

Nobelpriset i kemi 2005

Nobelpriset i kemi delas i år mellan tre forskare, fransmannen **YVES CHAUVIN** och de två amerikanerna **ROBERT H. GRUBBS** och **RICHARD R. SCHROCK**. Kungl. Vetenskapsakademiens motivering lyder "för utveckling av metates-metoden inom organisk syntes". Pristagarnas insatser har redan fått stor betydelse inom kemiindustrin. Nu finns nya möjligheter att syntetisera molekyler som effektiviserar utvecklingen och den industriella framställningen av läkemedel, plaster och andra material. Produktionen blir både billigare och mer miljövänlig.

Metates – en dans med partnerbyte

Vad är metates?

I kemiska reaktioner bryts bindningar mellan olika atomer och nya bindningar bildas. Den reaktion som står i fokus för årets Nobelpris i kemi är *metatesen*. Ordet metates betyder byta plats. I olefin-metatesen (olefin är ett annat namn för alken, dvs. en kolkedja med dubbelbindning) byter atomgrupper vid dubbelbindningar plats med varandra (fig. 1).



Figur 1. Två molekyler propen undergår olefin-metates med hjälp av en katalysator och ger som produkter de två nya alkena buten och eten.

I den här metates-reaktionen byter en av propen-molekylerna sin CH_2 -grupp mot CH_3CH -gruppen i den andra propen-molekylen. Resultatet blir buten och eten. För att reaktionen ska äga rum krävs tillsats av en katalysator, som inte själv förbrukas i reaktionen.

Att framställa nya ämnen på det här sättet har man kunnat länge – utan att förstå katalysatorns roll i reaktionen. Yves Chauvins reaktionsmekanism innebar ett stort steg framåt eftersom den visade hur katalysatorn fungerar. Därmed fick forskarna en ny utmaning att bita i: att konstruera nya effektiva katalysatorer. Det är här Robert H. Grubbs och Richard R. Schrocks grundforskning kommer in i bilden. Tack vare deras insatser har vi fått de mycket användbara katalysatorer vi har idag.

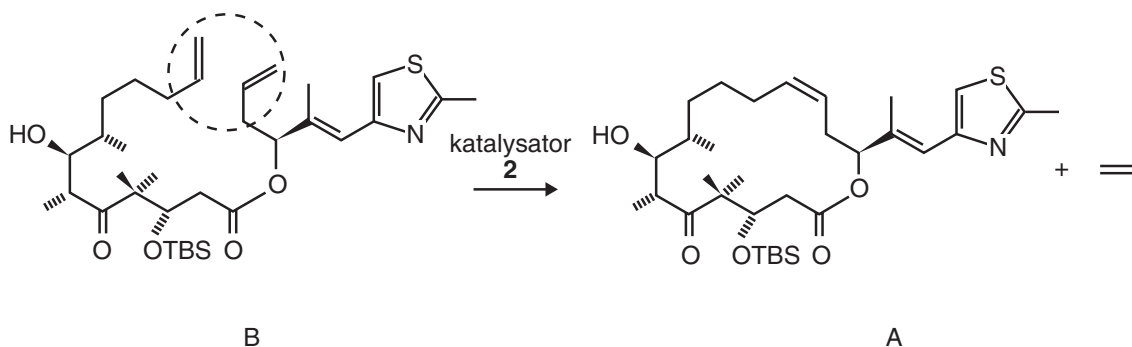
Organiska föreningar – en enorm mångfald

Grundämnet kol har en fantastisk förmåga att bilda starka bindningar till andra kolatomer, men också till andra grundämnen som väte, syre, kväve, klor och svavel. En kolatom kan binda andra atomer med enkel-, dubbel- och trippelbindningar och forma kedjor, förgrenade strukturer och ringar i olika former och storlekar. Den här delen av kemin kallas organisk kemi, eftersom allt levande på jorden bygger på kolatomens mångsidighet.

Fram till idag har man bara utforskat en ytterst liten del av den enorma mängden av olika organiska molekyler – ändå har vi redan fått nya mediciner, material, ytbeläggningar etc. som vi för några år sedan bara kunde drömma om.

Organisk syntes

Syntes innebär att framställa olika substanser genom att få ämnen att reagera på ett visst sätt, dvs. att bygga nya molekyler med hjälp av andra molekyler. Många industrier använder sig av organisk syntes: farmaceutisk och bioteknologisk industri liksom cellulosa- och finkemikalieindustrin. I fig. 2 visas syntesen av ett ämne A (som behövs i cancerforskningen) från en molekyl B, som i sin tur syntetiserats från andra molekyler. Ämnet B innehåller en lång kedja av kol-atomer där ett kol ersatts av ett syre. I syntesen av A har den långa kedjan blivit en stor ring, vilken är nödvändig för anticanceraktiviteten.



Figur 2. Syntes med en av Grubbs katalysatorer. Metates används för att göra den stora ringen i A från den långa kedjan i B. Ämnet A används i cancerforskningen där den stora ringen behövs för att ge anti-canceraktivitet.

För att göra den stora ringen har metates använts med en av pristagarnas katalysatorer. Från de två dubbelbindningarna i ändarna av kedjan har man fått två nya dubbelbindningar. En av dessa har använts för att foga ihop två kol och bilda den stora ringen. Den andra dubbelbindningen återfinns i biprodukten eten. Att bilda den stora ringen på annat sätt är mycket komplicerat och kräver många reaktionssteg.

Hur metatesen upptäcktes

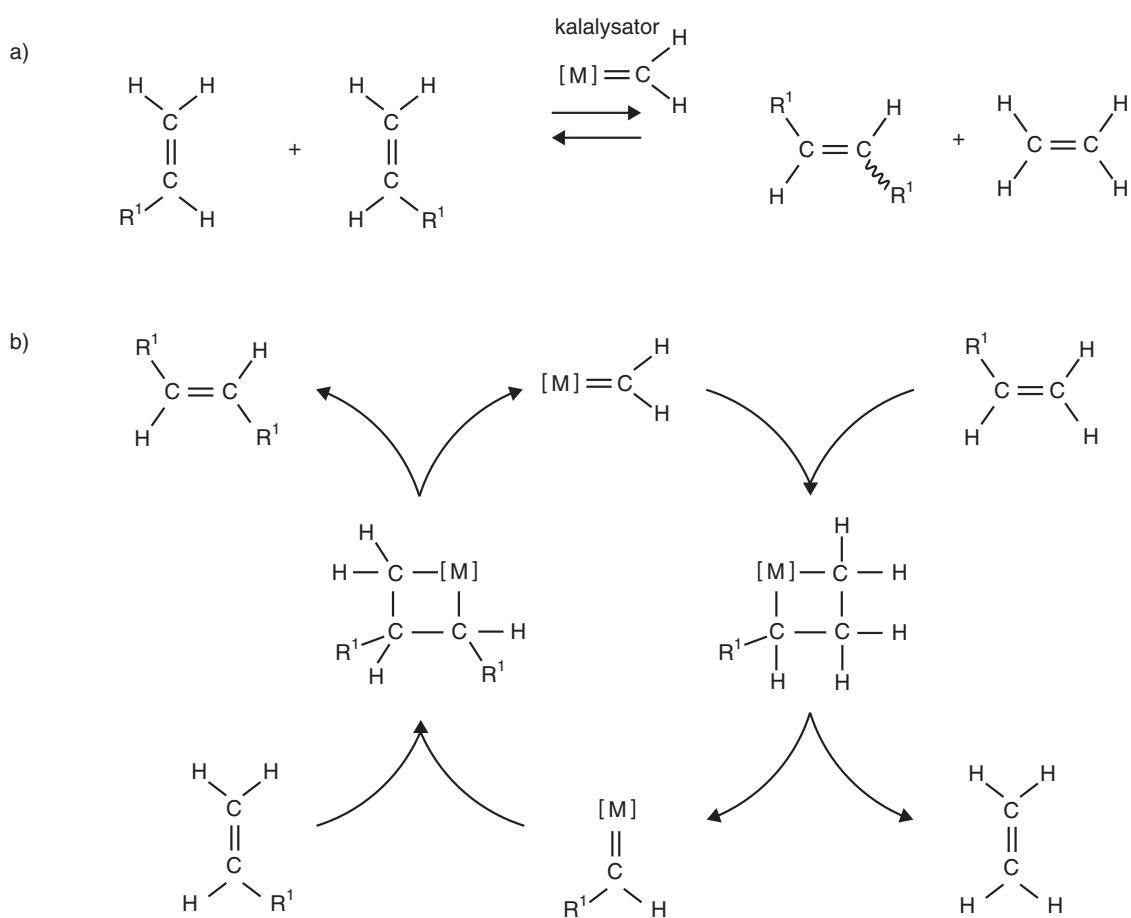
Metatesen upptäcktes redan på femtiotalet och precis som med många andra upptäckter i organisk kemi var det inom industrin som det hela började. En rad patent beskrev katalyserade polymeriseringar av olefiner. Bland dessa dokument fanns en rapport av H. S. Eleuterio vid DuPont i USA från 1957, vilken beskriver bildandet av kolkedjor med dubbelbindningar, alltså omättade polymerer (olefiner). Tidigare polymerisation av olefinen eten till polyeten hade däremot givit mättade polymerer (inga dubbelbindningar).

Det här var en förvånande upptäckt som skulle komma att få långtgående konsekvenser. Samma år visade ett annat patent att propen kunde omvandlas till buten och eten vid behandling med en blandning av triisobutylaluminium och molybdenoxid på aluminiumoxid. Det är den här reaktionen som visas i fig. 1 och den kallas för Phillips triolefinprocess. Båda upptäckterna har framgångsrikt kommersialiserats.

Kopplingen mellan de här upptäckterna gjordes först långt senare av N. Calderon vid The Goodyear Tire and Rubber Company, USA. Han visade att det är samma typ av reaktion som sker i båda processerna och benämnde reaktionen olefin-metates. Fortfarande visste man dock inte hur katalysatorn såg ut på molekylär nivå och inte heller hur den fungerade. Därför började den spännande jakten på andra katalysatorer rent slumpartat – man famlade i mörker.

Chauvin-mekanismen

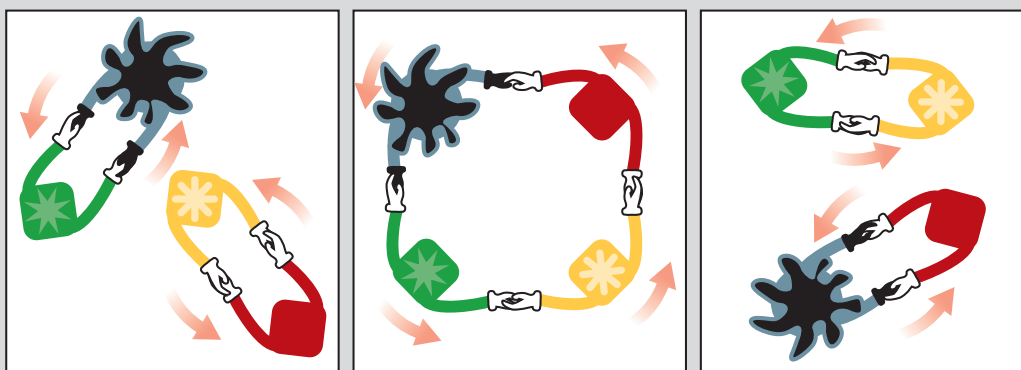
Allt fler forskare började inse att metatesen kunde erbjuda stora möjligheter inom organisk syntes. Men hur stora de skulle komma att bli anade man inte. Flera forskare lade fram förslag om hur metatesen fungerade, men genombrottet kom 1970 med en publikation av **Yves Chauvin**. Han och hans student Jean-Louis Hérisson föreslog att katalysatorn var en metallkarben (en förening där metallen är bunden till kolet med en dubbelbindning) som i senare litteratur kom att benämnas metallalkyliden. Andra metallkarbener hade upptäckts ett par år tidigare av E. O. Fischer (Nobelpris i kemi 1973). Yves Chauvin presenterade även en helt ny mekanism för hur metallföreningen fungerar som katalysator i reaktionen. De experiment han genomförde stämde väl överens med denna nya mekanism och de kunde inte förklaras av någon tidigare föreslagen mekanism. I fig. 3a verkar en metallmetylen-molekyl som katalysator för utbytet av alkylidener mellan två olika alkener och resultatet blir två helt nya alkener (hakparentesen runt M:et visar att metallen, förutom att vara bunden med en dubbelbindning till metylen, även är bunden till andra grupper).



Figur 3. (a) Metatesreaktion av alkener katalyserad av en metallalkyliden. Produkterna är två nya alkener – eten och alkenen med två R¹-grupper – en på vardera kolet i dubbelbindningen. Den vågiga bindningen visar att R¹-grupperna kan sitta på samma sida eller på olika sidor av dubbelbindningen. (b) Yves Chauvins mekanism för olefin-metates. I den katalytiska cykeln på vägen till produkterna bildas ringar med fyra atomer – tre kol och en metall.

I fig. 3b visas mekanismen. I det första steget av reaktionen förenar sig metallmetylen med den ena alkenen och en ring med fyra atomer bildas. Ringen består av metallatomen och tre kolatomer som är bundna till varandra med enkelbindningar. I nästa steg bryts två av

enkelbindningarna och resultatet blir att en ny alken (eten) och en ny metallalkyliden erhålls. I reaktionens tredje steg förenar sig denna nya metallalkyliden med en av de ursprungliga alkenerna och en ny ring bildas, metallocyklobutan. I reaktionens sista steg bryts denna övergångsmolekyl isär och resulterar i en metatesprodukt samtidigt som metallmetylenmolekylen återbildas. Den är nu åter redo att agera som katalysator i en ny metatesreaktion. Slutresultatet av den här reaktionen är att de två ursprungsmolekylerna har bytt alkylidengrupper med varandra, de har alltså genomgått metates (fig. 3a). Yves Chauvins mekanism kunde i ett slag förklara alla tidigare utfall av olefin-metates. Hans mekanism fick starkt stöd från experimentella undersökningar utförda av Robert H. Grubbs, Thomas J. Katz och Richard R. Schrock och är numera allmänt accepterad.



Figur 4. Yves Chauvins mekanism kan beskrivas som en dans, där "katalysatorparet" och "alkenparet" dansar runt och byter partner med varandra. Metallen och dess partner håller i varandra i bägge händerna och när de möter "alkenparet" (vilket är ett dansande par bestående av två alkylidener) så förenas de två dansande paren i en ringdans. Efter en stund släpper de varandras händer, lämnar sin gamla danspartner och dansar vidare med sin nya. Det nya "katalysatorparet" är nu redo för att fånga in ett annat dansande "alkenpar" för en ny ringdans, eller med andra ord; fortsätta att verka som katalysator av metatesen.

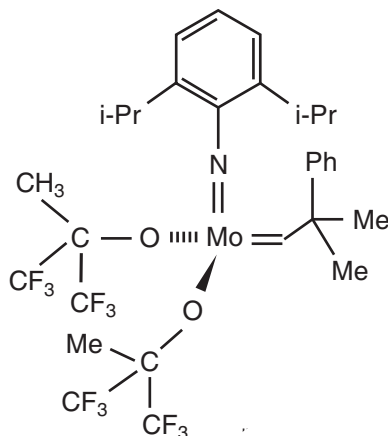
Att utveckla katalysatormolekyler

Allt fler forskare började nu inse att metatesen skulle kunna få stor betydelse inom organisk syntes om man kunde få tillgång till tillförlitliga väl fungerande katalysatorer. Tidigare hade man använt ofullständigt karakteriserade katalysatorer som var känsliga för luft och fukt och som hade en relativt kort livslängd. Vad som eftersträvades var stabila, väldefinierade föreningar med katalytisk effekt vars reaktivitet kunde anpassas efter ändamålet. De skulle dessutom verka mycket selektivt och bara reagera med dubbelbindningarna och lämna andra delar av molekylerna oförändrade. Chauvins resultat öppnade vägen för att konstruera effektiva metallalkylidenkatalysatorer, men problemet var att ingen av de då kända väldefinierade metallalkylidenerna hade katalytisk effekt. Ett antal forskare har givit betydande bidrag till utvecklingen av metateskatalysatorer och deras tillämpningar, men de avgörande framstegen inom området har **Robert H. Grubbs** och **Richard R. Schrock** gjort.

Schrocks första användbara katalysatorer

Richard Schrock inledde sin forskning på nya alkylidenkomplex i början av 1970-talet. Men vilken metall skulle han välja för att få katalysatorn att bli så effektiv som möjligt? Han prövade katalysatorer med metaller som tantal, wolfram, molybden m.fl. Gradvis började han

förstå vilka metaller som fungerade bäst. För Schrock framstod snart molybden och wolfram som de bäst lämpade. Flera katalysatorer framställdes med de metallerna, men man var fortfarande osäker på vilka grupper som skulle bindas till metallen för att ge stabila men ändå aktiva alkylidenkomplex. Ett genombrott kom 1990 då Schrock och medarbetare rapporterade konstruktionen av en grupp mycket aktiva, väldefinierade molybdenkatalysatorer, se fig. 5.

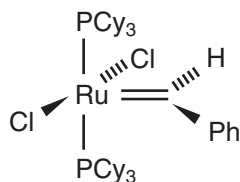


Figur 5. En av Schrocks molybden-katalysatorer. Hög reaktivitet har uppnåtts med de särskilt utvalda grupperna som är bundna till metallatomen (i-Pr=iso-propyl; Ph=fenyl).

I och med den här upptäckten började man inse att olefin-metates även kan användas för generella syften inom organisk syntes. Metatesen fick allt större uppmärksamhet bland forskare aktiva inom synteskemin. Det visade sig att metatesen kan ersätta ett flertal traditionella syntesmetoder. Samtidigt ger den möjlighet till helt nya angreppssätt vid syntes av organiska molekyler. Molybdenkatalysatorer, såsom i fig. 5, är känsliga t.ex. för syre och fukt men rätt behandlade så är de mycket kraftfulla verktyg inom organisk syntes.

Generella katalysatorer utvecklade av Grubbs

Ännu ett nytt genombrott i utvecklingen av metates-katalysatorer kom 1992 i och med att Robert Grubbs och hans medarbetare publicerade sin upptäckt av en katalysator med metallen rutenium. Den var stabil i luft och uppvisade högre selektivitet men hade lägre reaktivitet än Schrocks katalysatorer. Den nya katalysatorn hade förmågan att kunna initiera metates även i närvaro av alkoholer, vatten och karboxylsyror (jämför fig. 2). Grubbs har efterhand förbättrat sin katalysator och i fig. 6 visas en av hans effektiva metates-katalysatorer.



Figur 6. Rutenium-katalysator framställd av Grubbs (Ph=fenyl och Cy=cyklohexyl).

Grubbs katalysatorer har blivit de första väldefinierade katalysatorerna för generell metates-användning i vanliga laboratorier. Katalysatorn i fig. 6 kallas allmänt för Grubbs katalysator och har blivit den standard som alla nya katalysatorer jämförs med. Den generella användbarheten av Grubbs katalysatorer har gett upphov till nya visioner om den organiska syntesens möjligheter. Grubbs, som baserar sin katalysatordesign på detaljerade mekanistiska studier, har fortsatt sin utveckling av rutenium-baserade metateskatalysatorer till ännu mer kraftfulla syntesverktyg. Dessa är även användbara för syntes av polymerer med speciella egenskaper.

Tillämpningar och konsekvenser

Den syntesmetodik pristagarna utvecklat har snabbt blivit ett självklart hjälpmedel inom akademisk forskning. Det pågår också ett intensivt utvecklingsarbete för att utforma industriella processer för tillverkning av nya substanser. Med katalytisk metates blir syntesvägarna kortare och man får mer av produkten med mindre biprodukter vilket leder till en renare och mer miljövänlig produktion. Reaktionen har givit större möjligheter att exploatera de organiska molekylernas mångfald. Många forskare, förutom pristagarna, har gjort viktiga insatser och fortsätter utvecklingen av nya metates-katalysatorer med egenskaper som löser specifika problem t.ex. inom syntesen av komplicerade naturprodukter och liknande föreningar.

Metates har en stor kommersiell potential inom farmaceutisk industri, bioteknisk industri och för livsmedelsframställning. De nya metateskatalysatorerna har även en bred tillämpbarhet inom polymersyntes, men än så länge har de flesta framgångsrika polymermaterial tillverkats med traditionella metoder. Den senaste forskningen inom polymersyntes visar att vissa metateskatalysatorer har en ljus framtid när det gäller att skräddarsy polymerer med speciella egenskaper.

Med tanke på den relativt korta tid som Schrocks och Grubbs katalysatorer funnits tillgängliga, är det anmärkningsvärt vilken bredd av tillämpningar som de fått. Det gäller t.ex. syntes av insektsferomoner (ett exempel finns i *Advanced information on the Nobel Prize in Chemistry 2005*, se lästips s. 7), herbicider, tillsatämnen för polymerer och bränslen, polymerer med speciella egenskaper och olika ämnen av intresse för läkemedelsutveckling. Just utvecklingen av molekyler som angriper olika sjukdomar i kroppen kan vara värd att specificera ytterligare, eftersom forskarna nu ägnar sig åt att ta fram läkemedelskandidater för behandling av så vitt skilda sjukdomar som bakterieinfektioner, hepatit C, cancer, Alzheimers sjukdom, Down's syndrom, osteoporos, artrit, inflammation, fibros, HIV/AIDS, migrän etc. Metates är alltså ett viktigt verktyg i jakten på nya läkemedel mot många av världens stora sjukdomar.

LÄNKAR OCH LÄSTIPS

På Nobelprisens hemsida, www.nobelprize.org, finns mer information om årets priser. Där kan man se presskonferensen som webb-TV. Där finns också en mer avancerad text som mest vänder sig till forskare.

Litteratur:

Advanced information on the Nobel Prize in Chemistry 2005. The Royal Swedish Academy of Sciences:
<http://nobelprize.org/chemistry/laureates/2005/chemadv05.pdf>

Chemical & Engineering News: Cover story - Olefin Metathesis, December 23, 2002 Volume 80, Number 51, ISSN 0009-2347, Big-deal reaction pp. 29-33. The early days pp. 34-38.

Schuster, M., Blechert, S. (2001)
Die Olefinmetathese – neue Katalysatoren vergrößern das Anwendungspotential. Chemie in unserer Zeit, 1, 24

The Age of the Molecule, N. Hall., Royal Society of Chemistry, London, 1999.

Classics in Total Synthesis II, K. C. Nicolaou and S. A. Snyder, VHC, Weinheim, 2003.

Länkar:

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=b412198h

PRISTAGARNA

YVES CHAUVIN

Institut Français du Pétrole,
1&4, avenue de Bois-Préau 92852
Rueil-Malmaison, Frankrike

Fransk medborgare. Född 1930
(74 år). Directeur de Research
Honneur, Institut Français du
Pétrole,
Rueil-Malmaison, Frankrike.

ROBERT H. GRUBBS

The Division of Chemistry and
Chemical Engineering
California Institute of Technology
(Caltech)

363 Crellin 164-30
Pasadena, CA 91125, USA

[www.cce.caltech.edu/faculty/
grubbs/](http://www.cce.caltech.edu/faculty/grubbs/)

Amerikansk medborgare. Född
1942 (63 år) i Calvert City, Ken-
tucky, USA. PhD i kemi vid Colum-
bia University, New York, NY, USA,
1968. Victor and Elisabeth Atkins
Professor i kemi vid California
Institute of Technology (Caltech),
Pasadena, CA, USA.

RICHARD R. SCHROCK

Department of Chemistry
Massachusetts Institute of
Technology (MIT)
77 Massachusetts Ave. 6-331
Cambridge, MA 02139
USA

[http://web.mit.edu/chemistry/
www/faculty/schrock.html](http://web.mit.edu/chemistry/www/faculty/schrock.html)

Amerikansk medborgare. Född
1945 (60 år) i Berne, Indiana, USA.
PhD i kemi vid Harvard Univer-
sity, Cambridge, MA, USA 1971.
Frederick G. Keyes Professor i
kemi vid Massachusetts Institute
of Technology (MIT), Cambridge,
MA, USA.