

Gustaf Kompan kamferin totaalisynteesi

Helsingin yliopisto
Matemaattis-luonnontieteellinen tiedekunta
Kemian laitos
Kemian opettajankoulutusyksikkö
Kandidaatintutkielma
Tekijä: Jan Jansson
Pvm: 19.12.2008

Ohjaajat: Markku Sundberg
Maija Aksela

Gustaf Kompan kamferin totaalisynteesi

Sisältö

1. Johdanto	1
2. Gustaf Komppa	3
3. Kamferi	6
3.1 Kamferin kemialliset ominaisuudet	6
3.2 Käyttö 1800-luvun ja 1900-luvun vaihteessa.....	7
3.3 Saatavuus 1800-luvun ja 1900-luvun vaihteessa	9
4. Synteesi	10
4.1 Rakenteen päättely	10
4.2 Rakenteen todistaminen synteesillä	14
4.3 Kritiikki	22
4.4 Teollinen synteesi.....	23
5. Yhteenveto	24
6. Lähteet	26

1. Johdanto

Orgaanisen kemian kehityksen ajatellaan usein lähteneen Friedrich Wöhlerin ureasynteesisistä vuonna 1828. Elävästä alkuperästä olevan tuotteen syntetisointi täysin elottomasta luonnosta tulevasta ammoniumsyanaatista vihjasi, että myös muita orgaanisia yhdisteitä voisi olla mahdollista syntetisoida. Toinen tärkeä askel oli Kolben etikkahapon synteesi 1845. Kesti kuitenkin pitkän aikaa ennen kuin voitiin edetä tätä monimutkaisempiin yhdisteisiin. Merkittävä väliaskel oli Hermann Emil Fischerin glukoosin synteesi glyserolista vuonna 1890, joka sisälsi ensimmäistä kertaa stereoisomeriaa. 1900-luvulla uusien synteesituotteiden monimutkaisuus ja synteesireittien haasteellisuus kasvoivat merkittävästi. Monesti Gustaf Kompan kamferin totaalisynteisiä vuonna 1903 juhlistetaan ensimmäisenä merkittävänä luonnonaineen synteesinä.^{1, 2, 3}

Kamferin totaalisynteisiä nimitetään Kompan kamferin totaalisynteetiksi, koska sen ratkaisevat, vaikeimmat askelet sai aikaiseksi suomalainen Teknillisessä korkeakoulussa työskennellyt ja opettanut Gustaf Komppa. Saman ongelman kanssa työskenteli kuitenkin samaan aikaan useita muitakin kemistejä ympäri Eurooppaa. Suomessa kamferin kemiaa tutkivat Edvard Hjelt, joka teki väitöskirjansa kamferihaposta jo ennen sen rakenteen selvittämistä 1879, ja Ossian Aschan, joka painotti työssään analyttistä näkökulmaa syntetisoinnin sijaan. Oikeaa rakennetta kamferille ehdotti Julius Bredt 1893 ja synteesin kehittelyyn osallistuivat myös mm. Gustave Louis Blanc, Jocelyn Field Thorpe, William Henry Perkin, Walter Dieckmann ja Albin Haller.^{4, 5}

Valtava kiinnostus kamferia kohtaan johtui kamferin suuresta kaupallisesta arvosta 1800-luvun lopulla. Kamferin syntetisointi teollisessa mittakaavassa jostain toisesta lähtöaineesta olisi kuitenkin vaatinut kamferin rakenteen varmistamista. Kamferin rakenteen varmistamiseksi tuote oli taas syntetisoitava laboratoriossa. Toisaalta kamferin totaalisynteesi vaikuttaa tiedeyhteisössä saaneen kaupallisesta merkityksestään eroavan ja mahdollisesti jopa suuremman painoarvon eräänlaisena tieteellisenä kilpajuoksuna.^{4, 5, 6}

1800-luvulla nykyaikaisten spektrometrinen menetelmien puutteessa yhdisteen rakenteen selvittäminen eteni lähinnä kahta reittiä. Ensimmäinen mahdollisuus oli hajottaa yhdistettä ja analysoida sen hajoamistuotteita. Jos hajoamistuotteissa oli tuotteita, joiden rakenne jo tiedettiin, voitiin saada tietoa siitä, minkälaisia rakenteita itse tuotteessa oli. Toinen tapa oli rakentaa yhdiste lähtöaineista, joiden rakenne jo varmasti tunnettiin. Kamferin

totaalisynteesi perustui Bredtin ehdotukselle kamferin rakenteeksi, jonka hän perusti kamferin hapetustuotteisiin, ja Komppa pyrki synteesissään kohti Bredtin esittämää rakennetta.^{1,3}

Työni jakaantuu kolmeen osaan. Ensimmäisessä osiossa esittelen lyhyesti Gustaf Komppaa henkilönä. Toisessa osuudessa käyn nopeasti läpi kamferin ominaisuuksia ja merkitystä 1800- ja 1900-lukujen vaihteessa. Kolmannessa osuudessa tarkastelen kamferin totaalisynteesiin johtaneita työvaiheita painottaen Kompan tutkimusta ja esitellen oleellisin osin muiden tutkijoiden synteesin suunnitteluun tuomaa panosta.

2. Gustaf Komppa

Gustaf Komppa (joissakin ulkomaisissa lähteissä Gustav Komppa) syntyi Viipurissa 28. heinäkuuta 1867.⁷ Gustaf Kompan isä ei ollut akateemisesti koulutettu, vaan työskenteli vuokra-ajurina. Kompan muistokirjoituksen kirjoittanut Walter Hückel kuitenkin uskoo perheen isän tartuttaneen poikaansa kiinnostuksen luontoon ja luonnonilmiöihin, erityisesti tähtitieteeseen.⁸ Kompan äidin taas kerrotaan puhuneen sujuvasti kaikkia neljää kosmopoliittisessa Viipurissa puhuttua kieltä suomea, ruotsia, venäjää ja saksaa huolimatta siitä, ettei häenkään ollut saanut minkäänlaista koulutusta.⁴

Gustaf Komppa kävi koulua Viipurin lyseossa, jossa hän menestyi erinomaisesti erityisesti luonnontieteissä ja auttoi opettajaa tuntien valmistelussa sekä osallistui sunnuntaisin tapahtuneisiin kasvi- ja eläintieteellisiin ekskursioihin.⁷ Komppa jopa antoi yksityistunteja luonnontieteissä muille lyseon oppilaille ja teki itsenäisesti kokeita kotilaboratoriossaan.⁴ Hänen opiskeluaan kuitenkin häiritsi sairastuminen lavantautiin, minkä vuoksi hän rajoittui joksikin aikaa opiskelemaan itsenäisesti kemiaa Stöckhardtin Kemian koulu –kirjan avulla, josta oli olemassa suomenkielinen käännös ja joka on innostanut mm. Wilhelm Ostwaldin kemian pariin.⁸

Kompan innostus kemiaan oli niin suuri, että hän päätti ryhtyä kemistiksi. Tämä oli kuitenkin Suomessa vaikeaa 1880-luvulla ja mahdollisuudet olivat rajoitetut.⁸ Koska Viipurissa ei ollut suomenkielistä ylioppilastutkintoon valmistavaa koulua, yliopiston ovet eivät myöskään olleet auki Kompalle.⁴ Komppa arveli parhaiten pystyvänsä jatkamaan kemiallisia kokeitaan, jos hän keskeyttäisi lyseossa opiskelun ja menisi töihin apteekkiin, josta hän saikin harjoittelijan paikan. Pettyneenä sen tarjoamiin vähäisiin mahdollisuuksiin hän kuitenkin palasi pian suorittamaan lyseon loppuun.⁸

Suoritettuaan lyseon opinnot Komppa pestautui vakuutusyhtiö Francke&Hackmannille, jossa hän ei ehtinyt työskennellä kuin puolisen vuotta, minä aikana kauppaneuvos Hackman jo pani merkille nuoren Kompan erityislahjakkuuden ja järjesti yhdessä konsuli Wolffin kanssa Kompalle lainan, jonka turvin tämä saattoi jatkaa opintojaan Polyteknillisessä opistossa.⁸ Opiskeltuaan Ernst Qvistin ja H.A. Wahlforssin johdolla kemiaa Polyteknillisessä instituutissa vuosina 1886-1890 Gustaf Komppa valmistui

insinööriksi ja suoritti vielä seuraavana vuonna yliopistolla maisterin tutkinnon erityisluvalla, koska hän ei ollut suorittanut ylioppilastutkintoa.⁴

Komppa tunsu vetoa tieteen tekemiseen ja kieltäytyi työtarjouksista teollisuudessa. Hän päätyi kuitenkin Helsingin kaupungin elintarviketurvallisuudesta vastanneen ”ruokatavarain tarkastusaseman” laboratorion johtajan Ossian Aschanin viransijaiseksi⁸ tämän ollessa työskentelemässä Wislicenuksen ja Bayerin laboratorioissa Saksassa. Tänä aikana Komppa julkaisi myös ensimmäisen tieteellisen julkaisunsa, joka herätti paljon mielenkiintoa, koska julkaisu ratkaisi kiistan kahden laboratorion välillä Helsingissä. Toinen laboratorio oli löytänyt arsenikkia näytteestä, josta toinen ei sitä löytänyt. Komppa osoitti, että natronkalkin käyttö Marshin kokeessa kuivausaineena kalsiumkloridin sijaan johtaa siihen, että vaarallisiakaan arsenikkimääriä ei havaita.⁴

Jo vuoden 1892 alussa Komppa kuitenkin irtisanoutui ja lähti itsekin stipendin turvin opiskelemaan ulkomaille. Saksassa Komppa työskenteli Arthur Hantzschin ja Leo Goldschmidtin laboratorioissa. Walter Hückel korostaa muistokirjoituksessa, että Kompan tutkimusaiheen, styrolit, hän toi kuitenkin mukanaan Suomesta, vaikka epäilemättä Hantzschi tuki työtä. Palattuaan loppuvuodesta takaisin Suomeen Komppa kirjoitti väitöskirjansa loppuun aiheenaan ”Über kernsubstituierte Styrole” eli aromaattiseen renkaaseen substituoidut styrolit ja työskenteli samaan aikaan yliopistolla assistenttina.⁸

Näiden vuosien aikana Komppa myös toistuvasti sijaisti August af Schulténia kemian opetuksessa. Aatelissukuun kuulunutta August af Schulténia kutsuttiin laboratorioissa paroniksi ja opiskelijoiden keskuudessa vakituista opettajaa sijaistavasta Gustaf Kompasta tehtiin ”sijaisparoni Gust. af Komppa”. Tältä ajalta on peräisin hänen tapansa kirjoittaa nimensä Gust. Komppa.⁹

Vuonna 1895 Komppa päätyi takaisin Polyteknilliseen opistoon ensimmäiseksi suomenkieliseksi apuopettajaksi, josta hän eteni professoriksi 1907 ja kemian osaston johtajaksi 1908, kun Polyteknillinen opisto muutettiin Teknilliseksi korkeakouluksi.⁸

Kompan työmäärä Teknillisessä korkeakoulussa oli suuri, joskin sitä helpotti jonkin verran Kompan kirjoittama Ira Remsenin kirjaan perustuva suomenkielinen oppikirja, nk. Remsen-Komppa.⁸ Komppa nosti muutoinkin opetuksen tasoa vaatimalla mm. entistä korkeatasoisempaa kokeellista työtä opiskelijoilta.⁴ Työnsä ohessa hän piti silti useita eri

luottamustehtäviä ja jatkoi erittäin aktiivisesti tutkimustyötä. Hän toimi mm. Suomen kemian seurassa, Suomalaisten kemistien seurassa ja sihteerinä Suomen akatemiassa ja Turun yliopistossa, jota hän kemian seurojen lisäksi oli mukana perustamassa. Lisäksi hän edusti Suomea useissa konferensseissa ulkomailla 80-vuotiaaksi asti.⁷ Kompalla oli myös paljon yhteyksiä teollisuuteen, ja hän on ollut perustamassa mm. Suomen gummitehdasta ja lääkeyhtiö Orionia sekä toiminut Suomen pulveritehtaassa.⁴

Walter Hückel kuvaa Gustaf Komppaa olemukseltaan iloiseksi henkilöksi ja arvelee, että tämä viestii pikemminkin suomalaisesta kuin venäläisestä syntyperästä. Hän kertoo Kompan esiintyneen myös aina kollegojensa kanssa sydämestään tulevalla ystävällisyydellä ja arvelee Kompan olleen toisinaan liiankin välinpitämätön muodollisista käyttäytymissäännöistä.⁸ Esimerkkinä Kompan välittömästä luonteesta on säilynyt tarina opiskelijasta, joka on esittäytynyt Gustaf Kompalle ilmoittaen olevansa helsinkiläisen ministerin poika. Tähän Komppa on vastannut olevansa ”Gustaf Komppa, viipurilaisen ajurin poika”.⁴

Hückel uskoo Gustaf Kompan rautaisen terveyden takana olleen maaseudulla perheen kanssa vietetyn ajan. Karjalohjalla Tammiston tilalla Gustaf pystyi omistautumaan vaimonsa ja kahden lapsensa lisäksi myös kasvitieteelle, josta jälkipolville ihailtavaksi on jäänyt erittäin kattava havupuiden arboretum. Hückel uskoo myös, että rakkaus kasveihin ja luontoon on myös alun perin innoittanut Kompan tutkimaan terpeenejä ja kamferia. Hän kuvaa Kompan olleen lähes lapsellisen iloinen esitellessään synteesiensä tuloksia ja ilmeisen ihailevassa sävyssä vertaa tätä Emil Fischerin innostukseen luonnonaineiden syntetisointiin.⁸

Komppa jatkoi aktiivista tutkimustyötä vuonna 1937 tapahtuneen eläköitymisensä jälkeenkin marraskuuhun 1939, jolloin hänen laboratorionsa ja kaikki muistiinpanonsa ja tutkimusmateriaalinsa sekä Teknillisen korkeakoulun kirjasto tuhoutuivat ilmapommituksessa.⁴ Kompan työtoverit J. Palmén ja J. L. Simonsen kuvaavat tätä murskaavaksi iskuksi Kompalle.⁷ Komppa kiinnostui vielä tilojen uudelleen rakentamisesta ja oli mukana suunnittelemassa näitä⁸, vaikka viettikin tästedes yhä enemmän aikaa Karjalohjalla Tammistossa. Hän kuoli tammikuussa 1949 edustettuaan vielä 1947 Suomea kolmessa eri kemian konferenssissa ulkomailla.⁴

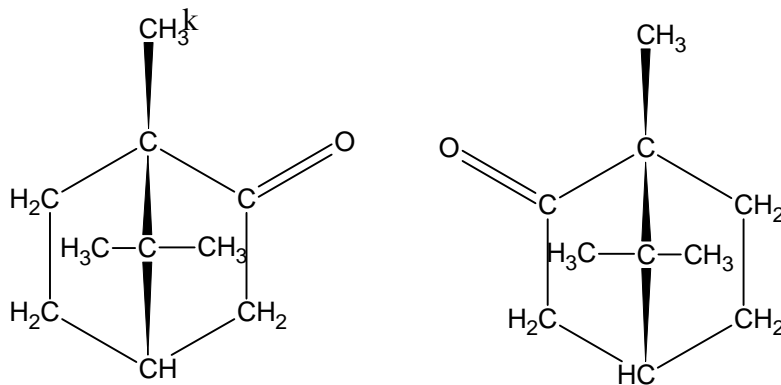
3. Kamferi

3.1 Kamferin kemialliset ominaisuudet

Kamferi on luonnossa mm. kamferipuussa esiintyvä yhdiste ja molekyylikaavasta $C_{10}H_{16}O$ nähdään, että kamferin molekyylipaino on 152,24 g/mol. Kamferi kuuluu terpeeneihin. Se muodostaa huoneenlämmössä läpikuultavia prismankaltaisia kiteitä. Sillä on myös kiinteänä terpeeneille tyypillisesti erittäin voimakas tuoksu, vaikka sen kiehumispiste onkin korkea, 207,4 °C.

Kamferi sulaa vasta 178,8 °C:ssa, joten sen hyödylliset ominaisuudet lääkkeenä, liuottimena ja pehmentimenä tulevatkin esille liuksissa. Kamferi liukenee erittäin hyvin etanoliin, dietyylieetteriin ja hyvin asetoniin.

Kamferin rakennekaavasta (kuva 1) nähdään, että kamferilla on kaksi stereoisomeeria, jotka ovat optisesti aktiivisia. Tarkastelun helpottamiseksi hiilikuusirengas on piirretty tasoon. Kuvassa vasemmalla (+)- tai d-kamferi. Puhtaalle d-kamferille $[\alpha]_D$ on +44°. ^{10,11}



kuva 1
kamferin stereoisomeerit

3.2 Käyttö 1800-luvun ja 1900-luvun vaihteessa

Kamferin tärkeimpiä käyttökohteita 1800-luvun lopulla olivat käyttö

- lääkeaineena
- selluloidin valmistuksessa nitroselluloosan pehmentimenä
- nitroselluloosan ja nitroglyseriinin kanssa savuttomassa ruudissa¹²

Lääkeaineena kamferia käytettiin mm. ärsytyksen ja kivun lievitykseen liuoksissa iholle hierottuna. Iholla kamferi aiheuttaa viileän tunteen ja toimii mietona puudutteena. Lisäksi voimakkaan tuoksuista ainetta käytettiin sisäisesti yskänlääkkeenä ja hengitettiin hengitysteiden avaamiseksi esimerkiksi nuhan yhteydessä. Kamferia on myös annettu pistoksina lihasten verenkierron parantamiseksi.¹³

Kamferin lääkinnällinen käyttö on nykyään vähäistä. Kamferin tiedetään aiheuttavan pahoinvointia, kouristuksia ja olevan haitallista sisäisesti. Myrkytystapaukset ovat harvinaisia, mutta mahdollisia. Pieninä annoksina kamferia käytetään kuitenkin edelleen esimerkiksi hengitysteitä avaavissa voimakkaasti tuoksuissa rasvoissa ja sen käyttöä laimeina liuoksina iholla pidetään turvallisena.¹³

1800-luvulla alkoi myös ensimmäisten keinotekoisien muovien, selluloidien, valmistus. Selluloideilla tarkoitetaan selluloosan typpihappoesteristä, selluloosanitraatista (usein nitroselluloosa), ja pehmentimistä, väriaineista jne. koostuvaa muovia. Sellaisenaan nitroselluloosa on haurasta ja siksi käyttökeltotonta muovina, mutta jos nitroselluloosaan sekoitetaan pehmentimeksi kamferia, sen lasisiirtymälämpötila alenee ja saadaan muokattava muovimateriaali. Selluloideja käytettiin runsaasti erilaisiin kohteisiin kuten valokuvafilmeihin, biljardipalloon ja moniin kulutustavariin. Helposti syttyvänä aineena selluloidit kuitenkin ajan mittaan korvattiin kulutustavaroissa muilla muoveilla.¹⁴

Kamferin kysynnän kasvuun 1800-luvun lopulla vaikutti kuitenkin myös useiden kemistien pyrkimys kehittää savutonta ruutiä. Nitroselluloosapohjaisella ruudilla oli useita etuja verrattuna perinteiseen mustaan ruutiin. Savuton ruuti oli tehokkaampaa, se ei peittänyt konekivääriampujan näkyvyyttä eikä paljastanut tarkka-ampujan sijaintia. Alfred Nobel tutki selluloidirakeita, joiden palaminen oli räjähtävää, nopeaa ja savutonta, muttei

riittävän voimakasta ampumistarkoitukseen. Hänen keksintönsä oli korvata osa selluloidin kamferista nitroglyseriinillä ja näin lisätä aineen räjähdysvoimaa.¹⁵

3.3 Saatavuus 1800-luvun ja 1900-luvun vaihteessa

Kamferia on ollut helposti saatavissa luonnollisesta lähteestä, kamferipuusta (*Cinnamomum Camphora*) hyvin pitkään. Kamferipuu on levittäytynyt Kiinaan, Japaniin¹⁶ ja nykyisen Taiwanin alueelle Formosan saarelle, jota 1900-luvun alussa hallitsi Japani. Japanilla oli käytännössä kamferimonopoli noihin aikoihin.⁴

1800- ja 1900-luvun vaihteessa Berliinissä Scheringin tehtaalla yritettiin saada aikaiseksi kamferin synteisiä teollisessa mittakaavassa.¹⁷ Teolliselle synteettiselle tuotannolle oli tarvetta, koska kamferille oli jatkuvasti suurempi kysyntä selluloidien ja sitä kautta ruudin valmistuksessa. Lisäksi Japanilla oli monopoliasema kamferin tuottajana.⁴

Scheringin kamferisynteesisissä tarkoituksena oli valmistaa tärpätin pääkomponentista pineenistä kamfeenia ja tästä kromihapolla hapettamalla kamferia. Prosessi oli kuitenkin monella tapaa raskas ja aiheutti suuria kustannuksia. Kromisuolan puhdistus ja veden poisto reaktiotuotteesta esimerkiksi olivat monimutkaisia prosesseja, jotka nostivat valmiin tuotteen hinnan kaksinkertaiseksi luonnonkamferin hintaan verrattuna. 1907 Ossian Aschan kutsuttiin tehtaalle tehostamaan prosessia, ja hänen onnistui puolittaa tuotantokulut muuttamalla synteesisireittiä lisäämällä kamfeenin ja kamferin väliin välituotteiksi isobornyyliasettaatti ja isoborneoli ja pitämällä prosessi alusta alkaen kuivana ja esimerkiksi tuomalla prosessiin tehdasmittakaavassa toimiva fraktioitu kolonnitislaus.¹⁷

Kamferia valmistetaan kamferipuun kaikista osista höyrytislamalla kamferipuulastuja. Tähän käytetään vähintään 50 vuoden ikäisiä kamferipuita, joissa kamferipitoisuus on jo riittävä. Höyrystä kiteytyy astian seinämille kamferia. Kamferin lisäksi syntyy kamferiöljyä, josta voidaan vielä saada lisää kamferia tislamalla. Saatu kamferi tulee vielä puhdistaa esimerkiksi sublimoimalla.^{12, 13, 18} Keskimäärin tislauksesta saadaan 0,8% puun painosta kamferia ja 1,5% kamferiöljyä, joka vielä sisältää noin puolet kamferia, mutta tähän vaikuttavat paljon puun ikä, kasvupaikka ja monet muut tekijät.¹⁹

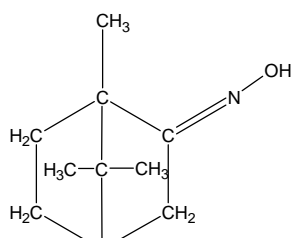
4. Synteesi

Kamferisynteesi kiinnitti 1800-luvun lopulla kemistien huomion kamferin kasvavan kysynnän vuoksi. Tärkeitä kamferin käyttökohteita olivat vastakeksitty selluloidien valmistus, joita tarvittiin paitsi arkielämässä myös sotateollisuudessa savuttoman ruudin valmistuksessa.⁴

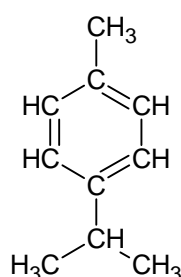
4.1 Rakenteen päättely

Kamferin rakenteen selvittäminen lähti liikkeelle kamferin molekyylikaavan, $C_{10}H_{16}O$, selvittämisestä, jonka teki ranskalainen kemisti Jean-Baptiste Dumas vuonna 1833.¹⁰

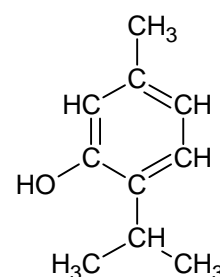
Vihjeitä kamferin rakenteesta saatiin useista eri reaktioista, mutta esimerkiksi hapen funktionalisuudesta ei ollut varmuutta ennen vuotta 1883, jolloin saatiin valmistettua oksiimi (kuva 2).¹⁰ Kuusihiiliseen renkaaseen viittasi myös se, että kamferin dehydraatio fosforin happiyhdisteillä johtaa *p*-kumeenin (kuva 3) muodostumiseen ja jodikarvakrolilla taas syntyy 3-hydroksi-*p*-kumeenia eli tymolia (kuva 4).¹⁶



kuva 2
kamferioksiimi

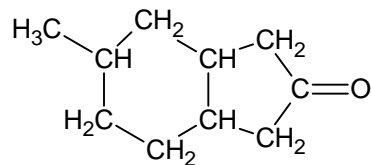


kuva 3
p-kumeeni

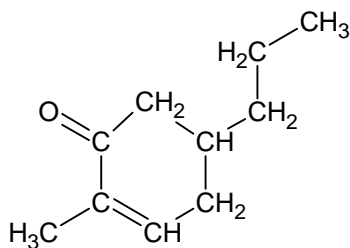


kuva 4
tymoli

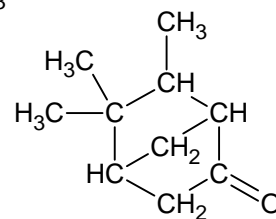
1800-luvun loppupuolella kamferin rakennekaavaksi oli tehty yli 20 ehdotusta.⁶ Erityisesti kamferin dehydraatio *p*-kumeeniksi antoi harhaanjohtavia vihjeitä kamferin rakenteesta, koska se syntyi hiili-hiili –sidoksen katkeamisella.¹⁰ Brittiläinen James Ernest Marsh ehdotti kamferin rakenteeksi yhteen liittynyttä viiden ja kuuden hiilen rengasta (kuva 5).²⁰ Friedrich August Kekulé uskoi *p*-kumeenin olevan *p*-propyyliitolueenia ja päätteli tältä perustalta kamferin rakenteeksi kuvan 6 substituoidun sykloheksenin.²¹ Kuvassa 7 on Ferdinand Tiemannin ehdotus kamferin rakenteeksi, jonka hän teki jo Julius Bredtin julkaistua oman ehdotuksensa.²²



kuva 5
Marshin kamferin
rakenne

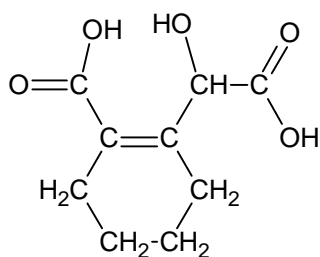


kuva 6
Kekulé'n kamferin
rakenne

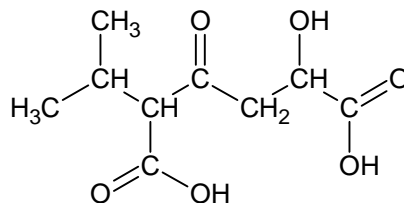


kuva 7
Tiemannin
kamferin rakenne

Kachler, jonka onnistui ensimmäisenä eristää kamforonihappo 1873, taas ehdotti tälle kuvassa 8 esitettyä rakennetta, joka perustui väärään molekyylikaavaan. Kachler arveli hapon kiteytyvän yhden vesimolekyylin kanssa. Kissling taas ehdotti 1878 kamforonihapolle oikeaan molekyylikaavaan perustuvaa, mutta edelleen virheellistä rakennetta kuvassa 9.²²

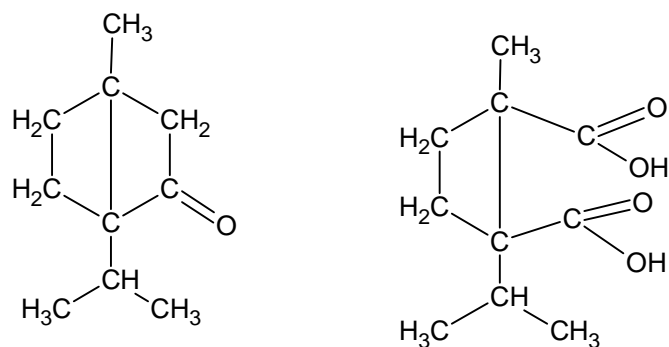


kuva 8
Kachlerin kamforonihapon
rakenne



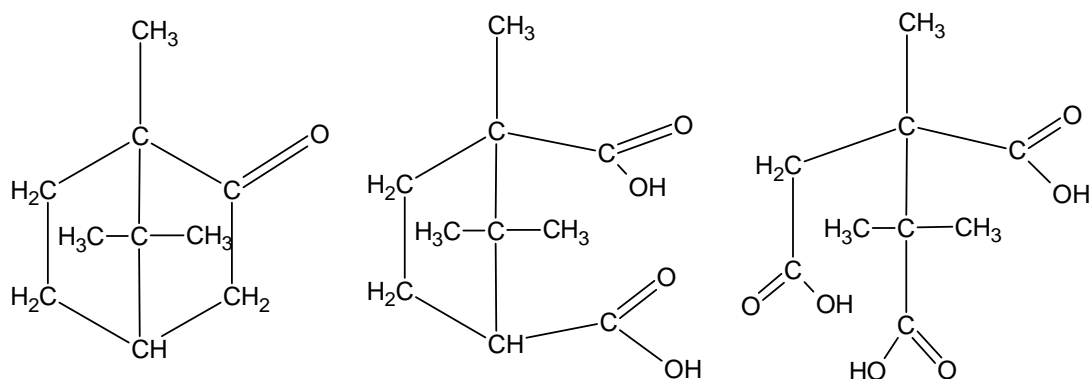
kuva 9
Kisslingin kamforonihapon
rakenne

1888 Kanonnikov ehdotti kamferin ja kamferihapon rakenteeksi kuvassa 10 esitetyt rakenteita ja tätä rakennetta myös Gustaf Komppa alun perin yritti syntetisoida.⁸



kuva 10
 Kanonnikovin kamferin (vas.) ja kamferihapon (oik.)
 rakenteet

Tärkein askel rakenteen määrittämisessä oli kuitenkin Julius Bredtin kamforonihapon (kuva 11c) tutkiminen. Jo vuonna 1785 Rosengartenin oli hapettanut kamferia ja löytänyt kamferihapon (kuva 11b). 1871 Kachler tutki uudelleen kamferin (kuva 11a) hapetustuotteita ja löysi hapetustuotteiden joukosta seuraavan hapettuneen muodon eli kamforonihapon.¹⁶



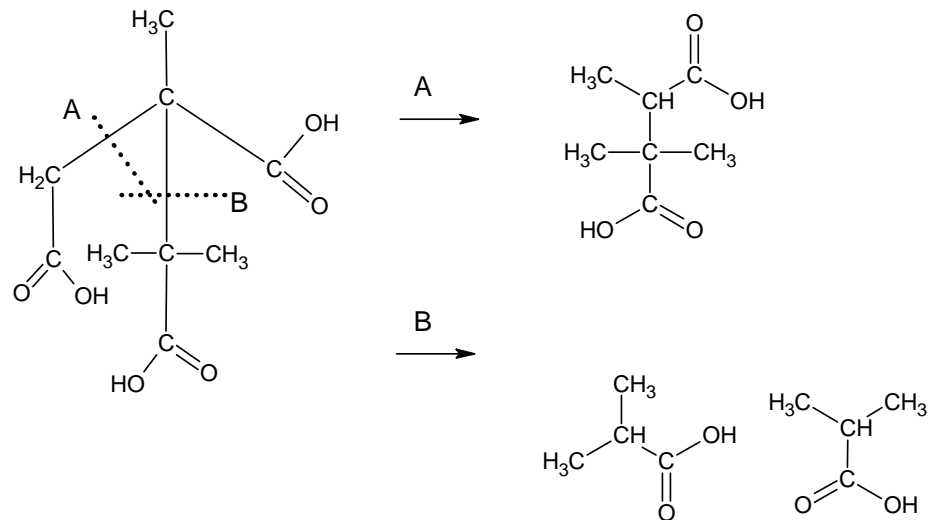
kuva 11a
 kamferin
 rakenne

kuva 11b
 kamferihapon
 rakenne

kuva 11c
 kamforonihapon
 rakenne

Bredt jatkoi kamferin hajoamissarjaa toteamalla, että lämmitettäessä kamforonihappo hajoaa trimetyylimmeripihkahapoksi ja isobutaanihakoksi ja ensimmäistä saadaan noin 60-70 prosentin saannolla (kuva 12, mukailten¹⁶). Siksi hän oletti kamforonihapon rakenteeksi kuvassa 4c esitettyä kolme metyyliiryhmää ja happoryhmää sisältävää rakennetta ja ehdotti, että rakenteen hajoaminen kuvan 12 kohdassa A johtaisi

trimetyylimeripihkahapon syntymiseen ja sidoksen katkeaminen kohdassa B taas kahteen isobutaanihappomolekyylin syntymiseen, kun toisesta molekyylistä vielä poistuu hiilidioksidi.¹⁶

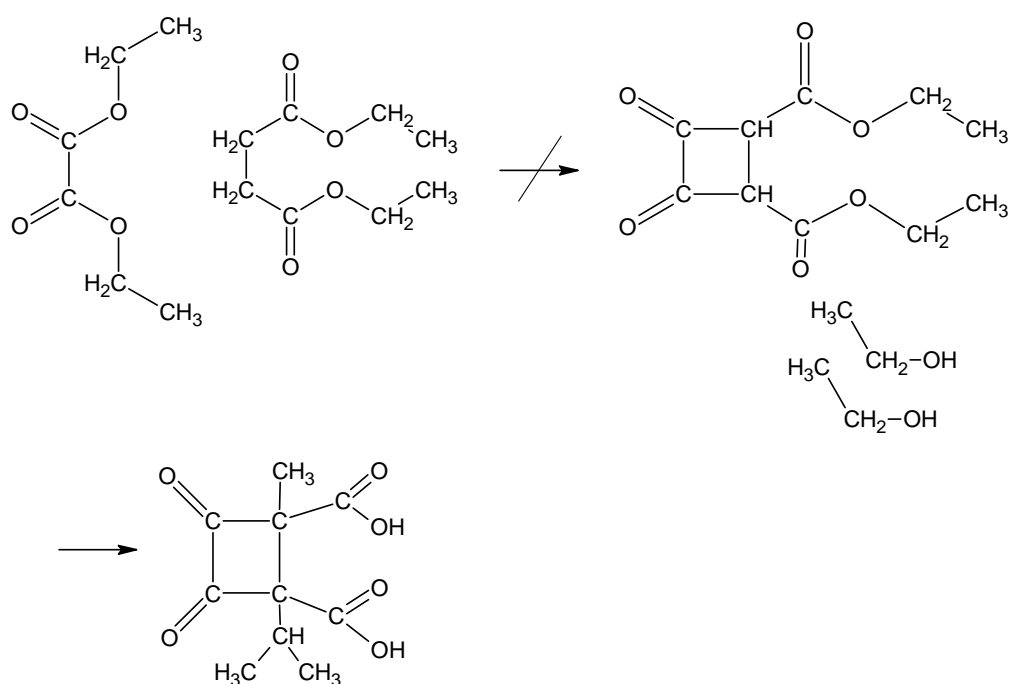


kuva 12

Kamforonihappomolekyylin hajoaminen voi tapahtua kahdella tavalla, jotka johtavat eri lopputuotteisiin. Hajoaminen kohdassa A tuottaa trimetyylimeripihkahappoa, sidoksen katkeaminen kohdassa B tuottaa isobutaanihappoa.¹⁶

4.2 Rakenteen todistaminen synteesillä

Komppa aloitti kamferin tutkimisen 1893, samana vuonna kuin Bredt esitti myöhemmin Kompan oikeaksi osoittaman kamferin rakennekaavansa, mutta ilmeisesti Komppa oli tietämätön tästä ja aloitti tutkimuksensa Kanonnikovin esittämän rakennekaavan (kuva 10) pohjalta.⁸ Ensimmäisenä askeleena kohti kamferia Komppa yritti valmistaa Dieckmannin kondensaatiolla oksaalihappoesteristä ja meripihkahappoesteristä diketodiesterin, johon voisi lisätä metyyli- ja isopropyyliryhmät, ja jonka voisi pelkistää dihapoksi. (kuva 13)²³



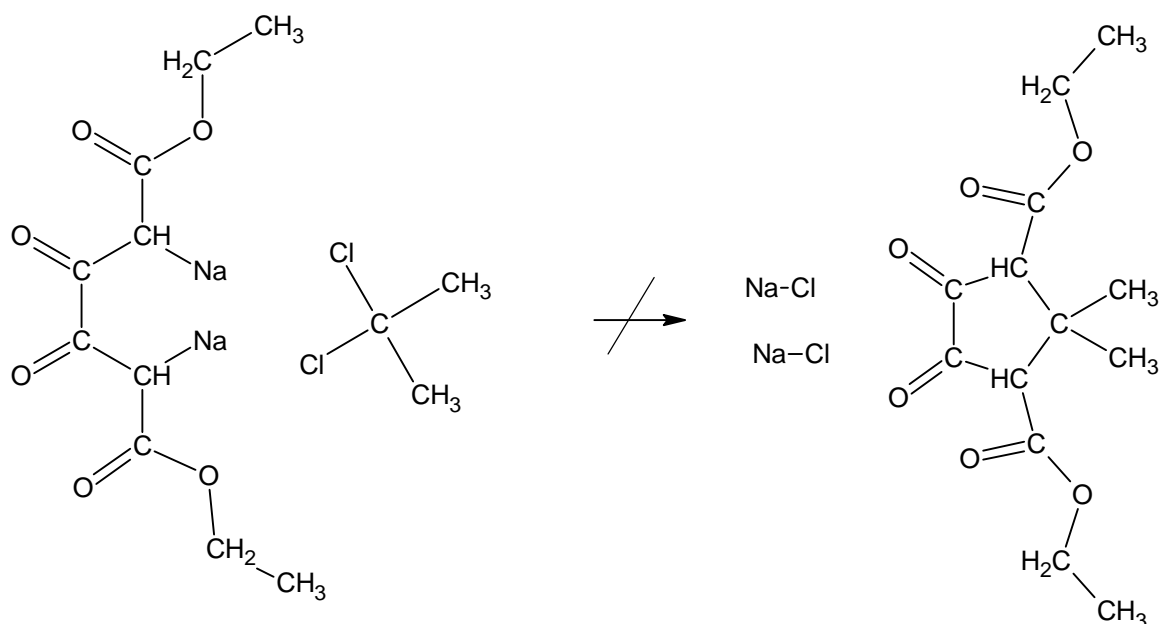
kuva 13

Oksaalihapon ja meripihkahapon esterien kondensaatio ei onnistunut.

Koe ei kuitenkaan onnistunut tavoitteessaan. Tuloksena oli pieni määrä ainetta, joka antoi väärät massasuhteet vedylle ja hiilelle. Komppa ei näin ollen julkaissut tuloksia näistä epäonnistuneista kokeista. Hän mainitsee ne kuitenkin myöhemmin apokamferihapon synteesin julkaisun yhteydessä.²³

1894 Komppa näki Bredtin esittämän kamferin rakenteen ja vakuuttui sen oikeellisuudesta. Hän pyrki syntetisoimaan kamferia yksinkertaisempia yhdisteitä kuten apokamferihappoa ja norkamferihappoa.²³

Jotta Kompan onnistuisi syntetisoida diketoapokamferihappoesteriä, hän yritti saada asetonidikloridin (2,2-diklooripropaani) reagoimaan dinatriumketipiinihappoesterin kanssa (kuva 18)²³



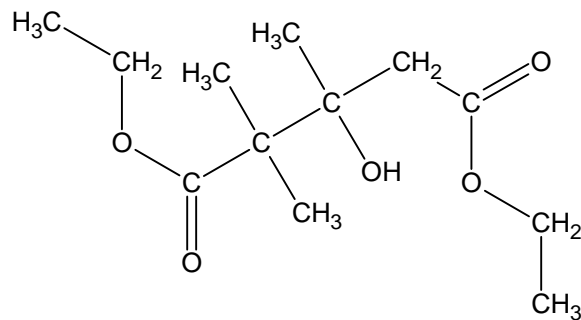
kuva 14

Kompan ei onnistunut saada asetonidikloridia reagoimaan dinatriumketipiinihappoesterin kanssa.

Tämäkään yritys ei kuitenkaan onnistunut, ja Komppa päätti kokeilla em. diketoesterin valmistamista kondensoimalla oksaalihappoesteriä β,β -dimetyyli-glutaarihappoesterin kanssa. Ennen tätä piti kuitenkin syntetisoida dimetyyli-glutaarihappoa, mitä Komppa yritti useaa reittiä. Asetonidikloridin ja natriummalonihappoesterin reaktiot eivät tuottaneet tulosta, kuten eivät myöskään dimetyyliakryylihappoesterin ja natriummalonihappoesterin kanssa tehdyt kokeet. Tässä kohden A. Meyenberg luopui vastaavista kokeistaan, ja myös Komppa päätti lopettaa Bredtin esittämän apokamferihapon kaavan tutkimisen. Tämän sijaan hän alkoi tutkia Bredtin esittämää kamferihappoa, missä kuitenkin 1897 Perkin ja Thorpe ehättivät hänen edelleen.²³

1897 Perkin ja Thorpe julkaisivat tuloksensa, joissa he kritisoivat pitkälti esitettyjä vaihtoehtoisia rakenteita kamforonihapolle ja esittävät oman synteesinsä, joka aukottomasti osoittaa kamforonihapon rakenteen Bredtin esittämäksi (kuva 11c). Perkin ja Thorpe käyttivät lähtöaineena etyyli- β -hydroksi- $\alpha\alpha\beta$ -trimetyyli-glutaraattia (kuva 15), jota

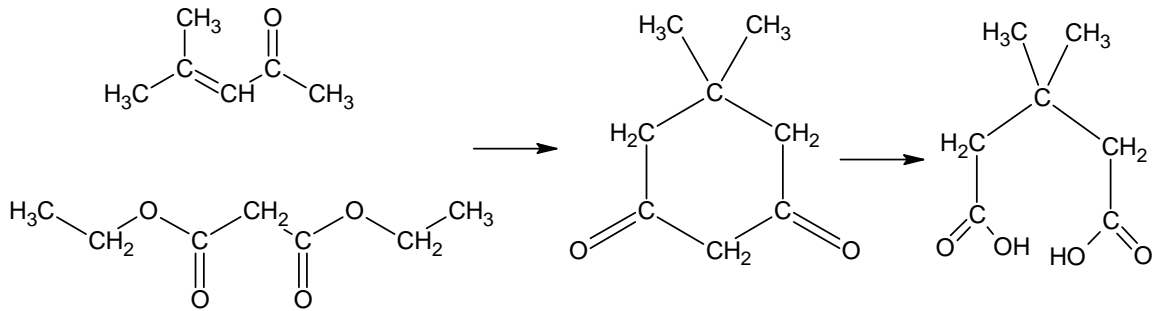
he valmistivat kahdella eri tavalla ollakseen varmoja sen rakenteesta.²² Yhdisteen hydroksyyli-ryhmä voidaan korvata kloorilla ja sitten syanoryhmällä. Tämän jälkeen hydrolyysi tuottaa kamforonihapon.¹² Lopputuotetta, joka oli optisesti inaktiivista, verrattiin vielä Ossian Aschanin lähettämään pieneen kamforonihaponäytteeseen, joka oli sekoitettu kamforonihapon stereoisomeereista, joita Aschan oli eristänyt kamferin hapetustuotteista. Näytteitten todettiin vastaavan toisiaan.²²



kuva 15
etyyli- β -hydroksi- $\alpha\alpha\beta$ -trimetyyyliglutaraatin rakenne

1899 Kompan onnistui syntetisoida $\beta\beta$ -dimetyyyliglutaarihappoa, jonka esterin oli lähtöaineena hänen apokamferihappoon tähtäävässä synteesissään. Olemassa oli jo muitakin $\beta\beta$ -dimetyyyliglutaarihapon synteesijä, joihin Komppa oli tutustunut, mutta hän tarvitsi synteesiinsä tätä happoa runsaasti ja kehitti näin metodin, jolla oli parempi saanto.²⁴

Gustaf Komppa oli tutustunut Vorländerin tutkimuksiin hydroresorsiinista, joissa tämä mm. kuvasi hydroresorsiinin ja dimetyylihydroresorsiinin rakenteen jo vuonna 1897 ja Komppa päätti yrittää $\beta\beta$ -dimetyyyliglutaarihapon synteesiä näiden aineiden kautta.²³ Kompan synteesi alkaa mesityylioksidin (4-metyyli-3-penten-2-oni) ja etyylimalonaatin reaktiolla natriumin avulla alkoholiliuoksessa, jossa muodostuu dimetyylihydroresorsiinia (5,5-dimetyylisykloheksa-1,3-dionia). Tämän jälkeen voidaan samassa liuoksessa hapettaa dimetyylihydroresorsiini natriumhypobromiitin avulla $\beta\beta$ -dimetyyyliglutaarihapoksi, jota saadaan melkein kvantitatiivisella saannolla. (kuva 16)²⁴

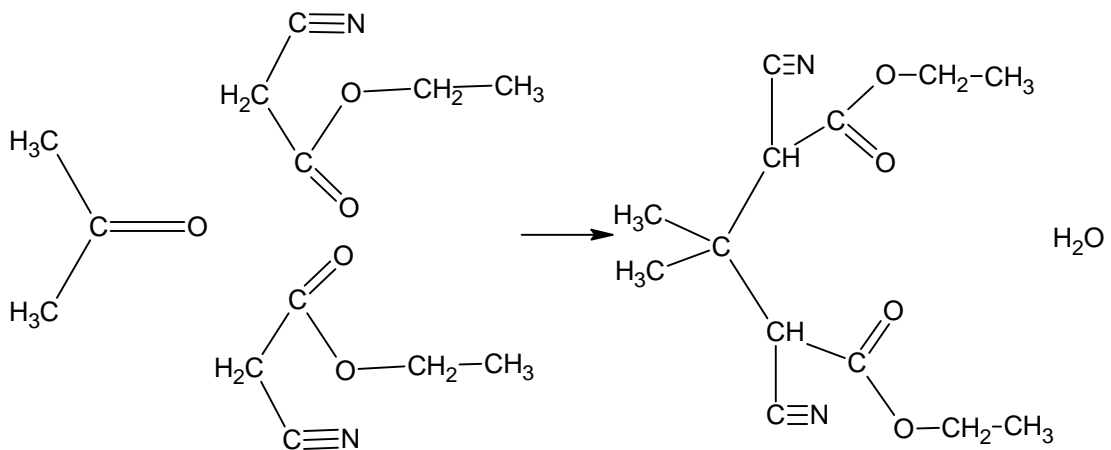


kuva 16

Kompan $\beta\beta$ -dimetyylihlutaarihapon synteessireitti alkaen mesityylioksidista ja etyyliinalonaatista. Väli tuotteena syntyy dimetyylihydroresorsiniä.

Komppa yritti aluksi kondensoida $\beta\beta$ -dimetyylihlutaarihapon esterää oksaalihappoesterien kanssa, mutta näissä kokeissa saanto oli erittäin heikko. Myös Dieckmann törmäsi toisaalla samaan ongelmaan samoissa kokeissa.²³

Tämän jälkeen Komppa palasi takaisin vanhoihin ideoihinsa ja onnistui lopulta asetonin ja syaanietikkaesterin kondensoinnilla saamaan aikaiseksi tuotteen, jonka rakenne oli hyvin lähellä apokamferihapon rakennetta. (kuva 17)²³



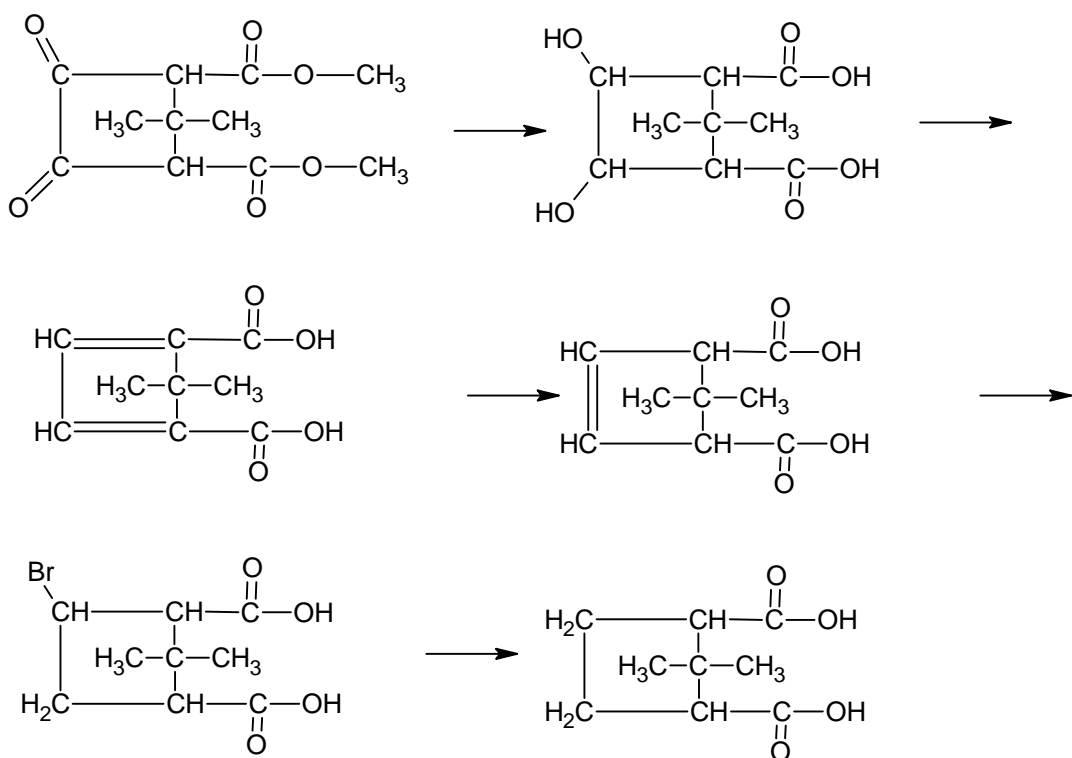
kuva 17

Asetonin ja syaanietikkaesterin reaktio tuottaa dimetyylidisyäänietikkaesteriä.

Jos etyleenidikloridi reagoisi dimetyylidisyanaatikkaesterin natriumyhdisteen kanssa, jossa CH-ryhmän vety olisi korvattu natriumilla, saataisiin syaaniryhmien hapettamisen, esterien saippuoimisen ja hiilidioksidin poiston jälkeen apokamferihappoa. Natrium ei kuitenkaan ollut helposti korvattavissa, joten Kompan oli taas vaihdettava strategiaa. Hän palasi oksaalihapooesterin kondensaatioon $\beta\beta$ -dimetyylylglutaraatin kanssa ja sai parannettua sen saantoa 70 %:iin alkuperäisestä 2 %:sta.²³

1899 Dieckmann ja Komppa julkaisivat molemmat $\beta\beta$ -dimetyylylglutaraatin ja dietyylioksalaatin kondensaatioreaktion.⁵ Tämä kondensaatioreaktio oli tärkeä askel matkalla kohti kamferin totaalisynteesiä. Kondensaatioreaktion tuloksena syntyi diketoapokamferihapon esteri (ensimmäisenä kuvassa 18). Kondensaatio on aloitusaskelena myös 1901 valmistuneessa apokamferihapon synteesissä.²³

Diketoapokamferihapooesteri voidaan pelkistää natriumamalgaamin avulla dihydroksiapokamferihappo (kuva 18 toinen vaihe). Edelleen saadaan vakuunitislauksen ja laimeassa hapossa keittämisen jälkeen (2,2)-dimetyyli-(3,5)-syklopentadieeni-(1,3)-dihappo (kuva 18 kolmas yhdiste). Tästä saadaan natriumamalgaamilla pelkistämällä alkaalisessa liuoksessa kertaalleen tyydyttymätön dimetyylisyklopenteenidihappo (kuva 18 neljäs rakenne). Bromivety jäätikkaliuoksessa aiheuttaa muutoksen β -bromiapokamferihapoksi. Sinkkipöly ja etikkakäsittely taas tuottavat tästä bromiapokamferihaposta Bredtin ennustaman rakenteen mukaisesti apokamferihappoa (kuva 18 viimeinen rivi).²³



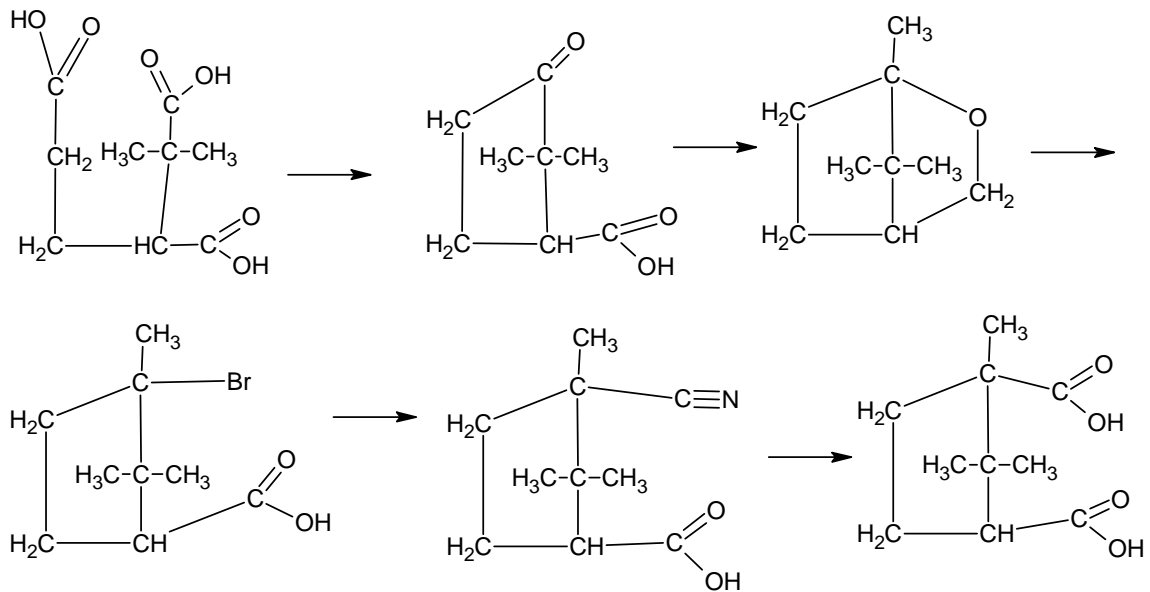
kuva 18
Kompan 1901 valmistunut apokamferihapon synteesireitti.

Kamferihapon syntetisoimiseksi piti lisätä syklisen diketoesterin (kuva 18 ensimmäinen yhdiste) molekyyliin metyyliiryhmä. Metyloinnin ja seuraavan reduktion kamferihapoksi tekivät Komppa, Karvonen ja Alanne 1903.⁵ Metylointi onnistui natriumin ja metyylijodidin avulla puhtaassa alkoholiliuoksessa. Pelkistys natriumamalgamilla kuten apokamferihaponkin tapauksessa johtaa vastaavan alkoholin muodostukseen ja happoryhmien palautumiseen. Jatkopelkistys punaisella fosforilla ja jodilla tuottaa samaan tapaan tyydyttymättömän yhdisteen, joka voidaan bromata ja bromin poisto sinkkipölyn ja etikan avulla tuottaa jälleen halogeenittoman hapon, tällä kertaa kamferihapon.¹²

Vuonna 1906 Perkin ja Thorpe julkaisivat tutkimuksiaan kamferihaposta ja ilmoittivat myös valmistaneensa kamferihappoa jo vuonna 1903. Tosin vain niin pienen määrän, että se riitti pelkästään sulamispisteen määrittämiseen, eikä varsinaiseen analyysiin ollut mahdollisuutta. He käyttivät lähtöaineenaan $\alpha\alpha$ -dimetyyllibutaani- $\alpha\beta\delta$ -trihappoa (1,1-dimetyyllibutaani-1,2,4-trihappoa) (kuva 19, ensimmäinen yhdiste), jonka natriumsuola etikkahappoanhydridin kanssa lämmitettäessä hajoo muodostaen uuden syklisen

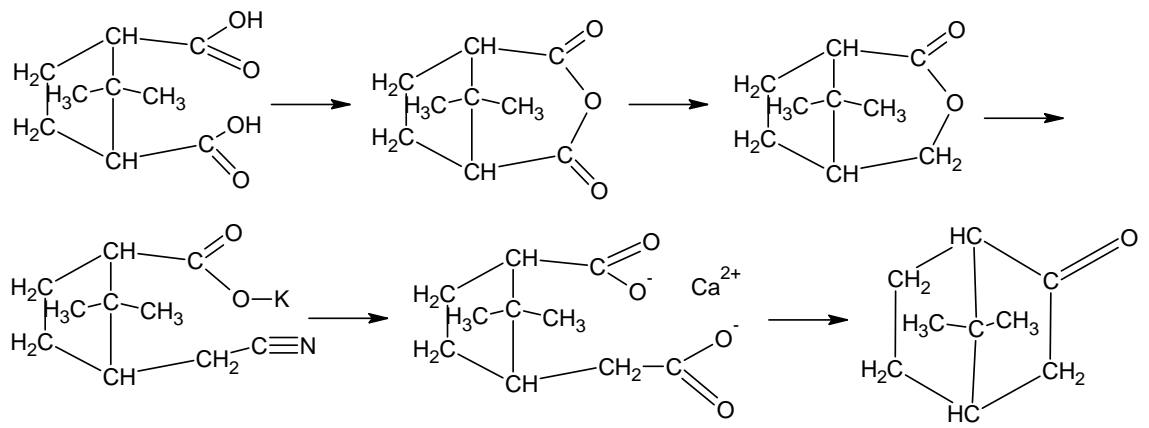
yhdisteen, 2,2-dimetyylisyklopentanoni-3-hapon (kuva 19, toinen yhdiste). Metyylijodidilla voidaan helposti liittää metyyliiryhmä ketoniryhmän hiileen ja samalla muodostuu hydroksihappo, joka taas muodostaa helposti laktonin. (kuva 19, kolmas rakenne). Laktoni on bromattavissa ja jäljelle jää enää bromin vaihtaminen karboksyyliiryhmään. Tätä Perkin ja Thorpe yrittivät useilla eri metodeilla, ja lopulta heidän onnistui pienellä saannolla tuottaa kamferihappoa syaaniyhdisteen kautta. (kuva 19)

25



kuva 19
Perkinin ja Thorpen kamferihapon synteesireitti.

Gustaf Kompan kamferihapon synteesi 1903 viimeisteli totaalisynteesireitin, koska Haller oli jo vuonna 1896 keksinyt totaalisynteesin viimeisen askelen kamferihaposta kamferiksi. Haller oli muodostanut kamferihaposta anhydridin (kuva 20, toinen yhdiste), jonka pelkistyksellä natriumamalgaamalla saatiin aikaan kamfolidi (kuva 20, kolmas rakenne). Kaliumsyaniidin lisäys kamfolidiin tuottaa homokamferinitriilin (kuva 20, neljäs rakenne). Hydrolysoidun homokamferihapon kalsiumsuola muodostaa taas kuumennettaessa kamferia. (kuva 20) ^{10, 26}



kuva 20
Hallerin kamferisynteesi kamferihaposta

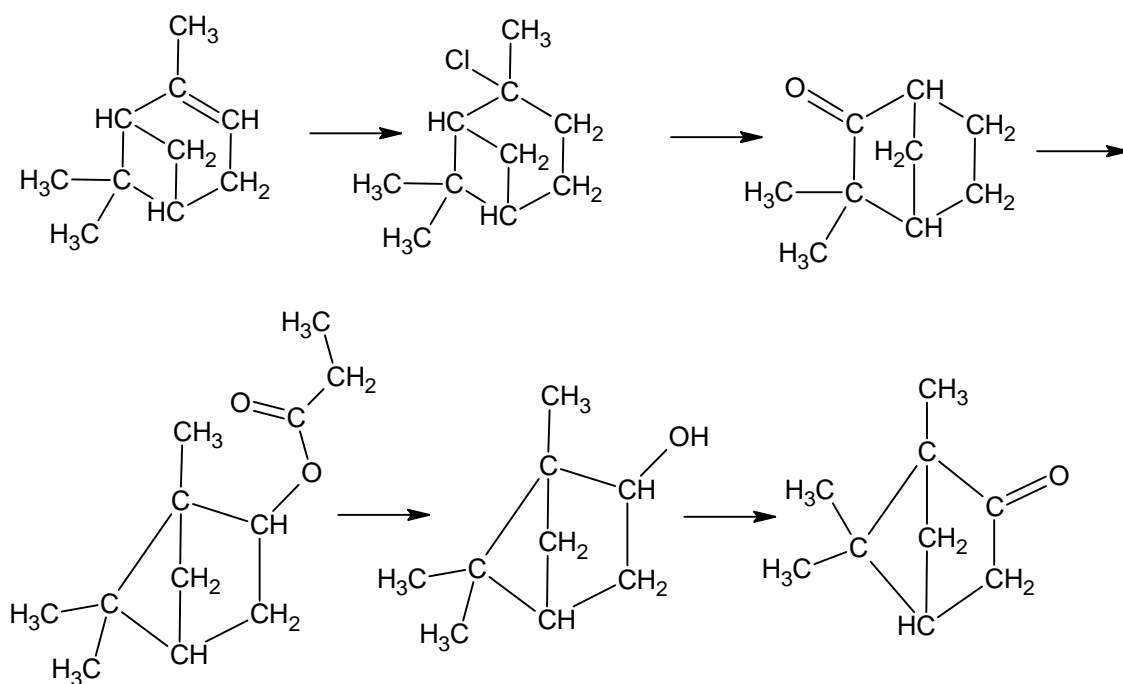
4.3 Kritiikki

Kompan synteesiä kritisoitiin vielä niinkin myöhään kuin 1910, jolloin G.L. Blanc ja J.F. Thorpe yhtä aikaa Englannissa ja Ranskassa ilmoittivat, etteivät usko Kompan onnistuneen synteesissään monista eri syistä. Ensinnäkään he eivät uskoneet Kompan pystyneen saamaan aikaan kamferihapon synteesin ensimmäistä välituotetta diketoapokamforaattia niin suuressa määrin kuin tämä väitti, minkä lisäksi he epäilevät apokamferihappoesterin metyloinnin epäonnistuneen. Kompan vastine näihin syytöksiin kääntää Blanc'n ja Thorpen epäilykset Kompan taitamattomuudesta kemistinä epäilykseksi heidän itsensä osaamattomuudesta. Komppa muun muassa painottaa käyttäneensä eri reagensseja omissa kokeissaan kuin Blanc ja Thorpe omissaan, joten on ilmiselvää, että heidän saamansa tulokset ovat erilaisia. Lisäksi Komppa listaa, mitä synteesin lopputuotteiden olisi pitänyt olla, mikäli Blanc ja Thorpe olisivat syytöksissään oikeassa ja toteaa, että sulamispisteen alenemaa synteesituotetta ja vertailunäytettä sekoitettaessa ei kuitenkaan ilmennyt.²⁷

4.4 Teollinen synteesi

Kamferin totaalisynteesin valmistuminen varmisti kamferin rakenteen ja helpotti myös teollisen synteesin suunnittelua. Suomessa Komppa ja hänen assistenttinsa A. Sipari ryhtyivät kehittämään sopivaa teollista tuotantomenetelmää ja onnistuivatkin sopivan prosessin löytämisessä. Teollinen kamferisynteesi alkaa pineenistä, joka on tärpätin tärkein komponentti. Suomalainen kamferituotanto ei kuitenkaan lähtenyt nousuun. Tehtaalla käytettiin raaka-aineena amerikkalaista tärpättiä, ja kamferin hinnanalasku teollisen tuotannon alettua johti tehtaan konkurssiin. Komppa teki myös työtä suomalaisen tärpättituotannon aloittamiseksi, mutta taloudellisen tilanteen heikentyessä I maailmansodan alkaessa myös harts- ja tärpättitehtaat suljettiin.²⁸

1900-luvun alussa useimmiten käytetty teollisen mittakaavan synteesireitti alkaa pineenin käsittelyllä suolahapolla. Tällöin muodostuu pineenihydrokloridi (bornyylikloridi), joka voidaan muuttaa kamfeeniksi lämmittämällä esimerkiksi orgaanisten emäksien kanssa. Kamfeeni reagoi isobornyyliasetaatiksi, kun sitä lämmitetään etikkahapon kanssa. Isoborneolia saadaan hydrolyysillä ja isoborneoli voidaan hapettaa kamferiksi (kuva 21).¹⁶



kuva 21

Esimerkki teollisen kamferisynteesin synteesireitistä

5. Yhteenveto

Kamferilla oli 1800- ja 1900-lukujen vaihteessa huomattavan suuri kaupallinen arvo nousevan kysynnän vuoksi mm. savuttoman ruudin ja muovien valmistuksessa. Kamferia oli luonnollisesti saatavissa vain rajoitetuista lähteistä, jotka sijaitsivat kaukana Euroopasta eivätkä olleet eurooppalaisten hallinnassa.

Kamferin rakenteen todistaminen totaalisynteesillä olisi helpottanut kamferisynteesin suunnittelua teollisessa mittakaavassa. Ensimmäisiä pitäviä todisteita kamferin rakenteesta esitti Julius Brecht kamferin hapetustuotteiden perusteella. Rakenne oli kuitenkin vielä todistettava synteesin kautta varmuuden saamiseksi. Tämä synteesi saavutti Euroopan kemistien keskuudessa merkitystä myös tieteellisenä kilpajuoksuna. Kilpailuun osallistui useita aikansa tärkeimpiä kemistejä ympäri Eurooppaa.

Ennen Brechtia kamferille oli esitetty kymmenittäin virheellisiä rakenteita. Saatavilla olevat vihjeet rakenteesta kuten kamferin reaktiotuotteet olivat hajanaisia ja ristiriitaisia. Brecht perusti tuloksensa sekä toisten tutkijoiden että omien kamferin hapettamistutkimustensa tuloksille ja esitti oikeaksi osoittautuneen päättelyn kamferimolekyylin rakenteesta 1893. Komppa aloitti työskentelyn joidenkin kondensaatioreaktioiden kanssa kamferin syntetisoimiseksi jo samana vuonna Kanonnikovin kamferirakenteen avulla, mutta ryhtyi tutkimaan Brechtin rakennetta kuultuaan siitä.

1897 Perkin ja Thorpe osoittivat Brechtin kamforonihapon rakenteen oikeaksi ja Komppa jatkoi edelleen eri kondensaatioreaktioiden kanssa. Lopulta 1899 Dieckmann ja Komppa julkaisivat molemmat dimetyylioglutaratin ja dietyylioksalaatin välisen kondensaation, jonka seurauksena saatiin diketoapokamferihaptoesteriä. Tästä Kompan onnistui 1901 valmistaa apokamferihappoa.

Apokamferihaposta puuttui kuitenkin vielä yksi metyyliryhmä, jotta siitä tulisi kamferihappoa. Tämän lisääminen kondensaatiolla valmistettuun esteriin onnistui Komppalta ja hänen työryhmältään 1903, mikä viimeisteli kamferin totaalisynteesin, koska Haller oli jo 1896 keksinyt tavan pelkistää kamferihappo kamferiksi.

Synteesin kehittämisessä on nähtävissä myös tiedeyhteisön yhtenäisyys jo ennen 1900-lukua. Tutkimustulokset ja tiedot toisten kemistien saavutuksista liikkuvat hyvin nopeasti ja

runsaassa määrin maiden välillä ja Suomessakin seurattiin ulkomaista kemian alan viestintää. Yhteisen kilpailun pohjalta voisikin ajatella, että synteesi on itse asiassa kehitetty yhteistyössä eri tieteilijöiden kesken hyödyntäen eri tutkijoiden saamia tuloksia. Komppa ei keksinyt synteesireittiinsä ensimmäistä eikä viimeistä askelta ja hyödynsi omassa työskentelyssään runsaasti myös muiden tutkijoiden tuloksia esimerkiksi hydroresorssiinin rakenteesta ja synteesisistä. Tämä yhteistyö ja uusien keksintöjen jakaminen kuvaa hyvin tieteellisen työskentelyn luonnetta.

6. Lähteet

- ¹ Hanson: The development of strategies for terpenoid structure determination, *Natural product reports*, 2001, 18, 607–617
- ² Emil Fischerin Nobel-palkinto –luento 12.12.1902
http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1902/fischer-lecture.pdf
(luettu 24.10.2008)
- ³ Nicolaou: The Art and Science of Total Synthesis at the Dawn of the Twenty-First Century, *Angewandte chemie international edition*, 2000, 39, 44 - 122
- ⁴ Enqvist, Terje: *The history of chemistry in Finland 1828-1918*, 1. painos, Societas scientiarum fennica, Helsinki 1972, s. 86
- ⁵ ⁴ s. 121
- ⁶ *Suomen tieteen historia 3 – luonnontieteet, lääketieteet, tekniset tieteet*, toim. Päiviä Tommila, Werner Söderström Oy, Helsinki, Porvoo 2000 s. 170-173
- ⁷ Palmén, Simonsen: Obituary notices: Gustaf Komppa 1867-1949, *Journal of chemical society* 1950 s. 2912-2913
- ⁸ Hückel: Gustaf Komppa, *Chemische berichte*, 1952, 85/52 s. I-XXX
- ⁹ Panu Nykänen: Gustaf Komppa 1867-1949, The Finnish Academies of Technology, Helsinki, 2003.
- ¹⁰ Fieser, Fieser: *Topics in organic chemistry*, 9. painos, Reinhold, New York 1963, s. 941

- ¹¹ *CRC Handbook of chemistry and physics*, 82. laitos, edit. Lide, David R., CRC Press, 2001
- ¹² Dyson, Malcolm: *A manual of organic chemistry - the compounds of C, H, O and the halogens*, vol. 1, Longmans, Green and co., 1950, s. 706
- ¹³ IPCS, IPCS Intox Databank, Monograph for UKPID (UK poison information database) <http://www.intox.org/databank/documents/pharm/camphor/ukpid19.htm>, (luettu 30.3.2008)
- ¹⁴ Golding, Brage: *Polymers and resins – their chemistry and chemical engineering*, D. van Nostrand Company Inc. , Princeton, New Jersey, 1959, s. 199
- ¹⁵ Buchanan, Brenda J.: *Gunpowder, explosives and the state: a technological history*, Ashgate Publishing, 2006, s. 345
- ¹⁶ John W. Baker: *Natural terpenes*, Lontoo 1930, s. 52
- ¹⁷ Ossian Aschan: Reaktionsstudier over den syntetiska kamferns bildning, *Finska Kemistsamfundets Meddelande*, 1929, 38, 94-105
- ¹⁸ Nippon fine chemical
<http://www.nipponseika.co.jp/eng/fragrance/camphor.htm> (luettu 30.3.2008)
- ¹⁹ Raportti kamferin tuotannosta
<http://ecofurn.com.au/pdf/camphor.PDF> (luettu 30.3.2008)
- ²⁰ J.A. Gardner: Obituary notices James Ernest Marsh, *Journal of chemical society*, 1938 s. 1130-1135
- ²¹ Kauffman: Julius Bredt and the structure of camphor: On the threshold of modern stereochemistry, *Journal of chemical education*, 1983, 60, 341-342

- ²² Perkin, Thorpe: Synthesis of i-Camphoronic acid, *Journal of the chemical society*, 1897, 71, 1169-1179
- ²³ Komppa: Über die Totalsynthese der Apocampfersäure und ihrer Derivate, *Suomalaisen tiedeakatemian toimituksia*, 1909, s. 3-35.
- ²⁴ Komppa: Ueber β - β -Dimethylglutarsäure, *Berichte der deutschen chemische gesellschaft*, 1899, 32, 1421-1424
- ²⁵ Perkin, Thorpe: Experiments on the synthesis of camphoric acid. part V. A synthesis of camphoric acid, *Journal of the Chemical Society of London*, 1906, 89, 795
- ²⁶ Arthur J. Hale: *The synthetic use of metals in organic chemistry*, J.&A. Churchill, Lontoo 1914
- ²⁷ Komppa: Synthesis of Camphoric Acid, *Journal of the chemical society*, 1911, 99, 29-33
- ²⁸ ⁶ s. 631-634