

# אומנות הסינתזה האורגנית

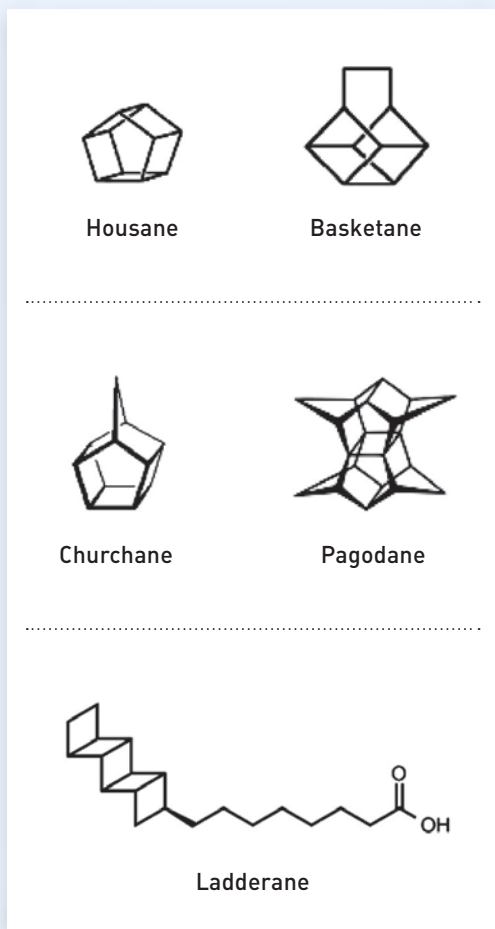


## מאת פרופ' אילן מרק

להלן אתאר את התפתחותי האישית ואת ראייתי את הכימיה האורגנית הסינתטית. אני חב את נוכחותי כאן למנטורים שלי, ובראש ובראשונה לפרופ' ז'אן נורמן (Prof. Jean Normant) המנוח, שגרם לי להתאהב באומנות הסינתזה האורגנית כבר בלימודי התואר הראשון בפריז. למדתי מז'אן את היופי שביצירת צורות חדשות ואת השימוש בדמיון כמתווה הדרך ליצירתן. המרחב המולקולרי הוא תחום עצום של חיפוש מדעי שהדמיון והיצירתיות הם המדריכים הטובים ביותר בו.

מרחב זה, שחלקים ניכרים בו עדיין אינם ידועים, משפיע מאוד על הידע הבסיסי שלנו. כימיה היא תמצית הגילוי והחקר של המרחב המולקולרי. כימיה חוקרת את החומר ואת הטרנספורמציות שלו ומאפשרת ליצור מולקולות חדשות. לכימיה אורגנית, אשר חוקרת את המבנה, את התכונות ואת התגובות של חומרים אורגניים (המכילים אטומי

ה יכולת לדמיין גופים מופשטים ולהגשימם בחומר מייחדת את האדם ומעניקה לו סיפוק מיוחד. יכולת זו עוברת כחוט השני בכל האומנויות והמלאכות, ומודגשת במיוחד בעולם הארכיטקטורה. זו גם תמצית מהותה של הכימיה הסינתטית. הארכיטקטורה, תחום ותיק ומפותח, דורשת תכנון, ארגון, שמץ ידע במתמטיקה והיכרות עם חומרי הבנייה. לעומת זאת כימיה סינתטית היא תחום צעיר. לצורך התפתחותה נדרשה המשגת (conceptualization) רעיון המולקולה ופיתוח שיטות להרכבה נשלטת וניתנת לחיזוי של מולקולות שלב אחר שלב. בניגוד ליצירה ארכיטקטונית, לא ניתן לראות או לחוש מולקולות באופן בלתי אמצעי, ולכן נדרש פיתוח של מכשור ושיטות אנליטיות מתוחכמות על מנת לעקוב אחר התקדמות "בנייתן". על אף פריחתה המאוחרת הפכה הכימיה הסינתטית חשובה לקידום האנושות לא פחות מארכיטקטורה.



איור 1. דוגמאות למולקולות אורגניות מורכבות

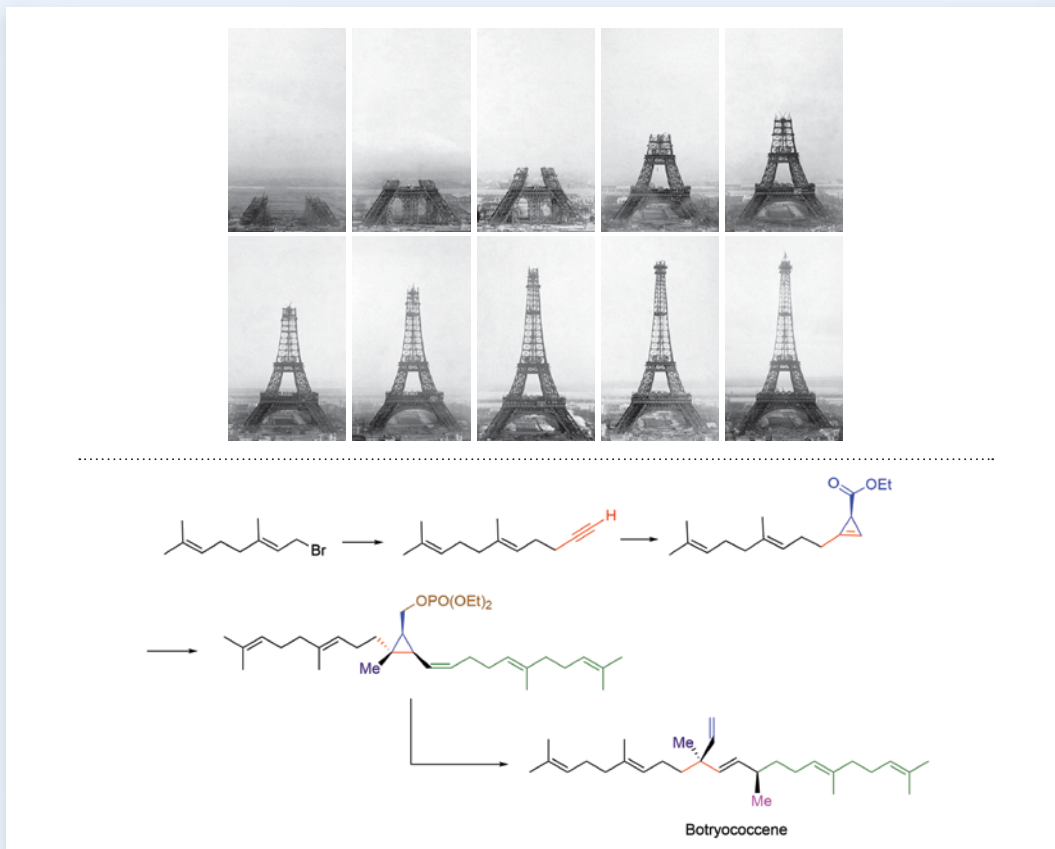
חוקים מוגדרים. מבנים אלו יוצרים מבנים אסתטיים – או לא – תלוי בהצלחתם. זוהי גם מהותה של כימיה אורגנית סינתטית. ארכיטקטים, כמו גם כימאים אורגנים-סינתטיים, מציינים לחוקי הטבע, אולם למעשה רק דמיונם מגביל אותם. הארכיטקט בונה בניינים, הכימאי מולקולות, אבל בשני המקרים התוצרים הם מבנים תלת-ממדיים מורכבים שבהם הגאומטרייה, שטח הפנים, המסה והאינטראקציה שלהם עם הסביבה מוגדרים היטב. יש אנלוגיות נוספות בין ארכיטקטורה לסינתזה אורגנית. לדוגמה, גם בניינים וגם מולקולות נוצרים בשלבים (ראו איור 2).

פחמן הקשורים ביניהם), הייתה, ועדיין יש, השפעה גדולה על החברה האנושית. כשמסתכלים על העולם היום ועל ההידוד (אינטראקציה) שלנו איתו, קשה לדמיין תחום שהשפיע על איכות חיינו ועל העולם המידי שלנו יותר מכימיה.

יצירתן של מולקולות חדשות פותחת אופקים חדשים: מהרכיבים האלקטרוניים המתוחכמים ביותר ועד לאספקטים של רפואה מודרנית. "הכימיה יוצרת את המושא של עצמה", אמר מרסלין ברטלו (Marcellin Berthelot). האפשרות ליצור מולקולות חדשות ובהמשך ללמוד את התנהגותן היא אחת הסיבות להימשכותם של אנשים יצירתיים לכימיה. הבנתן של המערכות המולקולריות הללו בפיזיקה, כימיה, ביולוגיה, רפואה, רוקחות, פולימרים, ננוטכנולוגיה ותחומים נוספים, שתקצר היריעה מלפרטם, מייצגת את התחום של מדעים מולקולריים. כימיה היא המדע המרכזי בדיסציפלינות אלו. הכימיה מאפשרת להבין את הקשר שבין מבנה המולקולה לפעילותה ובין תגובותיה לשימושיה. הכימיה מייצרת ידע חדש ומערכות מולקולריות חדשות ומאפשרת פיתוח טכנולוגיות המשפיעות על איכות החיים. הסינתזה האורגנית מהותית להתפתחות מדעית בתחומים אחרים עד כי לעיתים היא נחשבת בטעות למשרתת את אותם תחומים. הכימיה האורגנית שונה מהותית מכל אותם מדעים מכיוון שהיא מאפשרת להבין את כל אותן מערכות שנוצרו בעזרת כושר ההמצאה של האדם, ולחקור מערכות מרתקות ונושאים נוספים שהטבע מספק.

לעיתים הכימאים האורגנים-סינתטיים נחשבים ל"ארכיטקטים" המתכננים ובונים מערכות מולקולריות. ניתן להבין זאת מהתבוננות במולקולות ובשמות שניתנו להן באיור 1.

ארכיטקטורה היא האומנות והמדע של תכנון, עיצוב ובנייה של בניינים ועצמים פיזיים אחרים אגב יישום



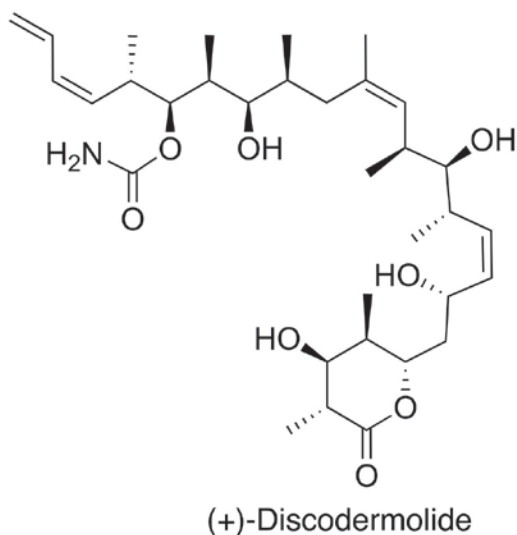
איור 2. תהליך הבנייה של מגדל ושל מולקולה

הוא שהידע בכימיה, בניגוד לארכיטקטורה, מוגבל ודורש מאיתנו פעמים רבות תכנון מחדש של הדרך להשגת המטרה הסינתטית. כל זה בעיקר כי הכלים הכימיים לחיבורן של אבני בניין כימיות לעיתים קרובות אינם מספקים, לוקים במגבלות רבות ומובילים לכך שרק במקרים נדירים ניתן לבנות מולקולות מורכבות בעילות ובאלגנטיות.

יש דוגמאות רבות להכנת חומרים בעלי פעילות ביולוגית (לדוגמה תרופות) בניצולות קטנות מאחוז שלעולם לא ייוצרו וישוקו כתרופות בשל הכמויות הקטנות שאותן ניתן לייצר. לא תמיד אפוא הפעילות הביולוגית של החומרים היא הבעיה אלא לעיתים גם היכולת להכניס בניצולת סבירה.

ההבדל הברור הוא יחידת האורך שמשמשת ארכיטקטים – מטר – לעומת יחידת האורך שמשמשת כימאים אורגנים – אנגסטרום, הקטן פי עשרה מיליארד. המגוון העצום של בניינים בעולם הוא כמגוון העצום של מולקולות, המוערך כיום בעשרות מיליונים. כמו אצל כל ארכיטקט, גם אצל הכימאי, האלגנטיות היא מוטיב מרכזי ביצירת מולקולות ובפיתוח אסטרטגיות ליצירתן, וגם אצלו עולות שאלות כמו איך תיבנה המולקולה? מה האסטרטגיה הטובה ביותר לבנותה? איך להימנע ממלכודות בדרך? התשובות לשאלות אלו הן רבות, והפתרונות תלויים ביצירתיות של החוקר. לבני בניין מחוברות כדי לייצר מבנה גאומטרי מוגדר היטב. ההבדל העיקרי בין אומנות הארכיטקטורה לאומנות הסינתזה האורגנית

Steps in the longest linear sequence	Overall yields (%)
24	4.3
28	2.2
22	1.1
29	2.2
24	6
27	7.7
24	5.1
24	1.9
26	1.1
21	11.1
27	2.1
19	9.0
21	1.6



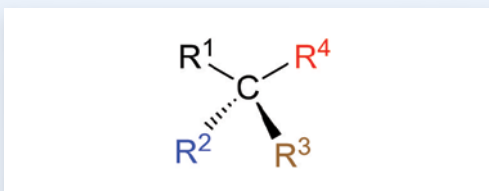
איור 3. מספר השלבים בסינתזה של מולקולה כנגד הניצולת הכוללת להכנתה

בתוך יצירת מעט תוצרי לוואי, אם בכלל, במידה חסכנית באטומים ובת־קיימה". זו צריכה להיות מטרת המחקר בכימיה אורגנית במאה העשרים ואחת – להשיג יותר בהשקעה פחותה. באקלים החברתי הנוכחי אין כימאי שיכול להרשות לעצמו לסנתז חומרים בדרך ארוכה, מייגעת ולא יעילה. נשאלת השאלה מה יהיו התגובות והרעיונות החדשים שיפותחו בעקבות מאמץ זה. אפשר להבין שלמספר השלבים הכימיים בסינתזה (השלבים שבהם שני פרגמנטים מחוברים זה לזה) חשיבות עליונה לכדאיות וליישומיות של מיזם סנתטי, כי הוא שקובע את כוח האדם הנדרש, את כמות חומרי המוצא וסוגיהם, את הלוגיסטיקה ואת כמות הפסולת ותוצרי הלוואי שיש לטפל בהם. ◀

בשל שיקולים כלכליים החברה נמנעת מלתמוך בסינתזה מסוג זה עד שיפותחו תהליכים יעילים יותר ומזהמים פחות (בני־קיימה), אלא אם חומר המטרה חשוב ביותר, כגון מיזם הסינתזה של פניצילין במהלך מלחמת העולם השנייה, שיותר מאלף כימאים גויסו אליו ושיתפו בו פעולה בשלושים ותשע מעבדות – מפעל ייחודי בהיסטוריה של הכימיה.

השאלה האמיתית כבר אינה "האם אנחנו יכולים לסנתז את המולקולה הזו?" אלא "כיצד ניתן לסנתזה ביעילות, בשימוש בשלבים סינתטיים מעטים יותר, בניצולת אופטימלית, בחילופים מעטים ככל האפשר של קבוצות פונקציונליות,

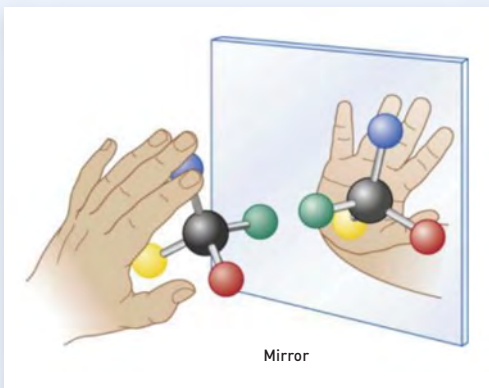
לפיכך התעניינתי בתשובות לשאלות אלו ועסקתי בפיתוח שיטות סינתזה וגישות חדשות ויעילות יותר. המאמצים הראשונים שלי רוכזו במחקר ופיתוח של מגיבים ב־פונקציונליים, ובייחוד סינתזה של מרכז פחמני הנושא שני מטענים שליליים ובלמוד הריאקטיביות והסלקטיביות שלו ליצירת כמה קשרי פחמן-פחמן חדשים. בשל קוצר היריעה לא אתאר בפירוט את כל הגישות שנקטנו, ואתן דוגמה אחת המייצגת את המורכבות של בניית מרכז רבעוני נקי אננטיומרית.



איור 5. מרכז רבעוני

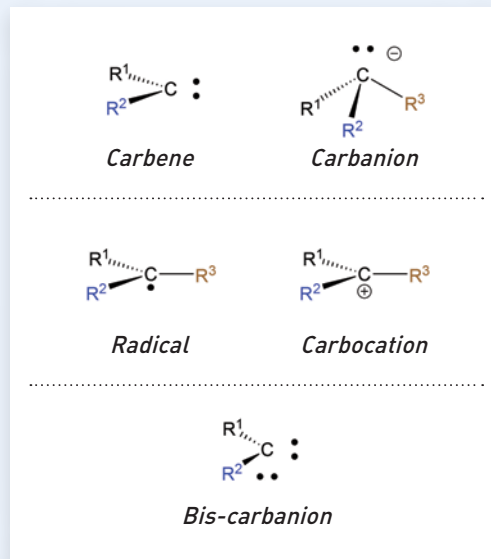
מבנה זה מייצג פחמן הקשור לארבעה פחמנים המותמרים כל אחד בצורה שונה. מבנים מסוג זה קיימים בהרבה חומרי טבע ובתרופות. האתגר הוא השליטה על סיבוכיות המבנה וסידור המתמרים בתלת־ממד בתוך כדי יצירת הפרעה נפחית. נוסף על זה, יש להכין מרכזים מסוג זה כאננטיומר נקי.

אננטיומר הוא אחד משני מבנים מולקולריים זהים המתייחסים זה לזה כתמונות ראי ואינם חופפים (ראו



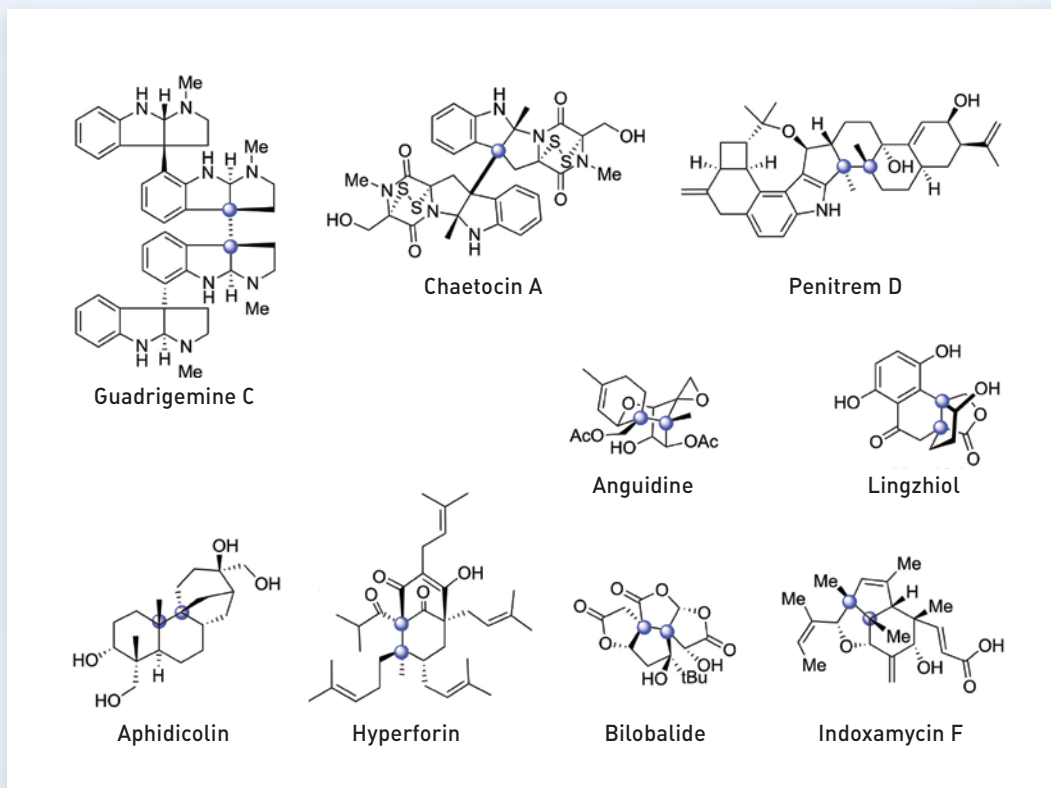
איור 6. אננטיומרים הם תמונות ראי שאינן חופפות זו את זו.

הפעילות המחקרית שלי התחילה במהלך עבודת הדוקטור שלי, כשהוקסמתי מהאפשרויות שיש לצורנים קרבאניוניים ליצירה סלקטיבית של קשרי פחמן-פחמן (ראו איור 4).



איור 4. צורוני פחמן פעילים

לאחר שרכשתי ניסיון בסינתזה רציתי להרחיב את הידע שלי ולשלוט על הריאקטיביות של קרבוקטיונים - צורונים שתגובתם הפוכה לזו של קרבאניונים. רעיון זה דחף אותי להצטרף לאחת הקבוצות המובילות בתחום זה כבת־דוקטורנט. בתקופה זו עסקתי גם בפיתוח אנטיביוטיקה חדשה באמצעות שיטות סינתטיות קלאסיות והבנתי את עיקרי המגבלות של שיטות אלו. הניסיון שלי בשתי הקבוצות שכנע אותי שחומרי הביניים הרגילים המונופונקציונליים (אניונים, רדיקלים, קארבניונים וקטיונים) שמשמשים בהם היו מחד כלים נהדרים ליצירת מבנים מולקולריים, ומאידך בעלי חסרונות רבים המעכבים בנייה מהירה ויעילה של מבנים מולקולריים מורכבים. אם כל חומרי הביניים הללו נפלאים כל כך אך מגבילים, למה לא לפתח מגיבים (ריאגנטים) בעלי פונקציונליות מרובה שיכולים לייעל את הסינתזה?



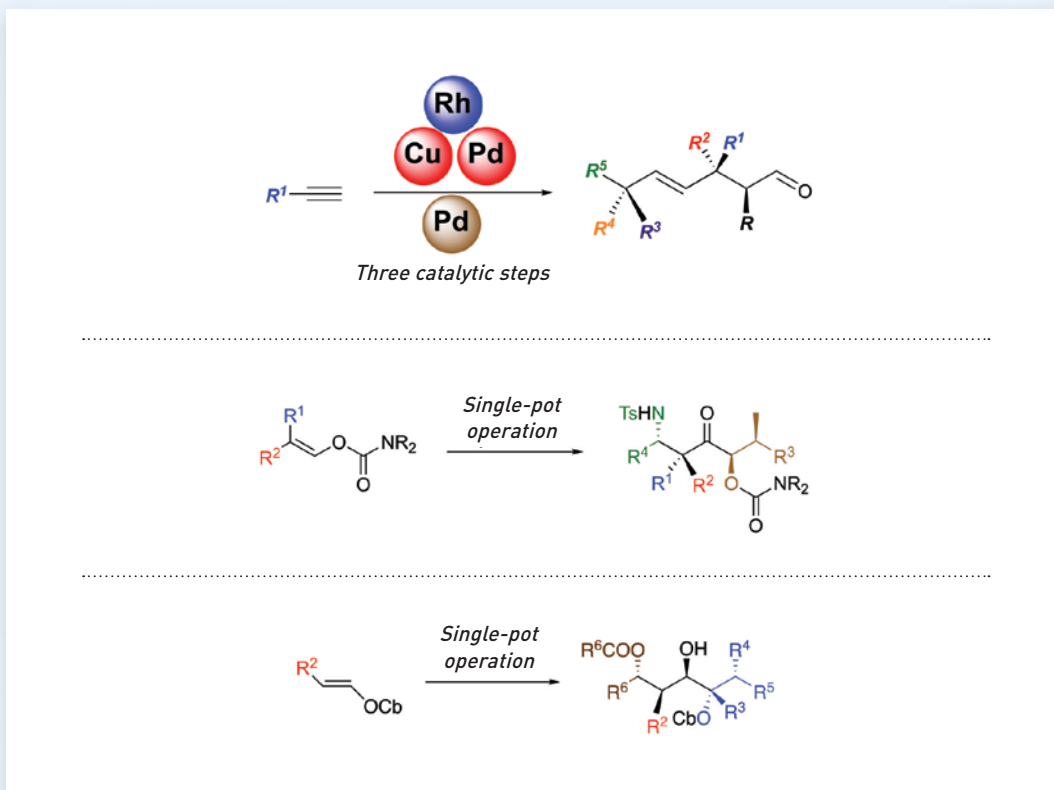
איור 7. חומרי טבע המכילים מרכזים רבעוניים (בכחול)

15% ממאתיים התרופות הנמכרות ביותר בעולם (ראו איור 7), אשר רובן מסונתזות מחומרי טבע שעוברים שינויים קלים לשיפור פעילותן. העובדה שאין אף תרופה אחת המסונתזת מ"בראשית", כלומר מחומרי מוצא פשוטים, מדגימה את הקושי שביצירת מרכזים כאלו, אחד האתגרים המרכזיים העומדים בפני הכימאים.

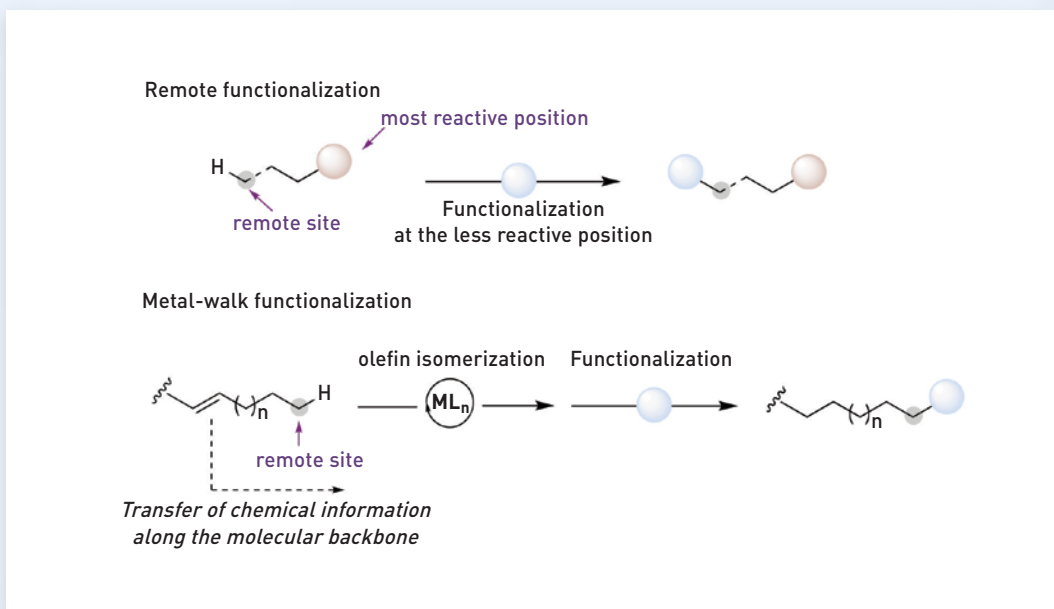
הכלים הסינתטיים שהיו ידועים לא אפשרו להתמודד עם האתגר ביעילות. כדי לפתור את הבעיה פיתחנו גישה סינתטית חדשה המאפשרת ליצור, בתגובה אחת, כמה קשרי פחמן-פחמן באמצעות שימוש בחומרי ביניים פעילים מרובי-פונקציות. חומרי המוצא היו פחמימנים פשוטים, כגון אלקינים ואלקנים (איור 8).

איור 6), בדומה לכף יד ימין וכף יד שמאל שלא ניתן לחפוף אותן זו לזו. לעיתים זוג אננטיומרים מגיבים כל אחד אחרת עם מרכז אננטיומרי אחר (כפי שכפפה שמאלית אינה מתאימה ליד ימין). מכיוון שמרבית המולקולות הביולוגיות הן אננטיומריות, יכול להיות הבדל ניכר בין התגובות של זוג אננטיומרים במערכות ביולוגיות. בתרופות, לדוגמה, במקרים רבים רק אננטיומר אחד אחראי לתגובה הפיזיולוגית הרצויה, ואילו האננטיומר השני יכול להיות פעיל פחות, לא פעיל כלל או אפילו בעל אפקט מזיק.

בחינה של הארכיטקטורות המולקולריות של התרופות החשובות מגלה את מורכבות הבעיה. שיעורן של תרופות המכילות מרכז רבעוני הוא



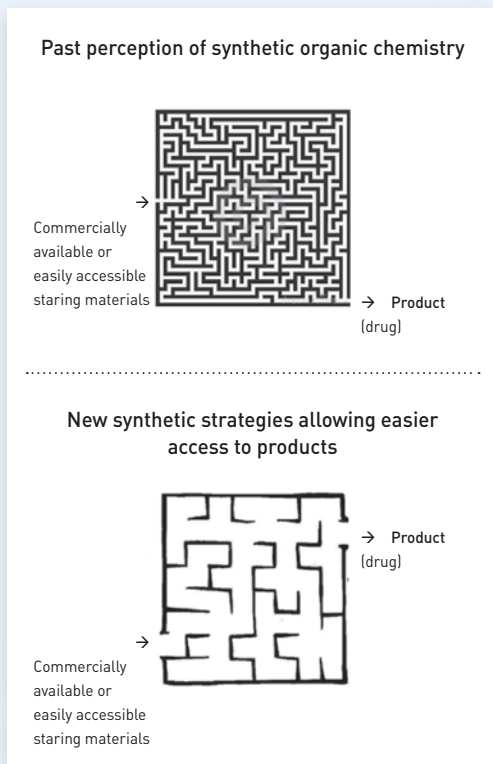
איור 8. גישות ליצירת מרכזים רבעוניים אגב שליטה על הסיידור המרחבי של המתמרים



איור 9. "פונקציונליזציה מרחוק" של תרכובות אורגניות

ליניאריים למגוון גדול של חומרים אליפטיים בעלי ערך, טרנספורמציות שהיו בלתי אפשריות עד לעבודתנו.

לסיכום, ובהתנצלות בפני חבריי הכימאים על פשטות התיאור, רציתי להדגים את נקודת מבטי על אומנות הסינתזה האורגנית, מה הם האתגרים הניצבים בפנינו, ומה הן דרכי הפעולה האפשריות להתמודד איתם. אנו מקווים שהאסטרטגיות שפיתחנו יעזרו לעוסקים במלאכה לפצח את תעלומות הסינתזה האורגנית ולנווט בקלות וביעילות בעולם יפהפה זה כפי שמתואר בתרשים מטה (איור 10).



איור 10. השפעת פיתוח גישות סינתטיות חדשות על הכנה של חומרים מורכבים

חקר העולם המולקולרי הזה תמיד מרגש, עשיר בהפתעות, עולם שבו חלומות יכולים להפוך למציאות. ■

השליטה על הסידור המרחבי של כל מתמרי השלד הפחמימני, כולל המרכז הרבעוני ועוד שלושה או ארבעה קשרי פחמן-פחמן חדשים, מוחלטת.

בשנים האחרונות התעניינו בפונקציונליזציה של תרכובות אורגניות – לא בעמדה הפעילה ביותר כפי שקורה בדרך כלל אלא דווקא בחלקים פעילים פחות במולקולה, באמצעות העברת מידע כימי לאורך שרשרת הפחמנים. ה"אקטיבציה מרחוק" של עמדות לא פעילות משנה את התפיסה של טרנספורמציות אורגניות, מכיוון שמרכז לא פעיל יכול להיתפס כפונקציונל לתגובה.

גישתנו, השונה מהותית מהמקובל, מתבססת על היכולת של קומפלקס של מתכת מעבר לעבור איזומריזציה מהירה של אולפינים או "הליכת מתכת", הקודמת לאקטיבציה פורמלית של קשר פחמן-מימן. "הליכת מתכת" או "הליכת שרשרת" מוגדרת: תהליך שבו צורון מתכת-אלקיל עובר כמה וכמה מעברי הידריד לאורך שרשרת פחמימנית. לפיכך העמדה המופעלת אינה העמדה הראשונית – הקשר הכפול – שאליה נקשרת המתכת, בניגוד לשיטות הרגילות להפעלת קשר פחמן-מימן. יתרון נוסף הוא שהתוצר אינו תלוי במיקום ובגאומטרייה של הקשר הכפול בחומר המוצא שאליו נקשרת המתכת. הנקודה האחרונה, שנראית לכאורה מינורית, למעשה פותחת את האפשרות לשדה מחקר חדש לחלוטין, כיוון שחומרי מוצא זמינים ופשוטים יכולים להוות בסיס לבניית מולקולות מסובכות.

לדוגמה, אלקאנים, הנמצאים בנפט גולמי ובמקורות טבעיים נוספים, נחשבים בעיקר לדלקים, ושימושיהם בכימיה סינתטית כמעט שאינם קיימים. לאחרונה דיווחנו על אסטרטגיה דו-שלבית המערכת דה-הידרוגנציה בירקטילית ופונקציונליזציה מרחוק כגישה מאוחדת, מגוונת וסלקטיבית להפוך אלקאנים