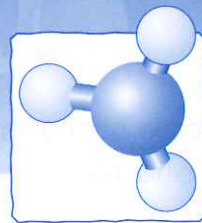
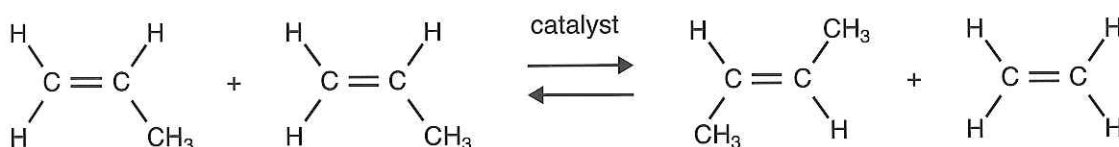


פרס נובל לכימיה לשנת 2005 - מטתזיס

עובד על ידי דפנה מנדלר



פרס נובל לכימיה לשנת 2005 ניתן לשלושה כימאים, לאיבס ציווין (Yves Chauvin), ריצארד שרוק (Richard R. Schrock) ורוברט גרובס (Robert H. Grubbs). פרס נובל ניתן על פיתוח שיטת המטתזיס (metathesis) בסינתזה אורגנית. פיתוח השיטה על ידי החוקרים הפך את התגובות הכימיות המשמשות כשגרה בתעשייה, יעילות יותר וידידותיות לסביבה, ובאמצעותן ניתן עתה לייצר תרופות חשובות, דלקים, סבים סינתטיים וחומרים אחרים. הבנה של מטתזיס באולפינים הפכה לאבן דרך סינתטית משמעותית ולניצחון הכימיה המנגנונית. תהליך המטתזיס, מדגים את תרומתו של המחקר הבסיסי להתקדמות בפיתוח תהליכים לייצור חומרים שימושיים לחיי היום יום.

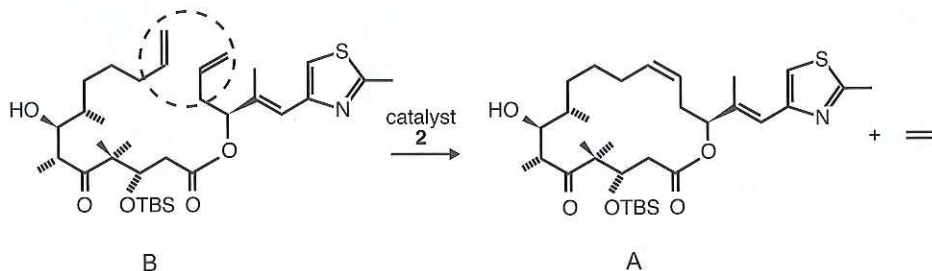


איור 1. תהליך המטתזיס באלקנים, שתי מולקולות פרופן הופכות לבוטן ואתן

מקור המילה מטתזיס הוא מיוונית. מטה הוא שינוי ותזיס הוא מיקום. מטתזיס משמעו החלפה של חלקים בין שני חומרים. כך באופן סכמטי: $AB + CD \rightarrow AC + BD$. B החליף מקום עם C. דוגמה לתהליך שכזה הוא מטתזיס באולפינים. אולפינים הם אלקנים, תרכובות שבהן יש קשר כפול בין אטומי פחמן. מטתזיס באלקנים הוא תגובה יוצאת מן הכלל שבה הקשר החזק באלקן נשבר ונוצר מחדש. ללא נוכחות של זרז מתכתי אלקנים הם יציבים תרמית.

סינתזה אורגנית

סינתזה כוללת ייצור של חומרים שונים ממגוון חומרים המגיבים ביניהם בדרכים שונות: מולקולות חדשות נבנות בעזרתן של מולקולות אחרות. באיור 2 ניתן לראות דוגמה לסינתזה של חומר A (הדרוש במחקר מחלת הסרטן) ממולקולה B. בחומר B יש שרשרת פחמנית ארוכה שבה פחמן הוחלף בחמצן. השרשרת הארוכה נסגרה לטבעת גדולה, הדרושה לפעילות אנטי סרטנית.



איור 2. סינתזה שמתבצעת עם אחד מהזרזים שגרובס פיתח. מטתזיס משמש לקבלה טבעת גדולה ב-A משרשרת ארוכה ב-B. חומר A משמש בחקר הסרטן בו מולקולה A (הטבעתי נדרש כדי ליצור תגובה נוגדת סרטן).

* דפנה מנדלר, עורכת עמיתה עיתון "על-כימיה", מורה לכימיה, תיכון הראל, מבשרת ציון, והגימנסיה העברית, ירושלים.

התהליך ששימש להכנה של טבעת גדולה היה מטתזיס קטליטי שבו פעל אחד הזרזים שפיתח אחד ממקבלי הפרס. משני הקשרים הכפולים שנמצאים בשני קצוות השרשרת נוצרו שניים חדשים. אחד מהקשרים החדשים שנוצרו שימש לסגירת הטבעת ולקבלה של טבעת גדולה יותר. הקשר הכפול האחר נפלט כתוצר לוואי, והתקבל אתן. כל דרך אחרת לקבלה של הטבעת הגדולה היא מורכבת מאוד וכוללת שלבי תגובה ארוכים ומסובכים.

גילוי המטתזיס

התהליך התגלה כבר בתחילת שנות ה-50 של המאה ה-20 על ידי כימאים תעשייתיים בדו פונט. מספר פטנטים נכתבו על תהליך הקטליזה של פולימריזציה של אלקנים. פטנט שפורסם בשנת 1957 עסק ביצירת שרשרות פחמניות המכילות קשרים כפולים, כלומר פולימרים לא רוויים. אולם ניסיונות ראשונים לפלמר אתן לפולי אתן הובילו ליצירת פולימרים רוויים (ללא קשרים כפולים).

לתגלית מפתיעה זו היו השלכות ארוכות טווח. באותה שנה פורסם פטנט אחר שהראה שפרופן יכול להפוך לבוטן ולאתן, כאשר משתמשים בתערובת של אלומיניום תלת בוטילי, מוליבדן חמצני ואלומיניום חמצני. תגובה זו מתוארת באיור 1. תגליות אלה שימשו בהצלחה רבה בתעשייה.

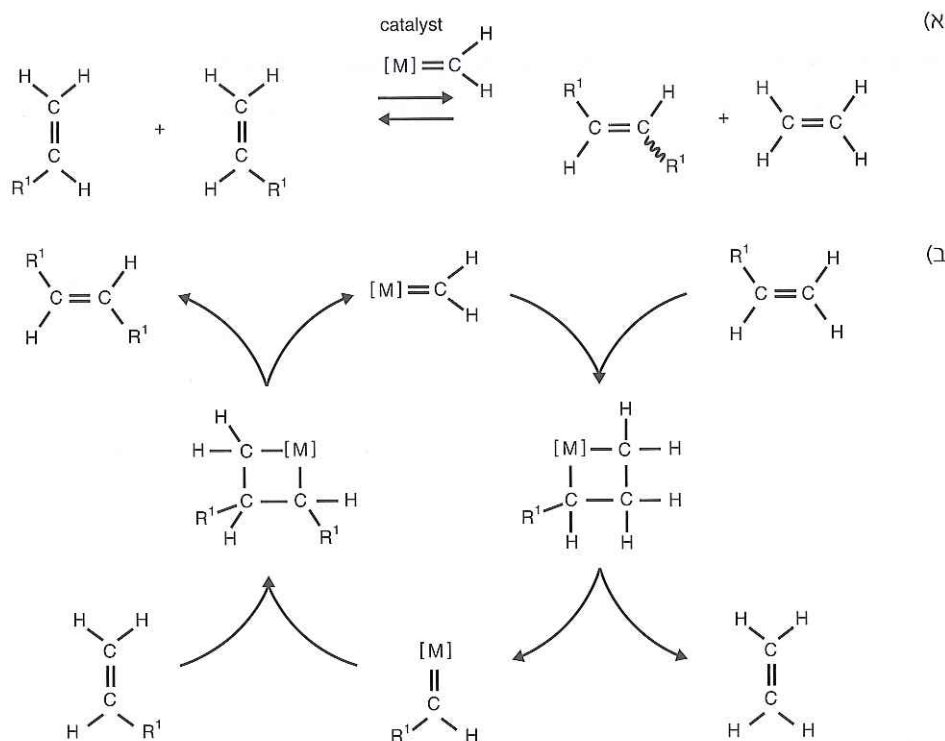
הקשר בין תגליות אלה לתהליך המטתזיס נעשה מאוחר יותר על ידי קלדרון (N. Calderon) שעבד בצמיגי גודאיר (Goodyear and Rubber Company). קלדרון הראה שאותו סוג של תגובה מתרחש בשני התהליכים. הוא היה זה שנתן את השם לתגובה עם אלקנים, וקרא לה מטתזיס. אולם הופעת זרזים, הבנת המבנה ברמה המולקולארית ואופן הפעולה שלהם עדיין נשארו לא ידועים. מכאן שחיפוש אחרי זרזים אחרים בתגובות אלה היה תהליך של ניסוי ותעיה, ולמעשה גיששו החוקרים באפלה.

מנגנון Chauvin

יותר ויותר כימאים החלו להבין שתהליך המטתזיס מציע דרך ייחודית בסינתזה אורגנית. אולם אף לא אחד שיער עד כמה יהיה תהליך זה משמעותי וחשוב בעתיד ויגרום לשינוי מהותי בסינתזה אורגנית. חוקרים רבים החלו לחקור את מנגנון המטתזיס, ופריצת הדרך הייתה בשנת 1970, שבה פרסם איבס ציווין יחד עם תלמידיו מאמר המציע מנגנון לתהליך. הם הציעו שהזרז הוא מתכת-קרבן (חומר שבו המתכת קשורה לאטומי פחמן שביניהם קשר כפול). במאמרים מאוחרים יותר קיבל התצמיד מתכת-קרבן את המינוח אלקליד (alklide). אלקלידים נוספים התגלו מספר שנים קודם על ידי פישר (E. O. Fisher), חתן פרס נובל לשנת 1973. ציווין הציג גם כן מנגנון שלם לתהליך המסביר כיצד הזרז מתכת-קרבן פועל כזרז בתהליך. תוצאות ניסויי החדשים הוסברו באמצעות המנגנון החדש, ותוצאות אלה לא יכלו להיות מוסברות על ידי אף לא אחד מהמנגנונים הקודמים שהוצעו. איור 3. מדגים כיצד מתכת-מתילן מתנהגת כזרז בתהליך ההחלפה בין שני אלקנים שונים, והתוצאה היא אלקנים חדשים לחלוטין. המתכת המסומנת באות M מוקפת בסוגריים מרובעים. הסיבה לכך היא שלבד מהיותה קשורה לקשר כפול, היא קשורה גם לשתי קבוצות נוספות.

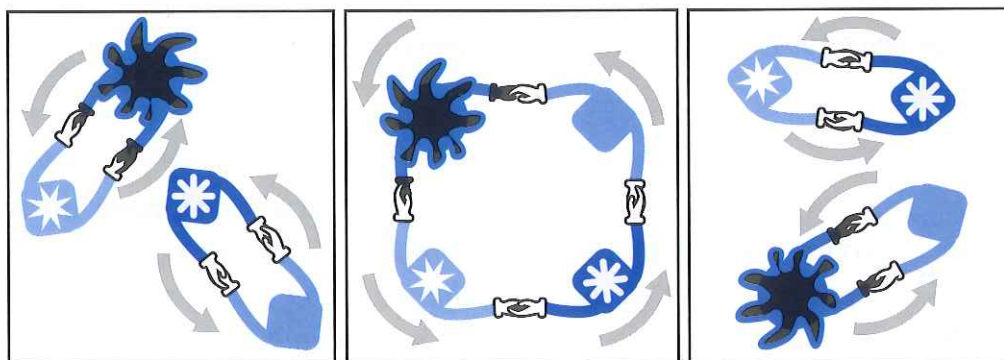
איור 3. מדגים את המנגנון. בשלב הראשון בתגובה הזרז מתכת-מתילן מתחבר עם אלקן אחד ליצירת טבעת המורכבת מארבעה אטומים. הטבעת מכילה אטום מתכת ושלושה אטומי פחמן הקשורים זה לזה בקשרים יחידים. בשלב הבא שני קשרים יחידים נשברים, נוצר אלקן חדש (אתן) ומתקבלת מתכת-אלקלידיאן חדשה. בשלב השלישי של התגובה היחידות החדשות של מתכת-אלקלידיאן מתחברות עם אחד מהאלקנים המקוריים ליצירת ציקלובוטאן הקשור לאטום מתכת. בשלב האחרון של המעגל הקטליטי מולקולת מעבר זו נשברת, ומתקבלים תוצר מטתזיס





איור 3. א. מטתזיס של אלקנים, תהליך שמזוור על ידי מתכת-אלקן. התוצרים הם שני אלקנים חדשים - אתן ואלקן נוסף עם שתי קבוצות R'. קבוצה אחת על כל פחמן משני צדי הקשר הכפול. הקשר המקווקו מראה שקבוצות ה-R' יכולות להיות ממוקמות באותו צד של הקשר הכפול משני צדיו. ב. המנגנון של ציווין למטתזיס של אלקנים במעגל הקטליטי. מנגנון זה מדגים את הדרך לקבלת תוצרים טבעתיים עם טבעת מרובעת - שלושה פחמנים ואטום מתכת אחד.

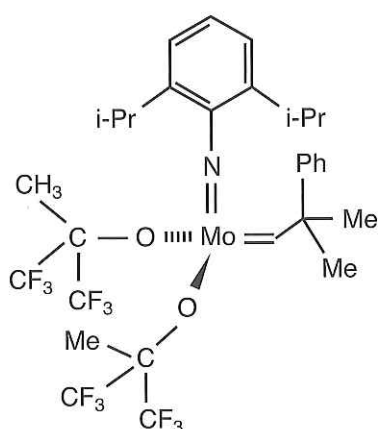
ויצירה מחדש של מולקולת מתכת-מתילן. האחרונה יכולה להגיב שוב במעגל הקטליטי בתגובת מטתזיס חדשה. התוצרים של מעגל התגובה הם שתי מולקולות שהחליפו ביניהן את קבוצות האלקלידיאן. הן עברו מטתזיס. מנגנון ציווין הסביר לאלתר את כל התוצאות הקודמות של מטתזיס באלקנים. חיזוק למנגנון שלו התקבל ממחקרים שנעשו על ידי רוברט גרובס, תומס כץ וריצארד שרוק, וכיום זהו המנגנון המקובל בתגובת מטתזיס באלקנים.



איור 4. המנגנון של ציווין יכול להיות מתואר כריקוד שבו "הזוג הקטליטי" ו"הזוג האלקני" רוקדים במעגל ומחליפים בני זוג זה עם זה. המתכת והשותף שלה מחזיקים ידיים, וכאשר הם פוגשים את "זוג האלקן" (זוג הרוקדים המורכב משני אלקלידים), שני הזוגות פותחים ידיים ויוצרים טבעת ריקוד. לאחר זמן הם משחררים את הידיים, עוזבים את בני הזוג הקודמים ורוקדים עם בני הזוג החדשים. "הזוג הקטליטי" החדש מוכן כעת לתפוס "זוג אלקן" חדש ליצירת טבעת ריקוד חדשה, או במילים אחרות, להמשיך בתהליך הקטליזה של המטתזיס.

יותר ויותר כימאים החלו להבין שלתהליך המטתזיס נודעת חשיבות גדולה מאוד בסינתזה אורגנית, בתנאי שניתן יהיה למצוא זרז אמין ויעיל. בעבר שימשו זרזים שלא אופיינו, כאלה שהיו רגישים לאוויר וללחות וזרזים שאורך החיים שלהם היה קצר יחסית. הדרישה הייתה לזרזים יציבים שפעילותם מוגדרת היטב ויכולה להיות מותאמת לתוצר הנדרש. בנוסף עליהם להיות בררנים - להגיב רק עם קשרים כפולים ולא לפעול על אזורים אחרים של המולקולה. התוצאות של צייון הראו עד כמה זרז המורכב ממתכת-אלקלידיאן יכול להיות יעיל. הקושי היה שאף אחד מהצמידים מתכת-אלקלידיאן הידועים לא הגיבו כזרזים בתהליך המטתזיס של אלקנים. מספר כימאים תרמו תרומה משמעותית לפיתוח זרזי מטתזיס ולשימושים שלהם; אך ההתפתחות המשמעותית בתחום זה נעשתה על ידי גרובס ושרוק.

הזרזים הראשונים של שרוק

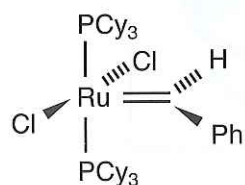


איור 5. אחד מהזרזים ששרוק פיתח מקבוצת המוליבדן.

ריצארד שרוק החל את מחקרו על קומפלקסים של אלקלידיאן בתחילת שנות ה-70 של המאה ה-20. השאלה שחקר הייתה איזו מתכת עשויה לשמש כזרז היעיל ביותר. הוא ניסה זרזים המכילים מתכות שונות כמו טנטאלום, טונגסטן ומוליבדן. אט אט החל להבין איזו מתכת יכולה לשמש כזרז וכיצד מתכות אלה מתפקדות. עבור שרוק, מוליבדן וטונגסטן הפכו להיות המתכות המתאימות ביותר. הוא הכין מספר זרזים עם מתכות אלו, אך עדיין הייתה אי ודאות בדבר הקבוצה שיכולה להיקשר למתכת לשם קבלה של אלקלידיאן יציב אך פעיל. פריצת הדרך הייתה בשנת 1990 כאשר שרוק ושותפיו פרסמו קבוצה של זרזים המכילים מוליבדן שהם פעילים ויציבים מאוד (איור 5).

בעקבות התגלית האחרונה החלו כימאים להבין שמטתזיס של אלקנים יכולה לשמש למטרות כלליות יותר בסינתזה אורגנית. מטתזיס זכתה לתשומת לב הולכת וגדלה בקרב מדענים החוקרים סינתזה כימית. הם מצאו שמטתזיס יכולה להחליף מספר שיטות סינתטיות מקובלות. עם זה מטתזיס מאפשרת גישות חדשות לחלוטין לסינתזה של מולקולות אורגניות. זרזי המוליבדן, כדוגמת זה המופיע באיור 5, רגישים לחמצן וללחות למשל, אך טיפול נכון הופך אותם לכלים רבי עוצמה בסינתזה אורגנית.

זרזים כלליים יותר שפותחו על ידי גרובס



איור 6. זרז הרתניום

פריצת דרך נוספת בפיתוח זרזים לתהליך המטתזיס נעשתה בשנת 1992, כאשר רוברט גרובס ושותפיו פרסמו את תגליתם על זרז עם המתכת רותניום. זרז זה היה יציב באוויר והראה בררנות גדולה, אך היה בעל פעילות נמוכה יותר לעומת הזרזים של שרוק. הזרז החדש היה גם בעל היכולת להתחיל מטתזיס בנוכחות כהלים, מים וחומצות כרבוקסיליות, והוא עבר שיפורים נוספים על ידי גרובס.

איור 6 מציג את אחד הזרזים היעילים ביותר בתהליך המטתזיס, שנודע גם בזכות העובדה שקל להכינו.

זרזי גרובס הפכו לראשונים ששימשו ברבים מתהליכי המטתזים במעבדות רגילות. הזרז המופיע באיור 6 ושקיבל את השם זרזי גרובס, הפך לנפוץ ביותר ואילו מושווה כל זרז חדש שיש לאפיינו. הפעילות הרחבה של זרזי גרובס העלתה את רף הציפיות מסינתזה אורגנית. גרובס ביסס את פיתוח הזרז שלו על חקירה מפורטת של הגורמים המכניים של הזרז. הוא ממשיך לפתח זרזי מטתזים המבוססים על רותניום, והללו בעלי עוצמה גדולה אף יותר ומשמשים להכנה של פולימרים בעלי תכונות ייחודיות.

יישומים ושימושים

שיטות ההכנה שפותחו על ידי מקבלי הפרס הפכו במהירות לכלים שגרתיים במחקר האקדמי. הפיתוח המואץ הביא עמו צמיחה של תהליכים תעשייתיים לייצור חומרים חדשים. באמצעות המטתזים הקטליטי הפכו מסלולי הסינתזה קצרים יותר, התקבל יותר תוצר ופחות תוצרי לוואי. התוצאה היא ייצור נקי וידידותי יותר לסביבה. התגובה פתחה אפשרויות חדשות לניצול השונות הגדולה במולקולות אורגניות. חוקרים רבים מלבד מקבלי הפרס, תרמו תרומות חשובות בתחום, והם ממשיכים לפתח מאפיינים חדשים לזרזי המטתזים, וזאת במטרה לפתור בעיות ייחודיות בתחום זה. דוגמאות לכך הן סינתזה של חומרי טבע מסובכים ושל דומיהם.

למטתזים יש פוטנציאל מסחרי עצום בתעשיות התרופות, הביוטכנולוגיה וייצור חומרי מזון. זרזי המטתזים ישימים במידה רבה בייצור פולימרים, למרות שעד עתה רוב החומרים הפולימריים מיוצרים עדיין בשיטות המסורתיות. מחקרים חדשים בסינתזה של פולימרים מראים שלזרזי מטתזים מסוימים יש עתיד מבטיח בהכנה של פולימרים עם מאפיינים ייחודיים. בהתחשב בזמן הקצר יחסית שבו הזרזים של גרובס ושרוק זמינים, מפתיע לגלות כמה רבים השימושים שנגזרים מהם. סינתזות אלה כוללות הכנה של פרמונים של חרקים, חומרי הדברה, תוספים לפולימרים ודלקים, פולימרים עם תכונות מיוחדות ומגוון חומרים בעלי חשיבות גדולה בפיתוח תרופות.

החוקרים כיום העוסקים בתחום התרופות, מקדישים את מחקריהם לקידום הטיפולים במגוון דלקות ייחודיות, בסוגי צהבת, בסרטן, במחלת האלצהיימר, במונגולואיזם, באידס, במיגרנות ועוד. מכאן שמטתזים היא כלי נשק חשוב באיתור ובהכנה של תרופות למחלות העיקריות המסכנות את בריאות הציבור.

מקורות

www.kva.se/swe/awards/nobel/nobelprizes/press/chemread05.asp

<http://pubs.acs.org/cen/coverstory/8051/print/8051olefin2.html>

<http://web.mit.edu/newsoffice/1996/schrock.html>

www.its.caltech.edu/~dmacgrp/grpmtgs/2000/WSJ-RCM.pdf

<http://pubs.acs.org/cen/coverstory/8051/8051olefin.html>

www.rsc.org/delivery/_ArticleLinking/DisplayArticleForFree.cfm?doi=b412198

