

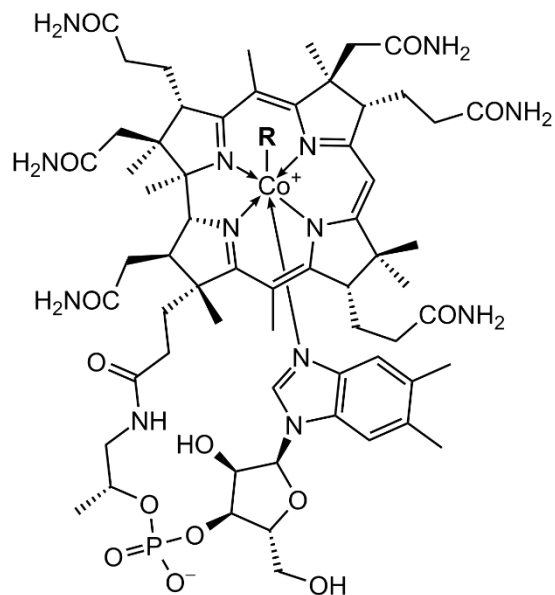
ΠΡΟΟΔΟΣ Α'

ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΟΡΓΑΝΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗ ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ

Ζώης Κωνσταντίνος-Παντελής, 1111201800025

ΒΙΤΑΜΙΝΗ B₁₂

Ταυτοποιώντας την πιο περίπλοκη βιταμίνη...



R = 5'-deoxyadenosyl, CH₃, OH, CN



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Πριν εξετάσουμε την Οδύσσεια προς την ανακάλυψη και εξακρίβωση της δομής της βιταμίνης B₁₂ (κοβαλαμίνη), ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει μια περιήγηση σε διάφορους σταθμούς στην ιστορία των βιταμινών.

Ξεκινάμε το ταξίδι!

Ανακαλύψεις βιταμινών : Στις 20 Μαΐου του 1747, ο James Lind, βρετανός ναυσιπλόος γιατρός ο οποίος υπηρετούσε στη φρεγάτα HMS Salisbury, εκτέλεσε ένα από τα πρώτα καταγεγραμμένα κλινικά πειράματα σχετικά με τη διατροφή. Εκείνη την περίοδο, η Μεγάλη Βρετανία ήταν μια από τις μεγαλύτερες δυνάμεις στον κόσμο, η κυριαρχία της οποίας οφείλετο στον παντοδύναμο στόλο της. Παρ' όλα αυτά, πολλοί από τους βρετανούς ναυτικούς υπέφεραν από την ασθένεια σκορβούτο. Το σκορβούτο



Figure 1 Ο James Lind παρέχει ιατρική βοήθεια

προκαλούσε πρήξιμο των χειλιών και απώλεια δοντιών,



Figure 2 Ο Vasco de Gama

συνταγές :

ένα τέταρτο μηλίτη, διαλυμένο θειικό οξύ, δύο κουταλιές ξύδι, μισή πίντα θαλασσινό νερό, κριθαρένιο νερό, μοσχοκάρυδο, σκόρδο, σιναπόσπορο, σμύρνα και ταρτάρ ή συνδυασμό από πορτοκάλια και λεμόνια.

Οι ναυτικοί της δεύτερης ομάδας εμφάνισαν σημαντική βελτίωση στην υγεία τους σε λιγότερο από μία εβδομάδα. Ο Lind και οι συνεργάτες του συνέχισαν να αποδίδουν την ίαση τους στην οξύτητα των κιτρικών φρούτων, έτσι μιας και το lime θεωρείτο πιο όξινο ο χυμός του αντικατέστησε τα πορτοκάλια και λεμόνια και εισήχθη στην διατροφή όλων των ναυτικών. Αυτή η ιστορία αποτελεί την πρώτη ανακάλυψη της σημαντικότητας της φύσης του ασκορβικού οξέος, που αναφέρεται και ευρέως ως βιταμίνη C, ενώ επίσης δείχνει και τις ρίζες της ονομασίας 'Limeys' των βρετανών ναυτικών.

Ελάχιστα ήταν γνωστά σχετικά με τους κρίσιμους παράγοντες που είναι απαραίτητα για την διατροφή μας, για την ομαλή λειτουργία του ανθρώπινου σώματος, μέχρις ότου ένας ολλανδός γιατρός, ο Christiaan Eijkman, μελέτησε την ασθένεια μπέρι-μπέρι στις ολλανδικές αποικίες πριν περίπου 150 χρόνια. Εκείνη την περίοδο, οι καταστροφικές φθορές της ασθένειας, αρχικά



Figure 3 Ο Christiaan Eijkman



αναφερθείσα πριν από 1500 χρόνια πριν στην αρχαία Κίνα, οδήγησαν την ολλανδική κυβέρνηση να ορίσει ειδική επιτροπή που θα μελετούσε την εν λόγω ασθένεια. Ο Eijkman παρατήρησε μια περίεργη αρρώστια μεταξύ των κοτών που προσβάλλονταν από ξαφνική παράλυση. Αρχικά τα κοτόπουλα περπατούσαν ασαθώς, αργότερα δεν μπορούσαν να κλωσήσουν και τελικά κατέληγαν ξαπλωμένα ανήμπορα να λειτουργήσουν φυσιολογικά. Ο ταλαντούχος επιστήμονας εντόπισε το φαινόμενο αυτό στην διατροφή των κοτών με αποφλοιωμένο ρύζι. Όταν οι κότες τρέφονταν ξανά με ολόκληρο ρύζι εμφάνιζαν ταχύτατη ανάρρωση. Ο Eijkman έμεινε άφωνος με την ομοιότητα των συμπτωμάτων και της παθολογίας της ασθένειας μεταξύ των κοτών και των ανθρώπων. Παρόλο που μπόρεσε να διαπιστώσει την διαλυτότητα του προστατευτικού συστατικού σε νερό και αιθανόλη, πίστευε πως αυτό ήταν απαραίτητο για την αντιμετώπιση ενός δηλητηρίου ή μικροβίου, παρά το ότι ήταν ένα απαραίτητο θρεπτικό συστατικό. Όπως και να 'χει, το έργο του ενέπνευσε πολλούς μελετητές, και η έννοια των βιταμινών δεν θα παρέμενε για πολύ ακόμη στην σφαίρα του μυστηρίου.

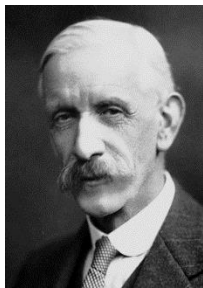


Figure 4 Ο sir Frederick Gowland Hopkins

Ένας ακόμη επιστήμονας που ασχολήθηκε σε αυτή τη πρώιμη αναζήτηση για την κατανόηση των θρεπτικών ήταν ο sir Frederick Gowland Hopkins στο πανεπιστήμιο του Κέιμπριτζ (ΜΒ). Ο Hopkins πειραματιζόταν με αρουραίους μέσω του προσεκτικού ελέγχου της διατροφής και παράλληλη προσεκτική μέτρηση του βάρους των, με σκοπό την ακριβή μέτρηση των αναπτυξιακών αναγκών τους και τον ρυθμό ανάπτυξης αυτών. Βρήκε ότι καθαρό λίπος, άμυλο και καζεΐνη, δεν ήταν αρκετά για να συντηρήσουν τα πειραματόζωα

του. Ήταν απαραίτητη όμως η προσθήκη 2-3 mL γάλατος. Το γάλα αποτελούσε μόλις το 1-2% του ενεργειακού περιεχομένου της διατροφής των ποντικών, παρόλ' αυτά οδηγούσε σε σημαντική ανάπτυξη. Περιέγραψε το γάλα ως να έχει έναν παράγοντα που προάγει την ανάπτυξη, και που περιέργως δεν υπήρχε σε κανένα από τα γνωστά συστατικά του γάλακτος. Έτσι είχε προσδιορίσει ένα απαραίτητο θρεπτικό συστατικό. Η έρευνα του οδήγησε στην κατανόηση ότι υπάρχουν διακοσμητικοί παράγοντες που δεν έχουν ενεργειακό περιεχόμενο αλλά είναι πλήρως απαραίτητοι για τη ζωή. Οι Eijkman και Hopkins κατέληξαν να πάρουν από κοινού το βραβείο Νόμπελ Ιατρικής το 1929. Το 1912, ο πολωνός βιοχημικός Casimir Funk πέτυχε να απομονώσει τον αναπτυξιακό παράγοντα από τον φλοιό του ρυζιού που είχε αναγνωριστεί 30 χρόνια πριν. Το ονομαζόμενο μόριο θειαμίνης περιείχε μια αμινομάδα οδηγώντας τον Funk να ονομάσει όλους τους ζωτικούς αναπτυξιακούς παράγοντες "βιταμίνες".

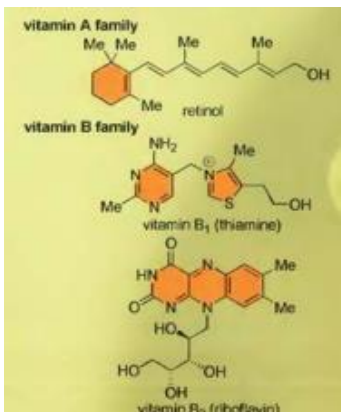


Figure 5 Κατάταξη βιταμινών

Αργότερα ανακαλύφθηκε ότι δεν έχουν όλες οι βιταμίνες τέτοια ομάδα, αλλά η ονομασία αυτή έμεινε. Σήμερα, προσθέτουμε και ένα γράμμα με ένα αριθμό (π.χ. B₁₂) για την κατάταξη αυτών των μορίων. Οι βιταμίνες είναι ουσίες (σχεδόν χωρίς

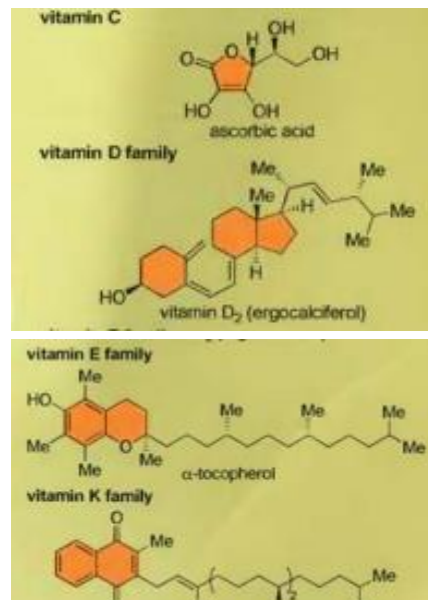


Figure 6 Κατάταξη βιταμινών

εξαίρεση) που το σώμα δεν μπορεί να συνθέσει και συνεπώς πρέπει να λαμβάνονται μέσω μιας ευρείας διατροφής πλούσιας σε ψάρια, καρπούς, φρούτα και λαχανικά. Οι βιταμίνες όχι μόνο βοηθούν την ανάπτυξη αλλά και διατηρούν την υγεία, την όραση και μειώνουν τον κίνδυνο σοβαρών παθήσεων. Οι βιταμίνες γενικά μπορούν να διαχωριστούν σε 2 κατηγορίες με βάση την διαλυτότητά τους. Οι λιπόφιλες βιταμίνες (A,D,E,K) μπορούν να αποθηκευτούν στο σώμα για αρκετό χρονικό διάστημα ενώ οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες (όλες οι B και η C) απομακρύνονται εύκολα από τα σώμα και απαιτείται να καταναλώνονται συχνά.



Figure 7 Ο Albert Szent-Gyorgyi

Στο 1^ο μισό του 20^{ου} αιώνα, οι βιταμίνες αποτέλεσαν έργο των γιατρών και των επιστημόνων γενικά. Η αποσαφήνιση τροφικών πηγών για διάφορες βιταμίνες αποτελούσε διαρκή επιδίωξη, τα ενεργά συστατικά απομονώνονταν και χαρακτηρίζονταν, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις γίνονταν σύνθεση αυτών στο εργαστήριο. Φυσικά, η ταχύτητα των διεργασιών αυτών κυμαίνετο εξαιρετικά πολύ ανάλογα με το μέγεθος και την χημική φύση της βιταμίνης. Η βιταμίνη C είναι ένα μικρό και σχετικά απλό μόριο. Παρόλ' αυτά, πέρασαν πάρα πολλά χρόνια για να ταυτοποιηθεί αυτή η ασύλληπτη, θερμικώς ευαίσθητη και

υδατοδιαλυτή βιταμίνη. Το 1921, ο Sylvester Zilva, εργαζόμενος στο Lister Institute London, έκανε χοντρική επεξεργασία ασκορβικού οξέος με συγκέντρωση χυμού λεμονιού. Την ίδια περίοδο, ο Albert Szent-Gyorgyi, ένας Ούγγρος επιστήμων που εργαζόμενος στο εργαστήριο του Horkins στο Κέμπριτζ, απομόνωσε την ένωση από επινεφριδιακό φλοιό βοοειδών. Μετά από αρκετές αντιπαραθέσεις αποφασίστηκε ότι και οι

δύο είχαν απομονώσει την ίδια ένωση. Αργότερα ο Szent-Gyorgyi επέστρεψε στην Ουγγαρία όπου και ανακάλυψε ότι οι πιπεριές που αναπτύσσονταν τοπικά, αποτελούσαν πηγή υψηλής



Figure 9 Ο Walter N. Haworth

περιεκτικότητας σε βιταμίνη C. Γρήγορα απομόνωσε μεγάλες ποσότητες καθαρών κρυστάλλων της και έκανε δώρο δείγματα σε επιστήμονες ανά τον κόσμο που ήταν περίεργοι στο να ανακαλύψουν τη δομή της βιταμίνης αυτής. Το παζλ ολοκληρώθηκε με την σύνθεση της ένωσης από τον Walter N. Haworth του πανεπιστημίου του Birmingham (UK) και του Tadeus Reichstein του Swiss federal institute

of technology (ETH) το 1933. Μια εμπορική σύνθεση από γλυκόζη ακολούθησε μετέπειτα κάνοντας την βιταμίνη C την πρώτη εμπορικά διαθέσιμη βιταμίνη λόγω της μαζικής παραγωγικής της. Το Νόμπελ Χημείας του 1937 απονεμήθηκε στον Haworth (μαζί με τον Paul Karrer) ενώ επίσης της φυσιολογίας στον Szent-Gyorgyi. Το επόμενο έτος, 1938, το Νόμπελ Χημείας απονεμήθηκε στον Richard Kuhn λόγω το



Figure 8 Κρύσταλλοι βιταμίνης B12



Figure 10 Ο Tadeus Reichstein



Figure 11 Οι Paul Karrer και Richard Kuhn

έργου στις βιταμίνες) αποδεικνύοντας την επικράτηση των βιταμινών εκείνη την εποχή.

Μια ακόμη επιτυχία στη σύνθεση των βιταμινών προέρχεται από τον Karl Folkers και συνεργατών του οι οποίοι εργάζονταν στην Merck (USA), που μπόρεσαν να αποσαφηνίσουν τη δομή καθώς και τη σύνθεση της βιταμίνης B₆ (πυριδοξίνη) το 1939. Η πρώτη απομόνωση της έγινε το 1931 από τον Ιάπωνα Sator Ohdake. Από ότι φαίνεται όμως δεν είχε ούτε τους πόρους ούτε και την εμπειρία για να γλιτώσει από την αφάνεια, μιας και δεν μπορούσε να δημοσιεύσει σε ένα διεθνές περιοδικό. Όπως η βιταμίνη C έτσι και η πυριδοξίνη παρόλο την απλή δομή της συνάντησε δυσκολίες μέχρι την εξακρίβωση της δομής της και της σύνθεσής της. Εκείνη την περίοδο η ίδια βιταμίνη κυκλοφορούσε με πολλά ονόματα μέχρις ότου ο Szent-Gyorgyi να συνοψίσει ότι όλες αυτές αποτελούσαν την ίδια ένωση. Μεταγενέστερη εργασία ξεκαθάρισε το πεδίο και επιβεβαιώθηκε ότι η χρήση της βιταμίνης B₆ δεν θεραπεύει την πελάγρα καθώς η πελάγρα-ποντικών δεν είναι η ίδια ασθένεια. Η ερευνητική εργασία στην Merck έδωσε τέλος στη σύγχυση που υπήρχε γύρω από την B₆. Η εταιρεία παρέθεσε την σύνθεσή της σε 9 μόλις στάδια μαζί με τη συναρμολόγηση του αρωματικού δακτυλίου.

Ανακάλυψη Βιταμίνης B₁₂: Παράλληλα με αυτή την χαώδη μελέτη γύρω από τις βιταμίνες γύρω στο 1920, η ιστορία της βιταμίνης με την πιο πολύπλοκη αρχιτεκτονική αυτής της οικογένειας μόλις ξεκινούσε να γράφεται. Η ιστορία αυτού του περίπλοκου μορίου (βιταμίνη B₁₂) η οποία βρίθεται ανεκδότητων, αποτελεί ίσως το πιο τρανό παράδειγμα της επιτυχημένης συνεργασίας χημικών!



Figure 12 Ο George Hoyt Whipple

Η ιστορία ξεκινάει το 1918 στην ιατρική σχολή του πανεπιστημίου της California (USA) όπου ο George Hoyt Whipple μελετούσε την αναιμία. Είχε ως σκοπό να προσδιορίσει ποια φαγητά μπορούσαν να επαναφέρουν τους φυσιολογικούς πληθυσμούς των ερυθροκυττάρων, αφότου αυτά αιμορραγούσαν. Βρήκε πως το συκώτι και τα βερίκοκα είχαν αυτή την ιδιότητα. Ακολουθώντας ταξιδεύουμε στην άλλη μεριά των ΗΠΑ στο Harvard, όπου το 1926, δύο γιατροί ο George Richards Minot και ο William P. Murphy πήραν τη σκυτάλη. Εμπνευσμένοι από το

έργο του Whipple ξεκίνησαν να θεραπεύουν ασθενείς με αναιμία (pernicious anaemia) ταΐζοντάς τους με συκώτι. Η συγκεκριμένη αναιμία ήταν μέχρι τότε θανάσιμη ασθένεια με πλήθος βαρέων συμπτωμάτων. Όμως οι ασθενείς που λάμβαναν συκώτι στην διατροφή τους εμφάνισαν σημαντική ανάκαμψη της υγείας τους. Αυτό οδήγησε σε μαζική αύξηση



Figure 12 Οι George Richards Minot και ο William P. Murphy

ενδιαφέροντος και προσπάθεια για ανίχνευση του παράγοντα μέσω εκχύλισης ήπατος. Η επιτυχία αυτή έφερε στους τρεις αυτούς επιστήμονες (Whipple, Minot και Murphy) το Νόμπελ φυσιολογίας του 1934.

Πριν το τέλος του Δεύτερου Παγκοσμίου Πολέμου, ο αντι-αναιμικός παράγοντας παρέμενε ασύλληπτος παρόλο που η φαρμακευτική εταιρεία Eli Lilly πωλούσε 'Liver extract 343' και δύο νορβηγόι επιστήμονες (Per Laland, Aage Klem) είχαν ετοιμάσει ένας υψηλής συγκέντρωσης,

πορτοκαλί εκχύλισμα συκωτιού. Παρόλ' αυτά με την έλευση νέων αναλυτικών τεχνικών (π.χ. χρωματογραφία) η κατάσταση βελτιώθηκε, ώσπου στις 11 Δεκεμβρίου 1947, ο Ed Rickes, ένας επιστήμονας στη Merck, έγινε ο πρώτος άνθρωπος που μπόρεσε να απομονώσει κόκκινους κρυστάλλους καθαρής βιταμίνης B₁₂.

Το γεγονός αυτό ακολουθήθηκε από μια παρόμοια επιτυχία μιας άλλης ομάδας στην βρετανική Glaxo. Οι δύο αυτές εταιρίες καθώς και πολλά ερευνητικά εργαστήρια στον κόσμο αφοσιώθηκαν στην ανακάλυψη της ακριβούς δομής της βιταμίνης. Συγκεκριμένα χαρακτηριστικά και μικρές πληροφορίες έγιναν γνωστά, κυρίως στο εργαστήριο του Lord Alexander R. Todd (Cambridge, UK) αλλά η πλήρης λύση ήταν άπιαστη. Η ομάδα αυτή προμήθευσε την Dorothy Crowfoot Hodgkin στην Οξφόρδη με ένα πολύτιμο κρυσταλλικό δείγμα ενός παραγώγου της B₁₂, και το 1956 μπόρεσε να ταυτοποιήσει τη δομή της μέσω κρυσταλλογραφίας ακτίνων-Χ. Ποτέ ξανά δεν είχε ταυτοποιηθεί μια τόσο σύνθετη δομή



Figure 14 Ο Lord Alexander R. Todd

μέσω κρυσταλλογραφίας και η ταλαντούχος Hodgkin, μπόρεσε και κέρδισε περαιτέρω φήμη (ήδη μέσω της συνεισφοράς της στην επίλυση της δομής της πενικιλίνης). Η μνημειώδης ανακάλυψη της πραγματικής δομής της βιταμίνης άνοιξε το δρόμο για ακόμη μεγαλύτερους θριάμβους από το εργαστήριο αυτής της σεμνής παρόλ' αυτά ευφυέστατης επιστήμονος. Βραβεύτηκε με το Νόμπελ Χημείας το 1964.

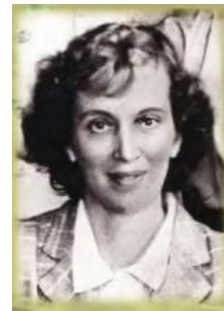


Figure 13 Η Dorothy Crowfoot Hodgkin

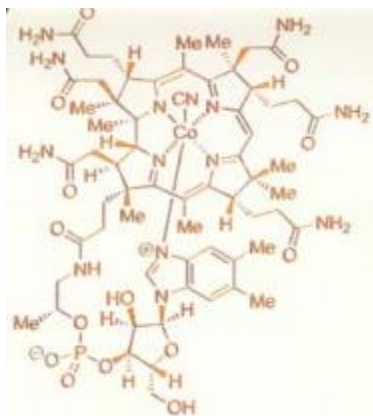


Figure 15 Η δομή της βιταμίνης B₁₂

Η βιταμίνη B₁₂ είναι ένα εντυπωσιακό μόριο όχι μόνο λόγω του μεγέθους και της λειτουργίας του, αλλά και επειδή είναι και εφοδιασμένο με μοναδικά εσωτερικά χημικά χαρακτηριστικά. Στην καρδιά του βρίσκεται ένα άτομο κοβαλτίου, ένας ανταλλάξιμος υποκαταστάτης (νιτρίλιο (CN), όταν απομονώνεται αλλά με αδενοσίνη όταν βρίσκεται στην βιολογικώς ενεργή μορφή), τυπικά φορτία καθώς και ένας πανέμορφος ετεροκυκλικός κορρινικός δακτύλιος (που θυμίζει τον δομικά παρόμοιο πορφυρινικό δακτύλιο της αίμης). Το να επιλέξει κάποιος την B₁₂ ως πεδίο έρευνας ήταν πραγματικά μια πρόκληση για έναν συνθετικό φυσικών προϊόντων χημικό.

Οι επιστήμονες όμως με μόνο τις δομικές πληροφορίες της Hodgkin δεν μπορούσαν να επιτεύξουν το στόχο τους. Ευτυχώς, το 1960, ένα σημαντικό βήμα έγινε από τον Wilhelm Friedrich και τον Konrad Bernhauer στο Technische Hochschule Stuttgart, Germany, οι οποίοι μετέτρεψαν το φυσικώς παραγόμενο κοβυρικό οξύ (ο κορρινικός πυρήνας της B₁₂) προς βιταμίνη B₁₂. Το πρόβλημα λοιπόν είχε απλοποιηθεί και έμενε μόνο η σύνθεση του κοβυρικού οξέος. Παρόλη τη βελτιωμένη κατάσταση, το οξύ αυτό εμφάνιζε μια πολυπλοκότητα χωρίς προηγούμενο για την εποχή. Οι χημικοί λοιπόν αναζητούσαν έναν σχεδιασμό για τη σύνθεση της δομικά περίπλοκης αυτής βιταμίνης.

Για τον Robert B. Woodward (ήδη ογκόλιθο της ολικής σύνθεσης) η λύση του προβλήματος ήταν επιτακτική. Είχε μόλις τελειοποιήσει την σύνθεση της, παρόμοιας, χλωροφύλλης και ο ενθουσιασμός του ήταν άφθονος προκειμένου να τεστάρει τις ικανότητές του. Ο Woodward είχε αναπτύξει στενή φιλία με τους μεγαλύτερους "πατέρες" της οργανικής, Leopold Ruzicka και Vladimir Prelog στο ETH της Ζυρίχης (Ομοσπονδιακό Ινστιτούτο Τεχνολογίας Ζυρίχης). Η φιλία αυτή οδήγησε σε αρκετές ομιλίες του Woodward στην Ζυρίχη, που δόμησαν τα θεμέλια για το Ερευνητικό Ινστιτούτο Woodward στην φαρμακευτική εταιρεία CIBA, Ελβετία.



Figure 16 Οι Robert B. Woodward και Albert Eschenmoser

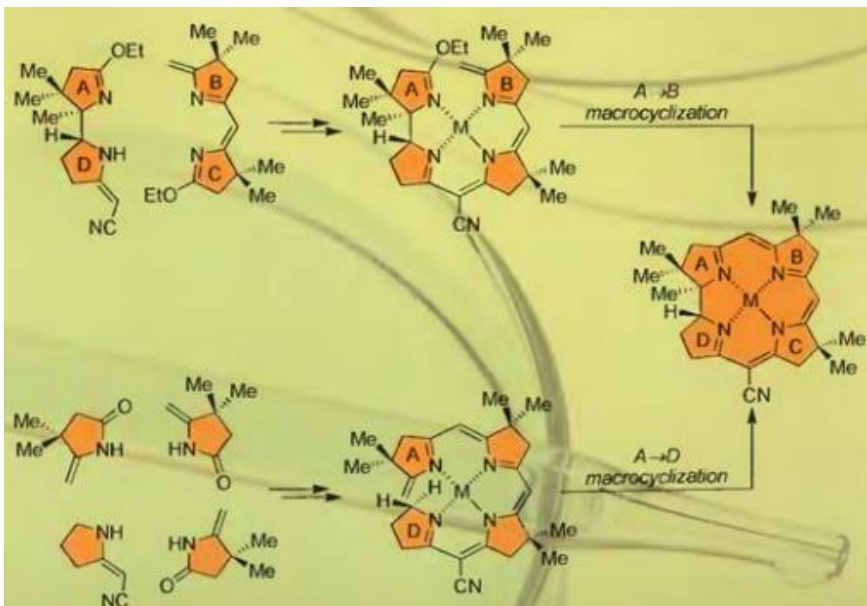
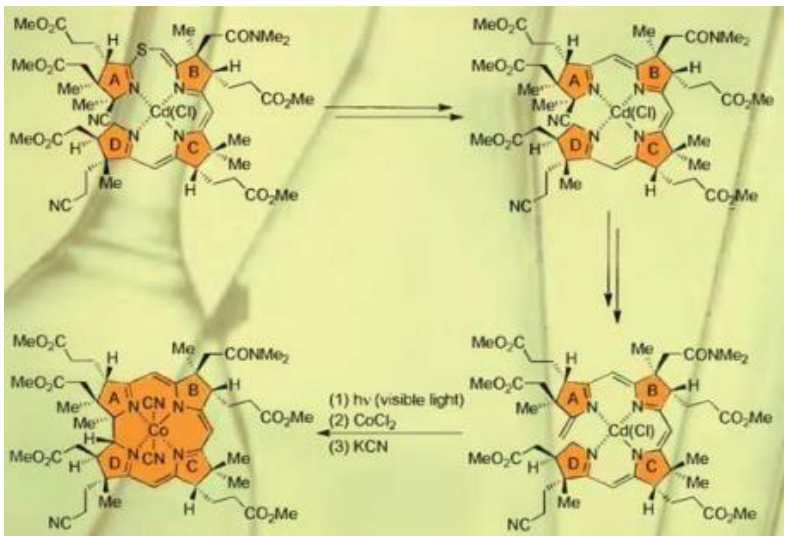


Figure 17 Οι δύο μέθοδοι μακροκυκλοποίησης

Επίσης η στενή του σχέση με το ETH έθεσε τα θεμέλια για την επόμενη απίστευτη συνεργασία του με τον νέο χημικό Albert Eschenmoser, ο καρπός της οποίας ήταν η από κοινού αναζήτηση της B₁₂ μέσω δύο ανεξάρτητων οδών που αναπτύχθηκαν ταυτόχρονα προκειμένου να ληφθεί ένα κοινό ενδιαμέσο, παρόμοιο

του κοβρικού οξέος. Ο Eschenmoser ξεκίνησε το κυνήγι της βιταμίνης το 1960. Προσέγγισε το πρόβλημα αρχικά εξετάζοντας μια βασική στρατηγική για την κατασκευή το κορρινικού υποκαταστάτη μέσω ενός μοντελικού συστήματος. Μέχρι το 1964 είχε δημοσιεύσει μια επιδέξια σύνθεση ενός μοντελικού κορρινικού συμπλόκου στο οποίο είχε χρησιμοποιήσει μια σειρά από ιμμεστερικές-εναμινικές συμπυκνώσεις για να ενώσει τα δύο μισά του μορίου. Όταν εφαρμόζετο, αυτή η αντίδραση σχημάτιζε το απαραίτητο μοτίβο γεφύρωσης που ένωνε τους διάφορους δακτυλίους σχηματίζοντας το κορρινικό πυρήνα.



Εικόνα 18 Η Α->D στρατηγική (Eschenmoser)

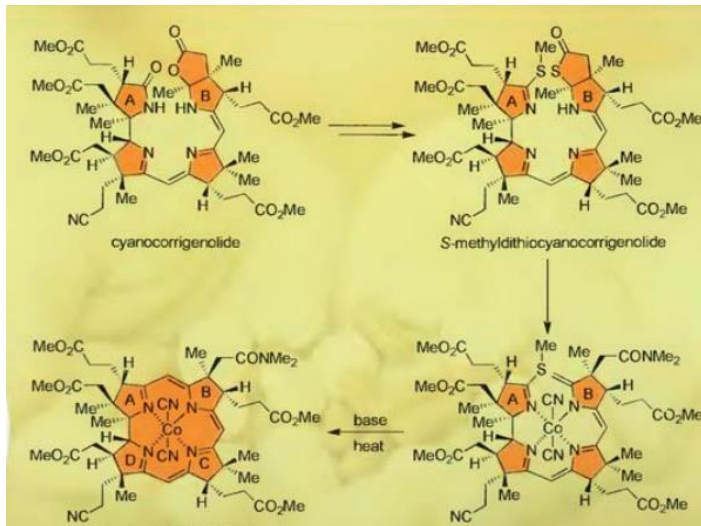
Η τελευταία μακροκυκλοποίηση αυτής της σειράς συνέβαινε όταν οι Α και Β δακτύλιοι ενώνονταν, και έγινε γνωστή ως Α->Β στρατηγική. Η δομή του συνθετικού κορρινικού συμπλόκου εξακριβώθηκε μέσω κρυσταλλογραφίας ακτίνων-Χ, που πραγματοποιήθηκε από τον Jack D. Dunitz, επίσης στο ΕΤΗ. Αυτή η πρώτη

κορρινική σύνθεση έγινε το

μοντέλο που ακολουθήθηκε στη μια εκ των δύο (τελικών) συνθέσεων του κοβουρικού οξέος. Εν τω μεταξύ, η ομάδα στο Harvard είχε ήδη κάνει σημαντικά βήματα για τη σύνθεση του πιο στερεοχημικά απαιτητικού τμήματος της βιταμίνης. Συγκεκριμένα το αριστερό μισό που περιείχε την ένωση των Α-Δ δακτυλίων. Στο ΕΤΗ, εκτός από την κορρινική σύνθεση, η ομάδα του Eschenmoser εξερευνούσε παράλληλα το πρόβλημα της σύνθεσης του δεξιού μέλους της βιταμίνης που περιείχε τους Β και C δακτυλίους. Διαπίστωσαν ότι οι ιμειστερικές-εναμινικές συμπυκνώσεις, που έδιναν μέχρι τότε πρόσφορα αποτελέσματα στα μοντελικά συστήματα, αδυνατούσαν να λειτουργήσουν στους πραγματικούς δακτυλίους (που έφεραν ογκώδεις υποκαταστάτες). Παρόλ' αυτά, η αποτυχία αυτή αποδείχτηκε χαρμόσυνο γεγονός, καθώς άνοιξε το δρόμο για ακόμη πιο συναρπαστική χημεία που εντέλει θα έκλεβε την παράσταση στην τελική σύνθεση. Η ομάδα στο ΕΤΗ δικαιολόγησε ότι η παραπάνω αδυναμία μπορούσε να παρακαμφθεί, αντικαθιστώντας την διαμοριακή συμπύκνωση με μια ενδομοριακή, όπου τα δύο αντιδρώντα κέντρα θα ήταν προσωρινώς ενωμένα με μια σουλφιδική γέφυρα. Αυτή η γέφυρα μπορεί εύκολα να απομακρυνθεί κατά το κρίσιμο στάδιο της συμπύκνωσης (sulfide contraction). Το πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου έγκειται στο γεγονός ότι μπόρεσαν να επιτύχουν τη συμπύκνωση μια ενδομοριακή αντίδραση, επιτρέποντας έτσι τον σχηματισμό του παρεμποδισμένου γεφυρωτικού δεσμού. Από αυτό το σημείο και μετά, η ιδέα για μια συνεργασία άρχισε να ωριμάζει και πραγματοποιήθηκε το 1965, μιας και αν μη τι άλλο οι δύο μέθοδοι ήταν τόσο συμπληρωματικές και επίσης ήταν επιθυμητό να αντιμετωπίζουν από κοινού τα προβλήματα που προέκυπταν. Το δώρο που είχαν και οι δύο για τη σύνθεση, οδήγησε σε τηλεφωνικές συνομιλίες καθώς και πολλά διατλαντικά ταξίδια δεμάτων για μια επταετή οδύσσεια που ακολουθούσε. Η όλη διεργασία αντανακλούσε την υπομονή των επιστημόνων, μάλιστα ο Eschenmoser την είχε παρομοιάσει ως συνεχόμενη επί χρόνια αναρρίχηση στο βουνό της σύνθεσης μέχρι να φτάσουν στην κορυφή, τη σύνθεση δηλαδή, του κοβουρικού οξέος. Η επιμονή τους βέβαια θα επέδιδε καρπούς καθώς η επιτυχία δεν ήταν μακριά.

Η πραγματοποίηση ενός ακόμη μεγάλου βήματος ήρθε το 1969, ξανά από την ομάδα του Eschenmoser στο ΕΤΗ.

Εμπνευσμένοι από τον νέο τρόπο σκέψης των συνθετικών, λόγω των πρωτοεμφανιζόμενων κανόνων Woodward-Hoffmann, ανέπτυξαν μια ιδιοφυή αντίδραση σύζευξης, επαγόμενη φωτοχημικά, που θα ένωσε τους δακτυλίους A-D. Η αντίδραση αυτή μπορούσε επιτυχώς να εφαρμοστεί και στο



Εικόνα 19 Η A->B στρατηγική (Woodward-Eschenmoser)

πραγματικό κοβυρικό οξύ,

δίνοντας την απεικόνιση που προκύπτει στη φύση και σε υψηλή εκλεκτικότητα. Η ομάδα στο Harvard συνέχιζε να ασχολείται με την A->B μακροκυκλοποίηση και τελικά θα έβγαине νικήτρια μαζί με την φωτοχημική A->D. Και οι δύο έδιναν το ίδιο πρόδρομο του κοβυρικού οξέος που ήταν ένα βήμα πριν τον απόλυτο θησαυρό, την βιταμίνη B₁₂. Η ομάδα του Woodward είχε κυριαρχήσει στην δόμηση του πιο σύνθετου μισού του μορίου (A-D) μέσω μίας δημιουργικής σύνθεσης. Χρησιμοποιώντας την σουλφιδική γεφύρωση τα τμήματα A-D και B-C μπορούσαν να συνδεθούν ολοκληρώνοντάς το παζλ.

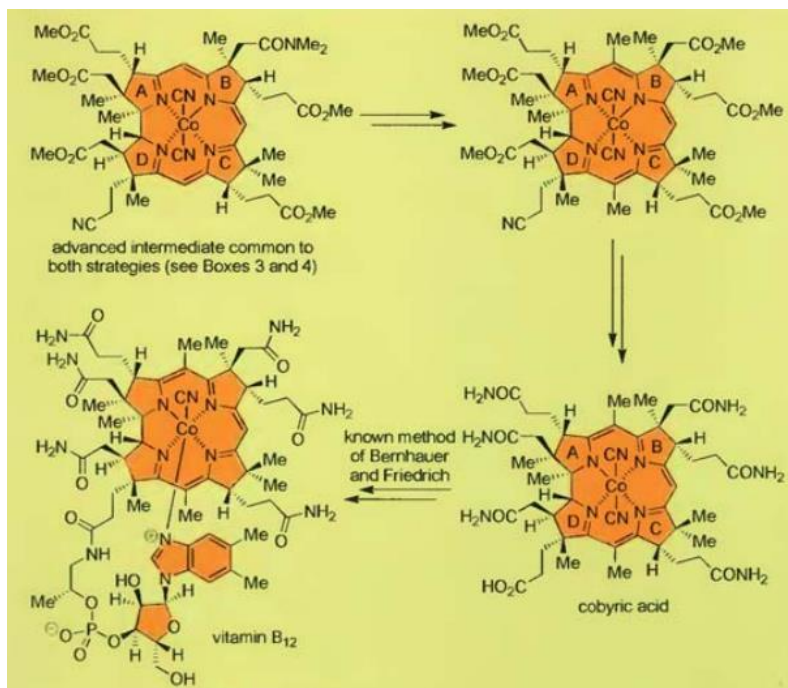


Figure 20 Τα τελικά συνθετικά θήματα της βιταμίνης B₁₂

Η τελική νίκη σφραγίστηκε το 1972, όταν η συνεργαζόμενες ομάδες Woodward-Eschenmoser ανακοίνωσαν στην επιστημονική κοινότητα την επιτυχή σύνθεση του κοβυρικού οξέος, που χρησιμοποιούσε τις πιο πρόσφορες συνθετικές οδούς των δύο ομάδων. Αργότερα στο Harvard δείγμα του κοβυρικού οξέος μετετράπη στην βιταμίνη B₁₂ μέσω των μετασχηματισμών των Bernhauer-Friedrich, και έτσι μικρή ποσότητα εξ' ολοκλήρου συντιθέμενης βιταμίνης είχε παραχθεί. Το

δείγμα φωτογραφήθηκε και προσκλήσεις εστάλησαν για ένα πάρτι B₁₂ στην Βοστώνη.

Το 1994, ο Ian Scott και ο Sir Alan R. Battersby και οι συνεργάτες τους στο Texas A&M (USA) και Cambridge University (UK) αντίστοιχα, πραγματοποίησαν τη σύνθεση του υδρογονοβυρινικού οξέος (το ανάλογο του κοβυρικού χωρίς μέταλλο) με μία τέλεια ενορχηστρωμένη, μιας φιάλης, ενζυματική σύνθεση, με ένζυμα γενετικώς τροποποιημένων βακτηρίων. Η σύνθεση αυτή έγινε δυνατή μόνο μετά την



Figure 21 Οι Ian Scott και sir Alan Battersby

εξακρίβωση του βιοσυνθετικού οδού της βιταμίνης.

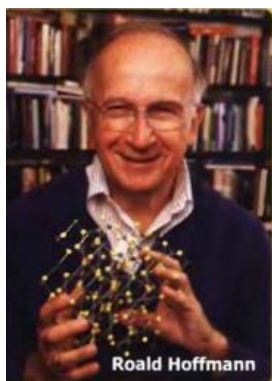


Figure 22 Ο Roald Hoffmann

Ο αγώνας για τη βιταμίνη B_{12} οδήγησε ακόμη στην εμφάνιση μια ιδιαίτερα σημαντικής θεωρίας, των κανόνων Woodward-Hoffmann. Η ιστορία για την εμφάνιση αυτής της θεωρίας περιβάλλεται από αμφισβητούμενους ισχυρισμούς και μη υπαρκτά γεγονότα σχετικά με την προέλευση ορισμένων καθοριστικών ιδεών. Η ιστορία ξεκινάει στα τέλη του 1950 και αρχές του 60' όταν αρκετές μελέτες έδειχναν συγκεκριμένα μοτίβα στις στερεοεκλεκτικότητες των περικυκλικών αντιδράσεων, για τις θερμικά και φωτοχημικά επαγόμενες. Οι χημικοί γοητευμένοι από τα φαινόμενα αυτά ξεκίνησαν να αναζητούν λογικές αιτίες για την περιγραφή των. Το 1961, οι Havinga και Schlatmann (Leiden) παρατήρησαν ένα φαινόμενο εναλλασσόμενης

στερεοειδικότητας για τις θερμικά και φωτοχημικά επαγόμενες κυκλοποιήσεις ενός τριενίου (σχετιζόμενο με την βιταμίνη D). Αυτό που προσδίδει σ' αυτή τη δημοσίευση να ξεχωρίζει είναι μια παράγραφος που αναφέρει μια συνομιλία μεταξύ συγγραφέων και του Luitzen Oosterhoff (Leiden), ενός εκπληκτικού θεωρητικού χημικού. Αναφέρεται λοιπόν πως ο Oosterhoff είχε προτείνει τη διαφορετική στερεοειδικότητα στην εγγενή συμμετρία των υψηλότερων κατελιγμένων π τροχιακών του συζυγούς συστήματος, το οποίο αποδείχθηκε σωστό. Ο Woodward αντιμετώπισε το πρόβλημα κατά τη διάρκεια του αγώνα με την B_{12} . Με την βοήθεια του νέου τότε στο Harvard, Roald Hoffmann, η ανάλυση ορόσημο του Woodward οδήγησε σε ένα σετ εμπειρικών κανόνων που προέβλεπαν το κάθε αποτέλεσμα. Το επίσημο αποτέλεσμα δημοσιεύθηκε σε μια σειρά άρθρων από τους δύο επιστήμονες του 1965. Στα χρόνια που ακολούθησαν, οι δύο αυτοί έλαβαν όλα τα εύσημα για το επίτευγμα αυτό, αλλά αργότερα κάποιοι αμφισβήτησαν αν θα έπρεπε να αποδοθούν μόνο σε αυτούς τους δύο. Το παράδειγμα αυτό δείχνει, μαζί με άλλα, ότι οι επιστημονικές ανακαλύψεις συχνά αποδίδονται σε αυτόν που αναγνωρίζει την αξία ενός αποτελέσματος και όχι στον δημιουργό του. Ακόμη, ο Kenichi Fukui προσέγγισε το πρόβλημα από άλλη οπτική και ανέπτυξε μαθηματικά μοντέλα που περιέγραφαν την συμπεριφορά των μορίων βάσει των πιο προσβάσιμων μοριακών τροχιακών. Αποτέλεσμα ήταν η θεωρία των μετωπικών μοριακών τροχιακών. Μετά τον θάνατο του Woodward, οι Hoffmann και Fukui πήρα το Νόμπελ Χημείας το 1981.



Figure 23 Ο Kenichi Fukui

Δεδομένων των ιστοριών που προηγήθηκαν, είναι εκπληκτικό το ότι η ιδέα περί βιταμινών δεν είχε πραγματικά εμφανιστεί μέχρι τον 20^ο αιώνα καθώς και δεν είχε γίνει αντιληπτή η σημασία αυτών των μορίων για την διατροφή και την ομαλή λειτουργία του οργανισμού. Η πρόοδοι στο πεδίο των βιταμινών είναι προφανές ότι συμβαδίζουν με την πρόοδο στην οργανική σύνθεση. Η οργανική σύνθεση μπήκε ξανά στην προσφορά της ανακάλυψης και οι εργατικοί και ταλαντούχοι συνθετικοί οργανικοί χημικοί κατάφεραν να νικήσουν το πιο πολύπλοκο μέλος της κατηγορίας, τη βιταμίνη B₁₂!

Βιβλιογραφία:

- 1) K. C. Nicolaou, Tamsyn Montagnon, *Molecules That Changed the World*, Wiley 2008
- 2) Οι εικόνες αντλήθηκαν από την πηγή [1] καθώς και από τις σελίδες των εικονιζόμενων προσώπων στη Wikipedia