29

38

Современный период (с середины 80-ых годов XX века)

Супрамолекулярная химия.

К середине 80-ых годов XX века методический арсенал и теоретическая база органической химии достигли той степени развития, при которой эффективное решение задач на молекулярном уровне любой мыслимой степени сложности становится чисто технической проблемой. К числу самых ярких успехов науки безусловно следует отнести практическое достижение физических пределов в пространственном, временном и концентрационном разрешении в ряде новых

39

методов для химических исследований. Мы более детально расскажем об этом в специальных лекциях. Здесь же упомянем только о самых важных прорывах:

1. Создание сканирующей туннельной микроскопии с пространственным разрешением на уровне 0,1 нм обеспечивает наблюдение отдельных атомов и молекул на поверхности (Нобелевская премия по физике присуждена за это выдающееся достижение Г.Рореру и Э.Руске в 1986 г).
2. Разработка лазерной фемтосекундной спектроскопии с временным разрешением на уровне 1 - 10 фс открывает возможности исследования элементарных актов химических процессов во временных интервалах, соответствующих одному периоду колебаний атомов в молекуле. Это достижение отмечено в 1999 г Нобелевской премией по химии, присужденной А.Зейвалу.
3. Открытие туннельной колебательной спектроскопии позволяет теперь следить за поведением и превращениями отдельных молекул на поверхности твердых тел.

Прорыв на новый уровень разрешения и чувствительности был мощно поддержан исключительно быстрым совершенствованием тех физических методов, которые уже составляли основу арсенала химика-исследователя в предшествующий период. За последние 15 лет разрешающая способность и чувствительность всех спектральных методов улучшились на порядок и более, а производительность научных приборов возросла на два и более порядков. В ведущих исследовательских лабораториях сейчас основу приборного парка составляют инструменты 5 поколения - сложнейшие измерительно­вычислительные комплексы, которые обеспечивают полную автоматизацию проведения измерений и обработки результатов, а также дают возможность on line применять базы и банки научных данных при их интерпретации. Вот лишь некоторые примеры.

40

Рентгеноструктурный анализ монокристаллов еще 15 лет назад был одним из самых трудоемких и длительных по времени экспериментов. Определение молекулярной и кристаллической структуры нового вещества требовало месяцев работы. Новейшие автоматические рентгеновские дифрактометры дают сегодня возможность при изучении соединений не слишком большой молекулярной массы получить весь необходимый массив отражений за несколько часов. Полная обработка экспериментальных данных с помощью современных программ на персональном компьютере занимает еще несколько часов. Таким образом казавшаяся ранее несбыточной мечта «один день - одна полная структура» стала повседневной реальностью. За последние 10 лет с помощью РСА было, по всей видимости, исследовано больше молекулярных структур, чем за весь предшествующий период его применения. Прецизионные рентгеноструктурные эксперименты при низких температурах открывают возможности для построения карт разностной электронной плотности молекул, которые можно непосредственно сравнивать с результатами квантово-химических расчетов.

Повышение чувствительности масс-спектрометров уже обеспечивает надежный анализ фемтограммовых количеств вещества. Новые методы ионизации ESI и MALDI (системы MALDI-TOF) позволяют проводить идентификацию и исследование строения биомолекул очень большой молекулярной массы, например, клеточных белков. За создание и развитие этих методов Нобелевская премия по химии 2002 г была присуждена К.Танака и Д.Фенну.

Новый шаг вперед сделала спектроскопия ЯМР. Использование методов вращения образца под магическим углом с кросс-поляризацией позволяет получать спектры высокого разрешения в твердых телах. Применение сложных последовательностей радиочастотных импульсов в сочетании с импульсными градиентами поляризующего поля, а также инверсное детектирование спектров тяжелых и редких ядер обеспечивает возможность прямого определения трехмерной структуры и динамики белков с молекулярной массой до 50 кД в

41

растворе. Эти работы были отмечены двумя Нобелевскими премиями по химии, присужденными Р.Эрнсту в 1991 г и К. Вютриху в 2002 г и Нобелевской премией по медицине, которую получили Лаутербур и Менсфилд в 2006 году.

Исключительно высокая чувствительность, высокая разрешающая способность по времени и точность в количественных определениях открыли возможность изучения с помощью физических методов механизмов протекания химических реакций, в том числе непосредственного наблюдения короткоживущих высокореакционных промежуточных частиц (интермедиатов). Новый методический арсенал дает возможность химику - исследователю получать в единицу времени в сотни раз больше информации о строении вещества, чем в начале рассматриваемого периода, а также такие сведения, которые ранее были совершенно недоступны.

Разрабатывается новая конвергентная стратегия планирования сложных органических синтезов, основанная на ретросинтетическом анализе, который часто выполняется с помощью компьютеров. Использование хиральных лигандов и комплексов переходных металлов открывает возможность осуществления каталитических энантиоселективных синтезов с получением чистых оптических изомеров. Современные варианты классических синтетических реакций и новые химические реагенты обеспечивают получение целевых продуктов с практически количественными выходами. Это дает возможность осуществлять несколько стадий в сложной последовательности синтеза без выделения и очистки промежуточных продуктов (“one pot reaction”, реакция “в одном горшке”). Разработаны многие “каскадные”, или “домино”- реакции, при которых в одну стадию осуществляется построение сложных полициклических и каркасных структур при строгом стереохимическом контроле. Прекрасные примеры таких реакций можно найти в нескольких обзорах и монографиях (см. например, [12]). Установление последовательности мономерных звеньев в сложных биополимерах

42

(белки, нуклеиновые кислоты) и синтез этих биомакромолекул полностью автоматизированы.

Органический синтез стал более практически ориентированным. При этом часто химик-синтетик первоначально определяет с помощью теоретического расчета или с использованием эмпирических закономерностей, найденных путем обобщения больших массивов экспериментальных данных, связывающих структуру и свойства1, какое именно вещество должно обладать нужным комплексом свойств, и лишь затем приступает к его синтезу.

Возникает и быстро развивается принципиально иной подход в органическом синтезе - “синтез комбинаторных библиотек соединений”. Особенно часто его используют при создании новых лекарственных и биологически активных веществ. При этом в одном реакторе одновременно в одну или несколько стадий получают сотни, а иногда и тысячи близких по строению молекул, которые затем испытываются на присутствие веществ с нужными свойствами (например, способных связываться с определенным рецептором или обладающих способностью подавлять рост болезнетворных бактерий) все одновременно. В других случаях их предварительно разделяют, например, с помощью двумерной хроматографии или электрофореза в полимерном геле или иным методом. Иногда дальнейшие испытания проводят прямо на этом носителе.

Стремительное развитие вычислительных методов квантовой химии и беспрецедентно быстрое совершенствование вычислительной техники, в первую очередь, создание суперкомпьютерных кластеров для параллельных вычислений, в последнее десятилетие ХХ века открыли принципиальную возможность применять все более точные и строгие, построенные на первых принципах (неэмпирические, ab initio), методы квантовой химии [13,14] для изучения молекул

1 Поиск таких закономерностей составляет самостоятельное направление органической химии, обозначаемое в англоязычной литературе аббревиатурой QSAR (quantitative structure-activity relationships, количественные соотношения структура-активность).

43

и молекулярных систем из сотен атомов, получая при умеренных затратах вычислительных ресурсов и времени адекватное описание их строения и реакционной способности с «химической точностью», допускающей не только прямое сопоставление с экспериментом, но и надежное прогнозирование различных химических и физических свойств. Выдающиеся достижения в этой области получили достойную оценку научной общественности в присуждении Нобелевской премии по химии 1998 года Вальтеру Кону «за развитие теории функционала плотности» и Джону Поплу «за разработку компьютеризированных методов квантовой химии». Поскольку МС из сотен атомов составляют значительную часть реальных объектов исследования в различных областях химии, в том числе, в катализе, в молекулярной биологии и молекулярной медицине, а также в материаловедении, химической технологии и других дисциплинах, квантово-химические расчеты высокого уровня все чаще стали применяться на начальных этапах выполнения научных проектов как фундаментального, так и прикладного характера с прогностическими целями. Это позволяет заметно повысить эффективность исследований и разработок за счет более целенаправленного планирования экспериментов и сужения круга изучаемых объектов. Так на наших глазах совершилось превращение квантовой химии в один из мощных и самых малозатратных методов химических исследований.

Новые исследовательские возможности открыли для химиков-органиков перспективы перехода от изучения отдельных молекул к исследованию сложно организованных супрамолекулярных структур. Связывание отдельных молекул в супрамолекулярных (надмолекулярных) ансамблях осуществляется за счет слабых невалентных взаимодействий, таких как водородные и координационные связи, гидрофобные силы, электростатические взаимодействия. Способность таких ансамблей к самоорганизации, саморегуляции и репликации приближает их к биологически системам. Поэтому супрамолекулярная химия - это химия программируемых высокоселективных нековалентных взаимодействий. Первыми

44

объектами этой науки стали комплексы «хозяин - гость», образованные гомополидентатными макроциклическими лигандами (краун-эфирами, криптандами и родственными соединениями) с катионами и анионами [15]. Основателем супрамолекулярной химии по праву считается Жан Мари Лен. В 1987 году ему совместно с Д.Крамом и Ч.Педерсеном была присуждена Нобелевская премия по химии. Доля работ, посвященных супрамолекулярным структурам стремительно и непрерывно растет.

Близкое будущее органической химии видится нам тесно связанным с изучением все более и более сложно организованных супрамолекулярных систем и принципов, по которым происходит их самосборка и функционирование. Несомненно, будет продолжаться интеграция органической химии с молекулярной биологией, что и обеспечит практическую реализацию создания искусственных ферментов. Вторым направлением здесь вероятно станет создание новых материалов, основанных на супрамолекулярных принципах (органическая нанохимия). Поэтому можно с большой долей уверенности утверждать, что новый период в истории органической химии будет периодом супрамолекулярной органической химии.

45