

Вальс со сменой партнеров

Нобелевская премия — это не только признание успехов, но и победа, поскольку лауреата выбирают на конкурсной основе. Победу 2005 года можно назвать долгожданной, но не для лауреатов (для них премия всегда неожиданность), а для армии химиков-органиков. После того как в 1994 году Нобелевскую премию присудили Джорджу Ола за развитие химии карбокатионов, органическая химия оставалась в тени более ярких успехов биохимии, буквально захватившей монополию на Нобелевские премии. В почетный список нобелевских призеров удалось вклиниться лишь новому фуллерену, проводящим полимерам и фемтосекундной спектроскопии, но органический синтез в течение последних 11 лет такого признания не получал.

Имена новых нобелевских лауреатов по химии стали известны 5 октября 2005 года: француз Ив Шовен и американцы Роберт Граббс и Ричард Шрок. Премии они получили за открытие и разработку реакции метатезиса в органическом синтезе.

Реакцию метатезиса (по-гречески *мета* — замена и *тезис* — позиция) химики также называют обменной реакцией, а ее общая схема проста и наглядна (рис.1): при взаимодействии двух молекул олефинов — углеводородов, содержащих двойные связи, они обмениваются обрамляющими органическими группами. Подобный процесс иногда называют диспропорционированием.

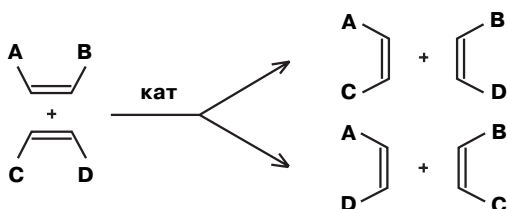


Рис. 1

Известна она довольно давно — еще в 1950-х годах при проведении некоторых промышленных процессов с участием олефинов стало понятно, что из чего получается, только было непонятно, как именно. Позже компания «Филипс Петролеум» даже запустила промышленный процесс, ставший известным как трио-





Художник Н.Кравцин



ПРОБЛЕМЫ И МЕТОДЫ НАУКИ

лефиновый Филлипс-процесс — превращение пропилена в этилен и бутен в присутствии катализатора (оксида молибдена либо карбонила молибдена, нанесенного на оксид алюминия). В реакционной системе присутствовало три олефина, что и определило название процесса (рис. 2):

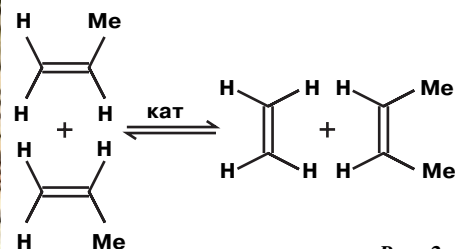


Рис. 2

Начиная с 1960-х годов многие химики пытались объяснить механизм этой реакции образованием различных циклических переходных комплексов, но истинный механизм метатезиса впервые предложил в 1971 году французский ученый Ив Шовен (первый из трех нынешних лауреатов). По мнению Шовена, ключевую роль играет образующийся в реакционной системе металлокарбен — соединение, где атом металла связан двойной связью с углеродом: $\text{M}=\text{C}$. К этой мысли нобелевский лауреат пришел, ознакомившись с тремя независимыми работами. Первая из них — это статья Эрнста Отто Фишера (лауреата Нобелевской премии 1973 года), в которой он сообщал о новом типе связи углерод—металл, найденной в (метилметоксикарбен)пентакарбонилвольфраме $(\text{CO})_5\text{W}=\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$. Эта работа привлекла внимание Шовена, поскольку соединение, содержащее двойную связь между атомами углерода и металла, было получено впервые. Вторая работа — публикация Джулио Натты (лауреата Нобелевской премии 1963 года), описывающая, как замыкается в процессе полимеризации циклопентен в присутствии триэтилалюминия и гексахлорида вольфрама. Третий факт, принятый

им во внимание, — уже упомянутый промышленный процесс, при котором, как известно, пропилен диспропорционирует и образует этилен и бутен (см. схему выше). Можно сказать, что два нобелевских лауреата (Фишер и Натта), сами того не подозревая, привели к Нобелевской медали третьего химика — Шовена.

На первый взгляд все три упомянутых факта никак между собой не связаны, но, сопоставив их, Шовен пришел к мысли, что полимеризация циклопентена и перегруппировка пропилена — это, по существу, один и тот же процесс, который катализирует карбен вольфрама, образующийся в реакционной системе. Нельзя не согласиться, что подобное умение связать далекие друг от друга явления и сделать правильный вывод дано не каждому. В результате будущей нобелевской премии Шовен предложил схему (рис. 3): сначала образуется четырехчленный переходный комплекс, в котором объединяются олефин и металлокарбеновый катализатор. Потом комплекс распадается и на катализаторе остается органическая группа, которую на следующей стадии он передает другой молекуле олефина.

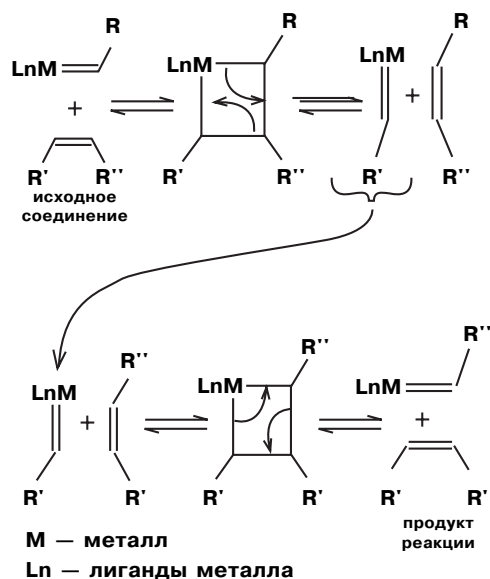


Рис. 3

На схеме видно, что исходное соединение содержало разные органические группы R' и R'', а продукт реакции содержит одинаковые группы R'.

Шовену удалось подтвердить предложенный им механизм. Для этого он сравнил состав образующихся продуктов и провел перегруппировку бутена в присутствии такой каталитической системы (WCl₆ и MeLi либо Me₄Sn), которая должна была целенаправленно образовывать металлокарбен. Результаты доказывали, что механизм

правильный, однако первое время схема не пользовалась успехом у химиков — за четыре года ее процитировали лишь в двух работах (приятно отметить, что автором одной был наш соотечественник академик Б.А. Долгопосок, который в числе первых оценил новую идею). Позже этот механизм в научной литературе стали называть механизмом Шовена.

Работа Шовена открыла целое направление новых исследований — необходимо было вводить в реакционную систему заранее полученный металлокарбен. И это весьма успешно проделали два других нынешних лауреата Шрок и Граббс. Последующее творчество этих широко известных сегодня ученых напоминало состязание: у них не было совместных публикаций, то есть они никогда не бежали эстафету в одной команде, но, несомненно, внимательно следили друг за другом на беговой дорожке.

Двигаясь по пути, указанному в работах Шовена, Р. Шрок начал поиски эффективных катализаторов метатезиса с карбеновых комплексов тантала и ниобия. При этом он считал, что металл в комплексе должен иметь высшую степень окисления, и даже предложил для таких соединений специальный термин — металл-алкилидены. В 1980 году он получил очень эффективные комплексы Ta и Nb, а затем перешел к алкилиденам ниобия, вольфрама, молибдена и рения, вводя в них объемистые обрамляющие группы, чтобы предупредить распад катализатора (рис. 4).

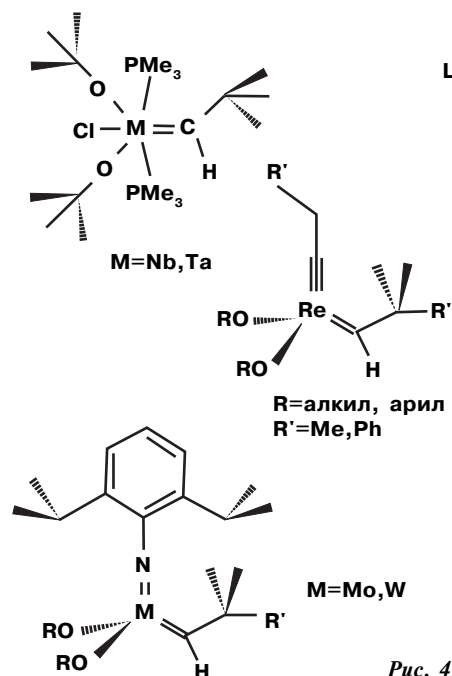


Рис. 4

Все эти катализаторы необычайно активны — например, одна молекула

Мо-содержащего соединения, в котором R = CMe(CF₃)₂, в течение одной минуты катализирует превращение более тысячи молекул олефина. Кроме того, такие катализаторы очень избирательны — они затрагивают только двойные связи и не трогают другие функциональные группы (спиртовые, амидные, альдегидные и карбоксильные).

А потом оказалось, что простая на первый взгляд реакция метатезиса таит в себе такие возможности, о которых химики даже не могли мечтать.

Например, с помощью молибденового катализатора удалось превратить диены (углеводороды, содержащие две двойные связи) в циклические олефины (рис. 5), что чрезвычайно трудно сделать каким-либо иным способом:

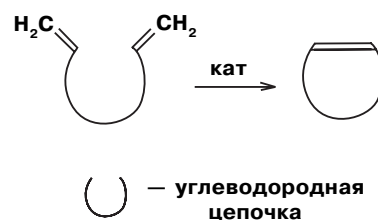


Рис. 5

Еще выяснилось, что реакционной способностью новых катализаторов можно тонко управлять, изменяя природу групп R. Когда в молибденосодержащем соединении R — трет-бутил, то катализатор позволяет осуществить необычайно изящный вариант метатезиса — размыкание олефинового цикла с его одновременной полимеризацией (рис. 6).

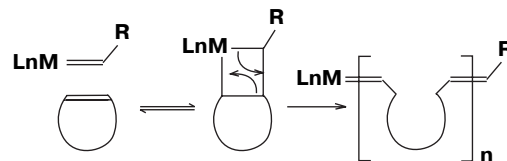


Рис. 6

Ничего подобного раньше проделать не удавалось — возможным было что-нибудь одно: или радикальная полимеризация олефинов (стирола, метилметакрилата), или ионная полимеризация циклов (капролактама), но одновременно раскрыть двойную связь и разорвать цикл удалось впервые. Как выразился Дж. Натт, впечатление было такое, будто двойную связь в цикле разрезали ножницами, а по сути — это новый тип полимеризационного процесса. Для такой реакции больше всего подходят напряженные циклы — в этом случае вторая стадия становится необратимой, и получаются монодисперсные полимеры с почти одинаковой длиной

цепи. Интересно, что фрагменты катализатора, оседающие на концах полимерной цепи, сохраняют «жизнеспособность» и к полученному полимеру можно добавить другой мономер, затем третий и таким образом получать ди- или триблочные полимеры (рис. 7).

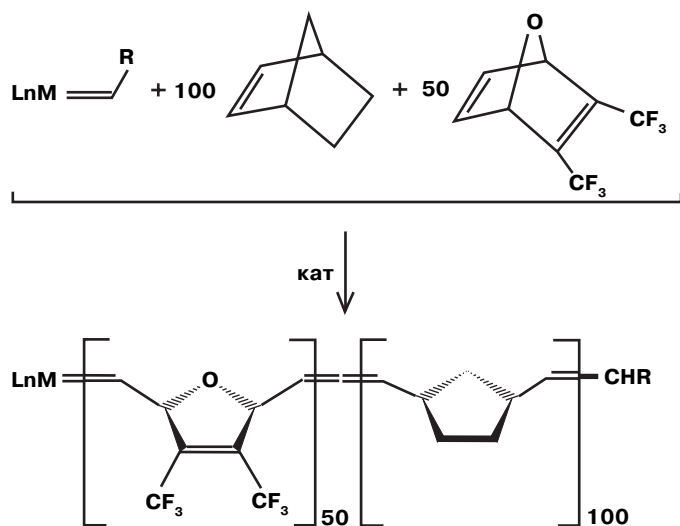


Рис. 7

Изучая метатезис, Шрок разработал несколько специальных катализаторов, с помощью которых можно получать строго определенные оптические изомеры органических соединений — это особенно важно при синтезе лекарственных препаратов.

Катализаторы Шрока, как мы уже упомянули, оказались исключительно активными, тем не менее они обладали некоторыми недостатками, например были весьма чувствительны к окислению и влаге.

Этот недочет удалось устранить Р.Граббсу, который, начиная с середины 1980-х годов, также приступил к поискам катализаторов метатезиса. К этому моменту он уже был знаком с механизмом реакции, предложенным Шовеном, и понимал, что катализатор должен был быть металлокарбеном, то есть соединением с двойной связью углерод — металл $M=C$. В отличие от Шрока, создававшего катализаторы на основе молибдена, вольфрама и рения, Граббс сосредоточил внимание на соединениях рутения. К этому его привело знакомство с работами Джулио Натта — того самого, который разбудил творческую фантазию Шовена. Из работ Натта следовало, что галогениды рутения могут катализировать полимеризацию олефинов даже в водных средах. Поэтому Граббс предположил, что на основе соединений рутения можно создать устойчивые катализаторы метатезиса, которые, в отличие от созданных Шроком, будут

стабильно работать во влажной среде. Граббс понимал, что это важно для промышленного производства, где тщательное предварительное высушивание реагентов заметно усложняет технологию.

В 1992 году он сообщил о получении первого такого катализатора (соединение А). Потом он его немного изменил, упростил фрагмент X, связанный с карбеновым углеродом ($M=C-X$), и заменил фенильные группы у атомов фосфора на циклогексильные (соединение Б). Оба металлокарбена (рис. 8) впоследствии будут названы катализаторами первого поколения.

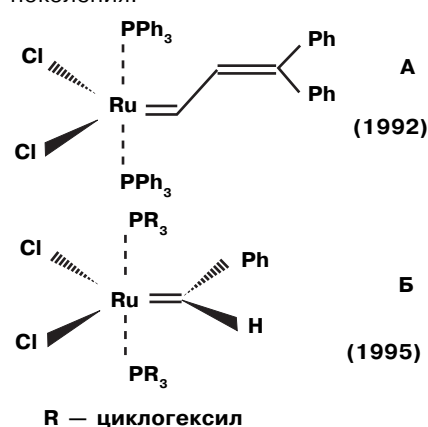


Рис. 8

Соединение Б оказалось не только стабильным на воздухе и во влажной среде, но и подобно молибденовому катализатору Шрока, активным в неизвестной ранее полимеризации на-

ПРОБЛЕМЫ И МЕТОДЫ НАУКИ

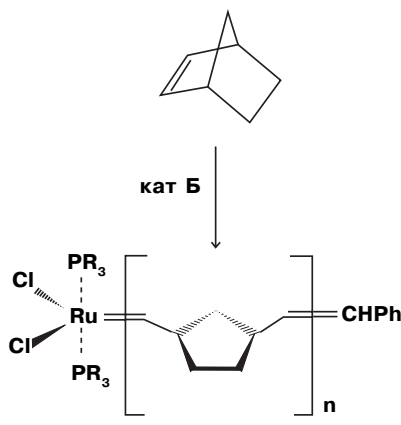


Рис. 9. Дидициклопентадиен

пряженных циклических олефинов. Как мы уже говорили, в результате такой реакции метатезиса получаются полимеры необычного строения, интересные не только теоретикам.

Например, полимер дидициклопентадиена (рис. 9) обладает замечательной прочностью — в блоке такого полимера толщиной 3,8 см застревают девятимиллиметровые пули (рис. 10).



Рис. 10

Поскольку подобные полимеры оказались вполне доступными по цене, на их основе уже начато производство спортивного инвентаря и сантехнической аппаратуры.

Кроме того, соединение Б катализирует превращение широкого набора олефинов — коммерческую значимость подобных веществ фирма «Fluka» подтвердила, присудив этому веществу в 1998 году почетное звание «регент года».

С помощью нового катализатора оказалось возможным проводить в одну стадию такие реакции, которые до того считались в органической химии почти недостижимыми. Например, превращение триена (соединение с тремя двойными связями), содержащего циклический фрагмент, в бициклический диен. При этом катализатор как бы перемещается от одной двойной связи к другой (рис. 11), из-за чего этот процесс называют «реакцией домино». По этой схеме

удалось получить биологически активный алкалоид галосалин.

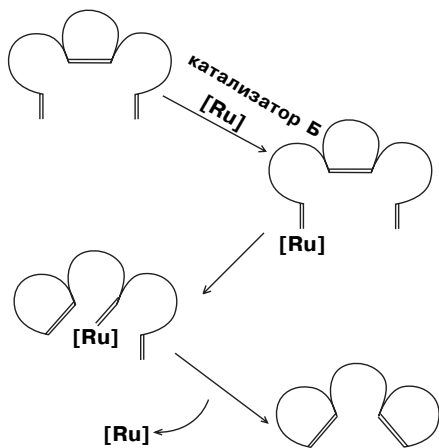


Рис. 11

Несмотря на все их невиданные возможности, у катализаторов первого поколения были и недостатки: сравнительно небольшой срок службы и пониженная (в сравнении с катализаторами Шрока) активность. Вот почему Граббс начинает совершенствовать разработанные каталитические системы. К этому моменту у него уже сложились определенные представления о некоторых деталях происходящего каталитического процесса. Он полагает, что одна из промежуточных стадий — отрыв фосфорсодержащего лиганда, и заменяет его на объемный азотсодержащий. Так родились катализаторы второго поколения. Один из наиболее известных, катализатор В (рис. 12), уже производится и продается.

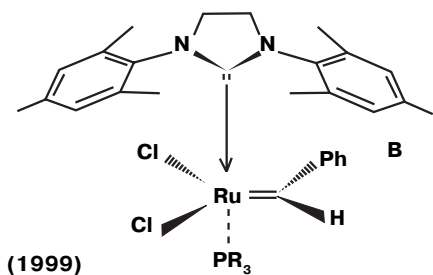


Рис. 12

С его помощью, например, по схеме метатезиса получают строго определенный стереоизомер углеводорода, который содержит в определенном месте двойную связь и ацетатную группу на конце цепи. Этот стереоизомер — эффективный и очень нужный аттрактант (от латинского *attraho* — притягиваю к себе), который своим запахом привлекает насекомых, позволяя затем собирать их в специальные

ловушки. Синтез его прост (рис. 13), а стоимость производства по схеме метатезиса невелика. Аттрактант используют в борьбе с лифрлером (порусски листоверт) — вредителем яблонь, груш и персиков.

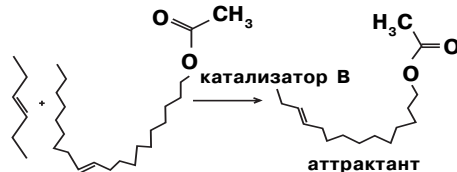


Рис. 13

Еще один пример того, какие необычайно широкие возможности в органическом синтезе открыл метатезис — это введение в полипептиды поперечных углерод-углеродных связей (рис. 14).

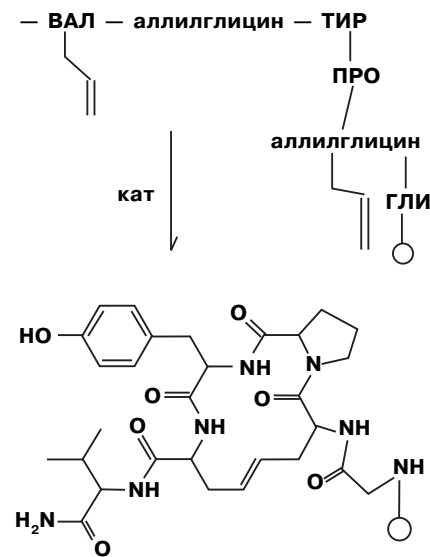


Рис. 14

ВАЛ, ТИР, ПРО И ГЛИ — общепринятое сокращенное обозначение остатков аминокислот валина, тирозина, пролина и глицина, входящих в состав белков.

Наверное, один из наиболее эффективных результатов, полученных с рутениевым катализатором Граббса — получение циклического полиэтилена с огромной молекулярной массой. В структуру катализатора заранее вводят углеводородный циклический фрагмент, потом с его участием полимеризуют циклооктен — при этом цикл раскрывается и многократно соединяется в длинную цепь. В итоге на молекуле катализатора возникает полимерная петля с двойными связями, которая, после того как ее отсоединили от катализатора, образует гигантский изолированный цикл. Затем циклы гидрируют и получают циклический полиэтилен (рис. 15), причем молекулярная масса циклов достигает миллиона.

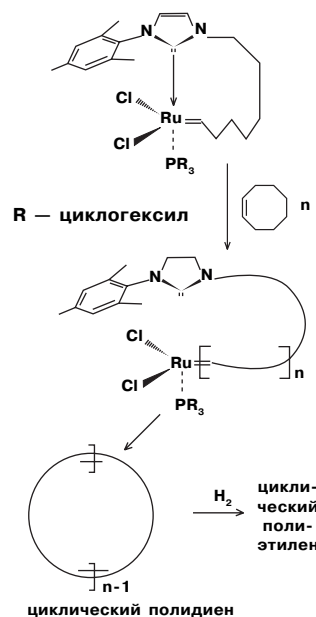


Рис. 15

Благодаря этому эксперименту химики впервые смогли сравнить два полимера одинакового состава и близкой молекулярной массы, один из которых состоял из линейных молекул (обычный полиэтилен), а другой — из циклических. Оказалось, что их физико-химические свойства заметно различаются, и это породило новое направление в полимерной химии, которое только начинает развиваться.

После многочисленных экспериментов химиков-синтетиков выяснилось, что в некоторых процессах более эффективны катализаторы Шрока, в других — катализаторы, разработанные Граббсом. Профессор Бостонского университета А. Ховеяда, специалист по биосинтезу, сравнивая катализаторы двух «участников состязания», сказал: «Когда нам нужна высокая реакционная способность, мы работаем с молибденовыми катализаторами (Шрока), а когда нам необходимо проводить реакции в менее строгих условиях, используем рутениевые катализаторы (Граббса), кстати более доступные. Оба типа катализаторов — это два крыла одного ангела, который не может летать с одним крылом». Совершенно очевидно, что бесспорного преимущества у кого-либо из этих двух авторов нет, поэтому естественно, что лауреатами Нобелевской премии стали оба ученых.

Сегодня метатезис — одна из важнейших глав в современной органической химии. Большинство таких реакций проходит в одну стадию и без образования побочных продуктов, что позволяет создавать на их основе экологически безопасные производства. Метатезис сделал возможным синтез новых лекарственных препаратов, пестицидов, органических реактивов и полимеров со специфическими свойствами.

Нобелевские лауреаты



Ив Шовен (Yves Chauvin) родился в 1930 году. Весь его научный путь связан с Французским институтом нефти (IFP), расположенным в Рей-Мальмезон. Начиная с 1960 года он работал в этом институте, вначале в должности инженера, затем — заведующего сектором, позже руководил работой лаборатории молекулярного катализа, с 1991 года стал директором по научной работе. В настоящее время он на пенсии, но сохранил пост почетного директора этого института. В 1971 году (совместно с Жаном Луи Эриссоном) теоретически обосновал схему протекания реакции метатезиса, осуществил первые синтезы и нашел катализаторы этой реакции, а позже указал на широкие возможности найденного процесса.

Его работы отмечены наградами Французской ассоциации нефтехимии (1990) и Немецкого научного центра изучения нефти, природного газа и угля (медаль Карла Энглера, 1994). В центре его интересов постоянно были процессы нефтехимического синтеза, а его исследования всегда были ориентированы на решение прикладных задач.

Присуждение премии оказалось замечательным подарком к 75-летию И. Шовена (день рождения лауреата — 10 октября). В одном из интервью ученый сказал, что весьма смущен этим событием, поскольку премией отмечены работы тридцатипятилетней давности, а в последние годы его научные интересы находились совсем в иной области. По его мнению, он лишь указал направление исследований американцам Граббсу и Шроку, которым принадлежит основная заслуга в изучении метатезиса.



Роберт Граббс (Robert H. Grubbs) родился в 1942 году в Кальверт-Сити (штат Кентукки). Степень бакалавра и степени магистра получил в университете Флориды (1963–1965). В 1968 году защитил диссертацию в Колумбийском университете, затем год стажировался в Стэнфордском университете. С 1978 года работает в Калифорнийском технологическом институте (Пасадена), в настоящее время — профессор. Роберт Граббс с 1989 года член Национальной академии наук, имеет награды Американского химического общества: отделения металлорганической химии (1988), химии полимеров (1995) и за творческое исследование синтетических методов (2001). Кроме того, его работы отмечены научным обществом А. Гумбольдта, а в 2000 году он был награжден медалью Бенджамина Франклина за достижения в химии.



Ричард Шрок (Richard R. Schrock) родился в 1945 году в городе Берне (штат Индиана). В восемь лет он получил в подарок от брата набор химических реактивов, и с тех пор увлечение химией стало главным в его жизни. Степень бакалавра получил в 1967 году в Калифорнийском университете, докторскую степень — в 1971 году в Гарвардском университете. С 1975 года и по настоящее время занимается исследованиями в Массачусетском технологическом институте, в 1980 году получил звание профессора. Член Национальной академии наук.

Шрок впервые создал эффективный металлорганический катализатор метатезиса в 1990 году. Награжден Американским химическим обществом за работы в области металлорганической химии (1985), за вклад в разработку новых синтетических методов (1996). Его работы также отмечены фондом А. Гумбольдта, медалью Балара от Иллинойского университета (1998) и медалью сэра Джеффри Уилкинсона (2002).

В одном из интервью Шрок сказал: «Я люблю манипулировать предметами, люблю готовить на кухне, работать с деревом и еще люблю делать молекулы. Создавать вещества необычного состава — очень увлекательное занятие». По мнению Шрока, несмотря на то что в наши дни фундаментальные исследования не пользуются всеобщим признанием, именно они приводят в конечном счете к важным промышленным разработкам.



Каждому нобелевскому лауреату неизбежно приходится придумывать, как бы кратко рассказать широкому кругу людей, не имеющих профессиональных знаний в данной области, в чем сущность премированной работы. Для метатезиса авторы нашли исключительно наглядное

описание реакции в виде мультфильма под названием «Танец со сменой партнеров». Этот видеоролик помещен на сайте Нобелевского комитета: <http://nobelprize.org/chemistry/laureates/2005/animation.html>.

Все реагенты показаны в виде вальсирующих пар, причем наблюдатель находится

под куполом танцевального зала и видит головы партнеров и соединенные пары рук, удачно имитирующие двойные связи между атомами.

Катализатор — танцор с копной черных взлохмаченных волос, вместе со своей парой периодически присоединяется к другой вальсирующей паре,

образуя с ними четырехчленный переходный комплекс, который затем распадается с образованием новой пары — продукта реакции: все происходит по схеме, предложенной Шовеном.

Нобелевская премия за открытие одной реакции — случай редкий. Наиболее близкая аналогия — премия, полученная в 1950 году О. Дильсом и К. Альдером за диеновый синтез. Обе эти реакции вполне достойны высокой награды, поскольку каждая из них раскрыла новые широкие возможности органического синтеза.

Метатезис

Исходное соединение, катализатор



Образование переходного комплекса



Продукт реакции

