

## Stereokemi for viderekomne eller røre i andedammen?

To danske kemikere, Jakob Blom (1898-1965) og Jens Anton Christiansen (1888-1969), tog i årene 1959-1963 kampen op mod den etablerede opfattelse af strukturerne af anomereerne  $\alpha$ - og  $\beta$ -D-glucose (og lignende velkendte saccharider), som de fejlagtigt mente skulle byttes om

Af Alexander Senning, emeritus, Kemi, DTU, og Christian B. Knudsen, Det Kongelige Bibliotek: Københavns Universitetsbiblioteks- og Informationservice

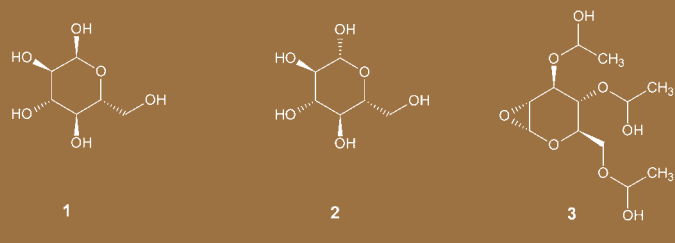
Et af de utvivlsomt mest bizarre kapitler i moderne dansk kemihistorie blev skudt i gang for præcis 50 år siden, da laboratorieforsker ved Tuborg Bryggerierne, Jakob Blom, i *Acta Chemica Scandinavica* publicerede en troskyldig udseende notits. Den konkluderede, at de alment accepterede strukturer af bl.a. anomerpåret  $\alpha$ - og  $\beta$ -D-glucopyranose **1** og **2** (Faktaboks 1) retteligt skulle byttes om [1].

### Faktaboks 1. Strukturformler

$\alpha$ -D-glucopyranose **1**

$\beta$ -D-glucopyranose **2**

1,2-anhydro- $\alpha$ -D-glucopyranose-3,4,6-triacetat (Brigls anhydrid) **3**



En af forfatterne husker tydeligt dette dramatiske intermezzo i *Acta Chemica Scandinavica* [2] historie, hvor hvert nyt hæfte blev åbnet med stor nysgerrighed og forventning om spændende kontroverser mellem kendte kemikere.

Ifølge Blom [1] pegede tre forhold på, at den vedtagne strukturtilordning for en række sukkeranomere var forkert, dvs. at det f.eks. var  $\beta$ -D-glucopyranose, som havde struktur **1** og  $\alpha$ -D-glucopyranose struktur **2**. Han havde observeret, at smeltepunk-

### Faktaboks 2. Anomeri

Defineres som diastereomeri hos glycosider, halvacetaler af sukkerarter eller beslægtede cykliske former af sukkerarter eller sukkerderivater, hvor forskellen i konfiguration optræder ved C-1 i aldoser og ved C-2 i 2-ketoser (det *anomere center*) [5,6].

terne af cyclohexan- og tetrahydropyranerivater afhang af antallet 1,4-*trans*-orienteringer blandt ringsubstituenterne (nemlig desto højere smeltepunkt jo flere af den slags orienteringer). Det førte ham til den konklusion, at hydroxylgruppen ved C-1 hos  $\alpha$ -D-glucopyranose må indtage en ækvatorial position og den tilsvarende hydroxylgruppe hos  $\beta$ -D-glucopyranose en aksial position [3]. Dette var præcis det modsatte af, hvad de klassiske strukturer **1** og **2** viser. Blom havde endvidere fundet en empirisk korrelation mellem hexopyranosiders rumlige struktur og deres molekylære drejning, som førte til samme konklusion. Forskelle i oxidationshastigheden af stereoisomere hexopyranosider samt de stereokemiske forløb af reaktionerne af 1,2-anhydro- $\alpha$ -D-glucopyranose-3,4,6-triacetat (Brigls anhydrid) **3** med en række alkoholer blev af Blom ligeledes taget til indtægt for hans uortodokse ombytning af de klassiske strukturformler for bl.a. anomereerne **1** og **2**. Dette sidste punkt blev to år senere uddybet i en større afhandling [4]. Nugældende definitioner af anomeri og epimeri kan ses i Faktaboks 2 og 3.

I 1962 fulgte en udførlig diskussion af litteraturdata vedrørende mutarotationsforsøg med saccharider under tilsætning af borsyre, hvis oprindeligt meget svage aciditet og dermed ledningsevne i opløsning forøges markant ved tilstedeværelse af *cis*-1,2-dioler, men ikke af *trans*-1,2-dioler [7]. Også her blev konklusionen som ovenfor.

### Faktaboks 3. Epimeri

Defineret som isomerien mellem diastereomerer, hvis konfiguration er forskellig ved ét af to eller flere stereogene elementer. Oprindeligt brugtes begrebet kun om aldoser med modsat konfiguration ved C-2, som f.eks. diastereomerparret glucose og mannose [5,6].

Blom og professor ved Københavns Universitet, Jens Anton Christiansen, supplerede efterfølgende disse argumenter med simple beregninger af vektorer og statistiske vægte i de forskellige konformerer af D-glucose og D-mannose, som igen støttede Bloms hypotese [8].

En gennemgang af litteraturdata vedrørende chromatografi af methylglycosider gav ifølge Blom, endnu en empirisk sammenhæng med den stereokemi han postulerede [9].



Jakob Blom illustrerer elementær stereokemi. Foto: Det Kongelige Biblioteks Center for Kort og Billeder.

Christiansen udvidede derefter de tidligere fremførte argumenter for "Blom-stereokemien" med termodynamiske beregninger på grundlag af eksperimentelle litteraturdata [10].

I den næstsidste artikel i serien diskuterede Blom de mulige intramolekylære hydrogenbindinger i en række mono- og disaccharider og mente også her at finde støtte for sit stereokemiske koncept [11].

Over for disse, indirekte og empiriske, argumenter stod en overvældende mængde af direkte beviser af de klassiske strukturer, bl.a. krystallografiske og NMR-data [5], som Blom og Christiansen ikke inddrog i deres argumentation på overbevisende måde.

## Reaktioner på artikelserien

Den første reaktion i *Acta Chemica Scandinavica* på Blom og Christiansens artikelserie kom fra Furberg og Pedersen i form af en blank afvisning, med egne og andres direkte strukturbeviser for **1** og **2** samt en lang række beslægtede saccharider, både i krystalform og i opløsning [12].

Denne dræbende notits havde Christiansen formentlig ikke set eller ikke nået at reagere på, da han indleverede det sidste manuskript i Blom og Christiansens artikelserie [13]. Her bliver tidligere arbejder af C. F. Wells vedrørende stereoisomere sacchariders photooxidation omfortolket til støtte for Blom og Christiansens strukturforslag.

Kort efter kunne der som reaktion på [13] ses et kontant svar fra C. F. Wells i *Acta Chemica Scandinavica* [14]. Christiansens fem argumenter bliver tilbagevist et efter et, bl.a. med et sandt fyrværkeri af røntgenkrystallografiske data, en påpegnning af at Christiansen producerer og benytter regneresultater med flere betydende cifre, end hvad Wells' eksperimenter giver dækning for og med en konstatering af, at man ikke, som Christiansen gør, kan korrelere C–H-bindingers reaktivitet i det simple ethanol med tilsvarende bindingers i komplicerede saccharider. Endvidere dokumenterer Wells, at de oxidationsreaktioner, han har studeret, forløber mange gange hurtigere end de undersøgte saccharidanomerers mutarotation. Dvs. at det vitterligt er den i fastfasen foreliggende anomer af kendt struktur, som oxideres i opløsningen, og ikke en ved mutarotation opstået blanding af to anomere.

Med denne massive gendrivelse af Blom-Christiansen-teorien sluttede kontroversen i kemilitteraturen uden at Blom og Christiansen meldte sig til orde igen i nye artikler. *Dansk Kemis*

nekrolog over Blom, skrevet af Christiansen [15], indeholder et langt afsnit (Faktaboks 4) om anomerproblemet, men udtrykker ikke med rene ord en tilslutning eller afstandtagen til Bloms kampagne for sine anskuelser. Her nævner Christiansen heller ikke, at han selv har bidraget til Bloms kampagne, både som medforfatter [8] og som eneforfatter [10,13]. I en tilsvarende nekrolog over Christiansen [16] omtales anomerproblemet ikke, og Christiansens publikationer over dette emne [8,10,13] anses af forfatteren Th. A. Bak åbenbart ikke som centrale i Christiansens videnskabelige virke.

### Faktaboks 4. Christiansens omtale af Bloms anomerarbejder i sin nekrolog over Blom [15]

... Blom indså tidligt, at netop denne erkendelse (dvs. stolformen af pyranosernes tetrahydropyranring) som nødvendig konsekvens medfører, at *Böseskens* experimentelle argument fra 1913 for at tilskrive  $\alpha$ -D- og  $\beta$ -D-glukose henholdsvis cis- og trans-konfigurationer (m.h.t. C<sub>1</sub> og C<sub>2</sub>) bliver særdeles svagt. Jeg formoder, at kun få kemikere har været så fortrolige med monosaccharidernes kemi som Blom var, og dette kendskab forøgede han nu yderligere ved et intensivt studium af den forhåndenværende litteratur. Ved sammenstilling af resultaterne derfra kom han til den også efter nærværende forfatters mening så godt som uundgæelige konklusion, at Böseskens tilordning af cis- og trans-konfigurationer til de to anomere af D-glukose, der også i dag anses for at være den rigtige, skulle vendes om. Det er ikke her stedet til en indgående diskussion af Bloms konklusion, men så meget bør siges, at Bloms eksempler viser, at *Beevers's* bemærkning i den afhandling (1952), hvori han ad røntgenografisk vej bekræfter Böseskens tilordning, – at hans (*Beevers's*) resultat er i »agreement with the chemical evidence« er i »disagreement with the chemical evidence«. Dette være dog sagt med det forbehold, der følger af, at både *Beevers* og jeg lader det være usagt, hvilken »chemical evidence« der menes. Det er muligt, at konfliktens løsning må søges i det forhold, at så godt som alle Bloms argumenter bygger på forsøg i, navnlig vandig, opløsning, medens de røntgenografiske argumenter naturligvis refererer sig til forholdene i krystaller; men nærværende forfatter må bekende, at han kun nødtigt vil gribe til denne løsning af dilemmaet...

Som kritiske krønikeskribere kan man føle sig fristet til at stille spørgsmål som: Hvorfor blev noget, som Blom og Christiansen sikkert oprindeligt må have opfattet som en sensation, ikke lanceret i et af de på verdensplan førende kemitidsskrifter? Hvilket indtryk gjorde Blom og Christiansens kampagne uden for den skandinaviske andedam?

Svaret på det første spørgsmål er ganske ligetil. Deres manuskripter ville med stor sikkerhed ikke have overlevet de højest renomme-rede tidsskrifters notorisk skrappe referee-proces.

Det andet ▶

Repræsentativ  
Formaling og Sigtning

NYHEDER

Solutions in Milling & Sieving

www.skanlab.com

retsch@skanlab.com



Jens Anton Christensen.  
Foto: Det Kongelige Biblioteks Center for Kort og Billeder.

spørgsmål kan besvares vha. en elektronisk søgning på citeringer af Blom og Christiansens artikler. Web of Science finder i alt 17 forskellige artikler, der citerer Blom og Christiansens artikler. Af disse 17 citeringer er de seks selv-citationer. Syv citeringer kommer fra internationale publikationer, og bortset fra en enkelt reference i *Acta Chemica Scandinavica* [17] fra 1977, der blot nævner Bloms artikel fra 1961 [4] for fuldstændighedens skyld, optræder ingen citationer efter 1967. Her skriver Capon og Thacker i *Journal of the Chemical Society B* om hydrolyse af glycofuranosider [18]. Referencen efterlader ingen tvivl om, at anomerspørgsmålet ikke havde gjort noget større indtryk; Bloms artikel [4] refereres kun for sin sammenfatning af tidligere studier. Selvom flertallet af (ikke selv-) citationer er internationale, har anomerspørgsmålet heldigvis, set i bakspejlet, ikke vakt opsigt i udlandet.

E-mail-adresser:

Alexander Senning: alexander.senning@gmail.com

Christian B. Knudsen: ckb@kb.dk

#### Referencer

1. J. Blom, Über die equatoriale oder axiale Anknüpfung der Hydroxylgruppe bzw. der Alkoxygruppe am glycosidischen Kohlenstoffatom der  $\alpha$ - und

2.  $\beta$ -D-Glucopyranosen und der  $\alpha$ - und  $\beta$ -D-Galactopyranosen, *Acta Chem. Scand.* **13**, 388–390 (1959).
3. *Acta Chemica Scandinavica* blev grundlagt i 1947 og ophørte som selvstændigt tidsskrift i med årgangen **52** (1999). Det er efterfølgende blevet lagt ud på internettet og er frit tilgængeligt på netadressen <http://acta-chemscand.dk>.
4. Ved hexopyranoser beskæftiger man sig normalt kun med den mest stabile af de to mulige konformerer, den med hydroxymethylgruppen ved C-5 i ækvatorial position, som vist i Faktaboks 1 for **1** og **2**.
5. J. Blom, Ein Beitrag zur Kenntnis der Konfiguration und der Konformation anomerer Aldosen und deren Glykoside, *Acta Chem. Scand.* **15**, 1667–1675 (1961).
6. E. L. Eliel og S. H. Wilén, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience, 1994.
7. A. D. McNaught, A. Wilkinson, *Compendium of Chemical Terminology, IUPAC Recommendations, The Gold Book*, 2. udgave, 1997; <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac>.
8. J. Blom, Ein Beitrag zur Bestimmung der absoluten Konfiguration der Anomeren von D-Glucose und D-Mannose durch Änderung der Leitfähigkeit während der Mutarotation in Borsäurelösung, *Acta Chem. Scand.* **16**, 922–930 (1962).
9. J. Blom og J. A. Christiansen, On the Mutarotation Equilibria of D-Glucose and D-Mannose and the Assignment of Configurations to their  $\alpha$ - and  $\beta$ -Anomers, *Acta Chem. Scand.* **16**, 1519–1521 (1962).
10. J. Blom, Über die Konfiguration anomerer Methylglykoside; chromatographisches Verhalten und sterische Hinderung, *Acta Chem. Scand.* **16**, 1779–1784 (1962).
11. J. A. Christiansen, A Recalculation of Experiments on Mutarotation of d-Glucose and d-Mannose with an Interpretation of its Results, *Acta Chem. Scand.* **16**, 2341–2349 (1962).
12. J. Blom, Über die Konfiguration und Konformation der Anomeren kristallinischer Hexosen und Heptosen, *Acta Chem. Scand.* **17**, 73–78 (1963).
13. S. Furberg og B. Pedersen, The Structure of Anomeric Sugars: A Remark, *Acta Chem. Scand.* **17**, 1160–1161 (1963).
14. J. A. Christiansen, On Reactivities of Hydrogen Atoms in Carbohydrates and the Assignment of Structures to  $\alpha$ - and  $\beta$ -Anomers of Pyranoses. An Interpretation of Experiments by C. F. Wells, *Acta Chem. Scand.* **17**, 2209–2215 (1963).
15. C. F. Wells, A Comment on J. A. Christiansen's Interpretation of Experiments by C. F. Wells on Reactivities of Hydrogen Atoms in Carbohydrates, *Acta Chem. Scand.* **18**, 576–578 (1964).
16. J. A. Christiansen, Dr. phil. Jakob Blum, laboratorieførstander på Tuborg Bryggerierne, *Dansk Kemi* **46**, 173–175 (1965).
17. Th. A. Bak, In memoriam J. A. Christiansen, *Dansk Kemi* **50**, 142–143 (1969).
18. H. Lönnberg og A. Kulonpaa, Mechanisms for acid-catalyzed hydrolysis of some alkyl aldofuranosides, *Acta Chem. Scand.* **31**, 306–312 (1977).
19. B. Capon og D. Thacker, The Mechanism of the hydrolysis of glycofuranosides, *J. Chem. Soc. (B)* 185–189 (1967).

## Løsning til kemikryds 1/2

Det hemmelige ord som Carsten Krogh havde gemt i kemikryds nr. 1/2 var: Klimaproblemer



Side 33, 27 lodret: Hvad kalder hun sin far, når hun har lært at tale kinesisk.

2010-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	M	E	T	H	Y	L	I	S	O	↓
2	N	11\3	R	12\4	E	A	13\5	V	O	C
6	B	L	I	K	S	K	U	R	14\7	Y
	15\8	E	K	G	16\9	M	D	17\10	B	A
11	B	U	L	M	E	U	R	T	18\12	N
	19\13	C	O	20	14	S	U	21\15	I	A
16	E	I	R	E	17	P	L	A	S	T
18	U	N	Æ	D	22\19	A	L	23\20	A	24
21	G	U	T	T	A	P	E	R	K	A
22	E	23	Y	A	D	I	25	26\24	N	L
25	N	27\26	L	28	29\27	R	B	I	O	4
28	O	M	E	G	A	30\29	P	31\30	B	C
31	L	Y	N	X	32	A	S	2	S	3