



O heleninu od Srećka Bošnjakovića do Lavoslava Ružičke i najnovijih saznanja - ogledni primjer razvoja organske kemije u XX. stoljeću

Vitomir Šunjić

vsunjic@hazu.hr

HRVATSKA AKADEMIJA
ZNANOSTI I UMJETNOSTI



CROATIAN ACADEMY
OF SCIENCES AND ARTS

**HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI
RAZRED ZA MATEMATIČKE, FIZIČKE I KEMIJSKE ZNANOSTI
RAZRED ZA PRIRODNE ZNANOSTI**

organiziraju i pozivaju Vas na Znanstveni skup u povodu obilježavanja

**150. GODIŠNJICE ROĐENJA
PROF. DR. SC. SREĆKA BOŠNJAKOVIĆA**



u utorak, 24. studenoga 2015. s početkom u 10 sati

u velikoj sjedničkoj dvorani palače HAZU, Trg N. Š. Zrinskog 11 u Zagrebu

Srećko Bošnjaković (Mali Gradec, 20. svibnja 1865. – Zagreb, 9. listopada 1907.) na svojem je kratkom životnom putu uspio ostaviti dubok trag u hrvatskoj znanstvenoj, gospodarsko-poduzetničkoj i sportskoj sredini kraja 19. stoljeća. Odigrao je važnu ulogu u istraživanju i primjeni kemije na području vinarstva, mineralnih voda, liječništva i ljekarništva, forenzike i šumarstva. Iz tih područja objavio je više znanstvenih i stručnih radova u domaćim i inozemnim časopisima. Bio je utemeljitelj prvoga i jedinog privatnog „Javno kemičko-analitičkog zavoda“, koji je 1897. otkupila hrvatska Vlada i preimenovala ga u „Kraljevski zemaljski hrvatsko-slavonski kemičko-analitički zavod“, pa taj Zavod postaje središnja znanstvena institucija za promicanje hrvatske poljoprivrede i šumarstva. Od 1898. Bošnjaković je profesor na Šumarskoj akademiji, kasnije Šumarskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Usto, razvio je časnu i korisnu društvenu djelatnost. Bio je sudbeni kemik Kraljevskih sudbenih stolova, tajnik stalnog Zemaljskog povjerenstva za istraživanje vina i gradski zastupnik. Istaknuo se i na području hrvatskog sporta kao pionir biciklizma i skijanja. Otac je poznatog međunarodnodjelatnog termodinamičara Frana Bošnjakovića, dopisnog člana Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti (1940., 1992.).

Srećko Bošnjaković

1865-1907

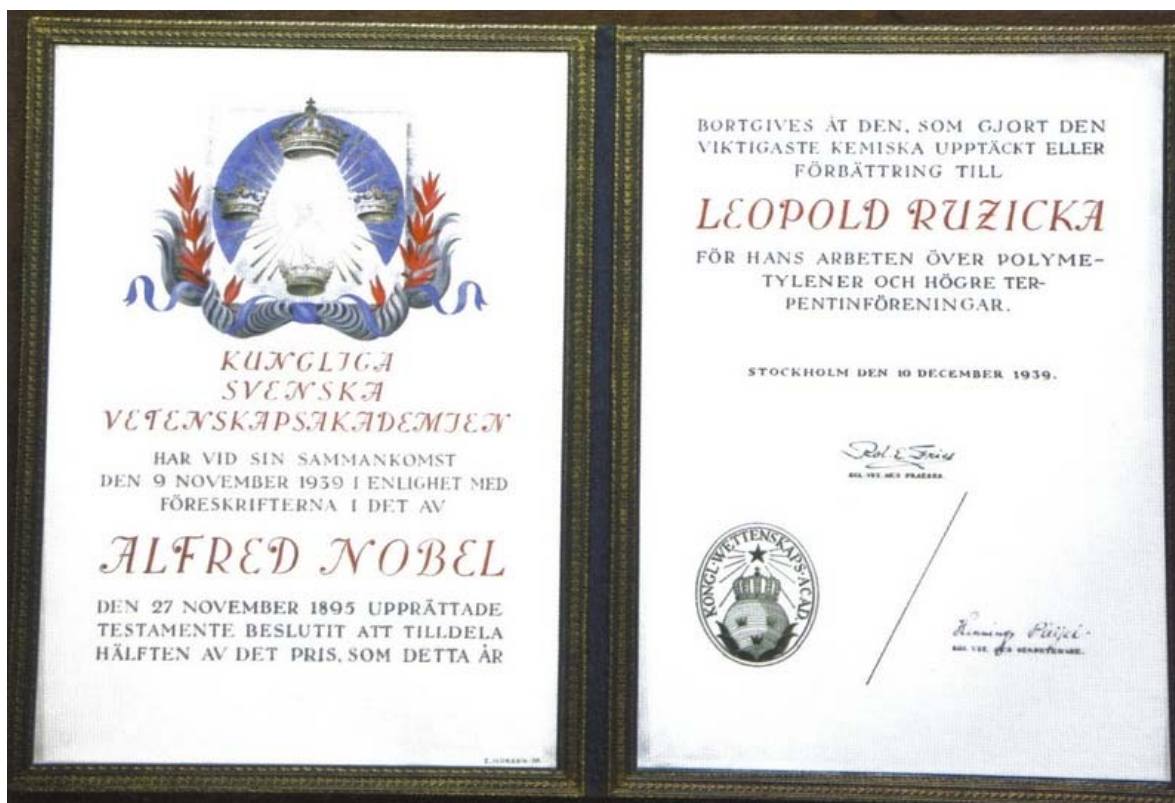
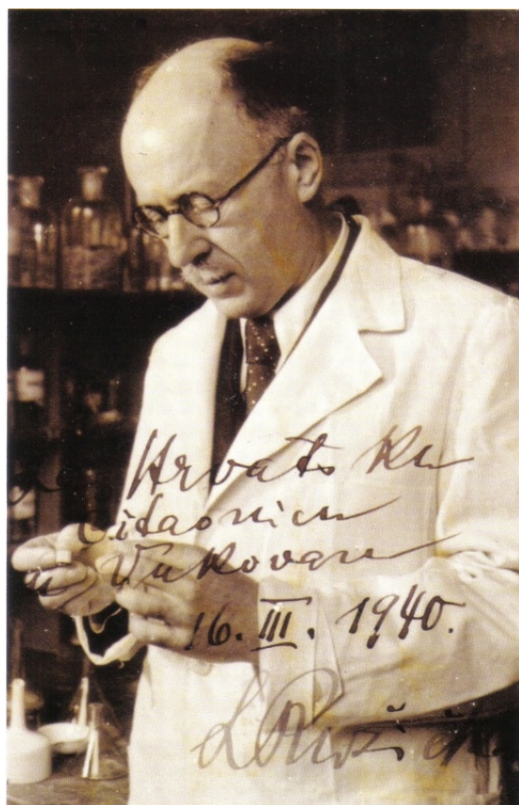
Prvi kemičar u Hrvatskoj koji je 1893 izradio disertaciju na području organske kemije pod nazivom “Gerhardtov helenin”



Lavoslav Ružička

1887-1976

Prvi dobitnik Nobelove nagrade za kemiju
iz Hrvatske, 1939 god.





Pogled na Ružičkinu memorijalnu sobu, Strossmayerov trg 14, Zagreb



Korijen i stabljika *Inula helenium* L.

(alant, aman, bijeli oman, devesil, lepuh, ivanjsko zelje, veliki korijen,....)

Ljekoviti dio biljke: glavni mesnati dio korijena, treba iskopali od dvogodišnjih do trogodišnjih biljaka u kasnoj jeseni.

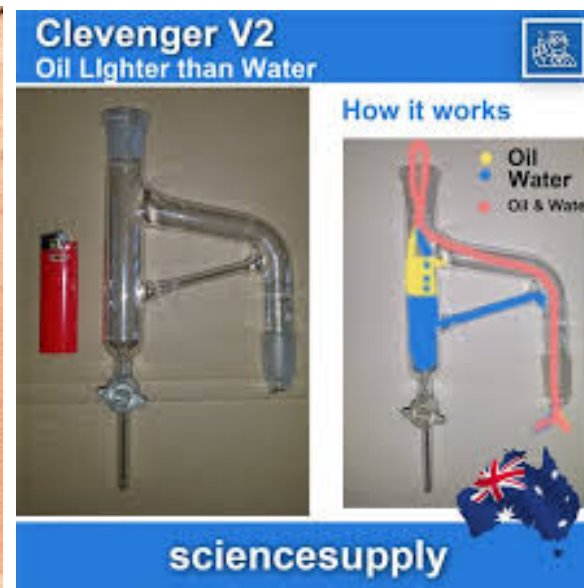
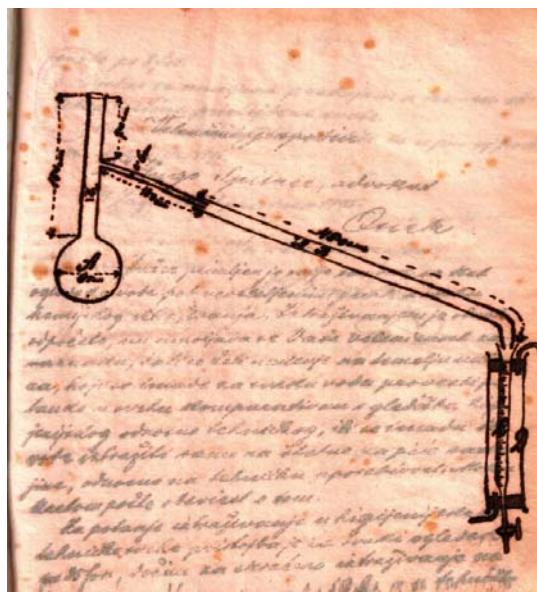
Ljekovite i djelotvorne tvari: od sadržaja ljekovitih tvari treba u prvom redu istaknuti inulin.

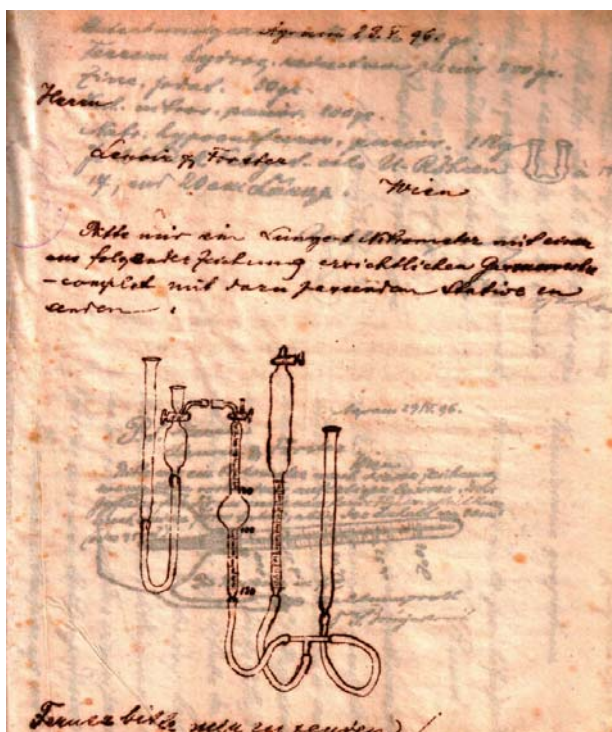
Osim inulina korijenje sadrži eterično ulje, alantolnu kiselinu, kamfor, manje količine smolastih tvari, zatim azulen, peklin i vosak.

Priprema sirova materijala.

Korijenje od *Inula Helenium* L. pokupovano djelomično po raznih ljekarah, a djelomično naručeno iz Beča sitno sasječeno većinom je pokazivalo na prosjeku već prostim okom vidljivi, bijeli, pahuljasto kristalinični povlak. To korijenje, svega 27 kg., digerovao sam

S. Bošnjaković, *Gerhardtov helenin*, *Rad JAZU*, 113 (1893) 140-152





Skica aparature za određivanje razvijenog plina, vjerojatno uz narudžbu za izradu

nidin je nadalje bez teka i mirisa, kristalizira dendritički“.

Buduće sam bio u posjedu tako male količine ove, od samoga dra. Janečka pripravljene tvari, da sam mogao tek jednu elementarnu analizu izvesti: ne će biti naravno ni empirička formula, na temelju te analize proračunana, posve pouzdana. Evo rezultata te analize:

0.0768 g tvari: 0.2030 g CO₂, 0.0568 g H₂O

| Nadjeno: | Računano za C ₁₅ H ₂₀ O ₃ : |
|----------|--|
| C 72.09 | 72.58 |
| G 8.22 | 8.06 |
| O 19.69 | 19.36 |

Po tom bi taj helenidin mogao biti oksialantolakton, postao oksidacijom alantolaktona na zraku.

S. Bošnjaković koristi nazive alantolakton i oksialantolakton, ali strukturne formule u to vrijeme nisu bile poznate!

1) Zur Bereitung von Leuchtgas lassen sie sich sehr gut anwenden, und geben sie dessen auch einige Procente weniger, so ist dasselbe doch von ausgezeichneter Leuchtkraft.

2) Es würden sich diese Steinkohlen, wenn man ihr Verbrennen absichtlich unvollkommen unterhalte, sehr gut für Russ-fabricanten eignen.

III.

Ueber das Helenin.

Von

C. GERHARDT.

(Im Auszuge aus d. Ann. de Chimie. October 1839.)

Das Helenin wird am leichtesten erhalten, wenn man die frische Alantwurzel (*Inula Helenium*) mit heissem Alkohol auszieht und darauf den überschüssigen Alkohol abdestillirt. Der Rückstand von der Destillation wird beim Erkalten milchicht und setzt reichliche Krystalle von schwach gefärbtem Helenin ab, die man durch Umkrystallisiren in Alkohol reinigt. Die getrocknete Wurzel anzuwenden, ist weniger vorthailhaft. Destillirt man die Wurzel mit Wasser, so erhält man in dem Destillate weisse wollige Flocken von sehr reinem Helenin, aber die Ausbeute ist nur gering.

Das Helenin krystallisirt in vierseitigen vollkommen weissen Krystallen, die einen sehr schwachen Geruch und Geschmack besitzen und leichter als Wasser sind. Es ist unlöslich in Wasser, aber sehr leicht löslich in Alkohol und Aether. Diese Auflösungen werden durch Wasser gefällt. Es schmilzt bei 72° C., siedet gegen 275 — 280° und verflüchtigt sich schon vor dem Sieden unter Verbreitung eines eigenthümlichen Geruches. Dabei erleidet es jedoch eine theilweise Zersetzung, so dass man die Dichtigkeit seines Dampfes nicht bestimmen kann.

Das bei gelinder Wärme geschmolzene Helenin erstarrt beim Erkalten zu einer krystallinischen Masse; unterhält man aber die Wärme einige Minuten lang, so zeigt die Masse nach

Elementarnej analizi podvrgnuta daje zaključiti na empir. formulu $C_{15}H_{20}O_2$, onu istu, što ju podaje i Gerhardt svomu heleninu tališta 72°C, Kallen svomu anhidridu alantove kiseline tališta 66°C, i Posth svomu alantolaktonu tališta 76°C, i što približno odgovara brojevima, dobivenim spaljenjem Janečkove tvari tališta 67.1°C.

Rezultati elementarne analize moje tvari, sušene u vakuumu nad H_2SO_4 do konstantne težine jesu sljedeći:

- I. 0.2068 g tvari: 0.5891 g CO_2 , 0.1633 g H_2O
- II. 0.2156 g tvari: 0.6149 g CO_2 , 0.1675 g H_2O
- III. 0.2279 g tvari: 0.6468 g CO_2 , 0.1757 g H_2O

Nadjeno:

| | I. | II. | III. | Računano za $C_{15}H_{20}O_2$: |
|---|-------|-------|-------|------------------------------------|
| C | 77.69 | 77.78 | 77.40 | 77.59 |
| H | 8.77 | 8.63 | 8.56 | 8.62 |
| O | 13.54 | 13.59 | 14.04 | 13.79 |

U disertaciji neovisnom pripravom
i analizom Bošnjaković potvrđuje
Gerhardtovu formulu za helenin $C_{15}H_{20}O_2$

C. Gerhardt,
Liebigs Ann. Chem. 1839, 47-63

Za sada objelodanjujem ovaj dio svoga rada sa nakanom, da i ostale frakcije proučim, čim mi vrijeme bude dopustilo. Ako ne uspijem, da frakcionovanom kristalizacijom iz preostalog mi materijala posve odstranim gore nabrojene slučenine i izoliram one, koje, kako se čini, u pretežnoj količini sačinjavaju sirovi helenin, pokušati ću frakcionovanim taloženjem odnosno kristalizacijom kojega derivata to postići, pri čem bih se i mogao nadati, da ću laglje do cilja doći.

S. Bošnjaković, *Gerhardtov helenin, Rad JAZU*, **113** (1893) 140-152
(zaključni stavak!)

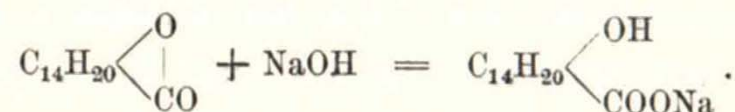


S. Bošnjaković sa suradnicima i studentima, u Janečkovom laboratoriju

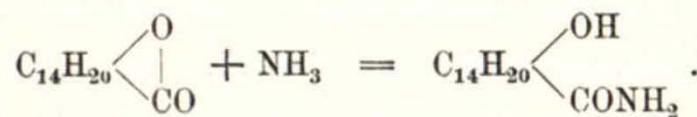
Posthova argumentacija za naziv alantolakton i prijedlog formule

schiedenes zum Ausdruck bringen. Wie bereits bemerkt, gab Kallen der aus dem Helenin Gerhardt's erhaltenen Säure den Namen Alantsäure; da nun durch nachfolgende Untersuchung erwiesen wird, dass diese Säure eine Oxysäure ist, welche sich sehr leicht in das ihr entsprechende Lacton umwandelt, so soll die Oxysäure den Namen Alantolsäure und ihr Lacton — das Helenin — die Bezeichnung Alantolacton erhalten

Lacton und Essigsäureanhydrid zurück. Durch Erwärmen mit Alkalien geht das Alantolacton in das Alkalisalz der Oxysäure über, gemäss der Gleichung:



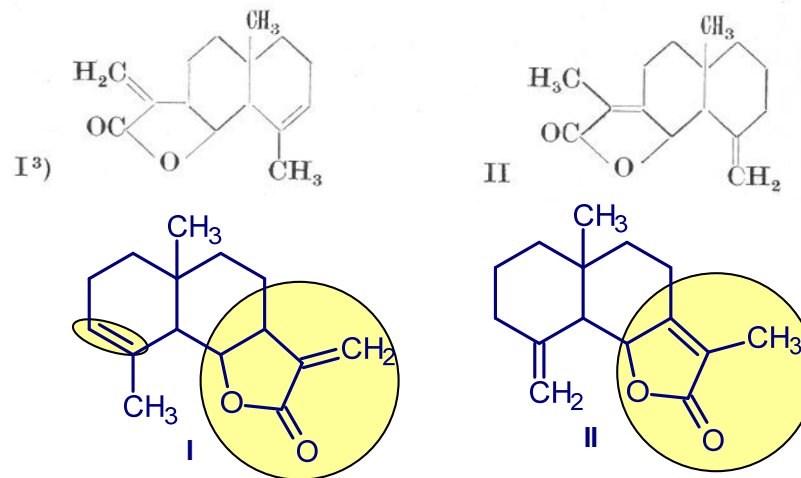
4) a. Durch Einwirkung von alkoholischem Ammoniak in der Kälte auf das Alantolacton erhält man das Amid der Oxysäure, nach der Formel



J. Brecht, W. Posth, *Liebigs Ann. Chem.* **285** (1895) 349-384

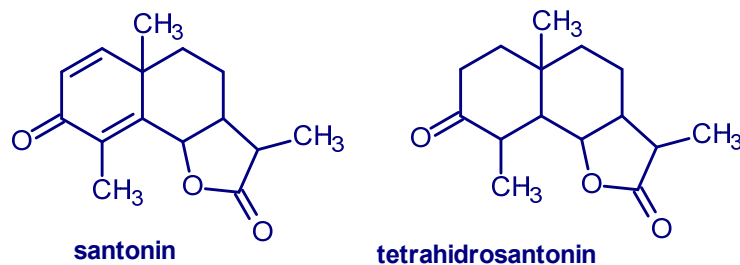
Ružičkin prikaz formula alantolaktona i izoalantolaktona, iste formule u skladu s IUPAC-ovim pravilima o orijentaciji

Auf Grund der bisher vorliegenden experimentellen Ergebnisse konnte man mit grosser Wahrscheinlichkeit für das Alantolacton Formel I und für das Iso-alantolacton Formel II ableiten²⁾:



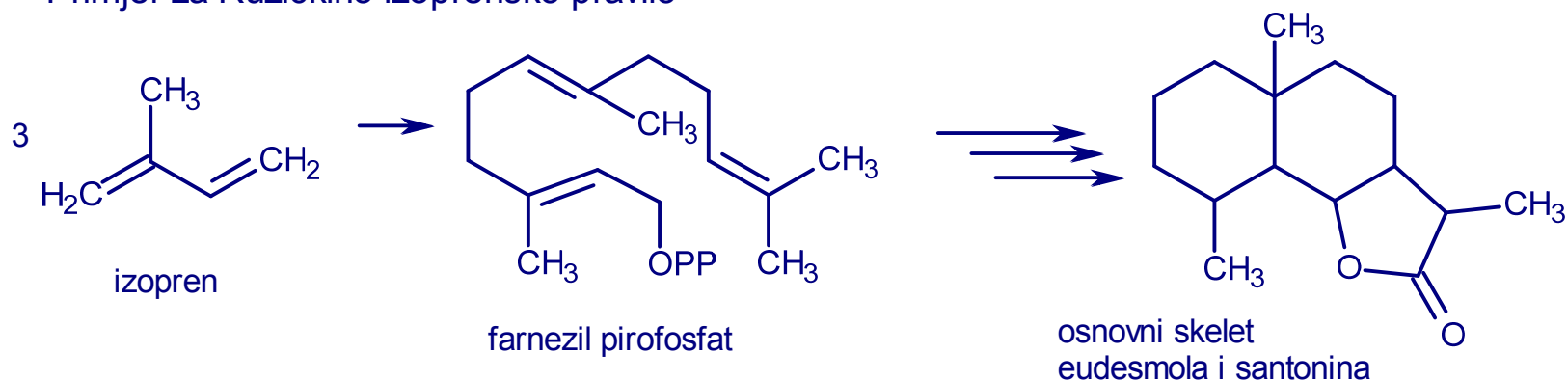
L. Ružička, M. M. Janot, *Helv. Chim Acta* **14** (1931) 645-650

Poznate strukture santonina (eudesmana)

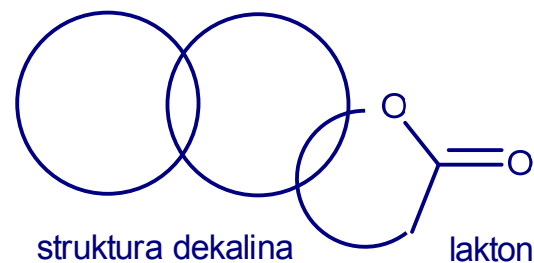


G. R. Clemo, R. D. Haworth, *J. Chem. Soc.* 1930, 2579-2582

Primjer za Ružičkino izoprensko pravilo



Osnovna saznanja o strukturi alantolaktona, dostupna na osnovu empirijske formule i Ružičkinog terpenskog pravila



elementi nezasićenosti,
ekvivalent dvostruke veze (EDV)

$$C_aH_b(O_c) \quad EDV = \frac{(2a + 2) - b}{2}$$

$$\text{Za } C_{15}H_{20}(O_2) \quad EDV = 6!$$

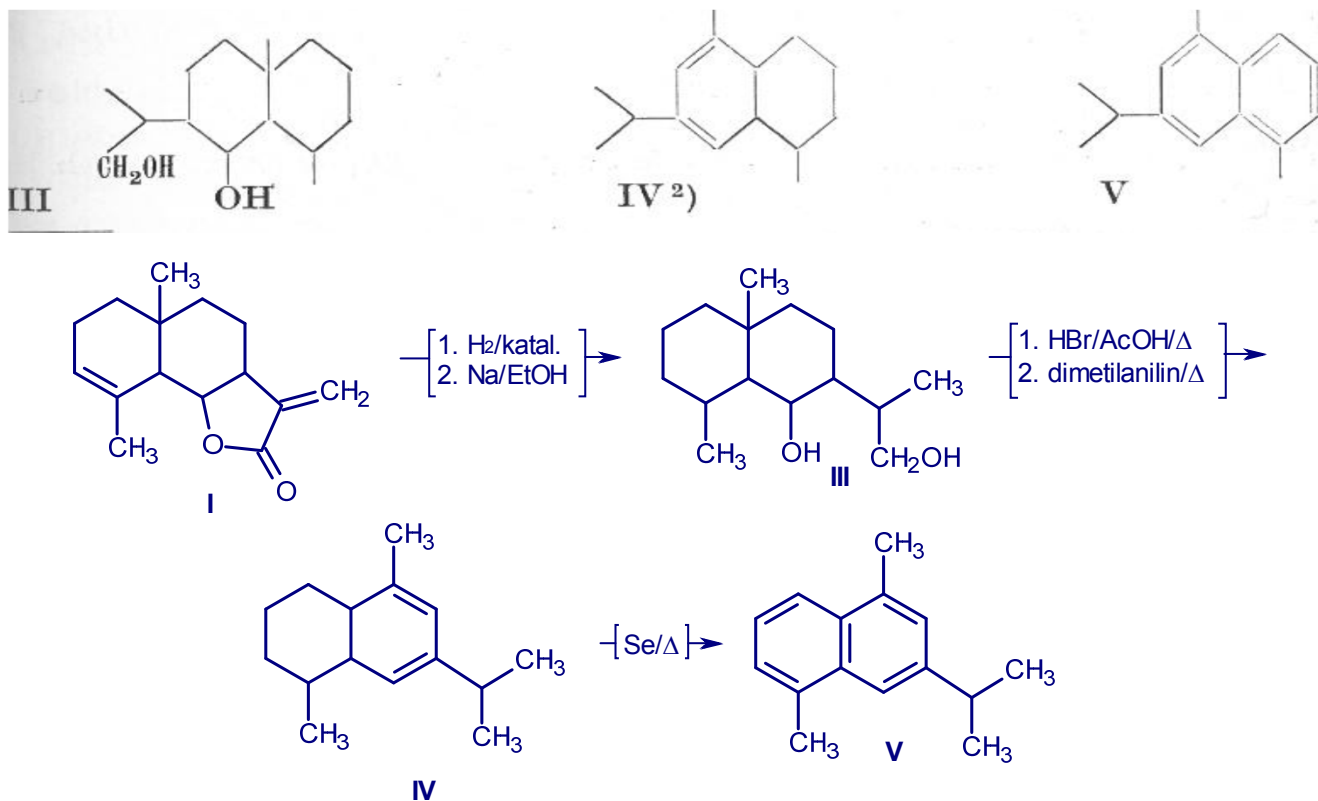
$$EDV = \Sigma \text{ dvostrukih veza} + \text{prsteni}$$

$$EDV; \text{ tri prstena} + C=O = 4$$

Do EDV = 6 treba odrediti položaj dvije dvostruke veze!

Zuerst krystallisierte das schwerlösliche Dihydro-iso-alantolacton aus, dann das Iso-alantolacton und schliesslich das Alantolacton, dessen Reinigung am meisten Schwierigkeiten machte. Es waren dazu etwa 300 Krystallisationen nötig. Die Präparate wurden bis zum

L. Ružička, P. Pieth, *Helv. Chim Acta* **14** (1931) 1090-1103

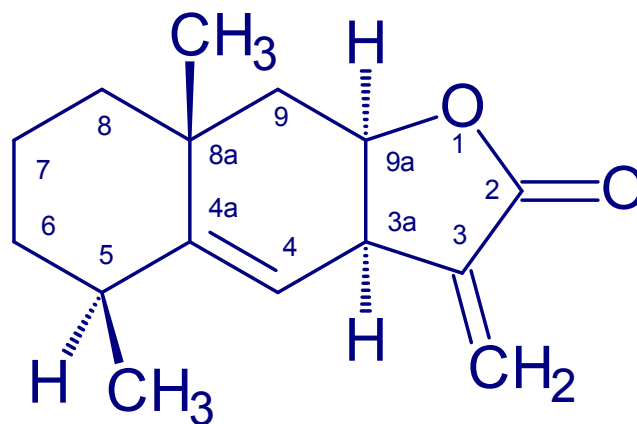


L. Ružička, P. Pieth, Th. Rechstein, E. Emann, *Helv. Chim Acta* **16** (1933) 268-275

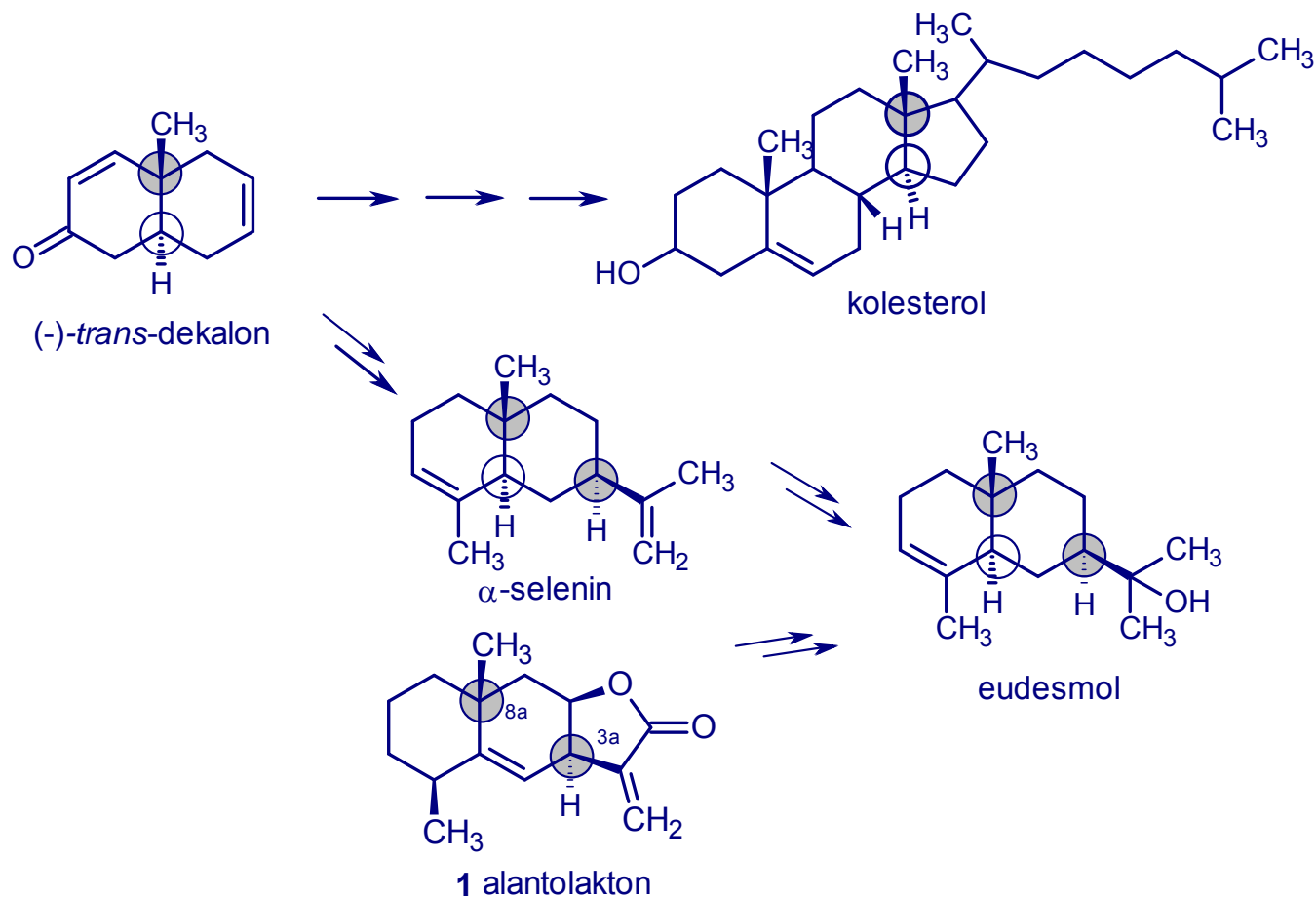
*Vrijedi spomenuti da je strukturu alantolaktona odredio L. Ružička sa suradnicima četrdeset godina kasnije: *Helv. Chim. Acta*, 14 (1931) 39, 1090; *ibid.* 16 (1933) 268. Potvrdili su formulu $C_{15}H_{20}O_2$ koju je odredio Bošnjaković, ali ga nisu citirali. Za njegov članak u *Radu JAZU*, 113 (1893) 140, nisu znali. Nije bio referiran u *Chem. Centralblattu*.

D. Grdenić, *Kem. u Ind.* **42** (1993) 171-186

Kako je određena danas prihvaćena struktura
i apsolutna konfiguracija helenina ili alantolaktona?!

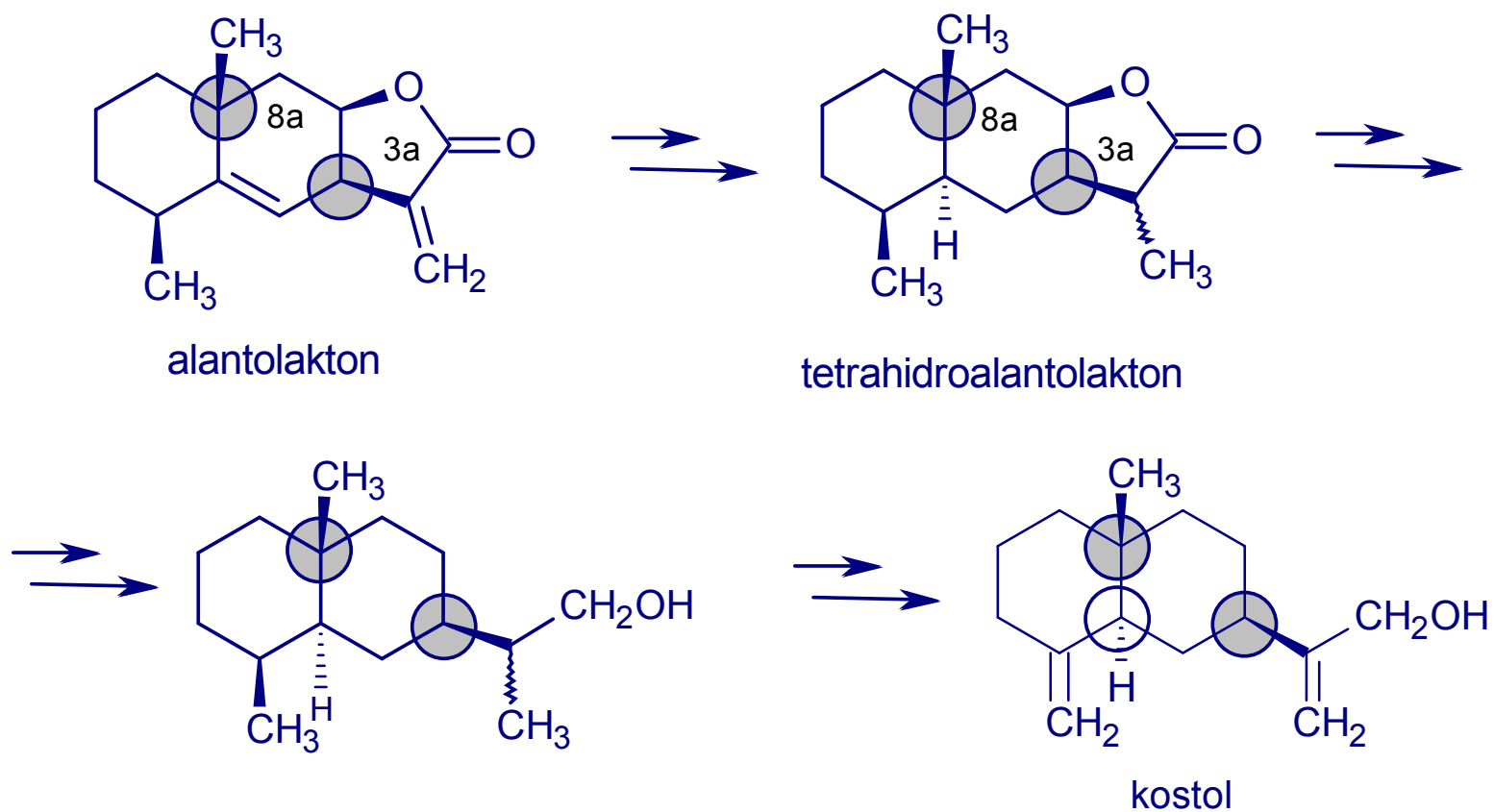


Određivanje apsolutne konfiguracije na C(8a) i C(3a) atomima (+)-alantolaktona ,
kemijska korelacija sa strukturom (-)- *trans*-dekalona



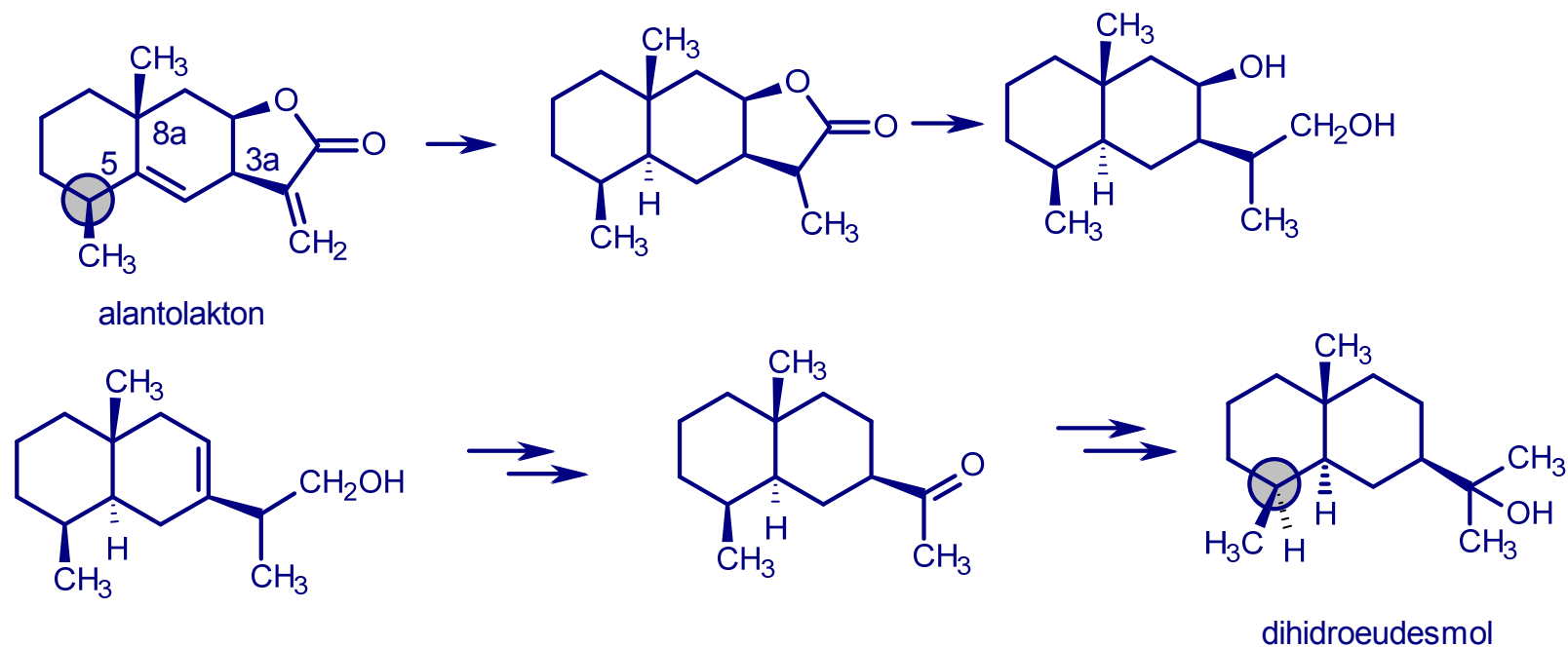
R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heussler, W. M. McLamore,
J. Am. Chem. Soc. **74** (1952) 4223-4251

Određivanje apsolutne konfiguracije na C(3a) i C(8a) atomima (+)-alantolaktona, kemijska korelacija sa strukturom kostola



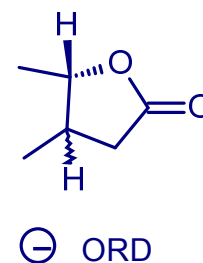
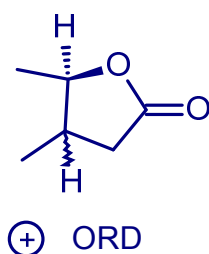
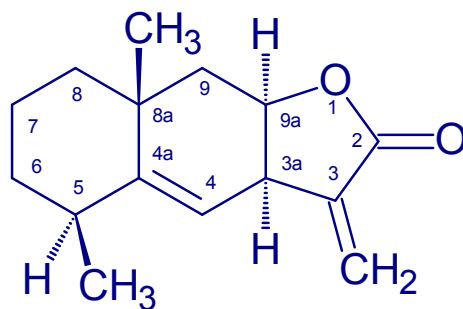
V. Benčeva, V. Sykora, V. Herout, F. Šorm, *Chem. And Ind.* **1958**, 363-364

Određivanje apsolutne konfiguracije na C(5) atomu (+)-alantolaktona korelacija sa strukturom dihidroeuodesmola

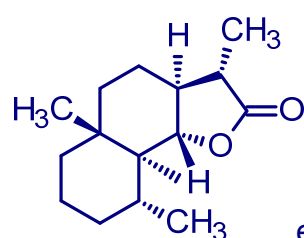


*K. Tsuda, K. Tanabe, I. Iwai, K. Funakoshi, J. Am. Chem. Soc. **79** (1967) 5721-5724*

Određivanje apsolutne konfiguracije na C(9a) atomu (+)-alantolaktona primjenom ORD, Hudsonovo pravilo

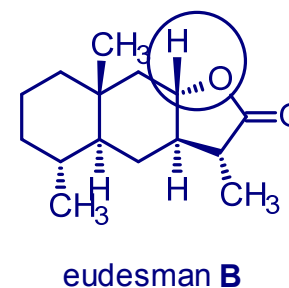
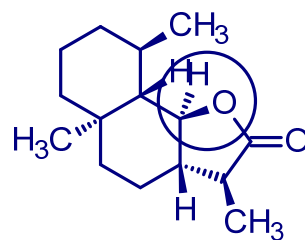


Seskviterpen laktoni



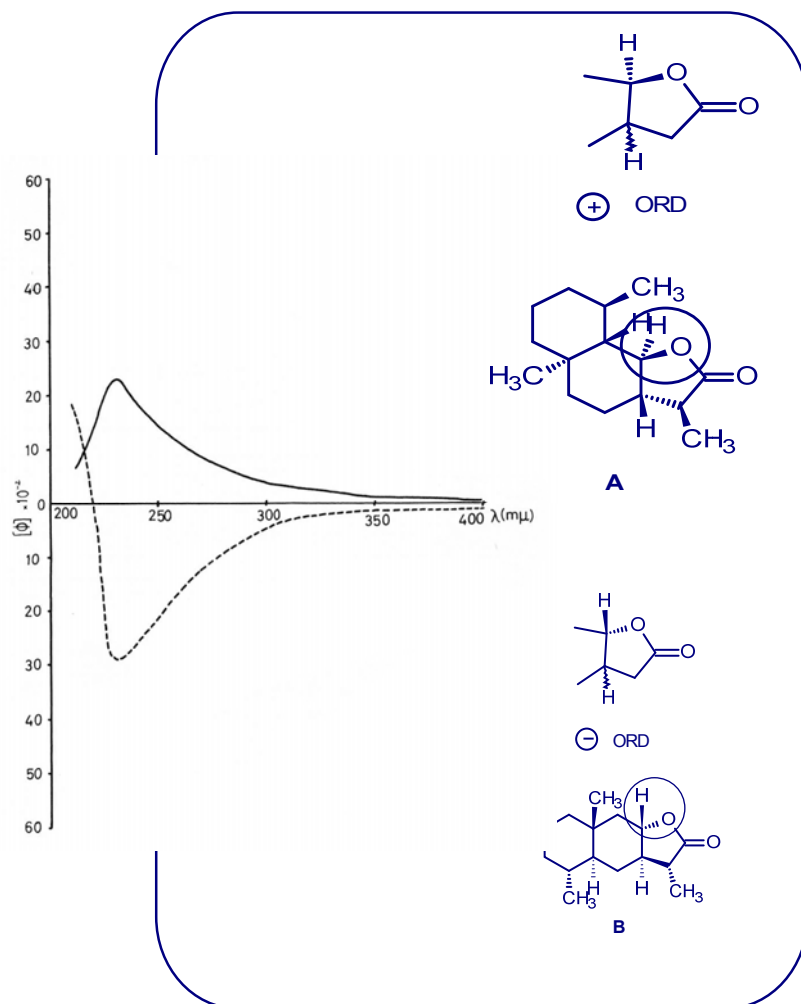
rotac.
180°

eudesman **A**



W. Klyne, P. M. Scopes, u "ORD and CD in Organic Chemistry",
G. Sneath, izd., Hyden & Sons, Ltd., 1967,193-207.

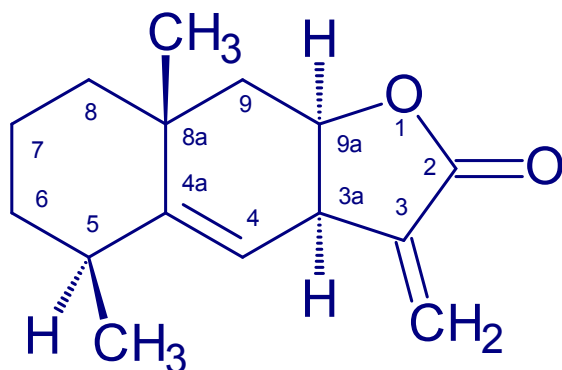
Tetrahydroalantolactone (X), although of general type (IX), shows a plain negative o.r.d. curve at low wavelength. This lactone and similar related compounds are now being investigated in collaboration with Professor W. Cocker (Trinity College, Dublin).



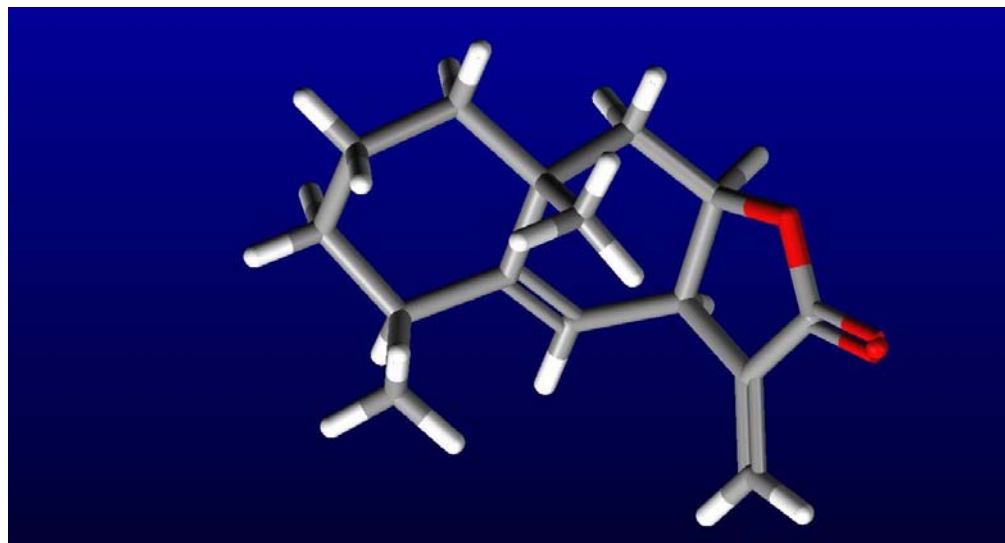
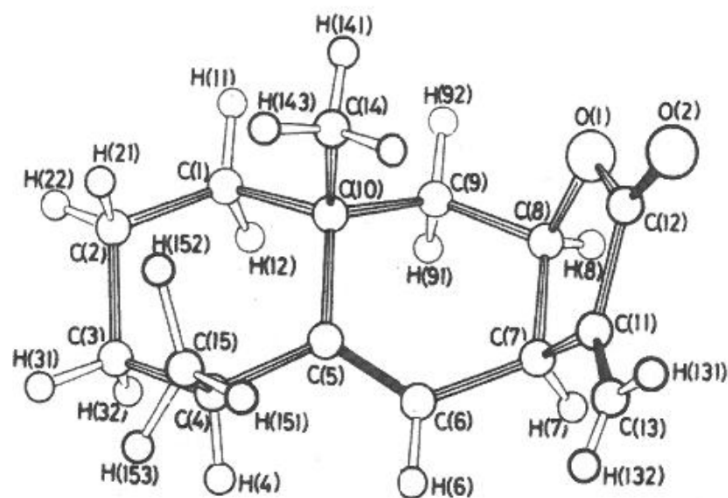
W. Klyne, P. M. Scopes, A. Williams,
J. Chem. Soc. **1965**, 7237-7242.

Tumačenje gore zapažanog, neočekivanog negativnog predznaka ORD za tetrahydroalantolakton čini se da nije objavljeno!

Projekcije i ORD krivulje; eudesmana A (——), *R*-konfiguracija eudesmana B (.....), *S*-konfiguracija



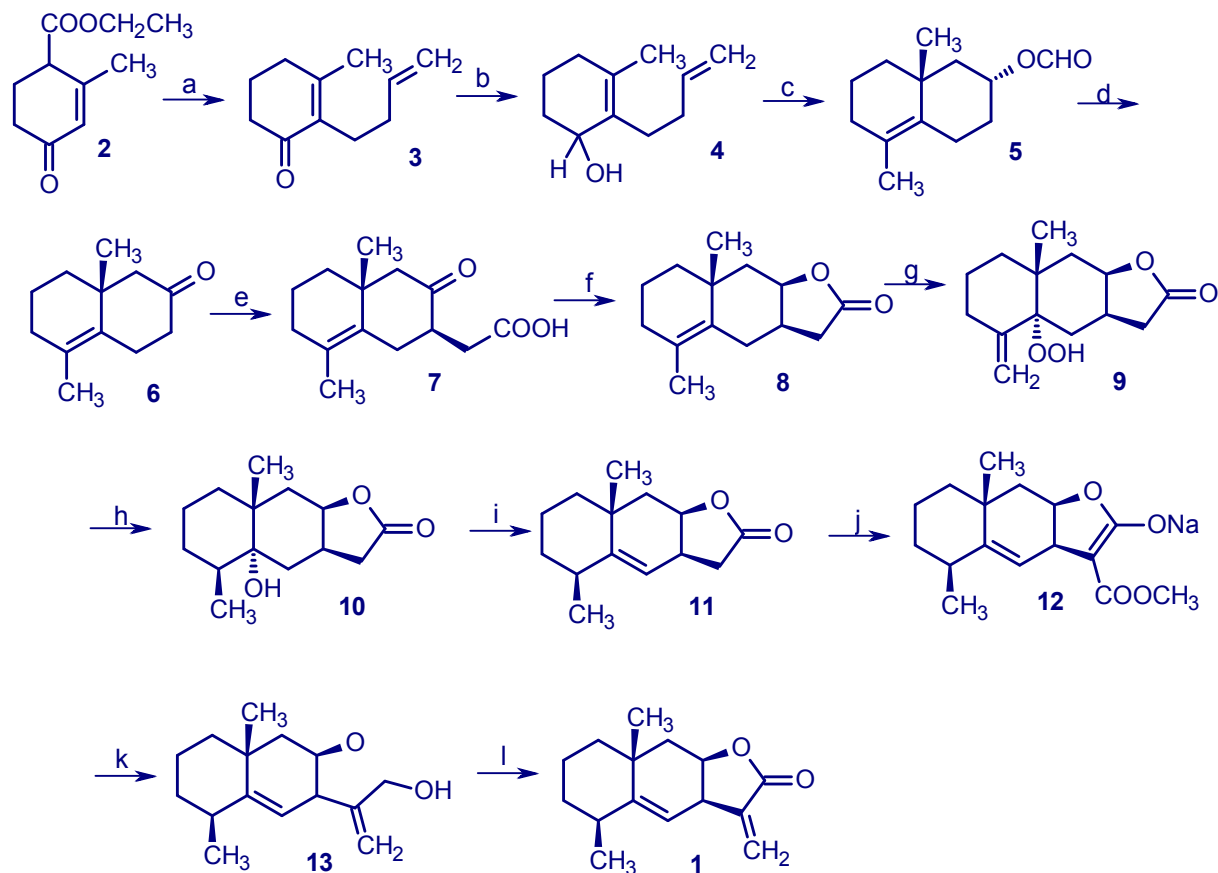
(+)-Alantolakton (helenin),
 (3a*R*,5*S*,8a*R*,9a*R*)-3a,5,6,7,8,8a,9,9a-oktahidro-5,8a-dimetil-
 -3-metilen-nafto[2,3-*b*]furan-2(3*H*)-on



H. W. Schmalle, *Acta Cryst.* 1986 C42, 705-708

Prva totalna sinteza (+)-alantolaktona

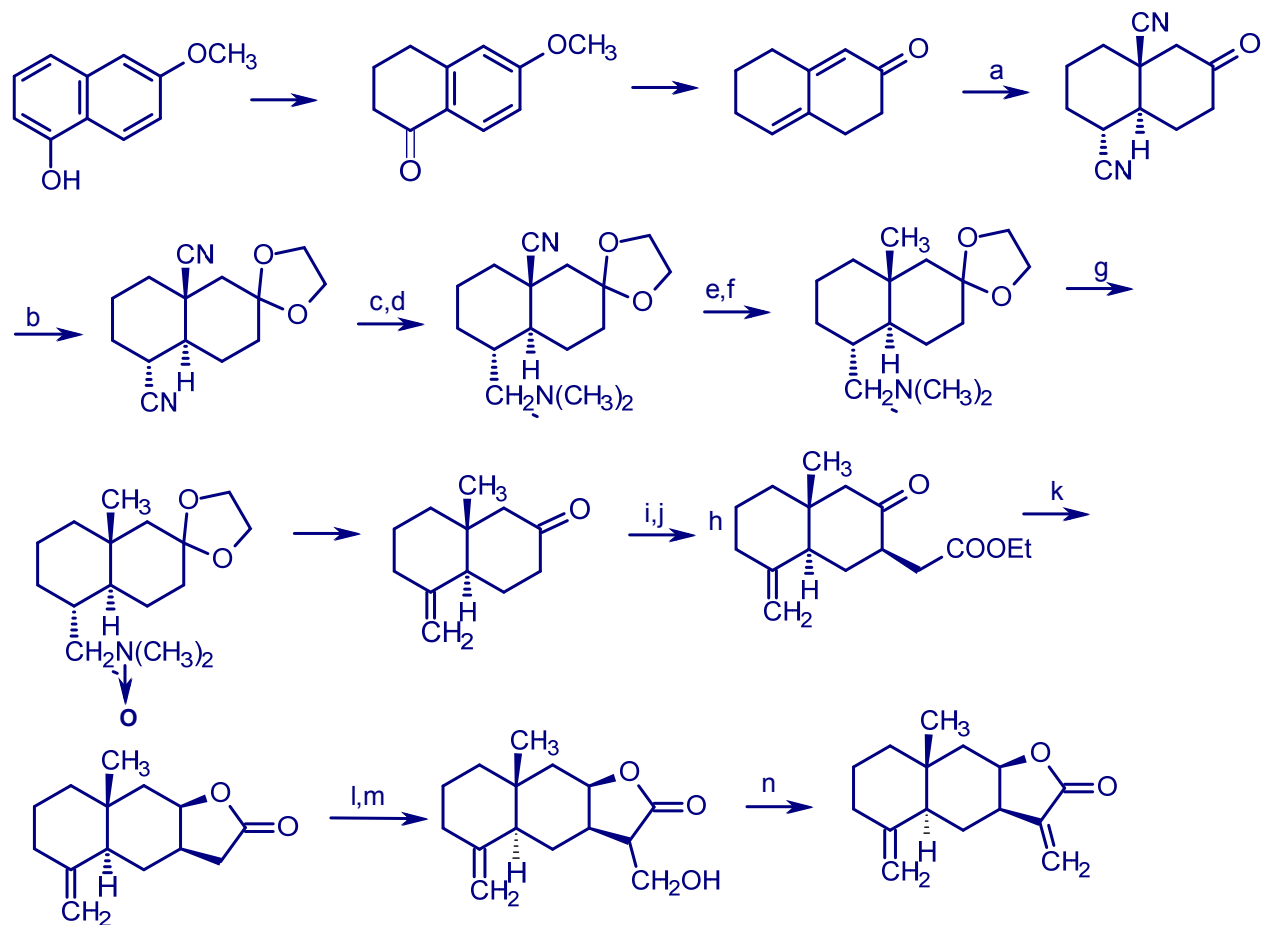
J. A. Marshall, N. Cohen, A. R. Hochstetler,
J. Am. Chem. Soc. **88** (1966) 3408-3417



Reakcijski uvjeti i reagensi; a. NaH/4-brombuten-1, zatim 15%KOH/EtOH/ Δ , b. MeLi/Et₂O, c. HCOOH/ Δ , d. H₂CrO₄/MeOH, e. pirolidin, BrCH₂COOEt/KOH, f. CH₂N₂/Et₂O, KBH₄/MeOH, g. h ν , O₂/Et₂O, h. Pd/C, H₂, i. SOCl₂/piridin, j. NaH/(C=O(MeO))₂, k. LiAlH₄/Et₂O, l. MnO₂/benzen

Prva totalna sinteza sinteza (+)-izoalantolaktona

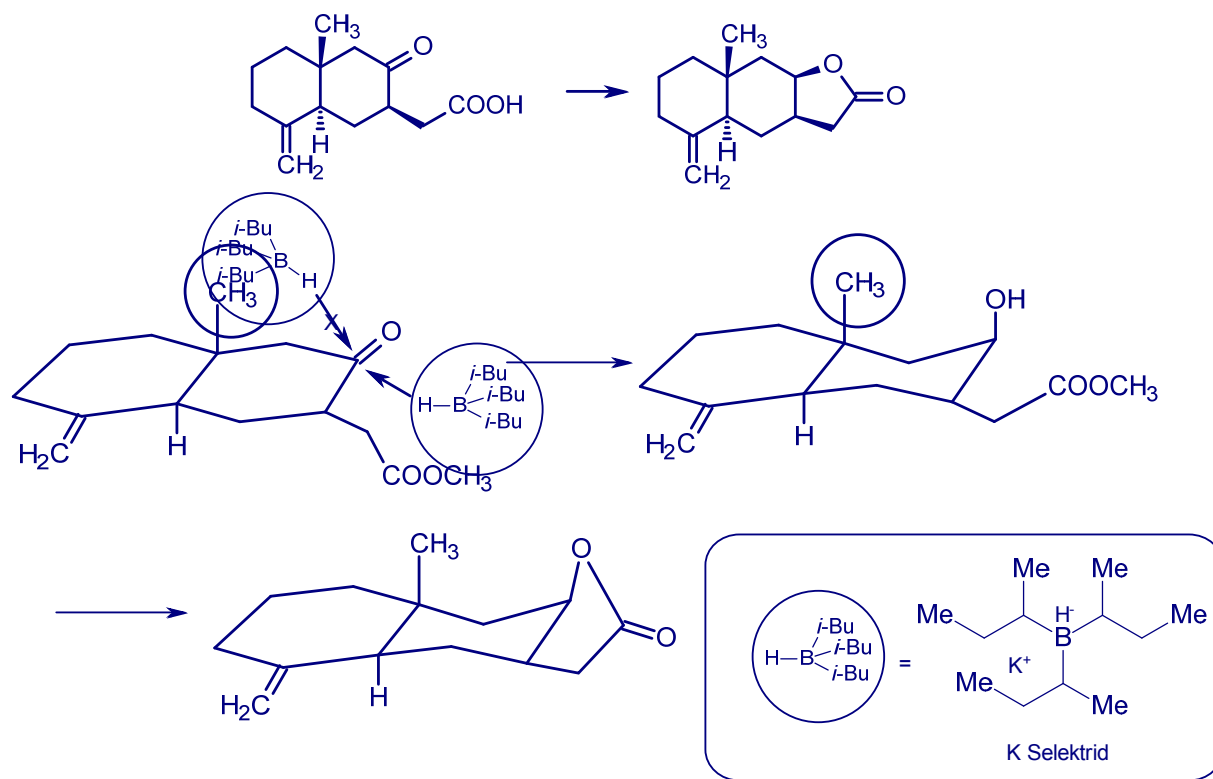
R. B. Miller, R. D. Nash, *Tetrahedron* **30** (1974) 2961-2965



Reakcijski uvjeti i reagensi; a. AlEt_3 , HCN , b. $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, H^+/Δ , c. Pd/H_2 , d. HCHO , NaBH_4 , e. $\text{Al}(\text{Bu})_2\text{H}$, f. 85% NH_2NH_2 , H_2O , KOH /glikol/ Δ , g. MCPBA/Δ , h. 80% AcOH/Δ , i. pirolidin/ Δ j. $\text{CH}_2\text{BrCOOEt}$, k. $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$, l. HCOOEt , NaH , m. $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$, n. TsCl /piridin/ Δ

Stereoselektivna redukcija ketona i ciklizacija u *cis* lakton

R. B. Miller, R. D. Nash, *Tetrahedron* **30** (1974) 2961-2965



Dijastereoselektivnost redukcije ketona

cis/trans

| | |
|----------------------|-------|
| uz NaBH ₄ | 52:48 |
| uz K-selektid | 98: 2 |

Biološko djelovanje alantolaktona i izoalantolaktona

Profil djelovanja

Pesticidno

Insekticidno

Antibakterijsko

Antifungalno

Tuberkulostatsko

Antiastmatsko

Antiproliferativno

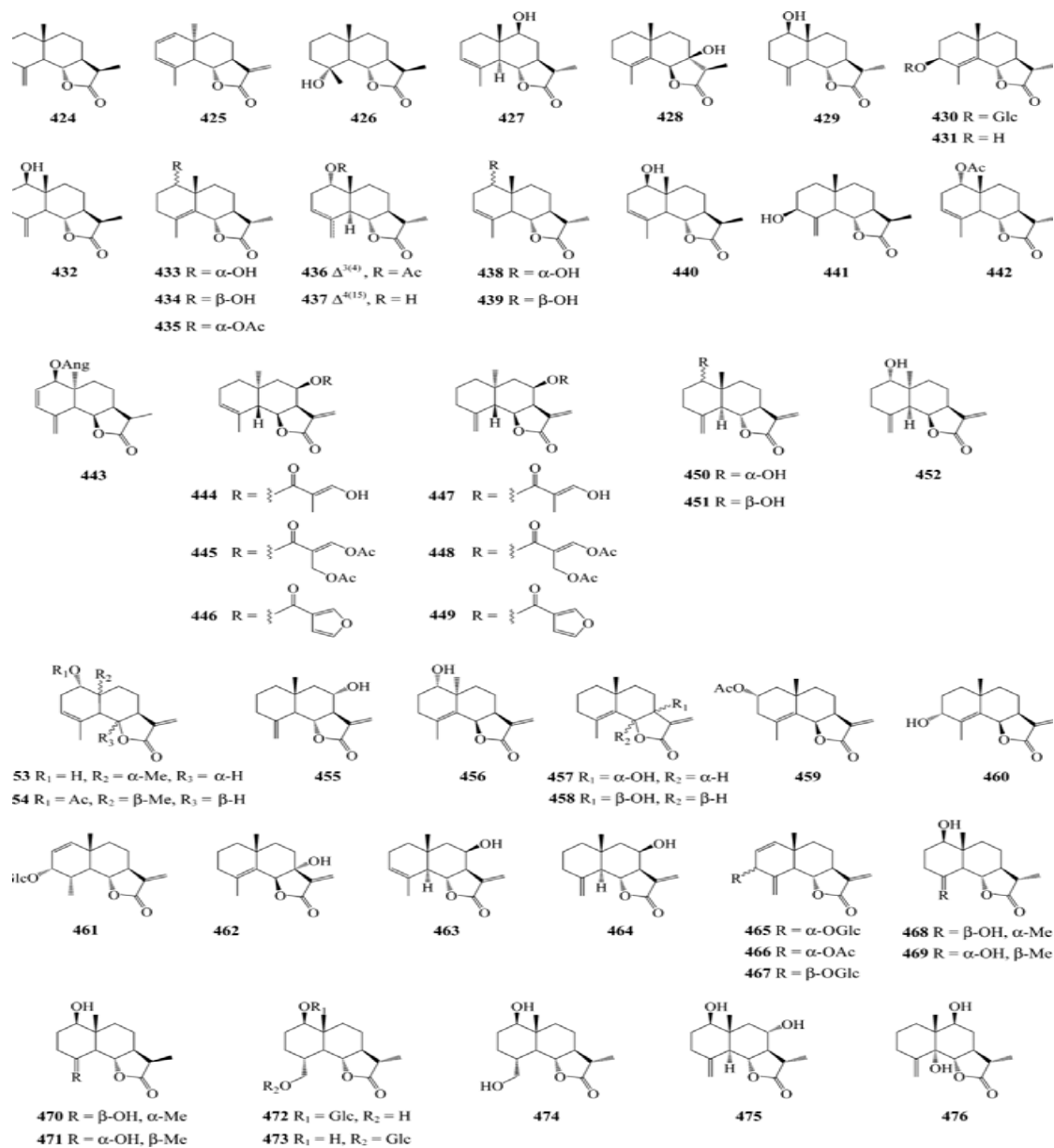
Antiinflamatorno

Citostatsko

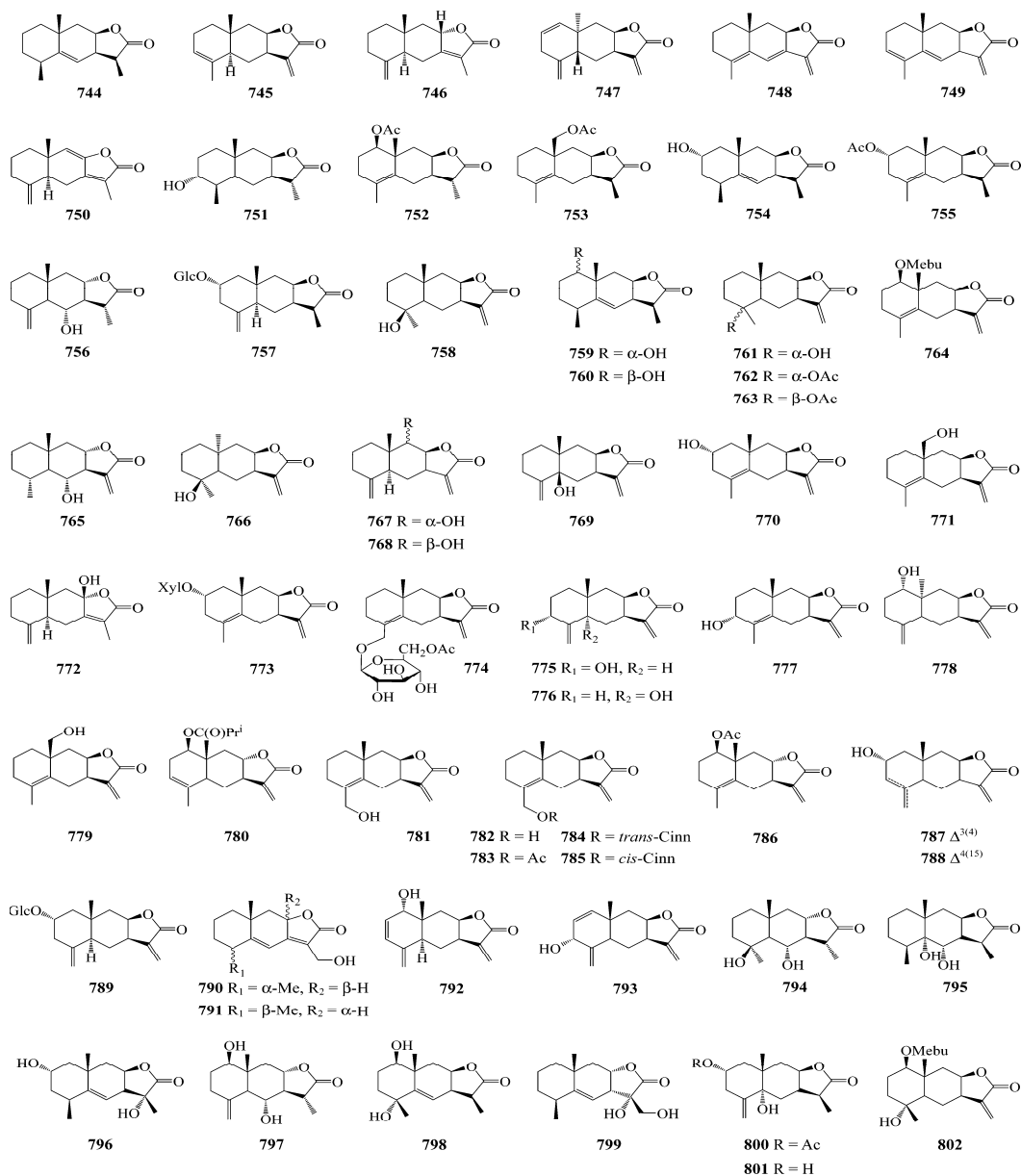
Mehanizam djelovanja

prijeći ishranu larva (feeding deterrent)

inhibira proliferaciju I κ B (IKK) kinaza
djeluje na MK-1, HeLa i B16F10 stanice
sprječava ekspresiju dušikove oksidaze i
ciklooksigenaze
inducira apoptozu,
djeluje kao alkilirajući agens



Eudesmanski seskviterpeni
s angularnom laktoskom
skupinom



Eudesmanski seskviterpeni s linearnom laktonskom skupinom

Cijene alantolaktona

Sigma-Aldrich, 81.10\$/5 mg, 323.50\$/50 mg

Molbase Co., 59\$/10 mg, 759\$/g, ali od nedavno nudi i racemat po cijeni od 1974 \$/kg.

Dobavljači alantolaktona

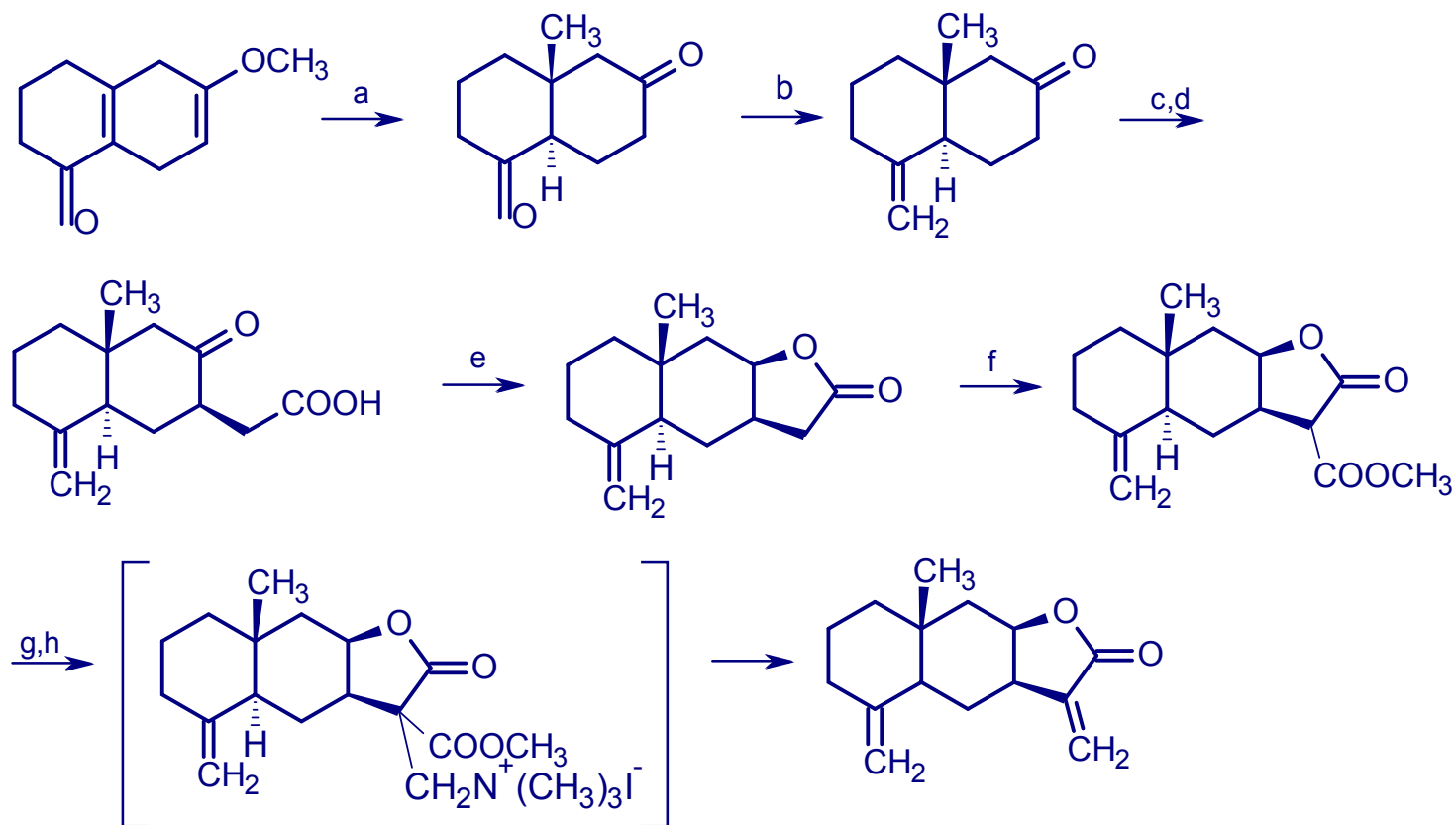
China Chemical, Chengdu Pufeide,
Exion Hong Kong, Tocrise Biotech Band

Tržišno podaci o alantolaktonu
(cijena studije 2500 US\$!)

Market Publishers, *Alantolactone (CAS 546-43-0) Market Research Report 2015*, 1. 01. 2016,
<https://marketpublishers.com/r/AC7B6ED70A0EN.html>

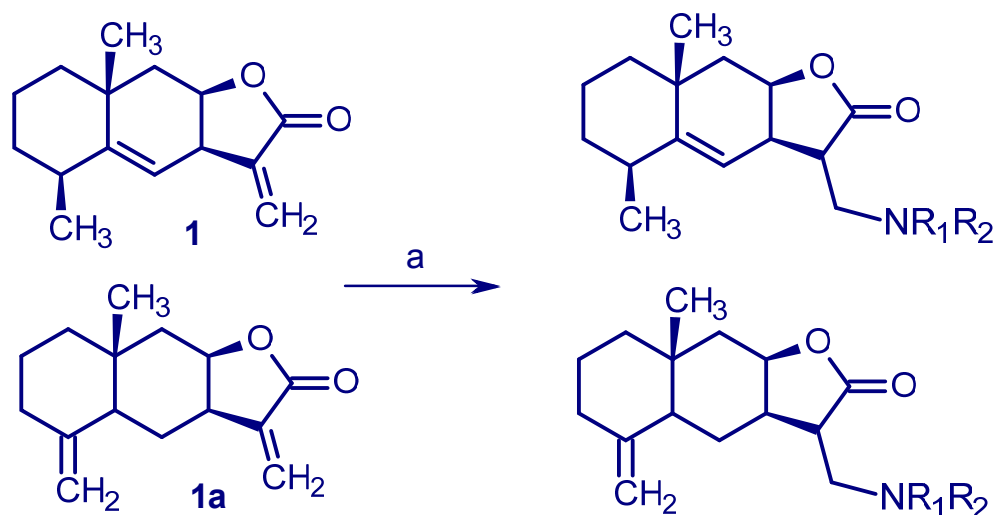
Hvala na pažnji

Druga totalna sinteza (±) izoalantolaktona



Reakcijski uvjeti i reagensi; a. $\text{Li}(\text{CH}_3)_2\text{Cu}$, Et_2O , b. $\text{Ph}_3\text{P}^+-\text{CH}_2^-$, DMSO, c. NaH, $\text{CO}(\text{OCH}_3)_2$, d. NaH, $\text{BrCH}_2\text{COOCH}_3$, THF, zatim $\text{Ba}(\text{OH})_2$, EtOH/Δ , e. CH_2N_2 , Et_2O , zatim K Selektid, THF, -78°C , f. NaH, $\text{CO}(\text{OCH}_3)_2$, g. CH_2O (37%), $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$, dioksan, h. MeI, DMF, 80°C .

Novi dialkilamino derivati sa citostatskim djelovanjem, Mannichove baze....



M. Khan, F. Yi, A. Rasul, T. Li, N. Wang, H. Gao,
Gao, T. Ma, *IUBMB Life*, **64** (2012) 783–794

.....potencijalni su intermedijari za nove strukture!

