

POVIJEST KEMIJE I KEMIJSKOG INŽENJERSTVA

Reakcija formoze – sveti gral kemičara

N. Raos*

Ovo djelo je dano na korištenje pod
Creative Commons Attribution 4.0
International License



Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Ksaverska c. 2, 10 000 Zagreb

Sažetak

Već više od jednog i pol stoljeća bazna kondenzacija formaldehida u ugljikohidrate (reakcija formoze) plijeni pozornost kemičara u nadi da će dati homogene produkte i tako pronaći svoje mjesto u krilu kemijske tehnologije. U radu je opisano otkriće, istraživanje mehanizma, pokušaji optimalizacije te moguće primjene reakcije u regeneraciji ugljika na svemirskim stanicama. Prikazan je i njezin utjecaj na tumačenje fotosinteze (Baeyerova hipoteza) te postanka života na Zemlji.

Ključne riječi

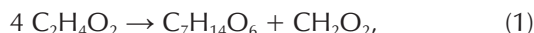
Povijest kemije, fotosinteza, postanak života, formaldehid, monosaharidi

Uvod

Prošlo je već više od 150 godina otkako je, kako se u knjigama iz povijesti kemije pokatkad neprecizno navodi, ruski kemičar Aleksandr Mihajlovič Butlerov (1828. – 1886.) “načinio prvi sintetički šećer, heksozu, C₆H₁₂O₆”.¹ Reakcijom formaldehida, koji je sâm otkrio 1859. godine,² s vapnenom vodom dobio je naime 1861. slatki sirup, za koji kaže:³

... die unkrystallisibare Substanz ist ein zuckerartiger Körper, welchen ich als Methylenitan bezeichne, weil er einige Aehnlichkeit mit dem Mannitan has, das aus dem Mannit durch Austreten von 1 Mol. Wasser entsteht.**

Iz dvije elementarne analize (45,86 (41,23) % C, 7,39 (6,95) % H, 48,75 (51,82) % O) ruski je kemičar došao do formule “metilenitana” – C₇H₁₄O₆ (što očito nije formula heksoze, a ni bilo kojeg drugog ugljikohidrata) napisavši potom posve jednostavnu jednadžbu reakcije njegova nastajanja:



što znači da iz osam molekula formaldehida, CH₂O (ili četiri molekule njegova dimera, kako piše Butlerov) nastaje jedna molekula metilenitana uz jednu molekulu mravljne kiseline. Bila je to još jedna pobjeda organske sinteze (nakon Wöhlerove sinteze uree 1828.⁴ i Kolbeove sinteze octene kiseline 1845.⁵), jer “hier das erste Beispiel für die totale Synthese eines zuckerartigen Körpers verliegt” (ovdje leži prvi primjer totalne sinteze neke šećerne tvari), kako kaže Butlerov trijumfalno na kraju rada.³ No daleko od toga da bi sve bilo tako jednostavno: reakcijom formaldehida

* Dr. sc. Nenad Raos

e-pošta: raos@imi.hr

** “... nekristalinična tvar je šećerasto tijelo, koje nazivam metylenitan, zato što ima sličnosti s manitanom (manozom), koji nastaje iz manita (manitola) otpuštanjem jedne molekule vode”, tj. C₆H₈(OH)₆ + [O] → C₆H₁₂O₆ + H₂O (aldehid = *alcohol dehydrogenatus*, Liebig).

u bazičnoj otopini ne nastaje ni “heksoza”, C₆H₁₂O₆, ni “metilenitan”, C₇H₁₄O₆, nego smjesa najrazličitijih organskih spojeva u reakcijama koje kemičari još nisu uspjeli do kraja definirati.⁶ Butlerovljev metilenitan danas je poznatiji pod imenom formoza, koje dakako nema veze s otokom Formozom (Taiwanom), nego je kratica od form(aldehyd) + hekso, aldo... (oza), dakle “formaldehidni šećer”.⁷ Točnije i jasnije rečeno, proces nastajanja šećera i njima sličnih tvari iz bazične otopine formaldehida zove se reakcija formoze (*formose reaction*, FR), što je “generičko ime za bazom kataliziranu kondenzaciju formaldehida u ugljikohidrate”.⁸ Ta reakcija već više od jednog i pol stoljeća plijeni pozornost kemičara u nadi da će je uspjeti iskoristiti u kemijskoj tehnologiji. U njoj se vidi i put prema prebiotičkoj sintezi šećera, kao nužnom preduvjetu postanka života na Zemlji, posebice u procesu postanka nukleinskih kiselina. Reakcija kojom bi iz formaldehida nastajao samo jedan jednostavni šećer (glukoza, riboza i sl.) postala je tako sveti gral kemičara, a prikladni bazni katalizator poprima umalo narav kamena mudraca kojem su težili alkemičari. Ovaj članak posvećen je tome traganju – od godine 1861.

Mehanizam reakcije

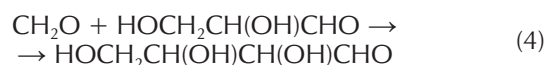
Ključni korak u razumijevanju reakcije formoze bilo je otkriće njezine autokatalitičke naravi.⁹ Prva reakcija (aldolizacija):



stvara reaktant za drugu



a ova pak za treću reakciju istoga tipa:



Sada nastupa ključni moment jer se produkt posljednje reakcije (4) cijepa na dva jednaka dijela, dvije molekule prvoga aldola, glikolaldehida (retroaldolizacija):



koji je reaktant u reakciji (3).

To je dakako samo dio ukupnog mehanizma jer, kako pokazuju novija istraživanja,¹⁰ postoji čitav niz aldolizacija i realdolizacija u kojima iz formaldehida i nižih aldola nastaju oni viši i obrnuto. U tim je reakcijama ključna uloga kalcija koji stabilizira aldole stvarajući s njima kompleksne ione. No uz taj osnovni tip reakcija postoje i mnoge sporedne reakcije (Cannizzarova i križna Cannizzarova reakcija, izomerizacija aldoza u ketoze i sl.)⁶ koje rezultiraju sintezom mnoštva monosaharida,^{11,12} poliola¹³ i polihidroksikiselina.¹⁴ Vrsta i udjel produkata reakcije formoze ovisi o kemijskom obliku kalcija ($\text{Ca}(\text{OH})_2$, CaO , CaCO_3) i otapalu (voda, metanol) te dakako o trajanju reakcije.¹⁵ Problem za sebe je stvaranje visokomolekularnih spojeva (*asphalt problem*).¹⁶

Reakcija formoze i fotosinteza

Kemičarima u početku istraživanja šećernih tvari nije promaklo da se svi monosaharidi mogu prikazati općom formulom $(\text{CH}_2\text{O})_n$, $n = 3-6$ (pa ih i dan-danas u biokemijskoj literaturi nalazimo napisane kao $[\text{CH}_2\text{O}]$), što je dovelo do jednostavne i posve logične pretpostavke kako je prvi produkt fotosinteze upravo formaldehid, HCHO , od kojeg potom polimerizacijom nastaju monosaharidi, a od njih zatim viši šećeri.¹⁷ Otac hipoteze je Adolf von Baeyer (1835. – 1917.) koju ju je postavio 1870. godine očitom potaknut Butlerovljevim otkrićem jer *“Eine Vorgans von grosser Wichtigkeit gehört aber jedenfalls hierhin, nämlich die Bildung von Methylenitan aus den Aldehyd der Amiensäure”* (Jedan događaj od najveće važnosti tome svakako pripada, naime priređivanje metilenitana iz aldehida mravlje kiseline), štoviše *“Butlerovljevo je otkriće dalo ključ”* (*Die Entdeckung von Butlerow gebt dazu den Schlüssel...*) kako priroda pretvara vodu i ugljikov dioksid u šećere.¹⁸ Baeyerova bi se hipoteza mogla sažeti na četiri reakcije, tj. procesa ($\text{Chl} = \text{klorofil}$):



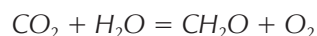
gdje je očito da jedn. (9) predstavlja sažeto napisane jedn. (2) i (3) u reakciji formoze.*

Baeyerova hipoteza bila je široko prihvaćena kao očita protuteža Liebigovoj teoriji fotosinteze iz 1843. godine,

* U svjetlu Baeyerove hipoteze treba ukazati na reakcije $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + h\nu \rightarrow \text{HCHO} + \text{O}_2$ i $\text{CO}(\text{g}) + \text{H}_2(\text{g}) \rightarrow \text{HCHO}(\text{g})$, $T > 300^\circ\text{C}$. Čini se da je prva reakcija imala udjela u pojavi prvog kisika na Zemlji⁴⁵ te se nagada kako bi se na njoj mogao temeljiti život na Jupiterovom satelitu Europi.⁵⁸

prema kojoj šećeri nastaju djelovanjem svjetlosti na kiseline (str. 30 – 33).¹⁷ Tako 1918. godine nalazimo u znanstveno-popularnoj literaturi prikaz Baeyerove hipoteze kao neosporne činjenice:¹⁹

Kod procesa asimilacije ugljičnog dvokisa stupa vodik iz vode na mjesto kisika u CO_2 i to na mjesto jednog kisika, a taj se onda udružuje s preostalim kisikom iz vode i odlazi u zrak. Stvara se tako najjednostavniji spoj između tri elementa: ugljika, vodika i kisika, od kojeg onda daljnjim procesima u biljci postaju sva tjelesa koja su izgrađena od tih elementa, a to su ugljikohidrati i masti. Početni taj proces dao bi se dakle približno prikazati ovom jednostavnom kemičkom jednadžbom:



(ugljični dvokis) + (voda) = (formaldehid) + (kisik)

Energija, koja taj proces izazivlje, sunčano je svjetlo.

Tu hipotezu, ali sada zaista kao hipotezu, Bubanović ponovno iznosi 1943. u sveučilišnom udžbeniku (*“Sada – tako veli Baeyerova hipoteza – iz formaldehida, koji kao i svi aldehidi ima sposobnost polimerizacije, tj. združivanje molekula u veće komplekse, u veće molekule, lako se stvara $6 \cdot \text{CH}_2\text{O} = \text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$, tj. jedna molekula heksoze”*).²⁰ Baeyerova se hipoteza, kao jedina, spominje i u drugim onovremenim udžbenicima biokemije^{21,22} pa i srednjoškolskim udžbenicima kemije (slika 1),²³⁻²⁵ a njezinu ublaženu verziju (*“što se pojednostavljeno može prikazati”*) nalazimo čak u školskom leksikonu iz 1965. godine.²⁶

Prihvatljivost Baeyerove hipoteze ne leži u eksperimentu, nego u uvjerljivosti koja opet proizlazi iz tehnološkog antropomorfizma, instinktivne sklonosti da našim, ljudskim tehnološkim rješenjima tumačimo prirodne procese. Nema sumnje da se Butlerovljeva sinteza šećera iz formaldehida činila krajem 19. stoljeća, pa i sredinom 20. stoljeća mnogo uspješnijom nego što se čini danas – iako se još u naše vrijeme mogu o njoj pročitati neodmjerene izjave. (*“Povijesna važnost sinteze šećerne tvari iz formaldehida je ogromna, jer je to bila jedna od prvih sinteza jedne od tri osnovne tvari (bjelančevine, ugljikohidrati, masti) koje ulaze u sastav živih organizama.”*)²⁷ Razlog trezvenijem odnosu prema sintezi ruskoga kemičara trebamo tražiti prije svega u razvoju analitičkih metoda organske kemije.

Tehnološka primjena: Zemlja i svemir

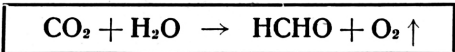
Otkriće tako jednostavne sinteze tako za život važnih spojeva kao što su ugljikohidrati (monosaharidi) pobudilo je mnoga nerealna očekivanja. Godine 1938. Aleksandr Ivanovič Oparin (1894. – 1980.), otac suvremene teorije o postanku života, ne skriva svoje oduševljenje reakcijom formoze:²⁸

Ta reakcija postavlja temelj cijeloj kemiji ugljikohidrata. Ugljikohidrati biokemijski sudjeluju većinom kao izvor energije te kao građevni materijal za živu stanicu. Sintaza šećera postignuta je s takvom lakoćom da se stalno postavlja isto pitanje o njezinoj primjeni u komercijalnoj proizvodnji šećera.

Oparinov je optimizam bio podgrijan Fischerovim otkrićem da reakcijom formoze nastaje heksoza ($6 \text{ CH}_2\text{O} \rightarrow \text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$),²⁹ a još više rastom pivskog kvasca na šećerima dobivenima tom reakcijom³⁰ (i drugim istraživanjima u tom smjeru, tj. uzgoju mikroorganizama na

produktima Butlerovljeve reakcije⁷). Reakcija formoze čini se najboljim rješenjem za održavanje života na svemirskim stanicama i brodovima jer nudi regeneriranje ugljika bez potrebe za zelenim biljkama (slika 2).³¹

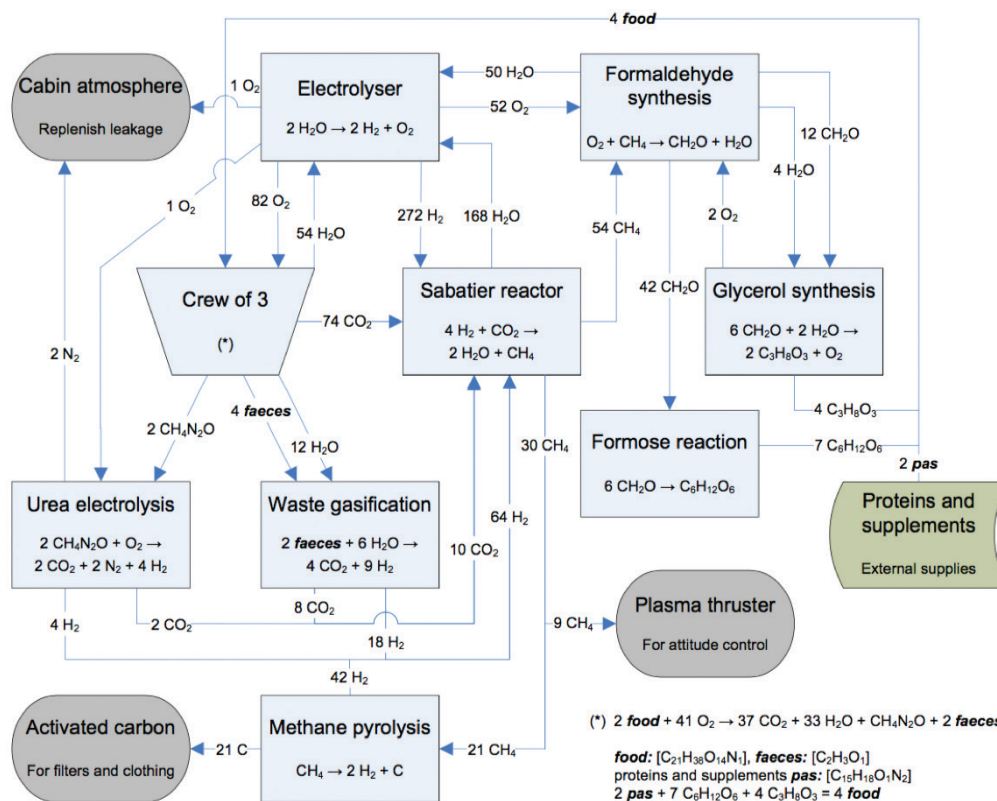
3. Biologische Bedeutung. Der Formaldehyd ist einer der wichtigsten biochemischen Stoffe. Bei der Assimilation der Kohlensäure in den grünen Pflanzen (Bd. I) bildet er das erste Glied der entstehenden Stoffreihe. Das Sonnenlicht bewirkt durch das Blattgrün als Katalysator Vereinigungsvorgänge zwischen CO_2 und H_2O , die man zusammenfassend durch folgende kurze Gleichung andeuten kann:



Weiter lagert sich eine größere Anzahl Formaldehyd-Moleküle aneinander, was man **Polymerisation** nennt. So entstehen dann Zucker, Stärke u. a. als Speicher der Sonnenenergie.

Slika 1 – Njemački srednjoškolski udžbenik iz 1941. godine²⁵ naglašava važnost formaldehida u biosintezi šećera: “3. Biološka važnost. Formaldehid je jedna od najvažnijih biokemijskih tvari. Pri asimilaciji ugljične kiseline zelenim biljkama izgrađuje osnovni niz ogromnog broja novih tvari. Sunčeva svjetlost djeluje putem biljnog zelenila kao katalizatora reakcije između CO_2 i H_2O , što se može prikazati sljedećom kratkom jednačinom: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HCHO} + \text{O}_2 \uparrow$. Poslije toga se vrlo velik broj molekula formaldehida udružuje jedna s drugom, što se zove **polimerizacija**. Tako nastaju šećeri, škrob i dr. kao spremište sunčeve energije.”

Fig. 1 – In a German 1941 high-school textbook²⁵ the importance of formaldehyde in sugar biosynthesis was especially emphasized: “3. Biological importance. Formaldehyde is one of the most important biochemical substances. Due to assimilation of carbonic acid by green plants, it builds the first series of a huge number of new compounds. The sunlight is acting by means of plant green as a catalyst for the reaction between CO_2 and H_2O , which could be shown by the following short equation: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HCHO} + \text{O}_2 \uparrow$. After that, a great number of formaldehyde molecules are joined together, what is called **polymerization**. In this way, sugars, starch, etc. are formed as a storage for solar energy.”



Slika 2 – Predložena shema životnog ciklusa u svemirskom brodu ili stanici u koju je uključena sinteza formaldehida te njegova konverzija u glicerol i šećere reakcijom formoze³¹

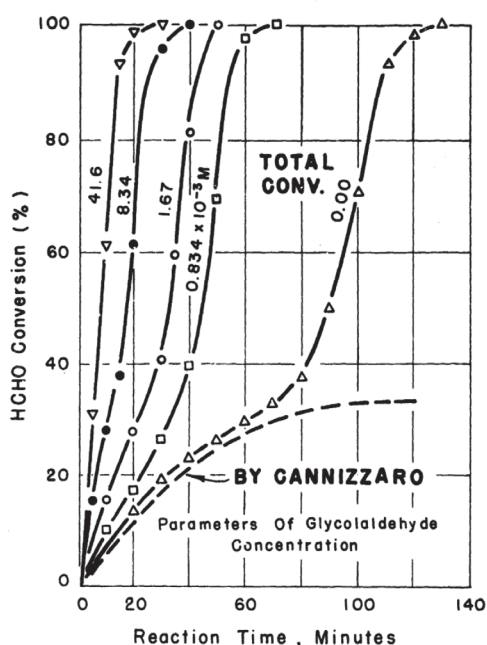
Fig. 2 – Proposed life cycle in spacecraft including the synthesis of formaldehyde and its conversion into glycerol and sugars via formose reaction³¹

No dublje istraživanje “sinteze heksoza” iz formaldehida, provedeno upravo zato da bi se osigurala hrana za astronaute,⁸ otkrilo je sve slabosti predloženog postupka:

1. Reakcija formoze pokazuje izrazitu nestabilnost uvjetovanu temperaturom te koncentracijom katalizatora, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, formaldehida te vodikovih iona (pH).
2. Reakcija je ometana kompetitivnom Cannizzarovom reakcijom u cijelom području bazičnih pH vrijednosti. U toj reakciji nastaje ponajviše mravlja kiselina i metanol kao produkti disproporcijacije formaldehida.

Pokušaji optimalizacije reakcije formoze idu u dva smjera. Jedan je unošenje kokatalizatora (inicijatora) u sustav, a drugi zamjena kalcijeva hidroksida nekom drugom bazom.

Kao kokatalizator obično služe niži monosaharidi, poglavito glikolaldehid, jabučna kiselina, etoksiacetaldehid, aceton te benzoil i njegovi derivati.^{6,10} To se djelovanje temelji na poznatoj činjenici da aldehidi s α -vodikom ne podliježu Cannizzarovoj ni križnoj Cannizzarovoj reakciji zbog enolizacije. Kokatalizator ubrzava reakciju formoze, pa se stoga manje formaldehida pretvara u metanol i mravlju kiselinu (slika 3).



Slika 3 – Reakcija formoze uz više koncentracija ($c = 0 - 41,6 \text{ mmol l}^{-1}$) kokatalizatora glikolaldehida, HOCH_2CHO . Kokatalizator ne utječe na kompetitivnu Cannizzarovu reakciju. Uvjeti reakcije: $c(\text{HCHO}) = 1,53 \text{ mmol l}^{-1}$, $c(\text{Ca}(\text{OH})_2) = 0,187 \text{ mmol l}^{-1}$, $T = 40 \text{ }^\circ\text{C}$.⁸

Fig. 3 – Formose reaction with a different glycolaldehyde (HOCH_2CHO) cocatalyst concentration ($c = 0 - 41.6 \text{ mmol l}^{-1}$). Cocatalyst has no influence on the competitive Cannizzaro reaction. Reaction conditions: $c(\text{HCHO}) = 1.53 \text{ mmol l}^{-1}$, $c(\text{Ca}(\text{OH})_2) = 0.187 \text{ mmol l}^{-1}$, $T = 40 \text{ }^\circ\text{C}$.⁸

Za reakciju formoze bitno je stvaranje kelata s hidroksilnim skupinama aldola, pa kao katalizator može poslužiti i drugi metal s afinitetom prema kisiku, a ne samo kalcij.^{6,7} Oksid olova, PbO , također katalizira reakciju formoze dajući glikolaldehid, dihidroksiaceton, ribulozu, ksilozu i fruktozu – sve produkte što ih daje $\text{Ca}(\text{OH})_2$, s izuzetkom glukoze i galaktoze.¹⁵ Slično se može reći i za $\text{Sr}(\text{OH})_2$ i TlOH ,³² dok minerali poput zeolita,³³ apatita³⁴ te kaolinita aktiviranog aluminijevim kloridom³⁵ kataliziraju proces pri temperaturi vrenja.

Mnogo se eksperimentiralo i s tiazolom, organskim kationom koji također može graditi komplekse s polivalentnim alkoholima, osnovnim produktima reakcije formoze.^{36,37} Kao neobičan postupak možemo izdvojiti reakciju formoze pri hidrotermalnim uvjetima (pri kakvima je prema najnovijim teorijama nastao život). Pri tim uvjetima ($P = 100 \text{ bar}$, $T = 200 \text{ }^\circ\text{C}$) ne treba katalizator, nego samo blago lužnata sredina.³⁸ Iscrpak heksoza je neznatan, dok pretežu pentoze, prije svega riboza i 2-deoksiriboza, šećer koji se inače ne dobiva Butlerovljevom reakcijom. Ti rezultati pokazuju ne samo da se još mnogo može učiniti na produktivnoj modifikaciji 150 godina starog postupka sinteze “šećerastih tijela” nego i na svoj način potvrđuje nove teorije o postanku života o kojima će biti govora u sljedećem odlomku.

Reakcija formoze i postanak života

Iako je pitanje abiotičke, točnije prebiotičke sinteze šećera važno pitanje svake teorije o postanku života, pa i one Oparinove (koji joj u 5. poglavlju svoje knjige²⁸ posvećuje naročitu pozornost), ono postaje upravo presudno kada je riječ o teoriji RNA-svijeta (*RNA-world theory*),^{39–41} prema kojoj su prvi organizmi (protostanice) temeljili svoju biokemiju samo na jednoj vrsti molekula, poliribonukleotidima (pre-RNA) ili njima sličnim spojevima peptid-nukleinskim kiselinama (PNA).⁴² Te su prve molekule ujedinjavale funkcije današnjih proteina i nukleinskih kiselina, naime katalizu (putem ribonukleinskih enzima, ribozima) i replikaciju.⁴³ Iz njih su se istom kasnije razvili proteinski enzimi i DNA.

Drugi korijen iz kojeg reakcija formoze crpi svoju snagu za rješavanje problema postanka života na Zemlji je činjenica da se ona temelji na samo jednoj početnoj tvari, naime formaldehidu. Novija istraživanja pokazuju upravo ključnu važnost tog najjednostavnijeg aldehida za abiotiku sintezu organskih tvari kako na Zemlji tako i u svemiru.⁴⁴ Zahvaljujući njegovoj širokoj rasprostranjenosti na mladoj Zemlji, s procijenjenom koncentracijom u oceanu

⁸ Zanimljivo je kako Oparin (ref. 28, str. 107) drži da je ključna reakcija u primarnoj sintezi organskih spojeva bilo hidriranje acetilena (etina) u acetaldehid ($\text{C}_2\text{H}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CH}_3\text{CHO}$), koji potom stupa, poput formaldehida, u reakcije s drugim spojevima. To je još jedan primjer tehnološkog antropomorfizma budući da se u Oparinovo vrijeme organska kemijska tehnologija temeljila poglavito na acetilenu proizvedenom iz kalcijeva karbida ($\text{CaC}_2 + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Ca}(\text{OH})_2 + \text{C}_2\text{H}_2$), pri čemu je acetaldehid bio ključan međuprodukt.⁵⁹

Tablica 1 – Produkti prebiotičkih reakcija s formaldehidom
Table 1 – Products of prebiotic reactions involving formaldehyde

HCHO	Produkt Product	Značenje Relevance	Referencije References
+ NH ₃	Heksametilentetramin (HMT) Hexamethylenetetramine (HMT)	Koncentracija formaldehida Concentration of formaldehyde	35,60
+ HCHO	HOCH ₂ CHO	Započinjanje reakcije formoze Initiation of formose reaction	6,8,9,10
+ CN ⁻	HOCH ₂ CN	Sinteza glikolne kiseline Synthesis of glycolic acid	61,62
+ HCN	NC(H ₂ N)C=C(NH ₂)CN (DAMN)	Koncentracija cijanida Concentration of cyanides	61,63
+ H ₂ S	HOCH ₂ SH	Stvaranje katalitičkih čestica s Fe ²⁺ Formation of catalytic particles with Fe ²⁺	64,65
+ (NH ₂) ₂ CO	HOCH ₂ NHCONH ₂	Koncentracija formaldehida Concentration of formaldehyde	44,47
+ SO ₂ + H ₂ O	HOCH ₂ SO ₃ H	Koncentracija formaldehida Concentration of formaldehyde	44,47
+ CN ⁻ + NH ₃	NH ₂ CH ₂ CN	Sinteza glicina (Streckerova sinteza) Synthesis of glycine (Strecker synthesis)	57,58,66

0,4 – 1 mol l⁻¹,^{45,46} a još više iznimnoj reakcijskoj raznolikosti,⁴⁷ skoro pa bismo mogli reći kako je svaki prebiotički spoj nastao iz formaldehida (tablica 1).*

Iz radova koji se bave reakcijom formoze u prebiotičkim uvjetima valja izdvojiti radove na boratima, budući da oni pružaju uvjete sinteze pri kojima preferentno nastaje riboza.^{48,49} Ta se preferencija temelji na nastajanju iona B(OH)₄⁻ iz borne kiseline (B(OH)₃ + OH⁻ → B(OH)₄⁻, pK = 9,1) koji potom stvara kompleks s ribozom preko geminalnih hidroksilnih skupina i tako je stabilizira. Za razliku od drugih pripravaka za reakciju formoze koji već nakon nekog kraćeg vremena počinju tamnjeti (*browning*) uslijed stvaranja visokomolekularnih spojeva,¹⁶ otopine priređene katalitičkim djelovanjem umjetno priređenog minerala kolemanita, Ca₂B₆O₁₁ · 5H₂O, ostaju stabilne mjesecima.

Problem s boratnom teorijom je u tome što je bor dosta rijedak element, a usto je bio teško dostupan u vodama drevnoga oceana budući da su borati (kolemanit, boraks, uleksit, kernit) sekundarni minerali, evaporiti, koji nastaju iz silikatnih minerala tek dugim geološkim procesom. Stoga su u tom pogledu zanimljivi radovi Eschenmosera i suradnika koji su se kao inicijatorom u reakciji formoze umjesto glikoladehidom poslužili njegovim fosfatom, OCHCH₂OPO₃H₂, te dobili ribozu-2,4-difosfat kao glavni produkt.^{50,51} Ta je prebiotička shema to uvjerljivija što se većina biokemijskih reakcija na šećerima odvija putem fosforilacije, a zajedno s prethodnim radovima na boratima ukazuje na važnost katalize u procesima koji su vodili postanku života na Zemlji.⁵²

* Prema vjerovanju alkemičara kamen mudraca mogla bi biti i neka jednostavna tvar iz prirode koju nitko ne prepoznaje kao "najdivniju i najdragocjeniju tvar na Zemlji". On je "blizak svim ljudima, mladima i starima, nalazi se na polju, u selu i gradu, u svim stvarima od Boga stvorenima".⁶⁷ Ne bismo li slično mogli reći za formaldehid i gašeno vapno?

Formaldehid je važna molekula i u svemiru, dakako u pogledu astrobiologije.⁵³ Između nekih 140 dosad pronađenih molekula u svemiru nalazi se i formaldehid, detektiran u protoniranom obliku (CH₂OH⁺), a uz njega i drugi bitan sudionik u reakciji formoze naime glikolaldehid.^{54,55} Ti su nalazi potaknuli istraživanje o mogućnosti reakcije formoze u plinskoj fazi, u uvjetima "svemirskog vakuuma". Eksperimenti su pokazali da pri tim uvjetima reakcijom formaldehida te iona H₃O⁺ i CH₂OH⁺ nastaje, kao dominantna molekularna vrsta, ion C₂H₄O₂H⁺, čija je struktura pretpostavljena prema rezultatima kvantno-mehaničkih proračuna kao protonirani glikoaldehid, HOCH₂CHOH⁺.⁵⁶ Malo bliža zemaljskoj kemiji su istraživanja japanske znanstvenice Kebukawe, koja pokušava upravo reakcijom formoze dobiti kemijske spojeve detektirane u meteoritima i kometima.^{57,58}

Zaključak

U sagi koja se isplela oko reakcije formoze ogleda se naivnost kemičara 19. (i prethodnih) stoljeća. Ta se naivnost očituje u vjerovanju kako postoji nekakav čudesan, no posve jednostavan kemijski agens* koji će podvrgnuti prirodu potrebama čovjeka i željama kemičara. Uzimajući u obzir jednostavnost metoda kojima su se tada kemičari služili dolazeći slijedom sretnih okolnosti do velikih otkrića, takva vjera nije bila bez temelja, no bojim se da su se takve sretnje okolnosti (Wöhlerova sinteza uree, Perkinova sinteza moveina, Baeyerova sinteza barbiturne kiseline i sl.) koje nam priroda nudi već davno iscrpile. Preostala je samo "jednostepena sinteza šećera iz formaldehida" kao zadnji kamen spoticanja što smo ga naslijedili od naših kolega koji su živjeli i radili stotinu pa i više od stotinu godina prije nas.

Kada se reakcija “nastajanja formoze” svede na jezik suvremene kemije, može se reći kako je tu riječ o sukcesivnim aldolnim kondenzacijama počevši od najjednostavnijeg aldehida. Umjesto jednog šećera, formoze (ili metilenitana) dobivaju se sve moguće aldoze koje se opet izomeriziraju u ketoze ili se pak disproporcioniraju Cannizzarovom reakcijom u alkohole i kiseline. Jednostavni reagensi, formaldehid i kalcijev hidroksid, grade na taj način vrlo složen kemijski sustav čija regulacija postaje krajnje upitna. No ipak postoji nada da će se uspjeti pronaći takvi uvjeti reakcije ili iznaći katalizator koji će sustav voditi samo prema željenom produktu. To nas opet vodi do alkemije: njezin je cilj (transmutacija elemenata) moguć, no sredstvo (kamen mudraca) nije; totalna je sinteza šećera moguća, no za to je vapnena voda – bojim se – odviše slabo sredstvo.

Literatura References

1. D. Grdenić, Povijest kemije, Školska knjiga i Novi Liber, Zagreb, 2001., str. 681.
2. A. Butlerow, Über einige Derivate des Jodmethylens, Liebigs Ann. Chem. **111** (1859) 252–252, doi: <https://doi.org/10.1002/jlac.18591110219>.
3. A. Butlerow, Bildung einer zuckerartigen Substanz durch Synthese, Liebigs Ann. Chem. **120** (1861) 295–298, doi: <https://doi-prg/10.1002/jlac.18611200308>.
4. F. Wöhler, Über künstliche Bildung des Harnstoffs, Poggendorffs Ann. Physik Chem. **12** (1828) 253–256, doi: <https://doi.org/10.1002/andp.18280870206>.
5. D. Grdenić, Povijest kemije, Školska knjiga i Novi Liber, Zagreb, 2001., str. 651–652.
6. I. V. Delidovich, A. N. Simonov, O. P. Taran, V. N. Parmon, Catalytic formation of monosaccharides: from the formose reaction towards selective synthesis, Chem. Sus. Chem. (2014) 1–15, doi: <https://doi.org/10.1002/cssc.201400040>.
7. T. Mizuno, A. H. Weiss, Synthesis and utilization of formose sugars, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. **29** (1974) 173–227, doi: [https://doi.org/10.1016/S0065-2318\(08\)60250-4](https://doi.org/10.1016/S0065-2318(08)60250-4).
8. A. H. Weiss, Edible carbohydrates from formaldehyde in a spacecraft, Final Report 1. Jul. 1, 1974 – Dec. 31, 1975, NASA-Ames Grant NGR 22-017-024.
9. R. Breslow, On the mechanism of the formose reaction, Tetrahedron Lett. **1** (21) (1959) 22–26, doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)99487-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)99487-0).
10. A. N. Simonov, O. P. Pestunova, L. G. Matvienko, V. N. Parmon, The nature of autocatalysis in the Butlerov reaction, Kinet. Catal. **48** (2007) 245–254, doi: <https://doi.org/10.1134/S0023158407020085>.
11. P. Decker, H. Schweer, R. Pohlmann, Bioids: X. Identification of formose sugars, presumable prebiotic metabolites, using capillary gas chromatography/gas chromatography—mass spectrometry of *n*-butoxime trifluoroacetates on OV-225, J. Chromatogr. A **244** (1982) 281–291, doi: [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)85692-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)85692-7).
12. N. G. Medvedeva, V. I. Suharevich, J. Stenak, V. I. Iakovlev, Zh. Prikl. Khim. **12** (1983) 2708–2710.
13. R. D. Partridge, A. H. Weiss, D. Todd, Branched-chain carbohydrate structures resulted from formaldehyde condensation, Carbohydr. Res. **24** (1972) 29–44, doi: [https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(00\)82257-0](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(00)82257-0).
14. J. M. de Bruijn, A. P. G. Kieboom, H. van Bekkum, Alkaline degradation of monosaccharides VI: The fructo-formose reaction of mixtures of D-fructose and formaldehyde, J. Carbohydr. Chem. **5** (1986) 561–569, doi: <https://doi.org/10.1080/07328308608062975>.
15. R. Mayer, L. Jäschke, Zur Umwandlung von Formaldehyd in Kohlenhydrate, Liebigs Ann. Chem. **635** (1960) 145–153, doi: <https://doi.org/10.1002/jlac.19606350118>.
16. S. A. Benner, H. J. Kim, M. A. Carrigan, Asphalt, water and the prebiotic synthesis of ribose, ribonucleosides and RNA, Acc. Chem. Res. **45** (2012) 2025–2034, doi: <https://doi.org/10.1021/ar200332w>.
17. K. Nickelsen, Of light and darkness. Modelling photosynthesis 1840–1960, Habilitationsschrift, Phil.-nat. Fak, Univ. Bern, Bern, str. 32–35.
18. A. J. F. von Baeyer, Über die Wassereizeugung und ihre Bedeutung für das Pflanzenleben und die Gährung, Ber. Deutsch. Chem. Ges. **3** (1870) 63–75, doi: <https://doi.org/10.1002/cber.18700030123>.
19. F. Bubanović, Kemija živih bića, Matica hrvatska, Zagreb, 1918, str. 64.
20. F. Bubanović, Kemija za slušače kemije, medicine, veterine i farmacije. Knjiga druga. Organska kemija. Svezak drugi. Specijalni organski spojevi (biokemija), Drugo potpuno prerađeno izdanje, Nakladni zavod Hrvatske, Zagreb, 1948.
21. A. V. Paladin, Udžbenik biološke hemije, Naučna knjiga, Beograd, 1951. str. 25, prijevod ruskog izvornika (A. B. Палладин, Учбеник биогической химии, Medgiz, Moskva, 1946.)
22. A. Režek, Organska kemija za medicinare, Nakladni zavod Hrvatske, Zagreb, 1949., str. 101.
23. Z. Pinterović, Kemija za niže razrede srednjih škola, Nakladni odjel Hrvatske državne tiskare, Zagreb, 1942., str. 170.
24. M. Krajčinović, V. Hahn, Organska kemija za VIII. razred gimnazije, Nakladni zavod Hrvatske, Zagreb, 1947., str. 151.
25. M. Mittag, W. Schäfer, Grundzüge der Chemie, 2. Ausflage, August Lax, Hildelsheim und Leipzig, 1941., str. 214.
26. V. Seunik, R. Domac, Biologija, Školski leksikon – Općeobrazovne škole, Panorama, Zagreb, 1965., str. 26–27.
27. Синтез сахаристых веществ. Справочник химика 21. Химия и химическая технология, str. 70, <http://chem21.info/info/1670625/>.
28. A. I. Oparin, The Origin of Life (transl. by S. Morgulis), Dover Publ., Mineola, New York, 1953., str. 124.
29. E. Fischer, F. Passmore, Bildung von Acrose aus Formaldehyd, Ber. Deutsch. Chem. Ges. **22** (1889) 359–361, doi: <https://doi.org/10.1002/cber.18890220181>.
30. O. Loew, Ueber Bildung von Zuckerarten aus Formaldehyd, Ber. Deutsch. Chem. Ges. **22** (1889) 470–478, doi: <https://doi.org/10.1002/cber.188902201107>.
31. F. Kenn, Methane utilisation in life support systems, MSc Thesis, School of Engineering, Cranfield University, 2010.
32. O. L. Krylov, Y. E. Sinyak, V. A. Uspenskaya, L. L. Shulgin, Kosm. Biol. Med. **1** (1970) 6–11.
33. S. Trigerman, E. Biron, A. H. Weiss, Formaldehyde base catalysis by NaX zeolite, React. Kinet. Catal. Lett. **6** (1977) 269–274, doi: <https://doi.org/10.1007/BF02070219>.
34. C. Reid, L. Orgel, Model for origin of monosaccharides: Synthesis of sugars in potentially prebiotic conditions, Nature **216** (1967) 455, doi: <https://doi.org/10.1038/216455a0>.
35. N. W. Gabel, C. Ponnampuruma, Models for origin of monosaccharides: synthesis of sugars in potentially prebiotic conditions, Nature **216** (1967) 453–455, doi: <https://doi.org/10.1038/216453a0>.

36. J. Castells, F. López-Calahorra, F. Geijo, Formoin reaction, *Carbohydr. Res.* **116** (1983) 197–207, doi: [https://doi.org/10.1016/0008-6215\(83\)88109-9](https://doi.org/10.1016/0008-6215(83)88109-9).
37. T. Matsumoto, H. Yamamoto, S. Inoue, Selective formation of triose from formaldehyde catalyzed by thiazonium salt, *J. Amer. Chem. Soc.* **106** (1984) 4829–4832, doi: <https://doi.org/10.1021/ja00329a031>.
38. D. Kopetzki, M. Antonietti, Hydrothermal formose reaction, *New J. Chem.* **35** (2011) 1787–1794, doi: <https://doi.org/10.1037/C1NJ20191C>.
39. W. Gilbert, The RNA world, *Nature* **319** (1986) 618, doi: <https://doi.org/10.1038/319618a0>.
40. G. F. Joyce, RNA evolution and the origins of life, *Nature* **338** (1989) 217–224, doi: <https://doi.org/10.1038/338217a0>.
41. T. R. Gestland, T. R. Cech, J. F. Atkins, *The RNA world*, Cold Spring Harbor Press, New York, NY, 1999.
42. S. G. Srivatsan, Modeling prebiotic catalysis with nucleic acid-like polymers and its implications for the proposed RNA world, *Pure Appl. Chem.* **76** (2004) 2085–2099, doi: <https://doi.org/10.1351/pac200476122085>.
43. W. R. Taylor, Transcription and translation in the RNA world, *Phil. Trans. Roy. Soc. B* **361** (2006) 1751–1760, doi: <https://doi.org/10.1008/rstb.2006.1910>.
44. H. James Cleaves II, The prebiotic geochemistry of formaldehyde, *Precamb. Res.* **164** (2008) 111–118, doi: <https://doi.org/10.1016/j.precamres.2008.04.002>.
45. J. Pinto, G. Gladstone, Y. Yung, Photochemical production of formaldehyde in Earth's primitive atmosphere, *Science* **210** (1980) 183–185, doi: <https://doi.org/10.1126/science.210.4466.183>.
46. H. Holland, *The Chemical Evolution of the Atmosphere and Oceans*, Princeton Univ. Press, Princeton, 1984.
47. J. Walker, *Formaldehyde*, American Chemical Society Monograph Series, No 159, 3rd Ed., Reinhold, New York, 1964.
48. A. Ricardo, M. A. Carrigan, A. N. Olcott, S. A. Benner, Borate minerals stabilize ribose, *Science* **303** (2004) 196, doi: <https://doi.org/10.1126/science.1092464>.
49. A. Ricardo, *Bioorganic molecules in the cosmos and the origin of Darwinian molecular systems*, Dissertation, University of Florida, 2004.
50. D. Müller, S. Pitsch, A. Kitta, E. Wagner, C. E. Wintner, A. Eschenmoser, G. Ohlofjgewidmet, Chemie von α -Aminonitrilen. Aldomerisierung von Glycolaldehyd-phosphat zu racemischen Hexose-2,4,6-triphosphaten und (in Gegenwart von Formaldehyd) racemischen Pentose-2,4-diphosphaten: *rac*-Allose-2,4,6-triphosphat und *rac*-Ribose-2,4-diphosphat sind die Reaktionshauptprodukte, *Helv. Chim. Acta* **73** (1990) 1410–1469, doi: <https://doi.org/10.1002/hlca.19900730526>.
51. R. Kristanamurthy, G. Arrhenius, A. Eschenmoser, J. L. Bada, Formation of glycolaldehyde phosphate from glycolaldehyde in aqueous solution, *Orig. Life Evol. Biosph.* **29** (1999) 333–354, doi: <https://doi.org/10.1023/A:1006698208873>.
52. N. Raos, V. Bermanec, Catalysis in the primordial world, *Kem. Ind.* **66** (11-12) (2017) 641–654, doi: <https://doi.org/10.15255/KUI.2017.014>.
53. C. F. Chyba, Energy for microbial life on Europa, *Nature* **403** (2000) 381–382, doi: <https://doi.org/10.1038/35000281>.
54. M. Ohishi, S. Ishikawa, T. Amano, H. Oka, W. M. Irvine, J. E. Dickens, L. M. Ziurys, A. J. Apeoni, Detection of a new molecular ion, H_2COH^+ (protonated formaldehyde), *Astrophys. J.* **471** (1996) L61–L64, doi: <https://doi.org/10.1086/310325>.
55. J. M. Hollis, S. M. Vogel, L. E. Snyder, P. R. Jewell, F. J. Lovas, The spatial scale of glycolaldehyde in the galactic center, *Astrophys. J.* **554** (2001) L81–L85, doi: <https://doi.org/10.1086/320930>.
56. A. F. Jalbout, L. Abrell, L. Adamowicz, R. Polt, A. J. Apponi, L. M. Ziurys, Sugar synthesis from a gas-phase formose reaction, *Astrobiology* **7** (2007) 433–442, doi: <https://doi.org/10.1089/ast.2006.0083>.
57. Y. Kebukawa, Q. H. S. Chan, S. Tachibana, K. Kobayashi, M. E. Zolensky, One-pot synthesis of amino acid precursors with insoluble organic matter in planetesimals with aqueous activity, *Sci. Adv.* **3** (2017) e1602093, doi: <https://doi.org/10.1126/sciadv.1602093>.
58. Y. Kebukawa, A. L. D. Kilcoyne, G. D. Cody, Exploring the potential formation of organic solids in chondrites and comets through polymerization of interstellar formaldehyde, *Astrophys. J.* **771** (2013) 1–12, doi: <https://doi.org/10.1088/0004-637X/771/1/19>.
59. N. Raos, Carbide chemistry and Oparin's theory on the origin of life, *Bull. Hist. Chem.* **42** (1) (2017) 57–62.
60. M. P. Bernstein, J. P. Dworkin, S. A. Sandford, G. W. Cooper, L. J. Allamandola, Racemic amino acids from the ultraviolet photolysis of interstellar ice analogs, *Nature* **416** (2002) 401–403, doi: <https://doi.org/10.1038/416401a>.
61. T. Arrhenius, G. Arrhenius, W. Paplawsky, Archean geochemistry of formaldehyde and cyanide and the oligomerization of cyanohydrin, *Orig. Life Evol. Biosph.* **24** (1994) 1–17, doi: <https://doi.org/10.1007/BF01582036>.
62. R. Stribling, S. Miller, Energy yields for hydrogen cyanide and formaldehyde synthesis: the hydrogen cyanide and amino acid concentrations in the primitive ocean, *Orig. Life Evol. Biosph.* **17** (1987) 261–273, doi: <https://doi.org/10.1007/BF02386466>.
63. A. W. Schwartz, M. Goverde, Acceleration of HCN oligomerization by formaldehyde and related compounds – implications for prebiotic synthesis, *J. Mol. Evol.* **18** (1982) 351–353, doi: <https://doi.org/10.1007/BF01733902>.
64. J. S. Seewald, M. Zolotov, T. McCollom, Experimental investigation of single carbon compounds under hydrothermal conditions, *Geochim. Cosmochim. Acta* **70** (2006) 446–460, doi: <https://doi.org/10.1016/j.gca.2005.09.002>.
65. W. J. Cole, M. Kaschke, J. A. Sherringham, G. B. Curry, D. Turner, M. J. Russell, Can amino acids be synthesized by H_2S in anoxic lakes?, *Mar. Chem.* **45** (1994) 243–256, doi: [https://doi.org/10.1016/0304-4203\(94\)90007-8](https://doi.org/10.1016/0304-4203(94)90007-8).
66. A. Strecker, Über die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper, *Ann. Chem. Pharm.* **75** (1850) 27–45, doi: <https://doi.org/10.1002/jlac.18500750103>.
67. M. Eliade, Kovači i alkemičari (prijevod M. Mayer), Biblioteka Zora, Grafički zavod Hrvatske, 1983, str. 181–182.

SUMMARY

Formose Reaction – The Holy Grail of Chemists

Nenad Raos


The formose reaction (FR), the base catalysed condensation of formaldehyde to carbohydrates, was discovered by Butlerov in 1861 and dubbed as a revolutionary discovery, because it presented the first total synthesis of these substances of utmost biological importance. Inspired by the reaction, Baeyer (1870) proposed a mechanism of photosynthesis assuming that the first product is formaldehyde, CH_2O , which further undergoes polymerization into carbohydrates, $(\text{CH}_2\text{O})_n$. However, Butlerov's *methylenitane* (formose) turned out not to be a single sugar but a very complex mixture of monosaccharides, polyvalent alcohols, acids, and macromolecular compounds produced by aldol condensation and competitive Cannizzaro reaction. Many attempts have been made in order to optimize the course of the reaction by replacing the original base, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, with CaCO_3 , PbO , $\text{Sr}(\text{OH})_2$, TlOH , thiazoles, and mineral catalysts, especially borates. It was also proved that the reaction is bettered by addition, as an initiator (cocatalyst), of the first product, glycolaldehyde, HOCH_2CHO , or its phosphate. The application of the reaction was envisaged as a means of commercial production of simple sugars and as part of a life-supporting system in space stations, but its temperature, as well as concentration instabilities were the major obstacles in achieving these goals. In recent years, the reaction has been intensively studied for supporting the theories on the origin of life (especially RNA-world theory), and in studying the chemical processes on comets, meteorites and within interstellar clouds. In the final analysis, FR seemed to be a simple solution to complex problem(s); however, it itself turned out to be a problem of much higher complexity than anyone might have supposed.

Keywords

History of chemistry, photosynthesis, origin of life, formaldehyde, monosaccharides


*Institute for Medical Research
and Occupational Health
Ksaverska c. 2
10 000 Zagreb, Croatia*


Review
Received May 30, 2017
Accepted August 4, 2017



THE COOKBOOK OF LIFE

NENAD RAOS





CLICK ON

MORE ABOUT THE BOOK

The cookbook
which is not a cookbook
but book in popular science.