

PRINCIPLES OF ORGANIC SYNTHESIS

R. R. KOSTIKOV

Main principles of modern organic synthesis are stated: synthesis planning, modification of functional groups and construction of molecule's skeleton. Issues of selectivity (regio- and stereoselectivity) reactions, as well as protections of functional groups are also considered.

Изложены основные принципы современного органического синтеза: планирование синтеза, модификация функциональных групп и построение остова молекулы. Рассмотрены также вопросы избирательности (регио- и стереоселективность) реакций, а также защиты функциональных групп.

ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

Р. Р. КОСТИКОВ

Санкт-Петербургский государственный университет

Химия создала свой предмет. Эта творческая способность, подобная искусству, коренным образом отличает химию от остальных естественных и гуманитарных наук.

М. Бертло

ВВЕДЕНИЕ

Развитие органической химии в историческом плане проходило эмпирический, структурный и синтетический этапы. На первом накапливались фактические данные о свойствах соединений, на втором происходили переосмысление этих данных и формирование определенных теоретических представлений о связи свойств с особенностями структуры соединений. Проверка теоретических выводов завершалась органическим синтезом. Целью синтеза новых соединений могут быть получение веществ с ценными физическими, химическими и биологическими свойствами или проверка предсказаний теории. Нередко его используют для доказательства строения соединений в тех случаях, когда для этого недостаточно физических методов.

Синтез соединения начинается с составления плана его получения: определения исходных веществ, последовательности реакций и условий проведения экспериментов. Каждое соединение можно получить из различных исходных веществ и разными путями. Эти пути могут различаться между собой числом стадий, выходом продукта на каждой стадии, доступностью реагентов и другими характеристиками процесса. Обычно более предпочтительным считается короткий путь, так как он дает наибольший выход целевого продукта.

ОСТОВ МОЛЕКУЛЫ

В структурном плане органическая молекула разделяется на две части: углеродный остов молекулы и функциональные группы. Анализируя целевую органическую молекулу, синтетик-органик выделяет в ней наиболее существенные части, которые необходимо создать. При этом, как правило, наиболее трудна задача построения остова молекулы. Для химических функций известно большое количество разнообразных методов их взаимных переходов, при которых углеродный остов молекулы не затрагивается.

Остов молекулы может быть циклическим или ациклическим (нециклическим), иметь линейную

или разветвленную структуру. Если в молекуле присутствуют цикл и при нем ациклическая группа, то остов может включать обе части или в зависимости от сложности каждой части одну из них. Остов молекулы обычно включает наиболее сложный участок углеродной цепи (цикл, точки ветвления, функциональные группы). Иногда некоторые фрагменты, содержащие углерод (циано, карбоксильная, алкоксильная группы), не включают в остов, поскольку они могут рассматриваться в качестве функций и создаются в молекуле специальными методами. В то же время в остов можно включить гетероатом (азот, кислород), например в случае гетероциклов. Примеры выделения остова в молекуле и построения этого остова даны ниже (циклооктатетраен, витамин А, триастан, кубан).

ХИМИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ И ИХ МОДИФИКАЦИЯ

Большинство химических функций содержат гетероатомы и классифицируются в зависимости от природы и числа гетероатомов и числа связей между атомом углерода и гетероатомом. Особую группу функций составляют кратные связи углерод–углерод.

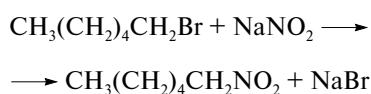
Одновалентные функции

Первая группа – простые функции: атомы галогена или одновалентного металла. Характерной особенностью этих функций является их способность вступать в реакции замещения. Поскольку поляризация связей углерод–галоген и углерод–металл противоположны, то и в реакциях они выступают в качестве реагентов различной полярности:

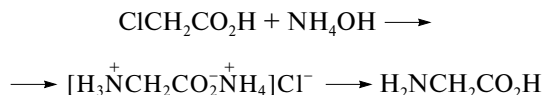


Сложные одновалентные функции содержат несколько атомов и разделяются на две группы: функции, содержащие атом водорода при гетероатоме (ОН, NH, SH), и безводородные функции (NO, NO₂, N₃). Целесообразность выделения первой группы функций вызвана тем, что во многих химических реакциях связь водород–гетероатом оказывает наиболее активную.

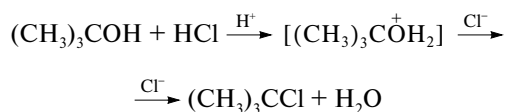
Сложные одновалентные функции в алифатическом ряду получают из алкилгалогенидов в результате реакции замещения галогена анионом или нейтральным нуклеофилом (НУ). Например, 1-нитрогексан получается из 1-бромгексана и нитрита натрия:



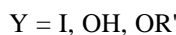
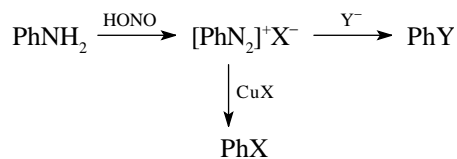
Замена хлора на аминогруппу происходит при нагревании хлоруксусной кислоты с водным аммиаком, при этом получается аминоксусная кислота:



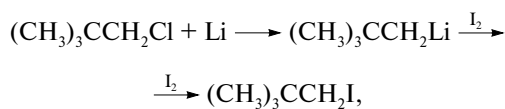
Для замещения гидроксильной группы в спиртах на галоген и другие группы применяют катализ кислотами. Так, *трет*-бутилхлорид получается при смешении *трет*-бутилового спирта с концентрированной соляной кислотой:



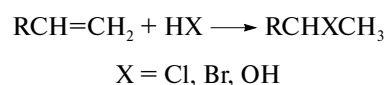
В ряду ароматических соединений одновалентные функции получают при галогенировании, нитровании, сульфировании (реакции электрофильного замещения) или из ароматических аминов действием азотистой кислоты и деазотированием промежуточного диазосоединения:



Важными в синтетическом отношении являются переходы между галогенопроизводными и металлорганическими соединениями, поскольку при этом атом углерода меняет полярность, а потому может вступать в различные типы превращений. Металлорганические соединения RM (M = Li, Na, Mg, Zn) получают при взаимодействии галогенопроизводных с металлом. При реакции металлорганических соединений с галогенами вновь образуются галогенопроизводные, а при действии воды или спиртов образуются углеводороды:

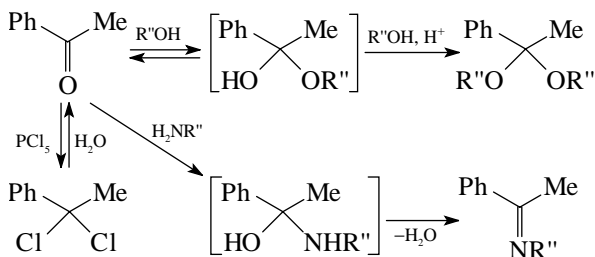


Галогенопроизводные и спирты получают также из алкенов путем присоединения галогеноводородов или воды. В последнем случае реакция катализируется сильной минеральной кислотой:



Двухвалентные функции

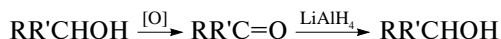
Двухвалентные функции включают две связи углерод–гетероатом или содержат одну кратную связь углерод–гетероатом. Наиболее известной функцией этого типа является карбонильная группа в кетонах и альдегидах.



Взаимные переходы между двухвалентными функциями показаны на примере ацетофенона.

Из кетонов или альдегидов и спиртов в кислой среде получают ацетали $\text{R}_2\text{C}(\text{OR}')_2$. При действии пентахлорида фосфора происходит замена кислорода на два атома хлора. Обратная реакция происходит при гидролизе. Взаимодействие карбонильных соединений с анилином, гидразином (NH_2NH_2) или гидросиламином (NH_2OH) приводит к соединениям с $\text{C}=\text{N}$ -связью.

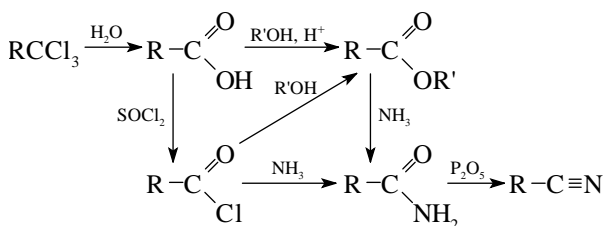
Двухвалентные функции получают из одновалентных при окислении. Соответственно обратный переход происходит под действием восстановителя:



Трехвалентные функции

Трехвалентные функции разделяются на три группы: 1) функции с тремя простыми связями углерод–гетероатом [CCl_3 , $\text{C}(\text{OR}')_3$]; 2) функции, содержащие одну двойную и одну простую связь углерод–гетероатом (карбоновые кислоты и их производные); 3) функции с тройной связью углерод–гетероатом (цианогруппа).

Карбоновые кислоты образуются при гидролизе трихлорметилалканов. Из кислот получают сложные эфиры, хлорангидриды, амиды и нитрилы. Гидролиз этих производных дает кислоты:

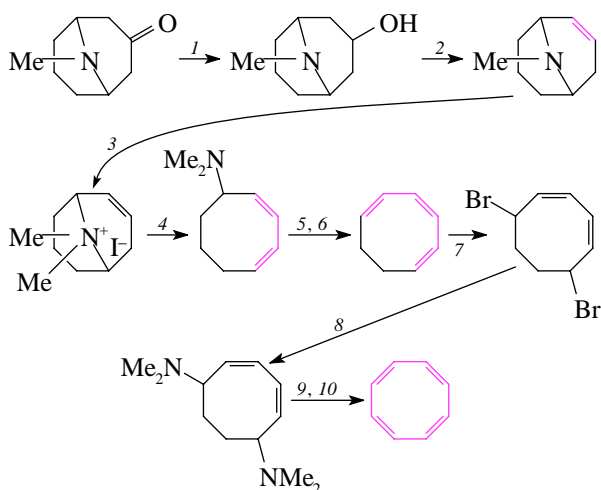


ПЛАНИРОВАНИЕ СИНТЕЗА ОРГАНИЧЕСКОЙ МОЛЕКУЛЫ

План синтеза соединения можно представить схемой, иногда называемой деревом синтеза. Для его построения можно использовать два пути:

- 1) синтетический, то есть соответствующий переходу от исходных соединений к целевой молекуле;
- 2) ретросинтетический, направленный противоположно реальному синтезу от целевой молекулы к исходным веществам.

Иллюстрацией синтетического пути может служить синтез циклооктатетраена C_8H_8 , осуществленный Вильштеттером¹ в 1911 году из природного алкалоида псевдопелетьерина в десять стадий по приведенной ниже схеме:

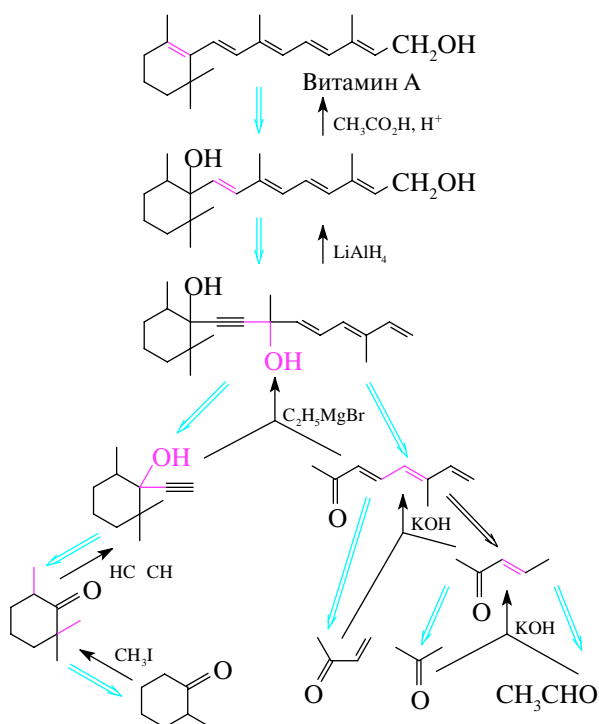


Поскольку в исходной молекуле уже существовал восьмичленный цикл, то необходимо было удалить мостик с атомом азота и ввести в цикл четыре двойные связи.

Для этой цели были использованы следующие методы: гидрирование (1), дегидратация (2), образование четвертичных аммониевых солей и их расщепление, приводящее к расщеплению связи $\text{C}-\text{N}$ или образованию $\text{C}=\text{C}$ -связи (3–6, 9, 10), бромирование (7) и замещение брома на диметиламиногруппу (8).

Ретросинтетический путь более перспективен, поскольку дает возможность прийти к нескольким исходным соединениям и тем самым увеличивает выбор путей синтеза. Построение дерева синтеза осуществляется по стадиям, называемым трансформациями. Трансформация – переход от соединения к ближайшему предшественнику, который используется в качестве исходного соединения в реальном синтетическом процессе:

¹ Рихард Мартин Вильштеттер (1872–1942) – профессор Мюнхенского университета, синтезировал циклобутан и алкалоиды. Нобелевская премия 1915 года.



На схеме синтеза витамина А двойными стрелками показаны трансформации, а цветом выделены изменяющиеся при этом связи. Фрагменты остова в целевой молекуле, которые создаются в результате синтеза и присутствуют в реагенте, носят название синтона. Реальный реагент, который содержит синтон, называется его синтетическим эквивалентом.

КЛАССИФИКАЦИЯ РЕАКЦИЙ, ПРИВОДЯЩИХ К ПОСТРОЕНИЮ ОСТОВА МОЛЕКУЛЫ

Для упрощения планирования синтеза остова молекулы реакции разделены на три основные группы:

- 1) конструктивные реакции, приводящие к созданию связей углерод–углерод;
- 2) деструктивные реакции разрушения связей углерод–углерод;
- 3) процессы изомеризации остова молекулы, в которых одновременно разрушаются и образуются связи остова.

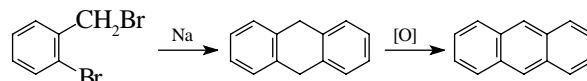
Образование одной связи углерод–углерод может происходить по гомолитическому (радикальному) или гетеролитическому (ионному) механизму. По гомолитическому пути связи образуются при димеризации радикалов или присоединении радикала к кратной связи углерод–углерод. Так, например, происходит радикальная полимеризация ненасыщенных соединений.

Гетеролитическое образование связи углерод–углерод можно рассматривать как взаимодействие углерода, несущего положительный или отрица-

тельный заряд, с молекулой реагента, содержащего противоположно заряженный атом углерода. Эти реакции формально являются процессами взаимодействия нуклео- и электрофильного синтонов.

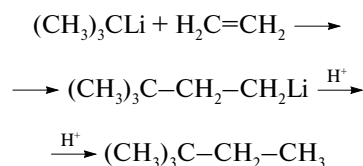
Рассмотрим образование С–С-связи в реакции Вюрца–Фиттига¹, обозначенной номером 1 в табл. 1.

В данной реакции алкил- или арилгалогенид (электрофильный синтон) реагирует с металлоганническим соединением (нуклеофильный синтон), получающимся из галогенопроизводного и натрия. Эта реакция была использована для синтеза антрацена из орто-бромбензилбромида (1881 год):

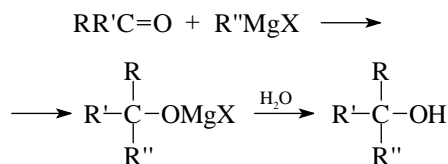


В табл. 1 указаны основные типы гетеролитических реакций (1–16), проходящих с участием электро- и нуклеофильных синтонов.

(2). При присоединении металлоганнического реагента (нуклеофильный синтон) к С=C-связи (электрофильный синтон) также образуется С–С-связь. Так, из *tert*-бутиллития и этилена получается неогексан:



(3, 4) Взаимодействие металлоганнических соединений (RMgX – реактив Гриньяра² с альдегидами, кетонами и производными карбоновых кислот широко применяется для получения спиртов:




(5) Реакция цианид или ацетиленид анионов с галогеналкилами приводит соответственно к нитрилам кислот или ацетиленам. Так, из ацетилена, алкилгалогенидов и натрия или амида натрия в

¹ Шарль Адольф Вюрц (1817–1884) – профессор Парижского университета, разработал метод получения насыщенных углеводородов из галогеналканов и натрия, синтезировал этиленгликоль.

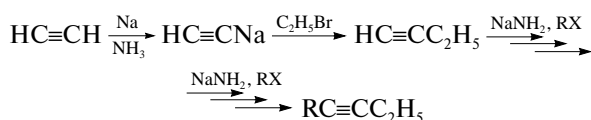
Рудольф Фиттиг (1835–1910) – профессор Страсбургского университета, предложил синтез алкилбензолов взаимодействием смеси арил- и алкилгалогенидов с натрием.

² Франсуа Огюст Виктор Гриньяр (1871–1935) – профессор университета Нанси (Франция). Впервые получил металлоганнические соединения и использовал их для синтеза спиртов, кетонов, карбоновых кислот, углеводов. Нобелевская премия 1912 года.

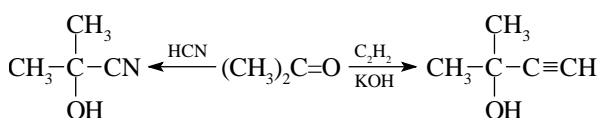
Таблица 1. Типы гетеролитических конструктивных реакций

Нуклеофильный синтон	Электрофильный синтон			
	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}-\text{X} \\ \diagdown \\ \text{X} = \text{Cl, Br} \end{array}$	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{C}-\text{W} \\ \diagdown \\ \text{W} = \text{CN, CO}_2\text{R} \end{array}$	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagdown \end{array}$	$\begin{array}{c} -\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{Y} \\ \text{Y} = \text{Cl, OR, OCOR}' \end{array}$
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}-\text{M} \\ \diagdown \\ \text{M} = \text{Li, MgX} \end{array}$	1	2	3	4
$\begin{array}{c} \text{Z}\equiv\text{C}^- \\ \text{Z} = \text{N, RC} \end{array}$	5	6	7	8
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}^--\text{W} \\ \diagdown \end{array}$	9	10	11	12
	13	14	15	16

в жидком аммиаке получают одно- и дивалентные ацетилены:



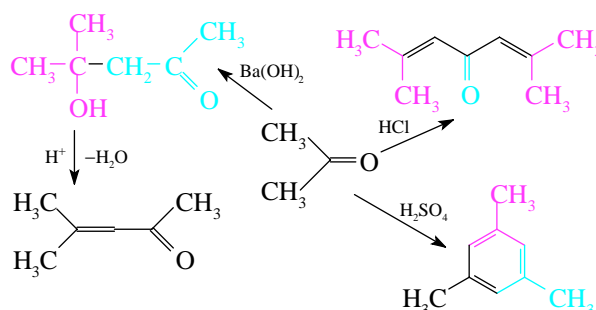
(6–8) Цианид и ацетиленид анионы присоединяются к поляризованной двойной связи с образованием новой связи C–C. Так, из альдегидов или кетонов и синильной кислоты в присутствии основания получают нитрилы оксикислот (7). А.Е. Фаворский¹ нашел, что ацетон в присутствии порошка гидроксида калия дает ацетиленовый спирт, который нашел применение в синтезе изопрена:



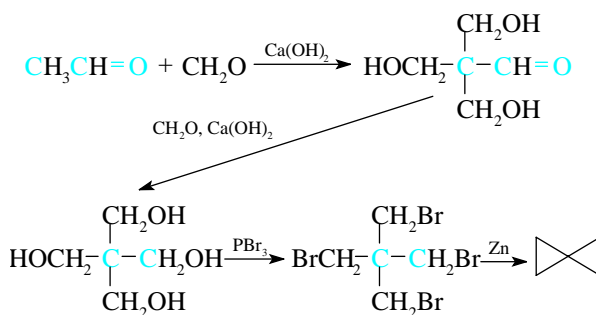
(9–12) При действии оснований на соединения $\text{R}_2\text{C}=\text{CHW}$, где W – электроакцепторная группа (CN, CO_2R , NO_2), образуется карбанион. Последний вступает в реакцию с различными электрофильными синтонами.

Для построения остова молекулы широко используются альдольная и кротоновая конденсации (11). Из ацетона в присутствии гидроксида бария получается кетоспирт (альдоль), который в кислой среде дает непределный кетон. При конденсации ацетона в кислой среде получают продукты тримеризации – диеновый кетон или 1,3,5-триметилбензол (1867 год):

¹ Алексей Евграфович Фаворский (1860–1945) – академик, профессор Петербургского университета, открыл изомеризацию ацетиленов в аллены.



В другом примере альдольная конденсация муравьиного и уксусного альдегидов приводит к образованию альдегидспирта, который в присутствии избытка муравьиного альдегида восстанавливается до четырехатомного спирта – пентаэритрита. Далее из него был получен спиропентан:



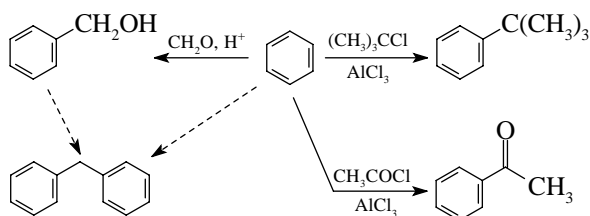
Пентаэритрит

В нижнем ряду табл. 1 приведены реакции алкилирования (13, 14), оксиалкилирования (15) и ацилирования (16) ароматических соединений. Синтез алкилбензолов и ароматических кетонов был разработан Фриделем и Крафтсом². На схеме показан

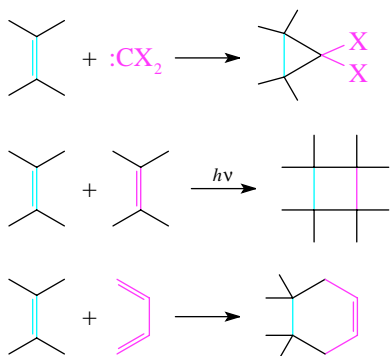
² Шарль Фридель (1832–1899) – профессор Парижского университета. Впервые получил ацетофенон из бензола и хлорангидрида уксусной кислоты в присутствии хлорида алюминия.

Джеймс Мейсон Крафтс (1839–1917) – профессор Корнеллского университета (США).

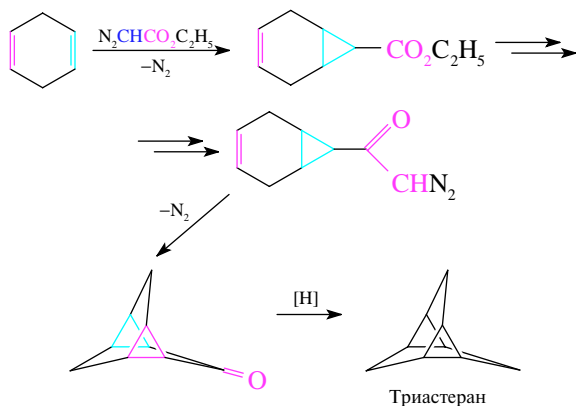
синтез из бензола с помощью указанной реакции ацетофенона, трет-бутилбензола, бензильного спирта и дифенила:



Для создания циклических молекул часто применяют реакции циклоприсоединения, в которых в одну стадию образуются две связи углерод–углерод. Реакции проходят по согласованному механизму, то есть разрушение старых и образование новых связей происходит одновременно. Ниже дана схема получения трех-, четырех- и шестичленных циклов соответственно – в реакции карбена с двойной связью, фотодимеризации этиленов и реакции диенового синтеза:

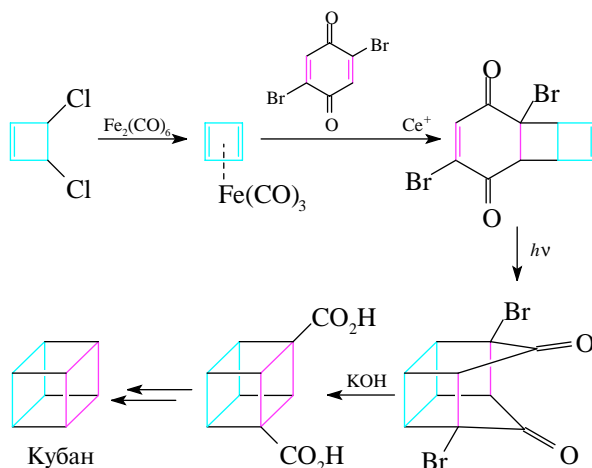


Синтез триастерана проводился по схеме, включающей образование трехчленного цикла дважды. Карбены, образующиеся из диазосоединений с выделением азота, присоединяются последовательно к кратным связям циклогекса-1,4-диена, а затем внутримолекулярно к двойной связи бициклического соединения с образованием трехчленных циклов:

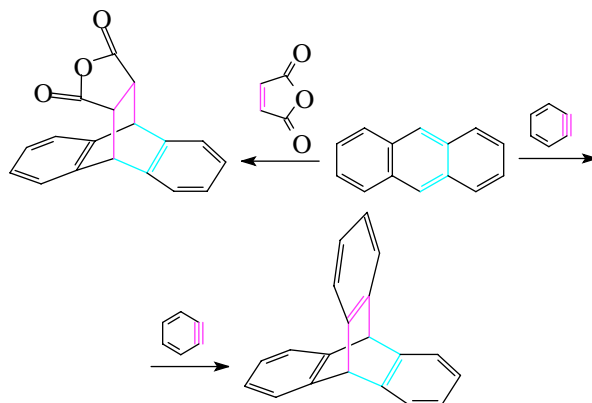


Синтез кубана (C_8H_8) включает стадию диенового синтеза с участием циклобутадиена, а затем внут-

римолекулярную фотодимеризацию двух кратных связей. При действии гидроксида калия происходит уменьшение пятичленного цикла до четырехчленного. Далее в несколько стадий удаляют карбоксильные группы:



Для получения шестичленного цикла часто применяется реакция диенового синтеза (реакция Дильса–Альдера¹). Ниже показаны синтезы полициклических молекул из антрацена и малеинового ангидрида или дегидробензола, образующегося при диазотировании орто-аминобензойной кислоты и последующем разложении промежуточного диазосоединения:



Создание кратных связей углерод–углерод

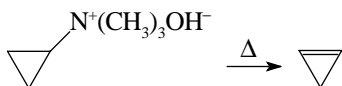
Для получения кратных связей углерод–углерод применяют различные процессы отщепления элементов HX ($X = \text{галоген, OH, N(CH}_3)_3\text{OH}$) от

¹ Отто Пауль Герман Дильс (1876–1954) – профессор Кильского университета (Германия), вместе с Альдером открыл реакцию диенового синтеза. Нобелевская премия 1950 года.

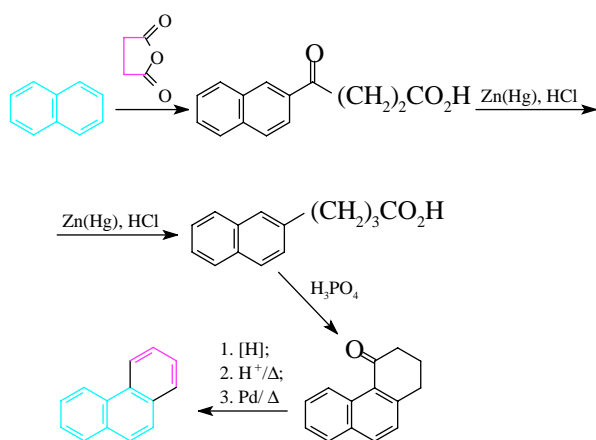
Курт Альдер (1902–1958) – профессор Кильского университета, изучал реакцию диенового и енового синтеза. Нобелевская премия 1950 года.

галогенопроизводных, спиртов и других соединений или при дегалогенировании 1,2-дигалогенопроизводных с помощью металлов.

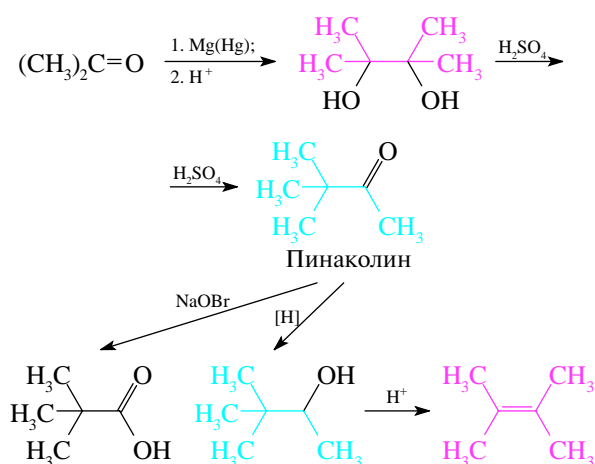
Н.Я. Демьянов¹ в 1922 году из гидроксида триметилциклопропиламмония впервые получил циклопропен:



Ароматические системы образуются при дегидрировании (ароматизации) насыщенных циклических молекул, например в синтезе фенантрена из нафталина:



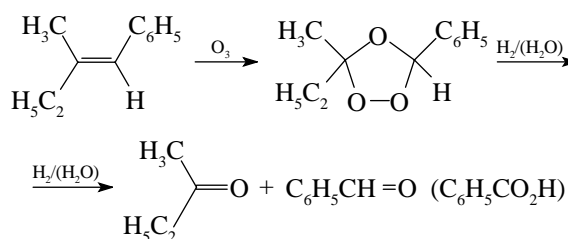
Примером изомеризации как метода построения остова молекулы может явиться синтез триметилуксусной кислоты и тетраметилэтилена из ацетона. При этом на стадии *a* наблюдается пинаколиновая перегруппировка (по тривиальному названию образующегося кетона – пинаколина), а на стадии *b* – ретропинаколиновая перегруппировка:



¹ Николай Яковлевич Демьянов (1861–1938) – академик, профессор Петровской академии. Разработал синтез гликолей и предложил метод расширения карбоциклов.

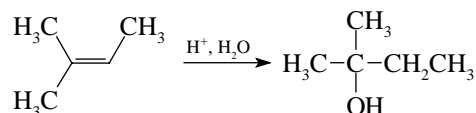
Разрушение связей углерод–углерод

В некоторых случаях оказывается необходимым удалить из остова молекулы некоторые углеродные атомы, а вместо них поместить какую-либо функцию. В этом случае применяют деструктивные реакции. Так при озонировании ненасыщенных соединений получают озониды, которые после разложения водородом или водой дают кетоны и альдегиды или карбоновые кислоты. Эта реакция применяется также для установления строения ненасыщенных соединений:

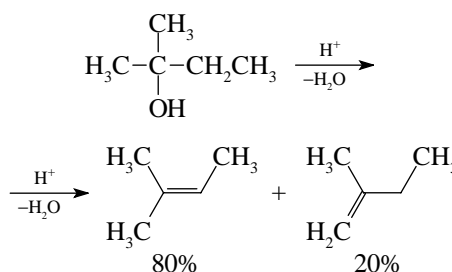


ИЗБИРАТЕЛЬНОСТЬ ПРОЦЕССА И ЗАЩИТА ФУНКЦИЙ

Реакции, в которых образуются два или большее число структурных изомеров, характеризуются региоселективностью. Так, соотношение региоизомеров при присоединении галогеноводородов или воды к несимметрично замещенной двойной связи, с одной стороны, определяется правилом Марковникова:

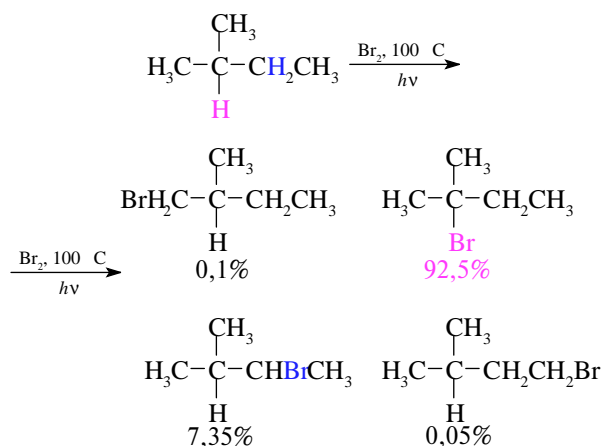


С другой – процесс отщепления галогеноводорода из галогенопроизводных или дегидратация спиртов контролируется правилом Зайцева (в этих реакциях предпочтительно образуются наиболее замещенные кратные связи):



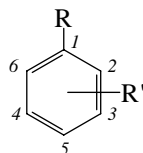
Региоселективность радикального галогенирования алканов определяется тем, что скорость замещения водорода на галоген увеличивается в ряду: первичный < вторичный < третичный. Ниже

приведено соотношение продуктов бромирования изопентана:



Соотношение региоизомеров при электрофильном замещении замещенных бензола определяется ориентирующим влиянием заместителей, которые делятся на две группы. Ориентанты I типа (галогены, алкильные группы, OH, OR, NR₂) направляют вступающий реагент в *орто*- и *пара*-положения. Ориентанты II типа (RCO, CO₂R, NO₂, SO₃H) направляют реагент в *мета*-положение.

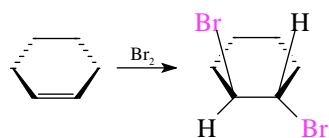
В двухзамещенных бензола ориентирующее влияние заместителей может быть согласованным или несогласованным (табл. 2).



Стереоселективность процесса

Соотношение пространственных изомеров определяется стереоселективностью процесса. Если в реакции образуется преимущественно один стереоизомер, то она называется стереоселективной. Например, при дегидратации 2-бутанола в кислой среде и преимущественно образуется *транс*-2-бутен.

В некоторых случаях геометрия продукта реакции зависит от геометрии исходного соединения. Такие превращения называют стереоспецифическими. Например, присоединение брома к двойной связи углерод–углерод происходит *транс*-стереоспецифично: из циклогексена получается *транс*-1,2-дибромциклогексан:



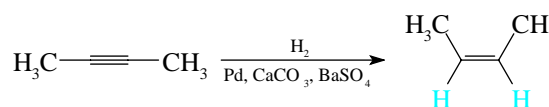
Каталитическое гидрирование кратных связей проходит *цис*-стереоспецифично: при мягком гид-

Таблица 2. Место электрофильного замещения в двухзамещенных бензолах

Ориентант R'	Положение ориентанта R'	Ориентант R	
		I	II
I	<i>орто</i>	*	3, 5
	<i>мета</i>	2, 4, 6	*
	<i>пара</i>	*	3, 5
II	<i>орто</i>	4, 6	*
	<i>мета</i>	*	5
	<i>пара</i>	2, 6	*

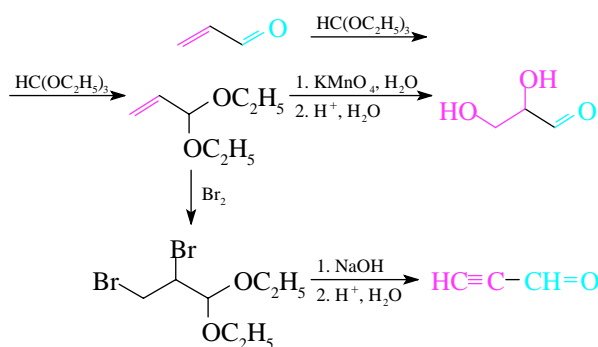
* Несогласованная ориентация.

рировании 2-бутина в присутствии специального катализатора получается *цис*-2-бутен



Защитные группы

При наличии в молекуле нескольких функциональных групп иногда необходимо защитить одну из них по отношению к реагенту, применяемому для модификации другой функции. Так, бром или перманганат калия могут реагировать как с C=C-связью, так и с альдегидной функцией:



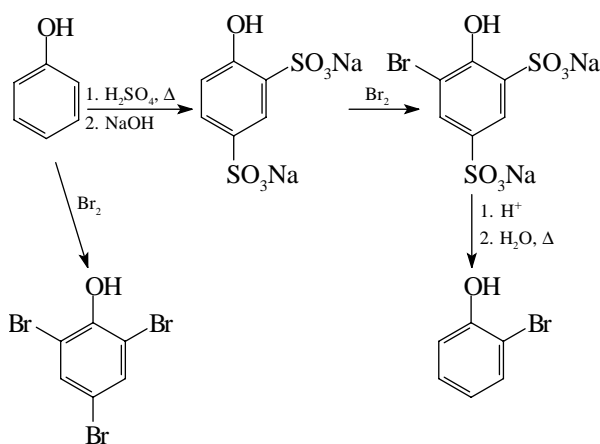
Поэтому для перехода от акролеина к пропаргилловому или глицериновому альдегидам приходится вначале защитить альдегидную функцию (табл. 3). Для этого вначале получают диэтилацеталь акролеина, а затем гидроксилируют двойную связь обработкой перманганатом калия или превращают ее в тройную. В конце реакций защита легко снимается обработкой водой в кислой среде.

Как видно из приведенного примера синтез *орто*-бромфенола, введение сульфо- или нитрогруппы в бензольное кольцо играет не только защитную, но и ориентирующую роль. Известно, что бромирование фенола приводит сразу к симметричному трибромфенолу. Ввести один атом брома в *орто*-положение

Таблица 3. Защитные группы некоторых связей (функций)

Связь (функция)	Реагент для защиты	Защищенная связь
C–OH (спирты)	(CH ₃) ₃ SiCl	C–OSi(CH ₃) ₃
N–H (амины)	(CH ₃ CO) ₂ O	N–COCH ₃
C=O (альдегиды, кетоны)	HC(OC ₂ H ₅) ₃	C(OC ₂ H ₅) ₂
C–H (бензол)	H ₂ SO ₄ , HNO ₃	C–SO ₃ H, C–NO ₂

можно, если вначале сульфировать фенол до фенол-2,4-дисульфокислоты, затем ее бромировать и снимать защиту:



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показано выше, современный органический синтез многогранен и позволяет получать практически любые органические молекулы. Значение синтеза не ограничивается получением новых со-

единений. Он является мощным инструментом развития самой органической химии. Оптимизация проведения химических реакций, направленных на получение соединений заданной структуры, способствует установлению условий образования и разрыва химических связей и изучению влияния электронных и пространственных факторов на химические свойства. Действительно, по словам Р. Вудворда¹, “достижения в области органического синтеза, пожалуй, больше, чем успехи в какой-либо другой области органической химии, позволяют судить о состоянии и могуществе этой науки”.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Терней А. Современная органическая химия. М.: Мир, 1981. Т. 1. Разд. 6.7, 9.4, 10.4, 12, 16.7; Т. 2. Разд. 17.3, 18.7, 19.4, 20.2–20.6, 21.4, 23.3.
2. Кери Ф., Сандберг Р. Углубленный курс органической химии. М.: Мир, 1981. Т. 2. Разд. 1.1, 1.4, 1.10, 2.1, 2.4, 5.1, 6.1, 7.1, 7.2, 9.1, 9.2, 10.1–10.4.
3. Бочков А.Ф., Смит В.А. Органический синтез. М.: Наука, 1987. 303 с.

* * *

Рафаэль Равилович Костиков, доктор химических наук, профессор химического факультета Санкт-Петербургского университета. Области научных интересов – органический синтез, карбены, малые циклы, физические методы установления структуры органических молекул. Автор более 200 статей, 16 авторских свидетельств, шести учебных пособий.

¹ Роберт Бернс Вудворд (1917–1979) – профессор Гарвардского университета (США), синтезировал хинин и другие алкалоиды. Нобелевская премия 1965 года.