

Dionizov dar iliti O vinu, sriješu i (stereo)kemiji

Krešimir Molčanov, Institut „Ruđer Bošković“

18. ožujka 2008.

*Posvećeno Katarini Sedlar, prof. kemije, i Tomislavu Srešu, dipl. inž.
kemije, povodom skoroga im vjenčanja*

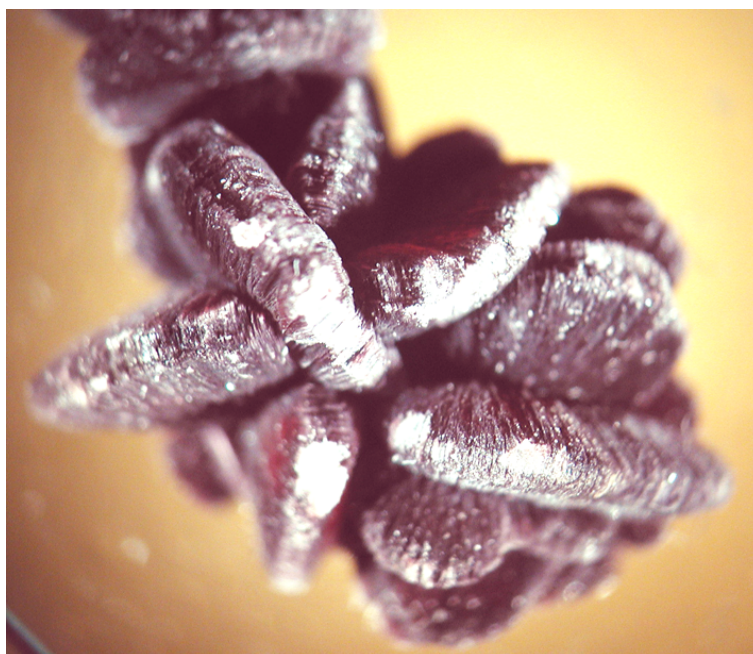
1 Uvod

Nema studenta kemije ili neke srodne znanosti, niti maturanta koji nije svjestan činjenice da su molekule trodimenzijske čestice. Kemija u prostoru – stereokemija – nije toliko grana kemije koliko način gledanja na nju; tako je smatrao, među ostalim velikim kemičarima, i naš nobelovac Vladimir Prelog. Današnju se kemiju, kako organsku, tako i anorgansku, ne bi moglo ni zamisliti bez velikih stereokemijskih otkrića načinjenih u 19. i početkom 20. stoljeća. Ne bi se moglo zamisliti niti srodne znanosti, fiziku, geologiju, biologiju, biokemiju, farmaciju, medicinu, prehrambenu tehnologiju... znanost o životu kao takvu. Silan napredak medicine i farmacije u posljednjih stotinjak godina ima se itekako zahvaliti stereokemiji. Gotovo su sve molekule biološki aktivnih spojeva - kako prirodnih, tako i sintetskih (ovdje spada i velika većina lijekova) - kiralne i njihova je stereokemija vrlo složena. Ipak, otkrića osnovnih stereokemijskih pojmova, danas toliko važnih, napravljena su na jednom posve običnom, lako dostupnom, jeftinom i opće poznatom spoju, vinskoj kiselini. Utjecaj ove tvari na razvoj ne samo kemije, nego i prirodoslovlja uopće, ogroman je.

2 Od kamenca do organskih kiselina

Kada je bog Dioniz prije nekih 7000 godina sišao s Olimpa kako bi Grke podučio umijeću pravljenja vina, darovao je čovječanstvu još jedan dar od

neprocjenjive vrijednosti. No, trebala su proći stoljeća prije nego što su ljudi shvatili svu njegovu veličinu. Taj je dar naime bio naoko beznačajan i posve nezanimljiv, kamencu nalik, talog koji se skupljao po stijenkama vinskih bačvi i amforâ. Ovaj „vinski kamen”, koji su poznavali već stari Grci, u nas je poznat kao *sriješ* (*sreš*) ili *kleger* (Slika 1). Njegovo je kemijsko ime kalijev hidrogentartarat. To je bezbojna kristalna tvar slabo topljiva u vodi (u 100 mL vode se pri sobnoj temperaturi može otopiti tek 0,6 g sriješa). Kiseloga je okusa. Zapaljiv je i gori ljubičastim plamenom. Sirovi sriješ dobiven iz vina obično je obojan jer se na njega natalože tanini i druge obojane tvari kojih ima puno u vinu, naročito crnom.



Slika 1: Nakupine kristala sriješa nađene u boci crnoga vina (T'ga za jug, berba 2003). Tamnoljubičasta boja potječe od taniâ prisutnih u vinu; sriješ je inače bezbojan. Rendgenskom je difrakcijom potvrđeno da se ovaj uzorak, kojega je autoru ljubazno ustupio Kristijan A. Kovač, dipl. inž. kemije, zaista sastoji od sitnih kristalića sriješa.

Antički su vinari smatrali da nusprodukt koji nastaje prilikom stvaranja „božanskoga” napitka mora, ma bio on i posve bezvezan kamenac, u sebi sadržavati nešto božansko (i tu su itekako bili u pravu!). Stari Grci i Rimljani pokušavali su ga na sve načine iskoristiti; Plinije Stariji spominje 12 ljekovitih pripravaka od sriješa [1], a u svojem spjevu *De rerum natura* Tit Lucrecij [2] spominje sriješ u onome dijelu gdje govori o atomima:

UT FACILE AGNOSCAS E LEVIBUS ATQUE RUTUNDIS
ESSE EA QUAE SENSUS IUCUNDE TANGERE POSSUNT,
AT CONTRA QUAE AMARA ATQUE ASPERA CUMQUE VIDENTUR,
HAEC MAGIS HAMATIS INTER SE NEXA TENERI
PROPTEREAQUE SOLERE VIAS RESCINDERE NOSTRIS
SENSIBUS INTROITUQUE SUO PERRUMPERE CORPUS.
OMNIA POSTREMO BONA SENSIBUS ET MALA TACTU
DISSIMILI INTER SE PUGNANT PERFECTA FIGURA;
NE TU FORTE PUTES SERRAE STRIDENTIS ACERBUM

...

OMNIS ENIM, SENSUS QUAE MULCET CUMQUE,
HAUT SINE PRINCIPIALI ALIQUO LEVORE CREATAST;
AT CONTRA QUAE CUMQUE MOLESTA ATQUE ASPERA CONSTAT,
NON ALIQUO SINE MATERIAE SQUALORE REPERTAST.
SUNT ETIAM QUAE IAM NEC LEVIA IURE PUTANTUR
ESSE NEQUE OMNINO FLEXIS MUCRONIBUS UNCA,
SED MAGIS ANGELLIS PAULUM PROSTANTIBUS,
TITILLARE MAGIS SENSUS QUAM LAEDERE POSSINT,
FECULA IAM QUO DE GENERE EST INULAEQUE SAPORES. [2]

(Odatle spoznaješ lako, iz glatkih i okruglih da se
Sastoji ono atoma, što ugodno ćutila dira;
Naprotiv, ono što gorke i oporo čini se, mora
Da je od kukičastih više, povezanih medj'se atoma.
Zato i obično oni do ćutila razderu naših
Putove, ulazom svojim ozljedjuju naša tjelesa.
Zatim, što dobro, što zlo na ćutila djeluje naša,
Medj' sobom bori se, jer iz nesličnih jeste oblika.
Ili ti ne vjeruješ možda, e strašno zvučeći nesklad
Pile dok zviždi iz glatkih se sastoji isto atoma

...

Naime, svi oblici koji ugadjaju ćutilima našim,
Prvotnu glatkost zacijelo imadu atoma u sebi;
Naprotiv, sve što imade, što dosadno, grubo j' u sebi,
Uvijek se nadje u vezi sa grubošću, gadnošću tvari.
Takodjer ima atoma, što s pravom se može smatrat
Glatkijem, a opet nije posvema uglovit, kukast,
Nego uglove ima, što ističu se van tek malko,
Kojino škakljati više, no vrijedjati naša ćutila mogu;
Takve je vrste kamenac od vina i ovnike okus.¹⁾

¹Prijevod M. Tepeša (1938.) [3]

Kao što vidimo, Lukrecije okuse i mirise objašnjava međudjelovanjima čestica dotičnih tvari i naših osjetila. To je jedan od najstarijih pokušaja tumačenja makroskopskih pojava osnovnim, najsitnijim, česticama tvari (atomima), dakle povezivanja mikro- i makrosvijeta. Posebno je mjesto sriješa u prirodoslovlju, izgleda, sudbinski predodređeno.

I tijekom srednjega vijeka alkemičari su se svim silama bavili izvođenjem pokusâ sa sriješom, kojega su nazivali *tartar* (katkad *tartarum* ili *tartarus*) ili *argol*. Osim što ih je intrigirala njegova „božanska” priroda, na ruku im je išla i činjenica da je kalijev hidrogentartarat bio jedan od rijetkih organskih spojeva koji su se tada mogli dobiti u vrlo čistom obliku. Da je riječ o soli, shvatio je u 8. stoljeću perzijski alkemičar *Džabir ibn Hajan*, koji je iz nje uspio dobiti kiselinu, doduše u vrlo nečistom obliku. Kao i u antici, sriješ je u srednjem vijeku našao svoje mjesto u ljekarništvu. U slučajevima težih trovanja uzimao se antimonilov kalijev tartarat (u nas poznat kao *sriješ za bljuvanje*) koji se, kako mu pučko ime kaže, koristio kao emetik [4]. Natrijev kalijev tartarat, poznat kao *rošelska sol*, bio je, i još je uvijek, nezaobilazni sastojak bezbrojnih krema i raznih drugih kozmetičkih pripravaka. Njegova je priprava stotinjak godina bila strogo čuvana tajna (i izvor goleme zarade) ljekarničke obitelji Seignette iz francuskoga grada Rochelle [5].

U sedamnaestomu se stoljeću odgovarajućim postupcima već moglo prevesti sriješ u niz drugih soli. Broj poznatih sriješovih soli stoga je začas porastao. Krajem 1760-ih švedski je kemičar i ljekarnik *Carl Wilhelm Scheele* (Slika 2) razvio metodu izolacije čiste vinske kiseline - najprije je sriješ kuhao s kredom, a zatim je nastalu netopljivu kalcijevu sol razložio sumpornom kiselinom. Hlađenjem i hlapljenjem te otopine nastaju kristali čiste vinske kiseline. Iz tartara izolirana kiselina dobila je ime *acidum tartaricum*, i u nas je poznata kao *sriješova kiselina* („sriješovina”) ili *vinska kiselina* [5, 6]. Njezine soli nazivamo *tartaratima*.

Vinska kiselina, koja se po IUPAC-ovim pravilima zove 2,3-dihidroksibutanska-1,4-dikiselina, bezbojna je kristalna tvar tališta 168 – 170 °C dobro topljiva u vodi (u 100 mL vode može se pri sobnoj temperaturi otopiti 133 g vinske kiseline). Većina njezinih soli poznatih u 18. stoljeću bila je također dobro topljiva. Izuzetci su bili kalcijev tartarat i - naravno - sriješ. Upravo je slaba topljivost sriješa bila razlog njegovome taloženju po vinskim bocama i bačvama.

Scheeleov se postupak mogao primijeniti na izolaciju cijeloga niza organskih kiselina „na veliko”. Budući da je potražnja za sriješovinom bila velika, nakon samo nekoliko godina uz vinarije su počele nicati prave pravcate tvornice vinske kiseline. Bio je to začetak kemijske industrije.



Slika 2: Carl Wilhelm Scheele (1742-1786).

3 (Stereo)izomerija

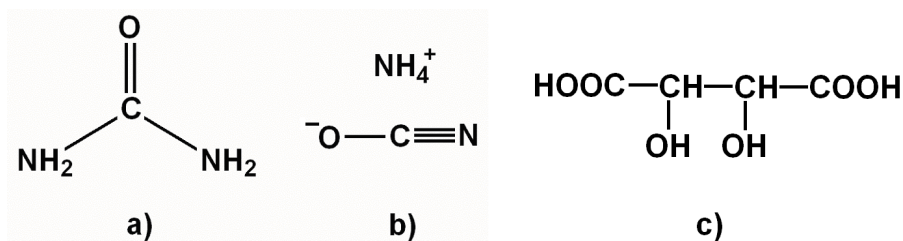
Godine 1818. opazio je Paul Kestner, tvorničar iz Thanna u Francuskoj, da se pored kristala vinske kiseline u njegovim bačvama javlja i mala količina kristala neke druge tvari. Ispočetka je smatrao da je riječ o oksalnoj kiselini, no ubrzo je shvatio da je dobio nešto posve novo. Veće je količine te tvari priredio kuhanjem zasićene otopine vinske kiseline pri 170 °C. Joseph Louis Gay-Lussac je 1826. ustanovio da je ta nova kiselina vrlo slična vinskoj te da obje imaju formulu $C_4H_6O_6$. Novome je spoju, koji je bio slabije topljiv (25 g u 100 mL vode pri sobnoj temperaturi) i nešto višega vrelišta (200–206 °C) od vinske kiseline, dao ime *acidum racemicum* (od lat. *racemus* - grozd). Po hrvatski se ta tvar zove *groždana* ili *racemična kiselina*. Njezine soli prozovane su *racematima*. Bio je to prvi opisani slučaj *izomerije*, pojave da dva različita spoja imaju istu kemijsku formulu. Kestnerova je priprava racemične kiseline pregrijavanjem otopine vinske kiseline zapravo prva poznata reakcija *izomerizacije*, prevođenja nekog spoja u njegov izomer. Na sličan se način ova kiselina pravi i danas [7]. Sljedeće je godine Wöhler objavio svoju glasovitu sintezu ureje te ustanovio da je njezina formula CH_4N_2O , ista kao i kod anorganskog spoja amonijevog cijanata. Za ovakve spojeve koji se sastoje od istih atoma, a ipak su različiti, švedanin Jöns Jakob Berzelius (Slika 3) je 1830. predložio ime *izomeri* (švedski *isomeriska kroppar* nastalo je od grčkog *ισομερης* - sastavljen od jednakih dijelova).

Već su tako polovicom 19. stoljeća bila poznata dva tipa izomerije: kod ureje i amonijevoga cijanata atomi su međusobno različito povezani (Slike 4a i 4b). Takve spojeve nazivamo *konstitucijskim izomerima*. U slučaju vinske i racemične kiseline svi atomi su jednako povezani, kao što je 1858. pokazao



Slika 3: Jöns Jakob Berzelius (1779-1848).

Archibald Scott Couper [8] (Slika 4c). Dvije godine kasnije Perkin i Duppa potvrdili su strukturu racemične kiseline sintezom iz anorganskih preteča; Pasteur na sličan način priredio vinsku kiselinu. Pasteurova je sinteza bila prva ikada namjerno izvedena sinteza nekog kiralnog spoja.



Slika 4: Strukturne formule a) ureje, b) amonijevog cijanata te c) vinske i racemične kiseline, kakve su bile poznate u 19. stoljeću.

Jedino logično objašnjenje razlike između vinske i racemične kiseline jest u različitom prostornom rasporedu atoma. Takve spojeve kod kojih su isti atomi jednako povezani, a ipak različito u prostoru razmješteni danas nazivamo *stereoizomerima*. No, priča o stereoizomeriji vinske kiseline ovdje tek počinje; valja još samo dodati da je godine 1853. Louis Pasteur sintetizirao još jedan njezin stereoizomer, *meso*-vinsku kiselinu. Podjednako je topljiva kao i vinska kiselina (125 g u 100 mL vode pri sobnoj temperaturi) i ima malo niže talište (140 °C). O njoj će još biti govora.

4 Molekulska kiralnost; enantiomerija i dijastereoizomerija

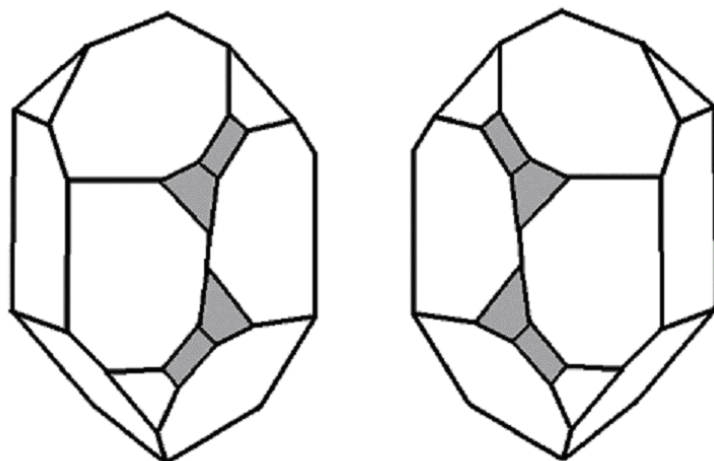
Otkriće molekulske kiralnosti usko je vezano uz dva pojma: *optičku aktivnost* i *hemiedriju*. Optičku je aktivnost početkom 19. stoljeća opazio Jean-Baptiste Biot (Slika 5): prilikom prolaska zrake polariziranog svjetla kroz uzorke nekih tvari - kristale, tekućine ili otopine - ravnina polarizacije dotične zrake zakrene se za neki kut. Najprije je ovaj efekt opazio na kristalima kvarca (1812), a zatim i na nekim organskim uzorcima, terpentinskom ulju, ekstraktima iz limuna i lovora, otopinama kamfora, šećera itd. (1815). Biot je zaključio da je optička aktivnost kvarca, čiji neki kristali ravninu polarizacije zakreću udesno, a neki ulijevo, posljedica građe kristala, dok je kod organskih spojeva (koji uvijek zakreću u istom smjeru) ona posljedica građe samih molekula. Dvadesetak godina kasnije opazio je da vinska kiselina i njezine soli zakreću u desno, dok su racemična kiselina i njezine soli optički neaktivni [5, 6, 9, 10].



Slika 5: Jean-Baptiste Biot (1774-1862).

Krajem 18. stoljeća francuski je opat René Just Haüy pretpostavio da su vanjska forma i simetrija kristala odraz njihove unutrašnje građe. Uskoro je otkrio da se na kristalima kvarca javljaju tzv. *hemiedarske* plohe koje narušavaju simetriju. One mogu biti orijentirane na lijevo ili na desno tvoreći tako dvije vrste kristala koje se u prostoru ne mogu preklopiti, ali se jedan prema drugome odnose kao predmet i njegova zrcalna slika (Slika 6). Danas bismo rekli da su takvi kristali *enantiomerni* ili *enantiomorfni*. Svaki par predmetâ koji se odnose kao predmet i njegova zrcalna slika danas nazivamo parom enantiomerâ. Haüy je smatrao da pojava hemiedrije nije slučajna,

nego da je uzrokovana nižom simetrijom samih čestica od kojih je kristal napravljen [5, 6].



Slika 6: „Lijevi” i „desni” kristal kvarca odnose se kao predmet i njegova zrcalna slika te zakreću ravninu polarizacije svjetlosti u suprotnim smjerovima. Hemiedarske su plohe označene sivom bojom. Ovakvi su kristali enantiomerni.

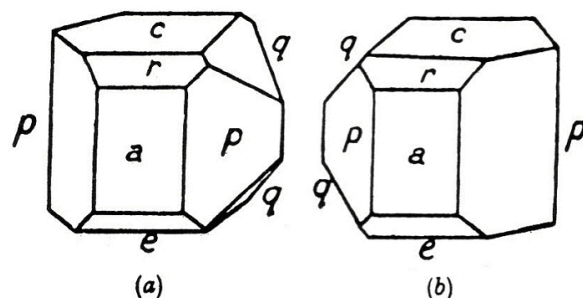
Engleski je matematičar i astronom John F. W. Herschel (Slika 7) oko 1822. korelirao optičku aktivnost kvarca s njegovim hemiedarskim ploham: oni s „lijevim” ploham zakreću ravninu polarizacije u lijevo, a oni s „desnim” ploham u desno.



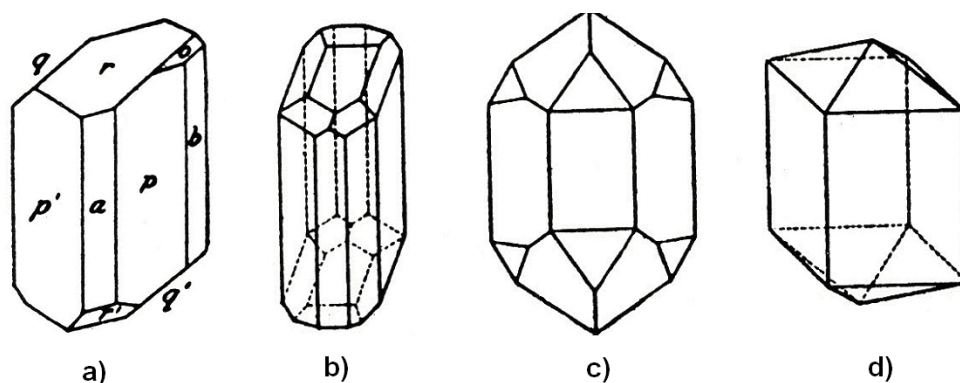
Slika 7: Sir John Frederick William Herschel (1792-1871).

Tražeci izvor sitnih razlika u fizičkim i kemijskim svojstvima vinske i racemične kiseline, Berzelius je pismom ponukao Eilharda Mitschrelicha, jednog od tada najznamenitijih kristalografa, na ispitivanje simetrije kristalâ

ovih kiselina i njihovih soli. Iako se odmah uhvatio posla, Mitscherlich je ubrzo došao do vrlo zbunjujućih rezultata pa je desetak godina oklijevao objaviti ih. Konačno ga je s gotovo jednakom studijom pretekao Frédéric Hervé de la Provostaye (1841). Rezultati obaju istraživanja mogu se ukratko ovako sažeti: kristali vinske kiseline (Slika 8a) i njezinih soli hemiedarski su; ovi spojevi svi zakreću ravninu polarizacije u desno. Racemična kiselina i sve njezine soli optički su neaktivne, a njihovi kristali nemaju hemiedarskih ploha (tj. ne postoje dva enantiomerna oblika pa se mogu preklopiti sa svojom zrcalnom slikom - za takve se kristale kaže da su *holoedarski*) (Slika 9) [5, 6].



Slika 8: Hemiedarski kristali a) desnozakrećuće i b) lijevozakrećuće vinske kiseline koju je 1847. izolirao Pasteur, odnose se kao predmet i njegova zrcalna slika (tj. enantiomerni su). Ravninu polarizacije zakreću u suprotnim smjerovima.



Slika 9: Holoedarski kristali a) racemične kiseline, b) kalijeva racemata, c) natrijeva racemata i d) kalijeva antimonilova racemata mogu se preklopiti sa svojom zrcalnom slikom. Svi su ovi spojevi optički neaktivni.

Izuzetak su samo dvije soli: natrijev amonijev tartarat i natrijev amonijev

racemat čiji su kristali naoko posve jednaki. Izgleda da je jedina razlika među njima bila u optičkoj aktivnosti.

Zbunjeni je Mitscherlich 1844. ovako pisao Biotu: „Natrijeve amonijeve soli obiju izomernih kiselina imaju iste kristalne forme i iste gustoće... ali ovdje su priroda i broj atoma, njihov raspored i njihove (međusobne) udaljenosti iste u obje supstance” [9, 10, 11]. Ovo je pismo, kao i opskurni izvještaj izvjesnoga Hankela iz 1843. koji tvrdi da se na kristalima desnozakrećućega natrijevog amonijevog tartarata javljaju hemiedarske plohe², ponukalo mladoga Biotova učenika, Louisa Pasteura (Slika 10), da se pozabavi proučavanjem kristala ovih soli [9, 11].

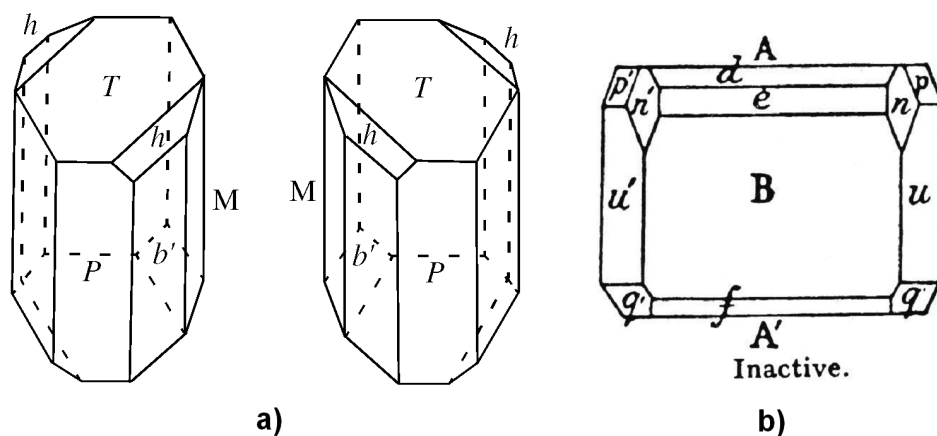


Slika 10: Louis Pasteur (1822.-1893.) u svojem laboratoriju.

Pasteur je uskoro sa zadovoljstvom opazio hemiedarske plohe na kristalima natrijevog amonijevog tartarata (Slika 11a), detalj koji je promakao i Mitscherlichu i de la Provostaye. Za divno čudo, iz otopine natrijeva amonijeva racemata opet su izrasli hemiedarski kristali, no neki od njih su imali „desne”, a drugi „lijeve” plohe (Slika 11a i b). Vjerujući u Haüyjevu hipotezu

²Spomen ovoga izvješća može se naći samo u Pasteurovim bilješkama; po svemu sudeći nikada nije bilo objavljeno.

da je simetrija kristala odraz unutarnje simetrije čestica od kojih je pravljen, Pasteur je pomoću povećala i pincete fizički odvojio „lijeve” (Slika 11b) od „desnih” (Slika 11a) kristala. Koliko s čuđenjem, toliko i s oduševljenjem, opazio je da su i jedni i drugi optički aktivni. Štoviše, otopina „desnih” je desnozakrećuća, a „lijevih” lijevozakrećuća! Otopina nastala otapanjem jednake mase „lijevih” i „desnih” kristala bila je optički neaktivna. Zatim je Pasteur iz obje vrste kristala izolirao čistu kiselinu: ona iz „desnih” bila je identična prirodnoj vinskoj kiselini (Tablica 1; Slika 8a), dok se „lijeva” od nje razlikovala samo po tome što je ravninu polarizacije zakretala na suprotnu stranu i što su njezini kristali imali „lijeve” hemiedarske plohe (Slika 8b) [9, 11].



Slika 11: Kristali a) desnozakrećućeg i b) lijevozakrećućeg natrijevog amonijevog tartarata hemiedarski su i enantiomerni; c) optički neaktivni holoedarski kristali natrijevog amonijevog racemata. Ovi posljednji nastat će pri temperaturama višim od 26 °C. Upravo zato je Pasteuru i pošlo za rukom prirediti enantiomerne kristale - u njegovom laboratoriju naime nije bilo tako toplo.

Iz ovih je podataka, tada 25-godišnji, Pasteur izveo sljedeće zaključke:

- Racemična kiselina nije čisti spoj nego smjesa jednakih količina (danas bismo rekli „jednakih množinâ molekula”) „lijeve” i „desne” vinske kiseline koje se razlikuju samo po smjeru zakretanja ravnine polarizacije. Budući da ova dva spoja zakreću za isti iznos, ali u suprotnim smjerovima, zakretanje se poništi. Zato je racemična kiselina naoko optički neaktivna³.

³Danas se sve (optički neaktivne) smjese jednakih množinâ molekula dvaju enantiomernih spojeva nazivaju *racematima*.

- Optička aktivnost organskih tekućina i otopina posljedica je nedostatka simetrije samih molekula⁴ (tzv. dissimetrija, franc. *dissymetrie moleculaire*).

- Optička aktivnost kristala čije su otopine (ili taljevine) optički neaktivne, npr. kvarca ili natrijeva klorata, posljedica je asimetričnog razmještaja molekula koje nisu dissimernične.

- Molekule „lijeve” i „desne” vinske kiseline se, isto kao i njihovi kristali, međusobno odnose kao predmet i njegova zrcalna slika [5, 6, 9, 10, 11]. Danas bismo rekli da su ta dva spoja enantiomerna, tj. da čine *enantiomerni par*.

Na nagovor tada već ostarjeloga Biota, Pasteur je 15. svibnja 1848. ovo otkriće predstavio francuskoj akademiji [9, 11].

Treći stereoizomer vinske kiseline, *meso*-vinska kiselina, bio je optički neaktivan i njegovi su kristali bili holoedarski. Strukturne formule svih triju stereoizomera, onako kako danas znamo da izgledaju, prikazane su u Tablici 1. Na slikama vidimo da su molekule „lijeve” i „desne” vinske kiseline zaista enantiomerne, a da se molekule *meso*-vinske kiseline mogu preklopiti sa svojom zrcalnom slikom. Molekule koje se ne mogu preklopiti sa svojom zrcalnom slikom danas nazivamo *kiralnima* [12]. Molekule *meso*-vinske kiseline su *akiralne*. Pasteur je ispravno smatrao da je uzrok optičkoj aktivnosti simetrija molekula; optički aktivni spojevi imaju kiralne molekule, dok su molekule optički neaktivnih spojeva akiralne. Proučavanje *meso*-vinske kiseline dovelo je do još jednoga važnog pojma u stereokemiji - *dijastereoizomerije*. Dijastereoizomerima se nazivaju parovi stereoizomernih molekula koje nisu enantiomerne, npr. „desna” i *meso*-vinska kiselina. Metode odvajanja enantiomernih spojeva koje je Pasteur usavršio sljedećih godina koriste se i dan-danas u kemijskoj i farmaceutskoj industriji [10, 13]. Stoga ga s pravom možemo smatrati jednim od najvećih znanstvenika u povijesti čovječanstva.

5 Kemija u tri dimenzije

Svojim je radom Pasteur postavio temelje stereokemiji. Ipak, još je ostalo nejasnoća vezanih uz izomere vinske kiseline. Pasteur je smatrao da svaki organski spoj ima tri stereoizomera, dva optički aktivna enantiomera i jedan optički neaktivan *meso*-izomer. Ipak tako nije bilo, i trebalo je proći još 20 i nešto godina (tijekom kojih su se razvijale metode organske sinteze, izolacije spojeva iz prirodnog materijala te odvajanja enantiomera) dok nije otkriven razlog optičke aktivnosti. Godine 1874. su, neovisno jedan o drugome, Ni-

⁴Pojam dissimetrije treba razlikovati od pojma asimetrije. Dok asimetrija pretpostavlja odsutnost svih elemenata simetrije, dissimetričan predmet može imati elemente simetrije koji ne „izvrću” konfiguraciju (tj. osi simetrije). Više o simetriji, dissimetriji, asimetriji i pojmu kiralnosti može se naći u ref. [12].

zozemac Jacobus Henricus van't Hoff i Francuz Joseph Achille Le Bel predložili „tetraedarski model ugljikova atoma” [14]. Prema tom modelu spoj je optički aktivan ako ima četiri različite skupine vezane na jedan, „asimetrični”⁵, ugljikov atom. Spoj s jednim asimetrično supstituiranim ugljikovim atomom može dakle imati samo dva stereoizomera, „lijevi” i „desni” enantiomer. Promatrajući sliku 4, zaključujemo da molekula vinske kiseline ima dva takva atoma. Svaki od njih može biti „lijevi” ili „desni”, što ukupno daje $2^2 = 4$ kombinacije. Trebala bi stoga postojati 4 stereoizomera, ali poznata su samo tri. Kako to? Kod molekula „desne” vinske kiseline oba su „asimetrična” ugljikova atoma „desna” a kod molekule „lijeve” „lijeva”. Kod preostale dvije kombinacije jedan je atom „desni”, a drugi „lijevi” i obratno. Nije teško domisliti se da su te dvije molekule zapravo identične; obje predstavljaju *meso*-vinsku kiselinu! Pogledajmo samo sliku 4 i tablicu 1 pa će nam biti jasno.

Kemičari su se sada mogli pozabaviti stereokemijom složenijih spojeva, no odmah su naišli na probleme. Posebno su ih zbunjivali šećeri, koji imaju silno mnoštvo izomera, od kojih su gotovo svi optički aktivni. Na primjer, molekula glukoze, šećera sa 6 ugljikovih atoma, ima čak 16 stereoizomera (tj. 8 parova enantiomerâ)!⁶ Još gore, pokazalo se da smjer zakretanja ravnine polarizacije nije ni u kakvoj svezi s kemijskom strukturom. Ni dan-danas ne može se sa sigurnošću pretpostaviti koji će enantiomer zakretati u desno, a koji u lijevo; nadajmo se da će u ne tako dalekoj budućnosti netko konačno doći do rješenja ovoga problema.

Problem stereokemije šećera riješio je Emil Fischer (Slika 12). Tijekom 1880-tih on je nizom kemijskih reakcija uspio sve tada poznate šećere čije molekule imaju 6 ili manje ugljikovih atoma prevesti jednoga u drugi te ih na kraju svesti na najjednostavniji od njih, gliceraldehid. Ovaj spoj s čije molekule imaju tri ugljikova atoma od kojih je samo jedan „asimetričan” ima samo dva izomera, „lijevi” i „desni” gliceraldehid. Sve šećere izvedene iz desnozakrećućega proglasio je „desnima” i za njih uveo oznaku D. One izvedene iz lijevozakrećućeg gliceraldehida nazvao je „lijevima” i označio ih s L. Zatim je predložio sljedeću konvenciju: konfiguracije molekula L- i D-gliceraldehida izgledaju kao na slici 13 [15]. Na taj je način 1893. definirao *relativne konfiguracije*, koje se za šećere i aminokiseline rabe još i danas. Molekule su svih prirodnih šećera konfiguracije D, a aminokiselinâ L. Da bi se odredilo konfiguraciju bilo kojega kiralnog spoja, trebalo ga je prevesti u gliceraldehid i izmjeriti mu optičko zakretanje. Tako je za prirodnu vinsku

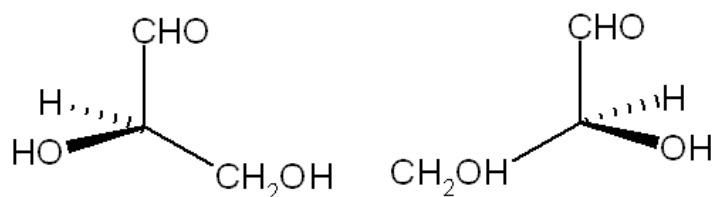
⁵Ispravnije bi bilo reći „asimetrično okruženi ugljikov atom” ili „asimetrično supstituirani ugljikov atom”. Jer, atomi su (barem ugrubo) kuglasti, dakle ne mogu biti asimetrični.

⁶Glukoza ima četiri „asimetrična” ugljikova atoma, dakle $2^4 = 16$ stereoizomera.

kiselinu ispalo da pripada D-seriji, tj. da je relativna konfiguracija njezinih molekula D.



Slika 12: Hermann Emil Fischer (1852-1919).



Slika 13: Fischerova (1893) konvencija molekula a) „desnoga” (D) i b) „lijevog” (L) gliceraldehida [14].

6 Apsolutna konfiguracija

Treba imati na umu da je Fischer svoju konvenciju uveo samo zbog knjigovodstva, tek toliko da bi se na neki način moglo razlikovati enantiomere i označavati njihove konfiguracije. Tako se za svaki spoj čija je konfiguracija bila određena moglo znati njegov stereokemijski odnos prema gliceraldehidu. Odatle i naziv relativna konfiguracija. U Fischerovo se doba naime nije moglo znati koja od onih dviju formula sa slike 13 *zaista* pripada molekuli D-gliceraldehida. Odgovor na to pitanje trebalo je pričekati još više od pola stoljeća, i dala ga je, kao i u Pasteurovo doba, kristalografija. I, naravno, u priču se upleo jedan sriješ.

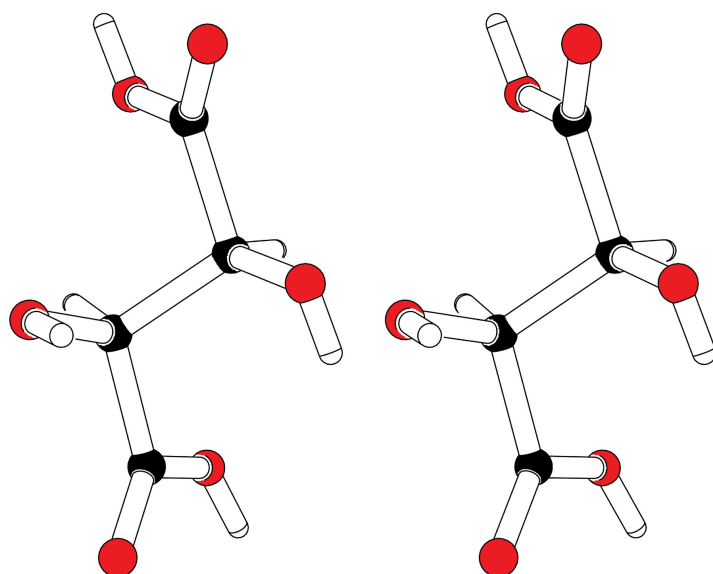
Dok su kristalografi 19. stoljeća pomoću mikroskopa i goniometra mogli proučavati samo vanjski izgled (morfologiju) kristala, njihovi su kolege iz 20. stoljeća uz pomoć moćnoga novog oruđa - rendgenskih zraka - mogli zaviriti u njihovu unutrašnjost, „vidjeti” atome i molekule od kojih se sastoje. Da se ove građevne jedinice ponavljaju periodički u prostoru pretpostavio je još krajem 18. stoljeća Haüy, no njegova se tvrdnja dugo nije mogla dokazati.

Njemački je fizičar Max von Laue 1911. previdio da bi se rendgenske zrake, za koje se smatralo da su elektromagnetski valovi vrlo kratkih valnih duljina, mogle ogibati (difraktirati) na atomima u kristalu isto onako kako se zrake vidljive svjetlosti (također elektromagnetskih valova, ali veće valne duljine) ogibaju na optičkoj rešetci. Sljedeće su godine njegovi suradnici Friedrich i Knipping izveli prvi difrakcijski pokus [16, 17]. Njime su dokazali dvije stvari: da su rendgenske zrake zaista elektromagnetski valovi i da su kristali periodičke građe. Iz difrakcijske se slike osim toga može odrediti i valnu duljinu rendgenskog zračenja te veličine atoma. Odgovarajućim se matematičkim postupkom može doći do udaljenosti između svih atoma u kristalu - može se dakle dobiti trodimenzijska „slika” unutrašnje građe kristala (a time i slika molekule u tri dimenzije). Dvojica engleskih fizičara, otac William Lawrence Bragg i sin William Henry Bragg su već 1913. odredili kristalne strukture nekolicine jednostavnih spojeva [16, 17].

Do početka drugoga svjetskog rata rendgenska je strukturna analiza postala posve razvijena znanstvena disciplina, a poznate su već bile kristalne i molekulske strukture petstotinjak organskih i oko 2000 anorganskih spojeva. Možemo samo zamisliti koliko je poznavanje točne geometrije stotina organskih molekula (tj. duljinâ kemijskih veza i kutova između njih) značilo za razvoj stereokemije! Jednu stvar rendgenske zrake ipak nisu mogle: razlikovati enantiomere. U difrakcijskim je pokusima posve svejedno jesu li molekule u kristalu „lijeve” ili „desne”. Nizozemac Johannes Martin Bijvoet se krajem 40-tih domislio rješenju ovoga problema. Pomoću „anomalnog raspršenja” rendgenskog zračenja, (otkrivenog 1930.) koje se javlja na atomima velikoga rednog broja, Bijvoet je 1951. odredio kristalnu i molekulsku strukturu i *apsolutnu konfiguraciju* jednoga sriješa, natrijeva rubidijeva tartarata [18, 19]. Time je potvrdio da D-gliceraldehid zaista ima konfiguraciju prikazanu na slici 13a. Molekula D-vinske kiseline onako kako izgleda u kristalima, s ispravno određenom apsolutnom konfiguracijom, prikazana je na slici 14. Sve bezbrojne do tada određene relativne konfiguracije tako su postale apsolutne. Bijvoet je također potvrdio i da je Fischerov proizvoljni odabir konfiguracijâ molekula gliceraldehida bio slučajno ispravan; bila je to velika sreća jer bi inače u kemijskoj literaturi nastala neopisiva zbrka.

Bijvoet nije bez razloga odabrao upravo natrijev rubidijev tartarat za svoj pokus. Za prvo određivanje apsolutne konfiguracije trebao je neki jed-

nostavan i notorno poznat spoj odavno poznate stereokemije. Uz to, kristali su trebali u sebi sadržavati neki atom visokoga rednog broja kako bi efekt „anomalnog” raspršenja bio mjerljiv. U ovom slučaju bio je to rubidijev kation. K tome, taj je spoj morao lako kristalizirati i tvoriti velike, dobro razvijene kristale. Teško bi ikoji organski spoj ove uvjete mogao bolje zadovoljiti od jednoga sriješa.



Slika 14: Stereoskopski prikaz molekule D-vinske kiseline u kristalima [20]. Gledanjem „u križ” tako da se obje molekule preklope vidjet ćemo „trodimenzijsku” sliku.

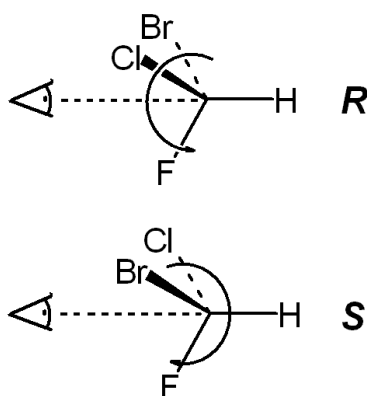
7 Stereokemijska zavrzlama

Otprilike u vrijeme kada je Bijvoet odredio prvu apsolutnu konfiguraciju, počele su se otkrivati i manjkavosti Fischerove konvencije za označavanje kiralnosti. Priređivali su se, naime, mnogi kiralni spojevi koje se nije moglo svesti na gliceraldehid i njihova se konfiguracija stoga nije mogla opisati niti kao D niti kao L. Bilo je potrebno izmisliti neku novu, općenitiju, konvenciju. Uskoro su je predložili Robert Sidney Cahn, Christopher Kelk Ingold i Vladimir Prelog [21, 22], koja se njima u čast naziva CIP-konvencijom. Tijekom pedesetih oni su razvili jednoznačan sustav označavanja konfiguracije koji vrijedi za sve atome okružene s četirima skupinama (osim planarnih, koji su nužno akiralni [12]). On se temelji na *sekvencijskom pravilu*, dodjeljivanju

prioriteta pojedinim skupinama.

Postoje točno određena pravila kojima se određuje prioritet; najprije se gleda atomski broj supstituenta (što je veći to ima viši prioritet), zatim maseni broj (što je veći, to je viši prioritet), pa broj atoma vezanih na taj supstituent (što je veći, to je viši prioritet), itd. Detalje o određivanju prioriteta i apsolutne konfiguracije može se naći u bilo koje udžbeniku organske kemije.

Molekulu sada promatramo kao kotač čija je osovina veza koja spaja središnji (ne nužno ugljikov) atom sa supstituentom najnižega prioriteta, onako kako pokazuje slika 15. Zamislimo da obod kotača ide od supstituenta s najvišim prioritetom prema onome s drugim pa zatim trećim po redu. Ukoliko se krećemo udesno, konfiguracija se označava s *R* (od lat. *rectus* - desno), a ako se krećemo ulijevo, konfiguracija je *S* (od lat. *sinister* - lijevo). Ovako možemo svakom asimetrično okruženom četverovalentnom atomu odrediti njegovu (apsolutnu) konfiguraciju. CIP-pravila je prihvatila i Međunarodna unija za čistu i primijenjenu kemiju (IUPAC).



Slika 15: Određivanje apsolutne konfiguracije prema CIP-pravilima: u spoju CHBrClF prioriteti idu redom: $\text{Br} > \text{Cl} > \text{F} > \text{H}$. Molekulu orijentiramo tako da gledamo kroz vezu između ugljikovog atoma i supstituenta najmanjeg prioriteta (u ovome slučaju to je veza C–H); zatim opisujemo kružnicu prolazeći redom kroz supstituyente počevši od onog s najvećim prioritetom prema trećemu po redu.

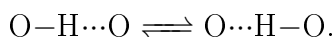
No, treba imati na umu da su i CIP-pravila, koliko god korisna bila, ipak samo knjigovodstvena stvar. Nema, naime nikakve veze između oznaka (+) i (-), D i L te *R* i *S*. (+) i (-) označavaju smjer optičkoga zakretanja zakretanja; D i L se odnose na konfiguracije gliceraldehida, a *R* i *S* na prioritete pojedinih atomskih skupina. Posve je slučajno ispalo da prirodna vinska kiselina, koja zakreće ravninu polarizacije u desno, ima konfiguraciju D, odnosno (*R,R*)⁷.

Na primjer, apsolutna konfiguracija svih aminokiselina je L prema Fischeru, no prema CIP-pravilima sve su aminokiseline *S* osim serina čija je konfiguracija *R* zato jer najviši prioritet ima sumporov atom vezan na ugljik.

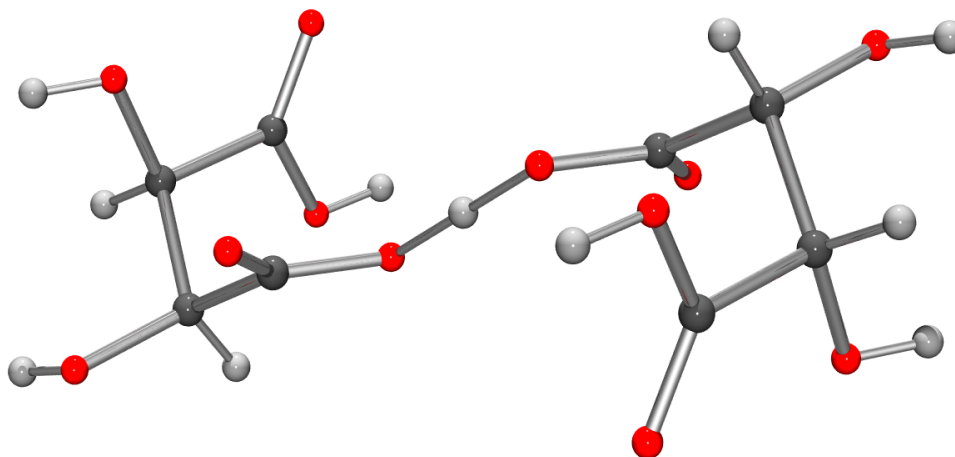
CIP-pravilima riješeno je opisivanje stereokemijskog okružja četverovalentnih atoma, no ona ipak nije univerzalna. U anorganskoj su kemiji uobičajeni metalni ioni valencije veće od 4, tj. na koje je vezano više od četiri skupine; a zadnje se vrijeme javljaju i *topološki kiralni* spojevi [12] kojima je teško ili nemoguće pripisati neku konfiguraciju CIP-konvencijom. . . uopće, opisivanje konfiguracije molekula još je daleko od riješenoga i ima još puno posla za neke buduće Fischere i Preloge.

8 Ima li dalje?

Netko će možda brzopleto pomisliti da se današnja kemija bavi problemima previše složenim da bi njihovu rješavanju išta mogao pridonijeti banalan, odavno poznat spoj poput sriješa te da se nakon Bijvoetovog istraživanja o ovoj molekuli više nema što reći. No, bio bi to pre nagljen zaključak. Do dana današnjega određene su kristalne strukture preko 250 različitih sriješova, soli D- i L-vinske, racemične i *meso*-vinske kiseline. Sa stereokemijskog su stajališta vrlo zanimljivi *meso*-vinska kiselina i njezine soli: ovi su spojevi optički neaktivni i akiralni, ali su njihove molekule i ioni u kristalima ipak kiralni. To je do sada slabo istražena pojava *konformacijske kiralnosti* [12]. Možemo je prikazati na primjeru natrijeva trihidrogen di-*meso*-tartarata, $\text{NaH}_3(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)_2$ (Slika 15) [23]. U kristalima se nalaze dvije vrste molekula, i to enantiomernih. U strukturi možemo opaziti i „simetričnu” vodikovu vezu O–H–O, kod koje su obje udaljenosti O–H jednake i iznose oko 1,2 Å. Riječ je zapravo o trocentričnoj dvoelektronskoj vezi, i ne može se reći koji je kisikov atom donor, a koji akceptor. Ova je veza zapravo „zamrznuto” stanje reakcije prijenosa protona:



⁷Ovo znači da je raspored supstituenata (konfiguracija) obaju asimetrično supstituiranih atoma *R*; apsolutna konfiguracija „lijeve” vinske kiseline je (*S,S*), a *meso*-vinske (*R,S*).



Slika 16: Struktura trihidrogen di-*meso*-tartaratnoga aniona, $[\text{H}_3(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)]^-$, u kristalima $\text{NaH}_3(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)_2$ [23]. Dvije su enantiomerne molekule povezane neobično jakim vodikovom vezom dugom samo 2,4 Å.

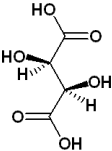
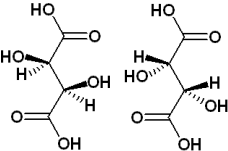
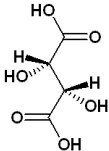
No, te se stvari tek posljednjih godina ozbiljnije proučavaju... Očito, Dioniz nas ima još mnogo čemu poučiti.

Literatura

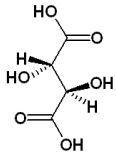
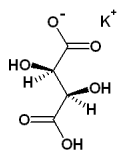
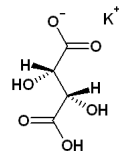
- [1] C. PLINIVS SECVNDVS, *NATVRALIS HISTORIA*, rukopis, oko 77. Latinski original i engleski prijevod mogu se naći na internetskoj stranici www.perseus.edu/cache/perscoll_Greco_Roman.html
- [2] T. LVCRETIVS CARVS, *DE RERVVM NATVRA*, rukopis, oko 54. pr. K. Latinski original i engleski prijevod mogu se naći na internetskoj stranici www.perseus.edu/cache/perscoll_Greco_Roman.html
- [3] Lukrecije, *O prirodi* (u prijevodu M. Tepeša), Tipografija, Zagreb, 1938.
- [4] D. Grdenić, *Povijest kemije*, Školska knjiga, Zagreb, 2002.
- [5] G. B. Kauffman, R. D. Myers, *J. Chem. Educ.*, **52** (1977) 777-781.
- [6] M. J. T. Robinson, *Tetrahedron*, **30** (1974) 1499-1501.
- [7] L. Vanino (ur.), *Handbuch der Syntetischen Chemie, Teil II: Organische Chemie*, Verlag F. Enke, Stuttgart, 1937.

- [8] A. S. Couper, *Phil. Mag.*, **16** (1858) 104-116. Tekst se može naći i na internetskoj stranici <http://web.lemoyne.edu/GIUNTA/couper/couper.html>
- [9] R. Robinson, *Tetrahedron*, **30** (1977) 1477-1486.
- [10] R. G. Kostyanovsky, *Mendeleev Commun.*, 2003, 1-6.
- [11] L. Pasteur, *Leçons de chimie profesées en 1860*, Société Chimique de Paris, Pariz, 1860. Engleski se prijevod može naći na internetskoj stranici <http://web.lemoyne.edu/giunta/pasteur60.html>.
- [12] K. Molčanov, B. Kojić-Prodić, *Kem. Ind.*, **56** (2007) 275-292.
- [13] E. L. Eliel, *Croat. Chem. Acta.*, **69** (1996), 519-533.
- [14] H. A. M. Snelders, *J. Chem. Educ.*, **51** (1974) 2-7.
- [15] E. Fischer, *Ber. Dtshc. Chem. Ges.*, **24** (1893) 1836.
- [16] W. L. Bragg, *Acta Cryst. A*, **26** (1970) 171-172.
- [17] M. F. Perutz, *Acta Cryst. A*, **46** (1990) 633-643.
- [18] J. M. Bijvoet, *Proc. K. Ned. Akad. Wet. B*, **52** (1949) 313.
- [19] J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman, A. J. van Bommel, *Nature (London)* **168** (1951) 271.
- [20] Y. Okaya, N. R. Stemple, M. I. Kay, *Acta Cryst.*, **21** (1966) 237.
- [21] R. S. Cahn, *J. Chem. Educ.*, **41**, (1964) 116-125.
- [22] R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.*, **78** (1966) 413-447.
- [23] A. J. A. R. Blankensteyn, J. Kroon, *Acta Cryst. C*, **42** (1986) 291-293.

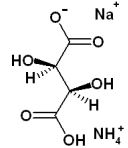
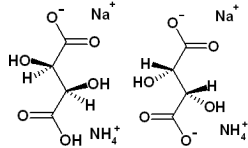
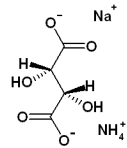
Tablica 1: Imena, strukturne formule i specifična optička zakretanja spojeva o kojima se govori u ovome članku

brutto-formula	$C_4H_6O_6$	$C_4H_6O_6$	$C_4H_6O_6$
strukturna formula			
specifično optičko zakretanje / °	+12,0	0	-12,0
hrvatski (pučko ime)	sriješovina (srešovina), sriješova kiselina, vinska kiselina		
hrvatski (kemijsko ime)	D-(+)-vinska kiselina, 2,3-dihidroksi-1,4- -butanska kiselina	racemična kiselina, groždana kiselina, D,L-vinska kiselina	L-(-)-vinska kiselina
latinski	acidum tartaricum	acidum racemicum	
njemački	Weinsäure, Rechtweinsäure, D-Weinsäure	Traubensäure, D,L-Weinsäure	Linksweinsäure L-Weinsäure
engleski	tartaric acid, D-(+)-tartaric acid, 2,3-dihydroxy-1,4- -butyric acid	racemic acid D,L-tartaric acid	L-(-)-tartaric acid

Tablica 1, nastavak

brutto-formula $C_4H_5O_6K$	$C_4H_6O_6$	$C_4H_5O_6K$	$C_4H_5O_6K$
strukturna formula			
hrvatski (pučko ime)		sriješ (sreš), kleger, vinski kamen	
hrvatski (kemijsko ime)	<i>meso</i> -vinska kiselina	kalijev D(+)- hidrogentartarat	kalijev L(-)- hidrogentartarat
latinski		tartar (tartarum, tartarus), argol	
njemački	<i>meso</i> - Weinsäure	Kalium D-(+)- Hydrogentartarat, Weinstein	Kalium-L(-)- Hydrogentartarat
engleski	<i>meso</i> - tartaric acid	cream of tartar, potassium acid tartrate, potassium D-(+)- hydrogen tartrate	potassium L(-)- hydrogen tartrate

Tablica 1, nastavak

brutto-formula	$C_4H_4O_6NH_4Na$	$C_4H_4O_6NH_4Na$	$C_4H_4O_6NH_4Na$
strukturna formula			
specifično optičko zakretanje / °	+23,5	0	-23,5
hrvatski (kemijsko ime)	natrijev amonijev tartarat, natrijev amonijev D-(+)-tartarat	natrijev amonijev racemat, natrijev amonijev D,L-tartarat	natrijev amonijev L(-)-tartarat
njemački	Natrium Ammonium D-(+)-Tartarat, Natrium Ammonium D,L-Tartarat	Natrium Ammonium Racemat	Natrium Ammonium L(-)-Tartarat
engleski	sodium ammonium D-(+)-tartrate	sodium ammonium racemate, sodium ammonium D,L-tartrate	sodium ammonium L(-)-tartrate