

Vladimir Prelog i organska kemija u proteklom stoljeću

KUI – 5/2007
Prispjelo 13. prosinca 2006.
Prihvaćeno 29. siječnja 2006.

D. Sunko

Kemijski odsjek Prirodoslovno matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Horvatovac 102A, Zagreb, Hrvatska

Organska kemija doživjela je tijekom proteklog stoljeća duboke i korjenite promjene kojima je Vladimir Prelog bio svjedokom i aktivnim sudionikom. Sintetska kemija i istraživanja strukture prirodnih spojeva bile su u središtu interesa organskih kemičara. Preparativne metode omogućile su pripremu mnogih novih spojeva. Sveučilišni laboratoriji bili su u sprezi s industrijskim pogonima, gdje je prednjačila njemačka kemijska industrija. Sve se to do sredine 20. stoljeća zbivalo na empirijski stečenim saznanjima tako da je organska kemija bila praktički odvojena od drugih kemijskih područja.

U takvom se ozračju školovao Vlado Prelog u Pragu, kao učenik Emila Votočeka i svog neposrednog mentora Rudolfa Lukeša. Praksu u sintezi organskih spojeva stekao je pripravlajući naručene kemikalije u malom pogonu svog poslodavca i prvog doktoranda G. J. Drize. Kad je Lukeš intuitivno predložio strukturu adamantana, Prelogu je sinteza tog visokosimetričnog spoja predstavljala izazov koji je ostvario njegov doktorand Rativoj Seiwert. Povezanost s tvornicom "Kaštel" potaknula je njegov interes za kemiju biološki aktivnih spojeva, a jedinstvena stereokemija adamantana usmjerila je njegova istraživanja na stereokemiju i klasifikaciju kiralnih spojeva poznatu kao CIP-sustav. Ta su mu istraživanja osigurala Nobelovu nagradu, koju je 1975. dijelio s Johnom Cornforthom. Kao nasljednik Ružičke na Katedri za organsku kemiju Savezne visoke tehničke škole u Zürichu (ETH) prepoznao je važnost povezivanja klasične, tradicionalne organske kemije, koja se temeljila na dobroj memoriji i napornom radu u laboratoriju i modernog pristupa koji su u nastavu i istraživanja uveli anglosaksonski kemičari. Novo razdoblje za organsku kemiju počinje sredinom 60-ih godina kad su Woodward i Hoffmann objavili pravila orbitalne simetrije. Primjena kvantno-mehaničkog pristupa i nagli procvat pouzdanih računalnih metoda kao i novih analitičkih tehnika, omogućili su rješavanje mnogih problema odnosa strukture i reaktivnosti kao i sinteze kompleksnih prirodnih spojeva, što je ranije bilo nedostupno primjenom klasičnih metoda. Prelog je premostio jaz koji je dijelio tradicionalnu i modernu školu organske kemije, što je dovelo do toga da su gotovo nestale bitne razlike između analitičke, fizikalne i organske kemije. Istraživanje prirodnih spojeva i njihove uloge u biološkim procesima danas proučava molekularna biologija i Prelogovi su posljednji radovi bili posvećeni upravo bio-organskoj kemiji. I nakon odlaska u mirovinu 1975. god., Prelog je kao "izvanredni student" u svojoj grupi okupio nekoliko vrsnih zagrebačkih kemičara čiji je boravak u Zürichu pokrивao vlastitim sredstvima. Vladimir Prelog ući će u povijest kemije kao najveći organski kemičar 20. stoljeća.

Ključne riječi: *Organska kemija, 20. stoljeće, korjenite promjene*

Već i prije dolaska Preloga u Zagreb mnogi su značajni uspjesi učinili organsku kemiju središnjom kemijskom disciplinom koja je temeljivši se na izolaciji i pretvorbama produkata suhe destilacije kamenog ugljena dovela do procvata kemijske industrije, u čemu je prednjačila Njemačka. I prije poznavanja prirode kemijske veze (G. N. Lewis, L. Pauling). Bredt je 1893. predložio (kasnije i potvrđenu) strukturu kamfora, a desetak godina kasnije, godine 1909., Komppa je sintetizirao taj složeni prirodni spoj. Perkin je u Engleskoj pripremio mauvein, prvu sintetsku anilinsku boju, a nakon 1890. započela je industrijska proizvodnja sintetskog indiga. Paul Ehrlich je 1909. sintetizirao salvarsan i tim otkrićem postavio temelje kemoterapije. Pasteur je objasnio optičku izomeriju i time potaknuo razvoj stereokemije. G. N. Lewis godine 1916. objašnjava prirodu kemijske veze, temeljne postavke strukturne kemije, a Linus Pauling i E. B. Wilson uvode u kemiju kvantno-mehanički pristup. Međutim tek je polovinom prošlog stoljeća rentgenska

strukturna analiza, čije su osnove godine 1915. postavili W. H. i W. L. Bragg, postala standardna metoda određivanje strukture kompleksnih prirodnih spojeva.

Organska kemija doživjela je tijekom proteklog stoljeća duboke i korjenite promjene, kojima je Vladimir Prelog bio svjedokom i aktivnim sudionikom. Sintetska kemija i istraživanja strukture prirodnih spojeva bile su u središtu interesa organskih kemičara. Preparativne metode omogućile su pripremu mnogih novih spojeva, u čemu je prednjačilo istraživanje lijekova i novih bojila, koja su zamijenila mukotrpno izoliranje iz prirodnih izvora. Sveučilišni laboratoriji bili su u sprezi s industrijskim pogonima, gdje je prednjačila njemačka kemijska industrija. Sve se to do sredine 20. stoljeća zbivalo na empirijski stečenim saznanjima, tako da je organska kemija bila praktički odvojena od drugih kemijskih područja. Organsko-kemijski laboratoriji početkom 20. stoljeća nisu se mnogo razlikovali od onih u kojima je radio Liebig.

U takvom se ozračju školovao Vlado Prelog u Pragu, kao učenik Emila Votočeka i svog neposrednog mentora Rudolfa Lukeša. Kad je Lukeš intuitivno predložio strukturu adamantana, ugljikovodika izoliranog iz češke nafte, Prelogu je sinteza tog visokosimetričnog policikličkog spoja predstavljala izazov koji je sa svojim mladim doktorandom Ratiwojem Seiwerthom ostvario krajem 1941. godine.

Kad je u svojoj 29-oj godini Prelog preuzeo Katedru za organsku kemiju na ondašnjem Tehničkom fakultetu, organska kemija u Zagrebu bila je analitička disciplina personificirana prof. Marekom, čija je peč poslužila određivanju elementnog sadržaja organskih spojeva i nije bila prikladna za analizu malih uzoraka. To je postignuto primjenom Preglove mikroanalize i konstrukcijom mikrovage (Sartorius), koja je bila standardni instrument organsko-kemijskih laboratorija. Drugi je bitan instrument bila pumpa za visoki vakuum, što je omogućilo destilaciju osjetljivih spojeva. Reakcije pod tlakom izvodile su se u zataljenim cijevima od debelog stakla u tzv. bombenrohru. Stakleni pribor bio je od teško taljivog stakla Jena ili Pyrex, pa su kemičari najčešće pripremali potrebne instrumente u staklopuhačkoj radionici. Posebnom tehnikom pripremali su se pluteni čepovi za destilacije u vakuumu. Brušene staklene spajalice bile su rijetke i skupe. Za zagrijavanje upotrebljavao se gotovo isključivo Bunsenov plamenik i uljne kupelji. Tališta su se određivala u kapilarama uronjenim u sumpornu kiselinu. Destilacije u vakuumu su se provodile u Claisenovim tikvicama, a za jednolično zagrijavanje uzorka tijekom destilacije služile su staklene kapilare. To su bili uvjeti pod kojima je radio Prelog sa suradnicima tijekom svog sedmogodišnjeg boravka na Katedri za organsku kemiju u Zagrebu. Njegova je neosporna zasluga što je u tom kratkom razdoblju okupio veći broj suradnika kojima je prenio iskustva stečena tijekom studija i kraćeg rada u privatnoj kemijskoj tvrtki u Pragu. Ostvario je plodonosnu suradnju s tvornicom lijekova "Kaštel" te kreativno potaknuo temeljna istraživanja na području sintetske kemije, što je učinilo zagrebačku kemiju (kasnije Zagrebačku školu organske kemije) prepoznatljivom u svjetskoj akademskoj zajednici.

U kontinentalnoj Europi u središtu interesa organskih kemičara tijekom prve polovine proteklog stoljeća bila je izolacija, struktura i sinteza prirodnih spojeva. Broj sintetsko pripremljenih spojeva eksponencijalno je rastao (Beilstein) i ta se grana kemije ispravno nazivala organsko-kemijskom eksperimentalnom umjetnošću. Metode manipuliranja i pretvorbi funkcionalnih skupina temeljile su se na memoriranju pojedinih reakcija, pa ih je trebalo sistematizirati, što je učinio Teilheimer na osnovi literaturnih podataka sažetih u seriju koja se do danas nastavlja. Dok smo 30-ih godina redovito pratili *Chemisches Zentralblatt* pregledavanjem tog najvažnijeg referentnog časopisa i tako se upoznavali s rezultatima recentnih istraživanja, novije su metode računalnog pretraživanja literature takav pristup danas u potpunosti zamijenile. Drugi svjetski rat prekinuo je komunikaciju kemičara središnje Europe s kolegama iz Britanije i Sjedinjenih država, pa je razvoj organske kemije u anglosaksonskim zemljama, koji se temeljio na istraživanjima procesa od važnosti za eksploataciju spojeva dobivenih iz nafte, ostao gotovo nezapažen u Europi. Od toga su ostali pošteđeni švicarski kemičari, koji su većinom okupljeni u Ružičkinom laboratoriju na ETH i istraživačkim laboratorijima švicarske kemijske industrije imali neometan pristup rezultatima svojih kolega izvan okupiranih europskih terito-

rija. Ružička je u godinama dolaska Hitlera na vlast izgubio dio vrsnih suradnika židovskog porijekla (Moses Goldberg, Leo Steinbach i drugi) koji su emigrirali većinom u SAD. Na tako ispražnjena mjesta doveo je godine 1941. i Vladu Preloga koji ga je kasnije naslijedio na Katedri za organsku kemiju Savezne visoke tehničke škole u Zürichu (ETH).¹

Organska kemija pedesetih godina doživljava značajne i revolucionarne promjene koje je lijepo opisao Frank Westheimer godine 2003. u časopisu *J. Biol. Chem.*² Prema njemu, **prva je revolucija** bila instrumentna. Pojavile su se nove tehnike i metode prikladne za organsko-kemijska istraživanja. U prvom redu su to bili spektrometri koji su pokrivali spektralna područja od ultraljubičastog do infracrvenog. Zatim je došla nuklearna magnetska rezonancija i konačno rentgenska strukturna analiza. Veličina potrebnog uzorka drastično se smanjivala, a matematičke metode obrade rezultata poput Fourierove analize spektara i spektrometrija masa u kombinaciji s kromatografskim metodama izolacije te primjena izotopskih obilježivača omogućili su određivanje strukture niza kompleksnih prirodnih spojeva od penicilina do DNA i mnogih antibiotika. Organska se kemija danas ne može zamisliti bez primjene navedenih metoda i tehnika koje su ranije bile isključiva domena fizike i primijenjene matematike.

Druga je revolucija prema Westheimeru bila intelektualna. Veliki uspjesi ponajprije njemačkih organskih kemičara pri određivanju konstitucije i provođenju sinteze velikog broja prirodnih i umjetno pripremljenih spojeva, što je njemačku kemijsku industriju učinilo svjetski poznatom i nedostižnom, učinilo ih je toliko ponosnim da su ignorirali sve druge grane kemije. Svoje su uspjehe njemački kemičari mogli zahvaliti izvanrednom memoriranju i teškom radu u laboratoriju koristeći pristup pokušaja i pogreške, pa su štoviše s prezirom i s visine gledali na druge grane kemije i nove pristupe istraživanjima i kemijskoj nastavi.

Međutim "nothing fails like success".² Britanski i američki kemičari potaknuti naglim razvojem petrokemijske industrije razvili su subdisciplinu organske kemije koja je pokušala objasniti i sistematizirati pojedine kemijske reakcije. Tako se rodila nova grana koju je godine 1935. Louis Hammett u svojoj monografiji nazvao fizikalno-organska kemija. Pioniri tih suštinskih promjena pristupu organskoj kemiji bili su Robinson i Ingold u Britaniji te Pauling, Hammett, Dewar i kemičari s CalTech-a, Berkeleyja, Harvarda i MIT-a u Americi.

Ružička je na vrijeme uočio te nadolazeće revolucionarne promjene u pristupu organsko-kemijskim istraživanjima i podržao primjenu fizikalno-kemijskih metoda prepustivši to područje mladim suradnicima (Heilbronner, Dunitz, Eschenmoser, Arigoni, da spomenem samo neke). Njima se kasnije priključio i Prelog.³ Kao nasljednik Leopolda Ružičke na Katedri za organsku kemiju Savezne visoke tehničke škole u Zürichu (ETH) prepoznao je važnost povezivanja klasične, tradicionalne, organske kemije, koja se temeljila na dobroj memoriji i napornom radu u laboratoriju i modernog pristupa koji su u nastavu i istraživanja uveli anglosaksonski kemičari te primijenio anglosaksonski model organizacije laboratorija uvodeći rotirajuće upravljanje. Granice između pojedinih grana kemije počele su iščezavati, što se najjasnije odrazilo u prihvaćanju teorijskih postavki koje su omogućile povezivanje primijenjene matematike, fizike i kemije. Tome su uvelike pomogle moderne računalne metode koje su koristeći se saznanjima i postavkama



Prelog sa suradnicima prigodom proslave njegovog rođendana 1939. Prelog sjedi drugi s desna
Prelog with his collaborators at his birthday party in 1939. Prelog is sitting second from right

kvantne teorije razvile pouzdane programe. To je omogućilo modeliranje pojedinih struktura i njihovih promjena tijekom kemijskih reakcija.

Novo razdoblje za organsku kemiju počelo je već sredinom 60-ih godina kad su Woodward i Hoffmann objavili pravila orbitalne simetrije. Teorija primjene kvantno-mehaničkog pristupa i nagli procvat pouzdanih računalnih metoda kao i novih analitičkih tehnika, omogućili su rješavanje mnogih problema odnosa strukture i reaktivnosti kao i sinteze kompleksnih prirodnih spojeva, što je ranije bilo nedostupno primjenom klasičnih metoda. Prelog je premostio jaz koji je dijelio tradicionalnu i modernu školu organske kemije, što je dovelo do toga da su gotovo nestale bitne razlike između analitičke, fizikalne i organske kemije. To se odrazilo u novim kolegijima sveučilišne nastave poput fizikalno-organska kemija, kvantno-mehaničke metode i računalne tehnike, instrumentalna analiza i sl. Istraživanje prirodnih spojeva i njihove uloge u biološkim procesima danas proučava molekularna biologija i Prelogovi su posljednji radovi bili posvećeni upravo bio-organskoj kemiji.

Sva su ta nova dostignuća rezultirala **trećom revolucijom**,² koja objedinjuje kemiju i biologiju u novom području, molekularnoj biologiji, što je dovelo do danas prihvaćenog novog pristupa proučavanjima bioloških procesa. Njemačka dogma o "Tierchemie ist Schmierchemie" pokazala se zastarjelom i mnogobrojni biokemijski radovi objavljeni u prvoj polovini 20. stoljeća danas su dobrim dijelom bezvrijedni. Biokemija je, primjenjujući mnoga saznanja i metode fizikalno-organske i teorijske kemije, postala sastavni dio modernog pristupa proučavanju bioloških procesa; to je dovelo do redefiniranja uloge sintetske organske kemije u molekularnoj biologiji. Određivanje strukture DNA i najnovija rasprava o ulozi vodikovih veza pri stvaranju dvostruke uzvojnice prema tzv. Watson-Crick-Wilkinsonovom modelu⁴ potaknula je preispitivanje nekih prihvaćenih paradigmi, a kritički osvrt na predložene hipoteze možemo s interesom uskoro očekivati.

Nakon II. svjetskog rata, vodeći organski kemičar u Zagrebu bio je Krešimir Balenović, kome je uzorom bila njemačka škola i Ružička iz njegovog predratnog razdoblja, pa do kra-

ja života nije prihvaćao nove pristupe. Karrerov, ali ne Cram i Hammondov udžbenik, bio mu je podrška u nastavi, a istraživački rad oslanjao se na njemački primjer – intenzivni praktični rad u laboratoriju. U prvom planu bila je tradicionalna sintetska kemijska umjetnost, a moderne je mehaničke pristupe organskoj kemiji svrstavao u po njemu neproduktivnu teorijsku kemiju.¹

Danas je na pomolu **četvrta (informacijska) revolucija**, koja, zahvaljujući razvoju pouzdanih računalnih metoda te kombinatorijskom tehnikom testiranja bogate arhive organskih spojeva, omogućuje pronalaženje novih biološki aktivnih spojeva i njihovu sve značajniju automatiziranu sintezu.⁵ Sintetski kemičari moći će posvetiti više vremena pronalaženju novih reagensa i katalizatora upotrebljavajući organometalne komplekse i povezujući tako tradicionalno odvojene organsku i anorgansku kemiju s fizikalnom i teorijskom kemijom.

Prelogu je uz Ružičku uzorom bio Robert Robinson i on je, primjenjujući tradicionalne i moderne metode organske kemije, pripomogao da je ETH postala vodeća europska kemijska škola. I nakon odlaska u mirovinu 1975. god. Prelog je kao "izvanredni student" u svojoj grupi okupio nekoliko vrsnih zagrebačkih kemičara, čiji je boravak u Zürichu pokrивao vlastitim sredstvima i tako pripomogao nastavku tradicije Zagrebačke škole organske kemije. Kao drugi nobelovac hrvatskog podrijetla, Vladimir Prelog ući će u povijest kemije kao jedan od najvećih organskih kemičara 20. stoljeća.

Literatura References

1. K. Balenović, "Rad" Jugosl. akad. znan. umjet., kem. **443**: 7 (1989) 131-198.
2. F. H. Westheimer, *J. Biol. Chem.* **278**: 14 (2003) 11729.
3. J. D. Dunitz, *Nature* **391** (1999) 542.
4. E. T. Kool, H. O. Sintim, *Chem. Commun.* (2006) 3665–3675.
5. *Robots run riot in the lab*, *Chemistry World* **3**, October 2006, 11.

SUMMARY**Vladimir Prelog and Organic Chemistry in the Past Century***D. Sunko*

Organic chemistry in the past century has undergone several profound changes and Vlado Prelog, as the great organic chemist of our time, was actively involved in these changes. During the first half of the 20th century, synthesis of new organic compounds and the investigation of natural compounds were in the centre of interest of contemporary organic chemists. New methods enabled the preparation of new compounds such as numerous drugs and dyes, thus eliminating in some cases the tedious isolation from natural sources. The German chemical industry rapidly expanded and some small enterprises specialized in the preparation of tailored compounds for use in academic research. Until the first half of the last century, organic chemistry was based on empirical knowledge and meticulous and hard work in the laboratory, and it was practically separated from other branches of chemistry.

In Prag, Prelog studied chemistry under the guidance of Emil Votoček, and his few years older mentor and friend Rudolf Lukeš. He practiced preparative organic chemistry in a small commercial outfit of G. J. Driza, who became his first doctoral student. He witnessed the structure of adamantane intuitively suggested by Lukeš, which by its highly symmetrical structure, fascinated Prelog and raised his interest in stereochemistry and the possible synthesis of adamantane. This remained a challenge for him in the years to come, to be solved in 1941 by his student and successor Rativoj Seiwerth at the very end of his stay as professor of organic chemistry at the University of Zagreb. Establishing collaboration with "Kaštel", the leading pharmaceutical factory in Zagreb, had secured him the financial support needed for his research in Zagreb. From the stereochemistry of adamantane to the formulation of the CIP classification of chirality and the awarding of the Nobel Prize jointly with John Cornforth in 1975, Prelog's life was devoted to the study of the structure and stereochemistry of many biologically active organic compounds. A fascinating teacher and charismatic person, his career was associated with the ETH which became the mecca of organic chemistry in the past century. Following the tradition of Ružička, whose successor as chair of organic chemistry at ETH he became in 1957, Prelog recognized the importance of the emerging new branch of organic chemistry practiced in the U.S. which centered on reaction mechanisms, and thus bridged the gap between traditional and modern organic chemistry. He later became increasingly interested in bioorganic chemistry, but never lost contact with chemistry and his colleagues in Zagreb. After his retirement, he invited and provided support to younger chemists from "Pliva" who temporarily joined his group in Zürich.

Vladimir Prelog, who died in 1998, entered the hall of fame as one of the greatest organic chemists of the 20th century.

*Chemistry Department of the Faculty of Science
University of Zagreb
Horvatovac 102A, Zagreb, Croatia*

*Received December 13, 2006
Accepted January 29, 2007*