

### 3. КАТАЛИЗ

Каталитические химические процессы обеспечивают примерно 20 % общего объема мирового промышленного производства (в стоимостном выражении) и составляют почти 90% всех промышленных химических процессов. С совершенствованием существующих и разработкой новых каталитических процессов, основанных на детальном понимании их механизма, связывают прогресс в разных областях современной химической технологии. Наибольший удельный вес в промышленном производстве имеет на сегодняшний день гетерогенный катализ. Рассмотренная в предыдущем разделе модельная реакция гетерогенного катализа – окисления CO на платине – убеждает в том, что для понимания современных тенденций в этой области катализа необходимо иметь представление о чистой поверхности и методах ее исследования. Соответственно, обсуждаются современные представления о поверхности раздела фаз в гетерогенном катализе: состав, структура и электронные состояния чистой поверхности; особенности взаимодействия адсорбированных молекул; изменчивость поверхности в ходе адсорбции и химической реакции; роль этой изменчивости в возникновении нелинейных режимов каталитических реакций. В качестве перехода от модельных представлений к реальному катализу приведены примеры изменения структуры поверхности катализатора, фазовых переходов, изменения степени окисления компонентов катализаторов в ходе реакции. Излагается закон действующих поверхностей как аналог закона действующих масс при описании кинетики гетерогенно-каталитических реакций. В качестве примера классического каталитического производства рассмотрено производство аммиака. Вслед за наиболее технологичным гетерогенным обсуждается наиболее эффективный ферментативный катализ: основные понятия и теоретические представления, уравнение Михаэлиса–Ментень, основные схемы сложных ферментативных реакций. Ферментативный катализ является основой биотехнологии. Рассмотрены основные химические аспекты и направления этой современной междисциплинарной отрасли. Изложены основы генной инженерии и ее использования в производстве лекарственных препаратов и трансгенных растений. В качестве примера рассмотрено производство инсулина. При изложении других видов катализа акцент сделан на их общности. В качестве примеров рассматриваются несколько промышленных процессов: Вакер-процесс, процесс Монсанто, производство бензина из метанола. Акцентирована важная роль катализа в охране окружающей среды. Приведены технологические характеристики гетерогенных катализаторов и описаны основные типы контактных аппаратов.

*Открытие явления катализа без сомнения следует отнести к величайшим достижениям химической науки, к важнейшему этапу в создании современной техники и эффективных технологий – цивилизации XX века.*

О. Н. Темкин

В современной химической технологии и смежных областях более 90 % производств – это производства каталитические. Вклад каталитических процессов в общий объем мирового промышленного производства составляет примерно 20 %. Важнейшими каталитическими процессами являются производство аммиака, азотной и серной кислот, превращение бензола в циклогексан, нитробензола в анилин, гидрогенизация жидких жиров, получение мономеров реакцией дегидрирования алканов, окисление метанола в формальдегид, пропилена в акролеин, крекинг углеводородного сырья, превращение синтез-газа в жидкое топливо и многие другие. При промышленной реализации этих процессов наибольший удельный вес имеет гетерогенный катализ. Поэтому логично начать раздел с обсуждения именно этого вида катализа.

### **3.1. ГЕТЕРОГЕННЫЙ КАТАЛИЗ**

Являясь более технологичным, гетерогенный катализ уступает гомогенному по селективности и, главное, по уровню понимания механизмов каталитических реакций. Разработки общих теорий катализа успехом не увенчались и примерно к середине XX в. привели к пониманию, что такое сложное явление, как катализ, в рамках единой теории объяснить в принципе невозможно. Акценты сместились на более детальное изучение конкретных механизмов. В области гетерогенного катализа принципиально важным является учет изменчивости поверхности в реализации этих механизмов. Поверхность катализатора является не просто ареной, на которой разыгрывается та или иная химическая реакция, но нередко сама существенно перестраивается в ходе реакции. Такую изменчивость предвидел еще И. Ленгмюр (нобелевская премия за открытия в области химии поверхности, 1932 год). Однако возможность экспериментально исследовать это явление и его роль в протекании гетерогенно-каталитических реакций появилась лишь во второй половине XX столетия. В 2007 году нобелевская премия по химии была присуждена Г. Эртлу (Gerhard Ertl) за выдающиеся результаты в области химии поверхности. Отметим, что эти фундаментальные результаты были

получены, в частности, при изучении двух реакций, имеющих безусловный прикладной интерес: получение аммиака из простых веществ и окисление монооксида углерода. Они не только углубили представления об изменчивости поверхности при протекании химических реакций и ее роли в возникновении колебательных режимов, но и продемонстрировали, что в гетерогенном катализе этим явлениям принадлежит одна из ключевых ролей. Обращает на себя внимание, что и более ранние нобелевские премии в области химии поверхности присуждались за работы, связанные с важными в прикладном аспекте химическими реакциями. Сабатье (Sabatier) получил премию в 1912 году за новый метод гидрирования органических соединений в присутствии дисперсных металлов. Габеру (F. Haber) премия присуждена в 1918 году за синтез аммиака из простых веществ. Оба результата и сегодня широко используются в химической технологии.

### ***3.1.1. Представления о поверхности раздела фаз в гетерогенном катализе***

*Бог создал объем, а поверхность –  
порождение дьявола.  
В. Паули*

Существенный прогресс в понимании физики и химии поверхности во второй половине XX столетия связан с двумя факторами: достижением ультравысокого вакуума, что позволило получать тщательно подготовленные поверхности в качестве объекта исследования, и разработкой методов, дающих возможность изучать состав, структуру и электронные свойства таких поверхностей, а также протекание на них химических реакций.

Грани даже самых совершенных кристаллов, не прошедших специальную обработку, всегда содержат несовершенства трех типов: микронеровности (ступеньки роста, щели, поры, выходы дислокаций); точечные дефекты (вакансии, атомы в междоузлиях, атомы замещений); адсорбированные из окружающей среды частицы. Экспериментальное изучение таких поверхностей малоинформативно. Даже если каким-либо способом удалить с поверхности все инородные частицы, при атмосферном давлении и комнатной температуре поверхность вновь покроется монослоем адсорбированных частиц за  $10^{-7}$  с ( $\sim 10^{15}$  молекул на  $1 \text{ см}^2$  поверхности). При разрежении  $10^{-4}$  мм рт. ст. это время составляет десятые доли секунды. Для подготовки и исследования поверхности нужно хотя бы несколько часов. Это требует разрежения  $10^{-10} - 10^{-11}$  мм рт. ст. Такой вакуум, называемый сверхвысоким, научились получать в начале 1960-х годов с помощью ионно-сорбционных насосов. Он поддерживается

путем постоянного напыления на стенки вакуумной камеры адсорбентов, которые эффективно поглощают частицы из газовой фазы (например, титан).

Поверхность как объект исследования готовится следующим образом. После предварительной механической подготовки образец помещается в вакуумную камеру и вакуумируется до достижения сверхвысокого вакуума. Затем поверхность бомбардируется мощным пучком (несколько тысяч эВ) ускоренных ионов, например ионов аргона. Этот пучок сдирает с поверхности адсорбированные частицы и внешние слои кристалла. Поверхности металлов можно очистить и отполировать сверхсильным электрическим полем ( $\sim 10^8$  В/см). В результате получают чистую, но структурно несовершенную поверхность. Ее нагревают до установления равновесной структуры.

Появление такого объекта исследования дало мощный импульс созданию и совершенствованию методов исследования состава, структуры и электронных состояний поверхности. На сегодняшний день число различных методов и их вариантов превысило сто. Общая схема спектроскопии поверхности достаточно проста. На исследуемую поверхность из вакуума направляется зондирующее излучение. Это могут быть электроны, нейтроны, фотоны, нейтральные атомы, ионы и т. д. Зондирующее излучение вступает во взаимодействие с поверхностью и вызывает эмиссию вторичного излучения. Частицы вторичного излучения могут быть того же сорта, что и первичного излучения (но с измененными характеристиками), либо другого сорта. Вторичное излучение регистрируется и анализируется. Многообразие частиц и их возможных комбинаций порождает многообразие методов. Нас в первую очередь интересует характер результатов, получаемых с помощью этих методов. Для обсуждения этого круга вопросов можно ограничиться электронной спектроскопией. В этом случае и зондирующее, и вторичное излучение образовано электронами. Принято выделять три энергетических интервала электронных пучков: медленные электроны с энергией менее 100 эВ, средние с энергией от 100 до 1000 эВ и быстрые с энергией более 1000 эВ. Электронные пучки разной энергии позволяют изучать различные свойства поверхности.

Информацию о двумерной кристаллической структуре поверхности дает дифракция медленных электронов. Для значительной доли таких электронов основным является упругое рассеяние. В результате возникает дифракционная картина. Поскольку электроны не могут проникать вглубь кристалла, она характеризует только структуру поверхности. В некоторых случаях по размытию рефлексов удается судить об амплитуде колебаний поверхностных атомов.

Существуют также различные микроскопы, позволяющие увидеть поверхность с атомным разрешением. Наиболее широко распространены

сканирующий туннельный микроскоп и атомный силовой микроскоп. Следует иметь в виду, что микроскопы правильно отображают взаимное расположение атомов на поверхности, но не дают точных значений координат атомов.

Один из широко распространенных методов анализа состава поверхности – метод Оже-электронной спектроскопии. Это четырехэлектронная схема, в которой в качестве зондирующего излучения выступают быстрые электроны. Быстрый электрон зондирующего излучения выбивает один из внутренних электронов заполненной оболочки атома поверхности. На образовавшееся таким образом вакантное место переходит один из электронов атома, обладающих большей энергией. Выделившаяся при этом энергия уносится четвертой частицей. Для легких и средних элементов это тоже электрон (в случае тяжелых атомов испускается фотон). Этот электрон (Оже-электрон) срывается с одной из внешних оболочек и приобретает энергию, примерно равную энергии перехода третьего электрона в атоме. Поскольку состояние внутренних электронов свободного атома и атома в кристалле практически одинаковы, то по энергии Оже-электрона можно судить о том, из атома какого химического элемента он вылетел. Оже-электрон имеет энергию порядка сотен эВ. Он может выйти только из поверхностных слоев и, таким образом, несет информацию о химическом составе поверхности. Число Оже-электронов с данной энергией пропорционально количеству атомов данного сорта. Таким образом, метод является количественным. Достигнутая чувствительность дает возможность регистрировать на поверхности атомы в количествах, составляющих сотые и даже тысячные доли от общего числа атомов монослоя. Метод реализован в сканирующем варианте. Зондирующий пучок может быть сфокусирован на площадке несколько десятков Å, и информация о составе относится к совершенно определенному участку поверхности. Просканировав поверхность, можно получить информацию о химическом составе всех ее областей.

Из методов, позволяющих детектировать поверхностные электронные состояния, рассмотрим метод распределения автоэмиссионных электронов по энергии. В твердых телах наивысший заполненный уровень – уровень Ферми – определяет минимальное значение энергии, которая нужна, чтобы электрон вышел из кристалла и удалился на бесконечность. Энергия уровня Ферми определяет работу выхода и красную границу фотоэффекта (рис. 3.1a). Характер потенциальной кривой меняется при наложении сильного электрического поля ( $\sim 10^9$  В/см), как показано на рис. 3.1b. В результате появляется возможность туннелирования электронов из образца. Если рассматривать только зонную структуру массивного образца, вероятность туннелирования должна быть наибольшей для электронов уровня Ферми и убывать по мере уменьшения энергии электронов. В действительности для

ряда металлов спектр оказывается иным. Число покидающих металл электронов возрастает с уменьшением энергии электрона. Это электроны, выходящие из поверхностных состояний.

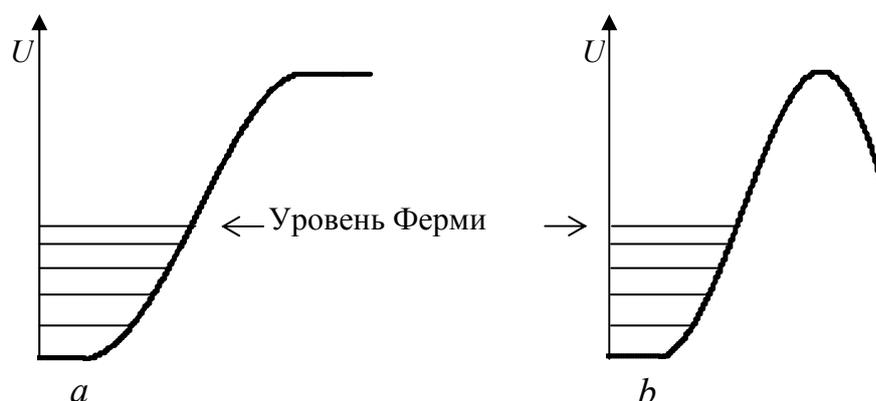


Рис. 3.1. В сильных электрических полях появляется возможность туннелирования электронов из кристаллов

Различные методы исследования поверхности взаимно дополняют друг друга. Эксперименты обычно проводятся совместно в одной вакуумной камере.

Что принципиально нового привнесло развитие вакуумной техники и новых методов исследования в понимание природы поверхности и происходящих на ней процессов? Для чистой поверхности основные результаты – это понимание сильной изменчивости поверхности, зависимости ее структуры от различных внешних факторов, экспериментальная регистрация поверхностных электронных состояний. Для поверхностей с адсорбционными слоями существенно понимание того, что адсорбированные частицы могут образовывать различные двумерные структуры: упорядоченные, островковые. Если адсорбированы частицы разного сорта, они могут предпочесть разные места на поверхности (строго над поверхностным атомом, между двумя поверхностными атомами и т. д.).

В большинстве случаев реальная двумерная кристаллическая структура поверхности не совпадает с идеальной структурой, соответствующей сечению трехмерного кристалла соответствующей кристаллографической плоскостью. Это называется релаксацией поверхности. Для одной из наиболее изученных поверхностей Si(111) релаксацию можно проиллюстрировать следующим образом. Представим себе, что идеальный трехмерный кристалл кремния «разрезали» вдоль кристаллографической плоскости (111). У каждого атома такой умозрительной поверхности должна быть оборванная связь, т. е.

неспаренный электрон. Поверхность при этом должна обладать металлическим типом проводимости (наполовину заполненная зона). Однако в действительности тип проводимости полупроводниковый, и ЭПР не регистрирует неспаренные спины. Электроны могут минимизировать свою энергию следующим образом. Атомы поверхности поочередно смещаются в сторону вакуума на  $0.2 \text{ \AA}$  и в противоположную сторону на  $0.1 \text{ \AA}$ . При этом зона расщепляется на две, и нижняя заполняется полностью. В координатном пространстве электроны, заполняющие нижнюю зону, перемещаются по слою самых внешних атомов. Таким образом формируется поверхность Si(111)-(2x1). Ее кристаллографические вектора  $a'$  и  $b'$  связаны с соответствующими векторами трехмерной структуры  $a$  и  $b$  соотношениями  $a'=2a$  и  $b'=b$ . Это не единственная возможность. При других условиях образуется поверхность Si(111)-(7x7), содержащая 49 атомов в двумерной элементарной ячейке. Поверхности металлов, используемых в качестве катализаторов также, как правило, реконструированы. Примером может служить поверхность Pt(100)-(5x20).

Релаксированная поверхность очень подвижна. Если на поверхность Si(111)-(2x1) адсорбировать небольшое количество водорода, образуются «поверхностные капли» структуры (1x1) среди структуры (2x1). Это пример островковой адсорбции, приводящей к локальному изменению структуры поверхности.

Расстояния между параллельными поверхности атомными слоями в объеме кристалла и вблизи поверхности также могут не совпадать. Это называется релаксацией поверхности. Например, в случае кристалла хлорида натрия более рыхлые ионы  $\text{Cl}^-$  оттесняются в сторону вакуума, ионы  $\text{Na}^+$ , наоборот, подтягиваются к объему кристалла. В следующей паре слоев направления смещений противоположны. В третьей паре они уже пренебрежимо малы.

Поверхность также характеризуется своими поверхностными электронными состояниями. Они образуются в результате нарушения трехмерной периодичности идеального кристалла в направлении нормали к поверхности. Электроны, заполняющие эти зоны, перемещаются только по атомам внешних слоев. В объем они не проникают, поскольку их энергия приходится на запрещенные значения. В свою очередь, объемные электроны не выходят на поверхность и не «чувствуют» ее существования. Поверхностные зоны существуют не только у полупроводников, имеющих достаточно широкие запрещенные зоны, но и у металлов. Хотя в металлах зоны заполнены наполовину, переход в них поверхностных электронов запрещен по энергии. В частности, поверхностные электронные состояния известны для многих переходных металлов VI группы (Cr, Mo, W), для всех благородных металлов (Au, Pt, Ag), а также для меди, алюминия и никеля – т. е. тех металлов, которые давно привлекают внимание химиков

своими каталитическими свойствами. Поверхностные состояния очень чувствительны к степени чистоты поверхности.

### 3.1.2. Адсорбция на поверхности

При гетерогенном катализе элементарному акту химической реакции всегда предшествует адсорбция реагентов. Мы последовательно обсудим особенности адсорбции единичной молекулы, взаимодействия двух адсорбированных молекул и структуры адсорбционных слоев.

Существует нетривиальная возможность изучить электронно-колебательный спектр единичной молекулы, адсорбированной на поверхности металла или полупроводника, с помощью сканирующего туннельного микроскопа. Игла микроскопа устанавливается над молекулой таким образом, что для туннелирующего электрона возникает два потенциальных барьера: на молекуле и у острия иглы (рис. 3.2). Эти барьеры образуют нанорезонатор. Вышедший с острия иглы электрон попадает в этот нанорезонатор и проходит через молекулу на поверхность только при условии, что частота нанорезонатора совпадает с частотой одного из колебательных переходов в молекуле. Меняя напряжение на игле, можно получить весь колебательный спектр молекулы. Исходя из этой информации, можно восстановить структуру адсорбционного комплекса.

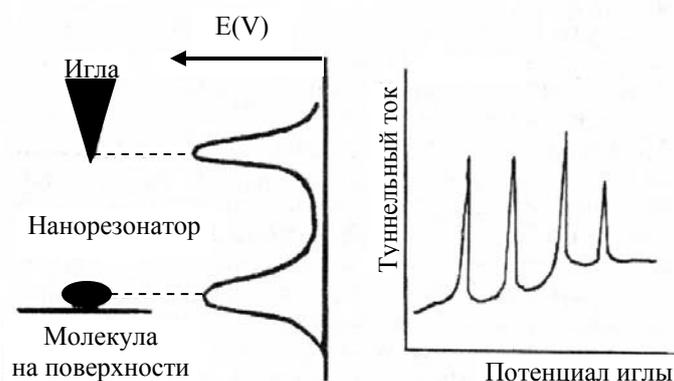


Рис. 3.2. Изучение колебательного спектра единичной адсорбированной молекулы с помощью сканирующего туннельного микроскопа

Среди других информативных методов следует назвать метод резонансного рассеяния медленных электронов и ИК-спектроскопию. Не обсуждая здесь суть этих методов, кратко сформулируем основные результаты. Любая, даже идеальная поверхность микроскопически

неоднородна. Это означает, что потенциал взаимодействия атома или молекулы с поверхностью меняется в масштабах элементарной ячейки. Экспериментально доказано, что положение адсорбированной частицы существенно зависит от температуры и степени заполнения поверхности. В частности, может меняться тип адсорбции (диссоциативная/недиссоциативная). Примером может служить поведение этилена на поверхности кристаллического родия при различных температурах (рис. 3.3).

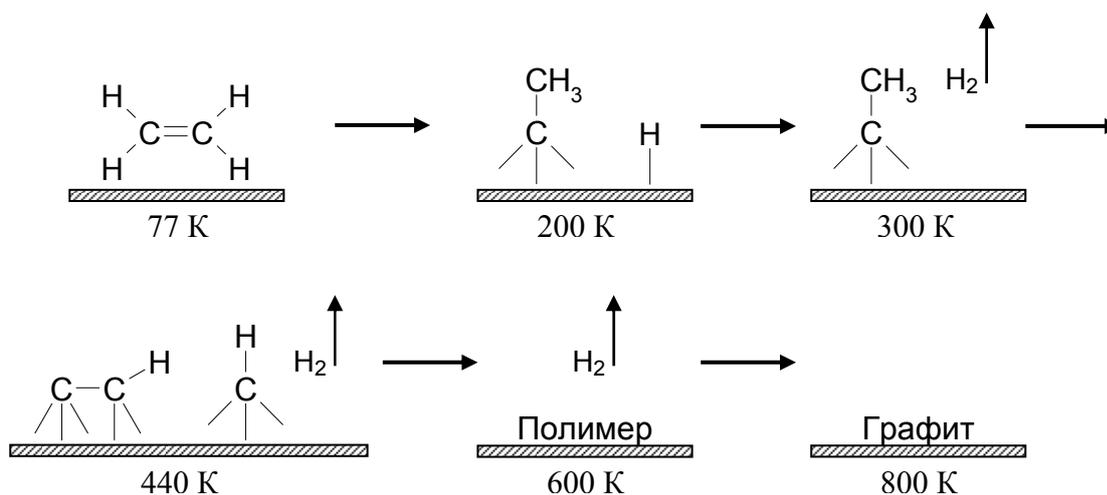


Рис. 3.3. Поведение молекул этилена на грани монокристалла родия с ростом температуры

Молекулы в результате адсорбции изменяются не менее сильно, чем в процессах комплексообразования. Например, в молекуле бензола длина связи углерод-углерод равна  $1.40 \text{ \AA}$ . В результате взаимодействия с четырьмя атомами родия на поверхности монокристалла она деформируется так, что длины двух противоположных связей становятся равными  $1.63 \text{ \AA}$  (что превосходит длину простой  $\text{C}-\text{C}$  связи в этане), а длины четырех других равны  $1.45 \text{ \AA}$ .

Механизмы взаимодействия двух адсорбированных молекул между собой сложнее и многочисленнее, чем в газовой фазе. В них участвуют не только электроны адсорбированных частиц, но и электроны кристалла. Ограничимся несколькими примерами принципиальных отличий. В газовой фазе дисперсионные силы всегда обуславливают притяжение. На поверхности это может быть и не так. Молекулы могут адсорбироваться так, что два индуцированных поверхностью диполя отталкиваются (рис. 3.4). В газовой фазе обменные силы более мощные и более короткодействующие по сравнению с ван-дер-ваальсовыми. Первые убывают по экспоненте, вторые – по степенному закону. На поверхности

обменные взаимодействия могут осуществляться через кристалл. В результате они становятся дальнедействующими и убывают по степенному закону. На поверхности межатомные силы существенно непарные, взаимодействие двух частиц зависит от присутствия других частиц. Это, в частности, может обуславливать образование островковых структур адсорбционных слоев.

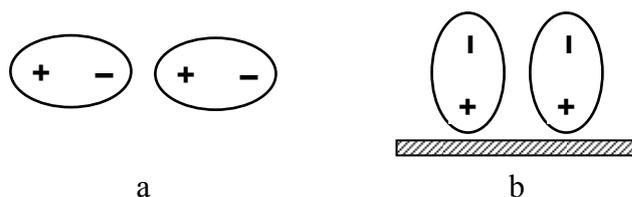


Рис. 3.4. Различие дисперсионных взаимодействий в газовой фазе (a) и на поверхности (b)

Поскольку гетерогенный катализ происходит не на идеальных поверхностях, а на реальных, поверхности с адсорбционными слоями представляют очевидный практический интерес. Даже если ограничиться обсуждением субмолекулярных адсорбционных слоев, разнообразие возможных структур очень велико. В зависимости от соотношения сил взаимодействия адсорбированных частиц между собой и с подложкой адсорбат может образовывать упорядоченные структуры (характеризуемые своей двумерной кристаллографией), островковые (характеризуемые числом и размером островков), и стохастические. Структуру упорядоченных адсорбционных слоев можно определить, используя метод дифракции медленных электронов. По сути это двумерные кристаллы. Нередко даже в относительно простых системах наблюдается не одна, а несколько структур. Так, атомы лития на некоторых гранях вольфрама могут образовывать при низких температурах восемь различных упорядоченных структур. На рис. 3.5 в качестве примера показаны две адсорбционные структуры, которые молекулы CO образуют на грани (100) монокристалла меди при разных степенях заполнения поверхности. При небольших степенях заполнения образуется структура  $\text{Cu}(100)(\sqrt{2} \times \sqrt{2}) R45^\circ$ . Такая запись означает, что кристаллографические вектора адсорбционного слоя в  $\sqrt{2}$  раз больше соответствующих векторов подложки и повернуты по отношению к ним на угол  $45^\circ$ . Если степень заполнения поверхности составляет более 50 %, адсорбционная структура

усложняется ( $\text{Cu}(100)(7\sqrt{2} \times 7\sqrt{2}) \text{ R}45^\circ$ ) и ее элементарная ячейка существенно увеличивается.

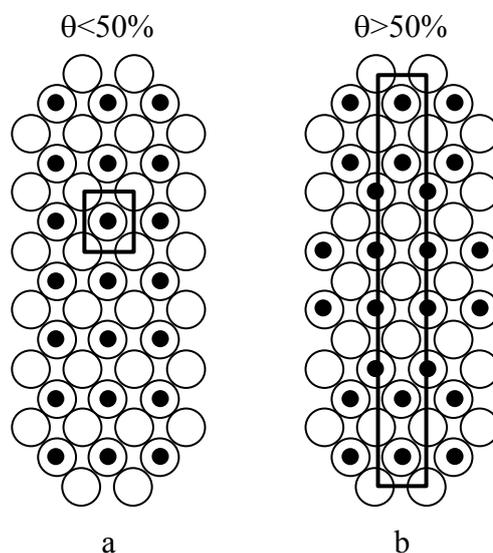


Рис. 3.5. Упорядоченные адсорбционные слои молекул CO на грани (100) монокристалла меди при разных степенях покрытия. Показаны элементарные ячейки двумерных кристаллических структур

Островковые структуры тоже многообразны. Один из примеров приведен на рис. 3.6. Островки образованы атомами серебра на грани (111) монокристалла серебра при степени покрытия поверхности  $\theta = 0.3 \text{ ML}$ . Изображения получены с помощью сканирующего туннельного микроскопа при различных температурах. С ростом температуры форма островков меняется от фрактальной (свидетельствующей о диффузионном режиме их образования) к компактной шестиугольной, которая соответствует кристаллографической структуре подложки. Отметим, что все островки ориентированы одинаково. Такое изменение формы островков с изменением температуры получило название *shape transition*. Границы островков обладают каталитической активностью, отличной от каталитической активности объемного металла. Ее можно изменять, изменяя форму и размеры островков.

Упомянем в этом контексте еще фасетирование как относительно новый метод получения поверхностей с интересными каталитическими свойствами. Примером может служить атомно гладкая поверхность (210) иридия. Если на такую поверхность адсорбировать немного кислорода и нагреть, она фасетируется: на поверхности самопроизвольно возникают трехгранные пирамидки, образованные гранями (110), (311) и  $(3\bar{1}\bar{1})$ . Все

пирамидки на поверхности ориентированы одинаково. Их размер можно варьировать, изменяя количество адсорбированного кислорода и температуру нагрева. Каждая грань такой пирамидки является нанореактором. На разных гранях каталитическая реакция может протекать по-разному. Фасетированная поверхность каталитически менее активна, чем атомно гладкая в реакции окисления CO, но более активна и более селективна в реакции разложения NO. В случае атомно гладкой поверхности регистрируются следы N<sub>2</sub>O, тогда как при использовании фасетированной поверхности образуется только N<sub>2</sub>.

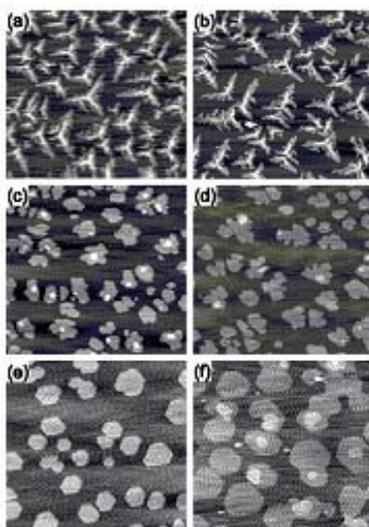


Рис. 3.6. Островковые структуры, образуемые атомами серебра на грани (111) монокристалла серебра при температурах 120 К (a), 135 К (b), 150 К (c), 165 К (d), 180 К (e), 200 К (f)

Когда речь идет о химических реакциях, на поверхности адсорбированы частицы как минимум двух сортов. В этом случае возможных вариантов еще больше.

Сказанное до сих пор об адсорбционных слоях молчаливо предполагало достаточную стабильность подложки. Однако выше отмечалось, что в определенных случаях структура подложки чувствительна к химической природе и количеству адсорбата. В частности, адсорбция может вызвать реконструкцию или деконструкцию поверхности. Ранее уже обсуждались колебательные режимы модельной гетерогенно-каталитической реакции окисления монооксида углерода на платине. Детальные механизмы этой реакции включают в себя реконструкцию поверхности. Исходные тщательно подготовленные в сверхвысоком

вакууме грани (100) и (110) монокристалла платины реконструированы. При этом коэффициент прилипания молекул CO для реконструированной поверхности существенно меньше, чем для нереконструированной. За счет этого при определенной степени покрытия исходной поверхности монооксидом углерода реконструкция частично снимается. Кислород тоже предпочитает нереконструированную поверхность. В результате на поверхности возникают области с относительно высокими поверхностными концентрациями реагентов и реакция ускоряется. Вслед за этим степень покрытия поверхности реагентами уменьшается, поверхность вновь реконструируется, и реакция замедляется. Таким образом пространственно-временная организация реагентов обуславливает цикличность процесса. В таких системах при определенных условиях наблюдается также смена адсорбционных покрытий в виде подвижных волн, в узком фронте которых образование CO<sub>2</sub> наиболее интенсивно. При большей детализации в механизм могут включаться разные формы хемосорбированного кислорода и атомы платины, которые выходят на поверхность и мигрируют по ней, образуя островки поверхностного оксида.

Приведем интересный пример колебательного режима промышленно важной реакции конверсии метана в синтез-газ



Эта реакция катализируется, в частности, массивными никелевыми и кобальтовыми катализаторами. При осуществлении реакции в проточном реакторе могут устанавливаться автоколебательные режимы, обусловленные процессами окисления и восстановления катализатора. На массивных образцах движение границы раздела между окисленной и восстановленной фазами наблюдаются визуально. Температуру установления такого режима на кобальтовом катализаторе можно существенно (на 150–200 градусов) понизить, если внести в реактор никелевую пластинку и расположить ее на расстоянии 2–8 мм от кобальтовой. Непосредственного контакта между пластинками нет. Синхронизация реакции происходит через газовую фазу. Если никелевую пластинку удалить, колебания прекращаются.

Сказанное в этом разделе иллюстрирует тот уровень, на котором сегодня умеют изучать тонкие механизмы гетерогенно-каталитических реакций. С пониманием их пространственно-временной организации связывают перспективы повышения селективности известных реакций и поиск принципиально новых. Утвердилось также понимание того, что различным составам реакционной смеси и даже различным температурам могут соответствовать существенно разные состояния твердых катализаторов. Одна и та же поверхность может при этом играть

различные роли, как бы меняя маски по ходу действия. В последние годы значительно сокращен разрыв в понимании процессов адсорбции и катализа, изучаемых в условиях сверхвысокого вакуума на поверхности монокристаллов и в реальных условиях на поверхности порошкообразных катализаторов.

Отметим, что катализ – не единственный стимул детального изучения поверхности и реакций на поверхности. Заинтересованными областями являются также изучение структуры границ раздела фаз в твердотельном синтезе, защита от коррозии, миниатюризация рабочих элементов электронных приборов.

### *3.1.3. От моделей к реальному катализу*

- *Между вчера и сегодня большая разница.*
- *Какая разница?*
- *Вчера была мечта, а сегодня осталась реальность.*

Чандни

Цель этого раздела – перебросить мостик между модельными примерами, требующими специальной подготовки поверхности в сверхвысоком вакууме, и реальным катализом.

Пример изменения структуры поверхности катализатора. Идеальная модель предполагает, что по окончании реакции катализатор ничем не отличается от исходного. В реальности представления о неизменности катализатора справедливы лишь применительно к каталитическому циклу: после каждого каталитического цикла катализатор высвобождается. Но если говорить о катализаторе как о материале, используемом при проведении реакции, то этот материал претерпевает в большинстве случаев значительные изменения. Из реакционных камер по окончании процесса выгружают совсем не то, что туда было загружено вначале. Это иллюстрирует рис. 3.7. За 15 часов работы палладиевого катализатора в реакции окисления водорода при температуре 600 С° на поверхности образуются ступени, которые хорошо видны под электронным микроскопом.

Пример фазового перехода в ходе каталитической реакции. Реакция окисления этилен молекулярным кислородом катализируется серебром. Используется катализатор, нанесенный на оксид алюминия, играющий роль подложки. Изначально серебро равномерно распределяется по поверхности оксида алюминия. Реакция проводится при температуре 250 °С. В ходе реакции атомы серебра образуют кластеры; крупные кластеры растут за счет мелких. В результате исходный катализатор существенно

модифицируется. Это также иллюстрирует высокую подвижность атомов катализатора в реакционной системе (вне реакционной среды такой подвижности нет).

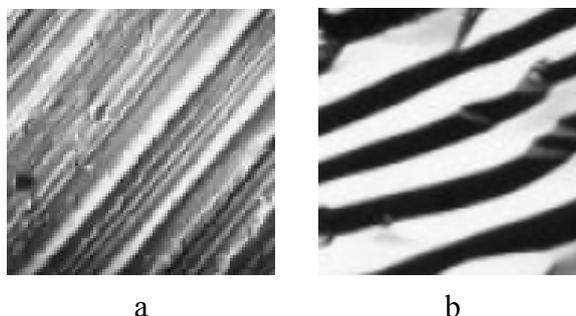
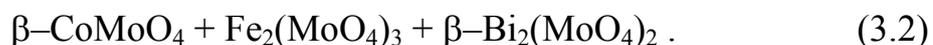


Рис. 3.7. Изменение поверхности палладиевого катализатора в ходе реакции окисления водорода: а – до реакции, б – после реакции

Пример изменения степени окисления металла переменной валентности. Если в состав катализатора входит металл переменной валентности, то наряду с его основной степенью окисления могут реализовываться и другие. Это может быть результатом влияния среды или наличия различных примесных дефектов. Так, на поверхности катализатора  $\text{Cr}_2\text{O}_3$  могут присутствовать ионы  $\text{Cr}^{2+}$  (избыточные электроны),  $\text{Cr}^{4+}$ ,  $\text{Cr}^{5+}$ ,  $\text{Cr}^{6+}$  (электронные вакансии). При этом компоненты реакционной смеси могут с ионами разной степени окисления реагировать по-разному. Если, например, в реакцию вступает молекула углеводорода, то наряду с углеводородным радикалом (свободным или связанным с поверхностью) на поверхности будут образовываться группы  $\text{Cr}^{3+}\text{-H}$  в случае избыточных электронов и  $\text{Cr}^{3+}\text{-OH}$  в случае электронных вакансий.

Пример изменения степени окисления, сопровождающийся фазовыми переходами. В качестве катализатора реакции окислительного аммонолиза толуола используется  $\text{MoO}_3$ . В ходе реакции, протекающей при температуре  $450\text{ }^\circ\text{C}$ , молибден изменяет степень окисления. Соответствующие оксиды образуют отдельные фазы  $\text{MoO}_3 \rightarrow \text{MoO}_2 \rightarrow \text{Mo}_4\text{O}_{11}$ , которые хорошо различимы под электронным микроскопом.

Пример изменения степени окисления, фазового перехода и высокой подвижности атомов решетки. Катализатор реакции окисления пропилена в непредельный альдегид акролеин включает в себя молибдаты трех металлов:



В ходе реакции молибдат трехвалентного железа превращается в молибдат двухвалентного железа  $\text{Fe}^{2+}\text{MoO}_4$ . При этом молибдаты двухвалентного и трехвалентного железа образуют различные фазы. Пропилен окисляется кислородом кристаллической структуры, который приобретает в реакционной системе высокую подвижность. В результате в решетке образуются анионные вакансии. На границе раздела фаз молибдатов двухвалентного и трехвалентного железа создается сверхравновесная концентрация таких вакансий. За счет этого здесь происходит диссоциативная хемосорбция кислорода и его поглощение решеткой. Отметим, что в данном случае выгодна дефектность структуры. Ее можно увеличить, введя в решетку молибдата железа небольшое количество ионов калия. Это – один из механизмов действия промоторов.

Приведем еще один пример такого рода, отличающийся механизмом образования новых фаз. Выше уже говорилось, что синтез углеводородов по Фишеру–Тропшу рассматривается как один из вариантов решения энергетических проблем при условии, что будут найдены достаточно эффективные и дешевые катализаторы. Понятно, что этот механизм изучается достаточно пристально. Рис. 3.8 иллюстрирует изменения, происходящие с катализатором NiO в среде  $\text{CO}+\text{H}_2$  (температура примерно  $240^\circ\text{C}$ ). Под воздействием водорода оксид никеля на грани (100) восстанавливается до никеля, образующего отдельную фазу (рис. 3.8 b и c), структура которой соответствует грани (111). Образовавшийся никель взаимодействует с монооксидом углерода с образованием карбида  $\text{Ni}_3\text{C}$ . Причем это взаимодействие происходит не со стороны газовой фазы, а со стороны кристалла. Монооксид углерода адсорбируется на поверхности оксида никеля, затем атомы углерода диффундируют через кристаллическую структуру и, достигнув фазы никеля, образуют фазу карбида никеля (рис. 3.8 d). Реакция Фишера–Тропша протекает на границе раздела этих фаз.

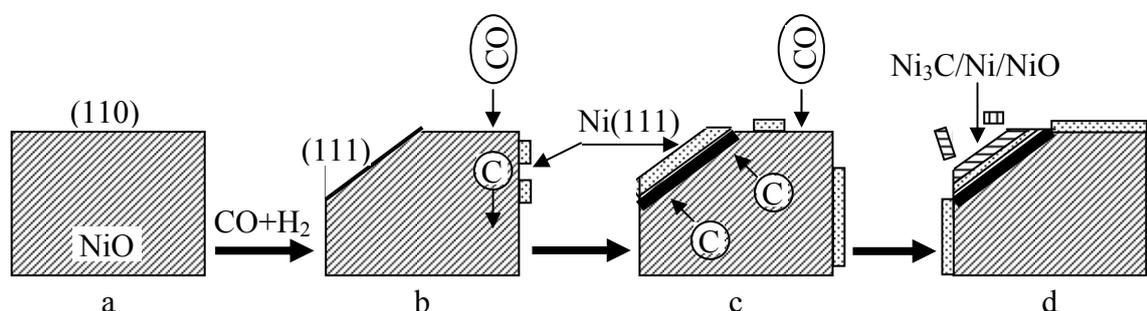


Рис. 3.8. Образование границ раздела фаз  $\text{Ni}_3\text{C}/\text{Ni}/\text{NiO}$  на исходном катализаторе NiO в реакционной среде синтез-газа

Приведенные примеры позволяют отметить несколько общих особенностей гетерогенного катализа. Помимо химических взаимодействий реагентов с катализатором, важную роль играют особенности поверхности и наличие объема твердой фазы (сам катализатор или носитель). Атомы поверхности подвижны и при взаимодействии со средой изменяют свое положение в кристаллической решетке. Перемещение элементов твердого тела сопровождается электронными переходами между катализатором и адсорбированным реагентом. Под влиянием реакционной среды изменяются структура поверхности катализатора, валентное состояние входящих в его состав элементов, скорости и характер электронных переходов, происходят фазовые превращения и образование новых соединений. В случае металлического катализатора реагент локально взаимодействует с атомом на поверхности, окруженным другими атомами, которые изменяют свойства реагирующего атома. Аналогичную роль играют атомы кислорода в случае металлооксидных катализаторов. В случае смешанных оксидов металлов или сплавов металлов концентрации компонентов в объеме и на поверхности могут существенно различаться: поверхностный слой атомов может заметно обогащаться одним из элементов. В целом к реакциям на поверхности переходных металлов, оксидов металлов и других металлосодержащих соединений применимы практически все представления координационной и металлоорганической химии. На поверхности катализаторов образуются комплексы реагентов с атомом или группой атомов поверхности и продукты их превращений.

### *3.1.4. Закон действующих поверхностей*

*Заимствованные принципы всегда преувеличиваются.*  
Е. Багашов

В предыдущем разделе при переходе от матрицы механизма к дифференциальным уравнениям эта матрица умножалась на вектор-столбец скоростей элементарных стадий, которые вычислялись из кинетического закона действующих масс. Если в элементарную реакцию вступают хемосорбированные частицы, в качестве простейшего аналога используют закон действующих поверхностей (ЗДП). Он основан на модели идеального поверхностного слоя Лэнгмюра:

- поверхность состоит из определенного числа одинаковых мест (адсорбционных центров);
- каждый такой центр способен удерживать в адсорбированном состоянии одну частицу (молекулу или атом);

- частицы, адсорбированные на соседних центрах, не влияют друг на друга.

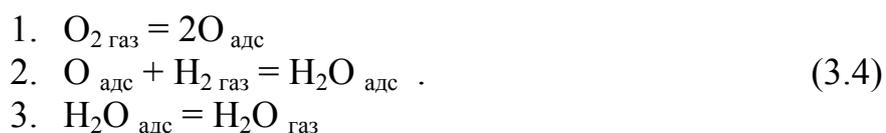
Для такой модели ЗДП в общем виде выглядит следующим образом:

$$r_s = k_s [A_1]^{a_1} [A_2]^{a_2} \Theta_{I_1}^{i_1} \Theta_{I_2}^{i_2} \Theta_0^z, \quad (3.3)$$

где  $A_j$  – вещества объемной фазы,  $I_j$  – вещества поверхностного слоя,  $[A_j]$  – концентрации веществ  $A_i$  в объемной фазе,  $\Theta_j$  – доли поверхностных центров, занятых веществами  $I_i$ ,  $\Theta_0$  – доля свободных центров,  $a_j$  и  $i_j$  – числа молекул веществ, участвующих в реакции,  $z$  – число свободных мест поверхности, которые требуются дополнительно для образования активированного комплекса. В элементарном акте участвует не более 3 частиц. Поэтому какие-то сомножители в этом общем уравнении всегда отсутствуют. Если отсутствуют все сомножители  $\Theta_i$ , то получаем ЗДМ, если отсутствуют все сомножители  $A_i$  – ЗДП для двумерной задачи взаимодействия адсорбированных реагентов. Уравнение также используют при моделировании кинетики адсорбции и десорбции. ЗДП существенно отличается от ЗДМ в нескольких отношениях.

- Он не носит такого универсального характера, как ЗДМ, и применим лишь для процессов в идеальных поверхностных слоях.
- В уравнение (3.3) входят величины поверхностных концентраций, которые не определяются непосредственно в кинетическом эксперименте. Их приходится выражать через объемные концентрации на основе закона Лэнгмюра. Вследствие этого зависимость скорости реакции от определяемых в опыте объемных концентраций может не иметь степенного характера и выражаться более сложными соотношениями с бóльшим числом параметров.
- Поскольку поверхностная концентрация каждого из реагентов зависит от равновесных давлений всех компонентов реакции в газовой фазе, в уравнение для скорости прямой реакции в общем случае могут входить объемные концентрации продуктов.

Проиллюстрируем сказанное на простом модельном примере, включающем три стадии: диссоциативную хемосорбцию кислорода на поверхности, реакцию хемосорбированного атома кислорода с молекулой водорода из газовой фазы, десорбцию воды.



ЗДП для второй стадии записывается в виде

$$r = k\Theta_o P_{H_2}. \quad (3.5)$$

Доля адсорбционных центров, занятая атомами кислорода, зависит не только от парциального давления кислорода в газовой фазе, но и от парциального давления паров воды:

$$\Theta_o = a_1 P_{O_2}^{0.5} / (1 + a_1 P_{O_2}^{0.5} + a_{H_2O} P_{H_2O}). \quad (3.6)$$

В результате парциальное давление паров воды (продукт реакции) входит в уравнение скорости второй стадии:

$$r = k a_1 P_{O_2}^{0.5} P_{H_2} / (1 + a_1 P_{O_2}^{0.5} + a_{H_2O} P_{H_2O}). \quad (3.7)$$

Изложенные выше современные представления о структуре поверхности и ее взаимодействиях с газообразными реагентами позволяют составить представление о разрыве между такой идеализированной моделью и реальными системами, даже тщательно подготовленными. Обычно выделяют три основные причины отклонения реальных систем от идеальности:

1. Биографическая неоднородность поверхности. Этим термином обозначают неоднородность поверхности, которая возникла в ходе ее приготовления. Характеризуется биографическая неоднородность функцией распределения адсорбционных центров.
2. Взаимное влияние частиц в адсорбционном слое. В некоторых случаях адсорбция одной частицы может повысить вероятность адсорбции других в непосредственной близости. Адсорбция в этом случае носит островковый характер. Если преобладает взаимное отталкивание, адсорбат может образовать на поверхности двумерную упорядоченную структуру. Возможны и более сложные варианты.
3. Изменение адсорбирующей поверхности в результате адсорбции. Сюда относится возникновение новых адсорбционных центров (в частности, за счет образования оборванных связей), возникновение и залечивание точечных дефектов, реконструкция поверхности.

Перечисленные факторы по своей природе весьма различны, и включить их в рассмотрение одновременно при построении количественных моделей непросто. В то же время «внешнее проявление» этих факторов нередко оказывается сходным. Это дает возможность учесть их в первом приближении одновременно, задав адекватную функцию распределения адсорбционных центров.

### 3.1.5. Производство аммиака

*... все цивилизованные нации стоят перед страшной угрозой недоедания. ...фиксация атмосферного азота – один из грандиознейших вызовов искусству химиков.*  
Сэр Вильям Крукс<sup>16</sup>

Приведенная в эпиграфе точка зрения высказана на рубеже XIX и XX веков и является одной из иллюстраций тех весомых требований, которые общество предъявляет к химии. Реакция получения аммиака из простых веществ с использованием осмия в качестве катализатора была осуществлена Ф. Габером в 1909 году. Первое промышленное производство запустил в 1931 году К. Бош. Отметим, что с тех пор мировое производство аммиака и народонаселение планеты увеличиваются симбатно. Подобрать приемлемый по стоимости катализатор удалось А. Митташу путем многочисленных проб и ошибок. Это был железный катализатор, который на первых порах удавалось получать только из шведской руды. Понадобилось более полувека, чтобы полностью расшифровать механизм этого каталитического процесса. Большая заслуга в этом принадлежит Г. Эртлу. На сегодняшний день аммиак – практически единственное соединение, получаемое в промышленных масштабах из атмосферного азота. Таким образом, он является полупродуктом для получения всех остальных соединений азота. Мировое производство аммиака в 2010 году составило примерно 155 млн тонн. Производство аммиака – классический пример многотоннажного каталитического химического производства, на примере которого можно проиллюстрировать и обсудить различные аспекты технологии, типичные для многих традиционных химических производств. В частности, производство аммиака – это экзотермический процесс, для которого катализ совершенно необходим, т. к. повышение температуры смещает равновесие в сторону исходных реагентов.

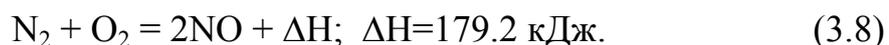
**Проблема связанного азота.** Основным природным источником азота является атмосфера. Масса азота в ней составляет  $4 \cdot 10^{15}$  тонн, что соответствует  $8 \cdot 10^4$  тонн на каждый гектар суши. Энергия связи в молекуле азота равна 940.5 кДж/мол. В расчете на один атом азот обладает одним из самых высоких значений энтропии. Поэтому молекулярный азот неактивен. В естественных условиях лишь очень небольшая часть атмосферного азота превращается в связанный в грозных разрядах и

<sup>16</sup> Президент (в 1913—1915 годах) Лондонского Королевского общества; президент Британской ассоциации содействия науке в конце XIX столетия.

за счет усвоения бактериями. Половина необходимого для жизни азота возвращается через атмосферу за  $10^8$  лет, тогда как для кислорода этот показатель составляет 3000 лет, а для углерода – 100. Литосфера не богата азотом. В небольших количествах он содержится в минералах (в основном в виде  $\text{CN}^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{NH}_4^+$ ) и в ископаемом топливе (в каменном угле 1–2.5%, в нефти до 1.5 %). В составе живых организмов белковые вещества, включающие азот, составляют ~ 20 %. До XX в. источниками связанного азота были природные нитраты: нитрат натрия (Чили) и нитрат калия (Индия). С конца XIX в. началось промышленное извлечение аммиака из продуктов коксохимического производства. На тонну произведенного кокса приходится примерно 4 кг аммиака.

Промышленный метод производства аммиака из простых веществ называется аммиачным методом. Ему предшествовали два других: дуговой и цианамидный. В настоящее время изучается также возможность ферментативного связывания атмосферного азота.

*Дуговой метод* основан на использовании эндотермической реакции прямого окисления азота в пламени вольтовой дуги при температуре примерно 3000 °С:



Полученный продукт далее доокисляется и связывается с образованием нитрата кальция:



Первые лабораторные опыты были проведены в 1785 г. Г. Кавендишем. Идею технического метода производства селитры из воздуха посредством «облачной электрической силы» высказывал в 1814 г. В. Н. Каразин, но реализована она в те годы не была. Первая промышленная установка была запущена в 1905 г. в Норвегии. К 1925 году производство «норвежской селитры» достигло 35000 т/год, а к началу 30-х уже было повсеместно прекращено из-за неконкурентоспособности, обусловленной очень маленьким выходом. В последнее время предпринимаются попытки модифицировать этот метод в виде плазмохимического процесса в низкотемпературной воздушной плазме. Достаточно высокую производительность плазменной установки обеспечивает такой режим: температура  $5 \cdot 10^3 - 10^4$  °С, давление 2 МПа и время контактирования 0.0001 с. Так что метод имеет не только исторический интерес.

*Цианамидный метод.* В основе метода лежит способность тонкоизмельченного карбида кальция связывать азот при температуре примерно 1000 °С с образованием кальцийцианамида:



Далее кальцийцианамид разлагают водой с образованием аммиака:



Частично кальцийцианамид использовали в качестве удобрения. Пик этого производства пришелся на 1940-е годы.

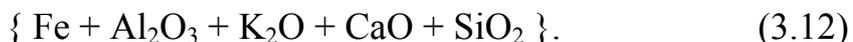
**Ферментативный метод.** Поиск ферментов, которые позволили бы эффективно синтезировать аммиак из атмосферного азота при нормальном давлении и комнатной температуре, является одной из современных задач биотехнологии. Известны природные ферменты (нитрогеназы), которые представляют собой белки с кофакторами, содержащими железо или молибден. Один из рассматриваемых вариантов, имеющих промышленную перспективу – использование селенопротеинов, существенно превосходящих природные ферменты по производительности.

**Аммиачный метод.** В настоящее время – основной промышленный метод производства аммиака.

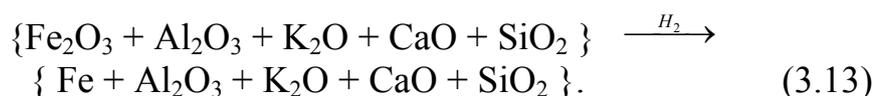
**Особенности механизма.** Детальная расшифровка механизма синтеза аммиака на железном катализаторе заняла почти 80 лет. Основные итоги были подведены в работах Г. Эртла, получившего в 2007 году Нобелевскую премию за выдающиеся заслуги в области химии поверхности. Без особых проблем было показано, что молекулярный водород адсорбируется на железном катализаторе диссоциативно. При этом диссоциативная хемосорбция азота вызывала сомнения из-за большой прочности связи. Существование атомов азота на поверхности железа и детальная структура адсорбционного комплекса были установлены методом фотоэлектронной спектроскопии лишь в начале 1980-х годов. Это самая медленная стадия реакции. Ее энергия активации различна на гранях (111), (110) и (100). Но реакция протекает на всех, и различия сглаживаются по мере увеличения степени заполнения поверхности. За этим следуют очень быстрые стадии присоединения водорода с последовательным образованием  $\text{NH}_{\text{ad}}$ ,  $\text{NH}_2_{\text{ad}}$ ,  $\text{NH}_3_{\text{ad}}$ . Для того чтобы получить их количественные характеристики, была изучена обратная реакция диссоциации аммиака (в присутствии дейтерия). Также было показано, что механизм в основном сохраняется при высоких давлениях. Этот результат важен для промышленного производства. Наконец, стало понятно, почему самый эффективный катализатор получался именно из шведской руды. Эта руда содержала много калия. Калий в данном случае выступает в качестве промотора. Отдавая электрон

соседнему атому железа, он понижает энергию адсорбции азота на 10–15 кДж/моль.

Катализатор. В промышленном производстве аммиака используется железный катализатор с промоторами:



Такой катализатор получают из оксидов спеканием с последующим восстановлением водородом прямо в колонне синтеза аммиака:

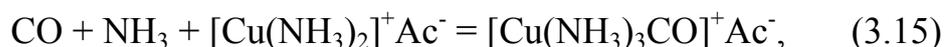


Сырье. Сырьем для производства аммиака является стехиометрическая азото-водородная смесь (АВС). Поскольку запасы азота практически неисчерпаемы, сырьевая база аммиачного производства определяется вторым компонентом – водородом. В промышленных масштабах его получают одним из трех способов: конверсией природного газа, в процессе газификации твердого топлива, выделяют из коксового газа. В настоящее время свыше 90 % аммиака вырабатывается на основе природного газа. Обратим внимание на требования к чистоте. Поступающая на синтез АВС может содержать не более 0.00004 объемных долей СО (сильный каталитический яд), не более 0.0075 объемных долей метана и не более 0.0025 объемных долей аргона. Соответственно, очистка АВС является важной стадией производства аммиака.

Очистка азото-водородной смеси организуется в виде отдельного технологического процесса. Она включает в себя два этапа: поглощение примесей жидкими абсорбентами и каталитическую очистку (или вымораживание примесей жидким азотом). Первый этап основан на образовании термически нестойких солей. Например,  $\text{CO}_2$  удаляют горячим раствором карбоната калия



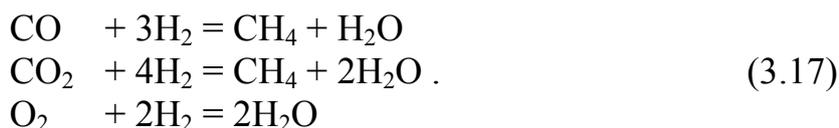
СО – медноаммиачным раствором ацетата меди



$\text{H}_2\text{S}$  – водным раствором этаноламина



При нагревании и снижении давления абсорбенты легко регенерируются и возвращаются в производство. Второй этап называется предкатализ или метанирование (рис. 3.9). Примеси, подлежащие удалению на этом этапе, превращаются в метан и воду. Вода удаляется, а метан не ядовит для железного катализатора. Катализатором служит Ni, нанесенный на  $Al_2O_3$ . Процесс проводится при температуре 250–300 °С и давлении примерно 300 МПа. Основные реакции на этапе метанирования:



В некоторых случаях для удаления CO азотоводородную смесь продувают жидким азотом.

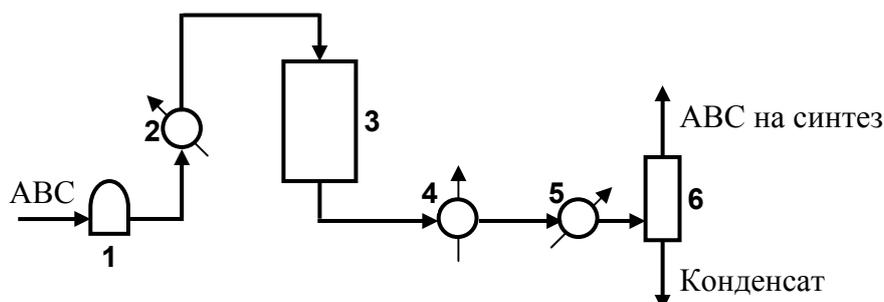


Рис. 3.9. Технологическая схема метанирования азотоводородной смеси: 1 – компрессор, 2 – подогрев паром, 3 – ректор метанирования, 4 – подогрев технологической воды, 5 – водяной конденсатор, 6 – влагоотделитель

Выбор параметров основного процесса. Равновесный выход аммиака повышается с повышением давления и снижением температуры.

- Давление. Применение высоких давлений увеличивает скорость процесса, а также облегчает отделение образовавшегося аммиака путем его конденсации.
- Температура. Влияние температуры неоднозначно и зависит от конкретных значений объемной скорости. Повышение температуры снижает выход продукта, но железные катализаторы имеют достаточную активность при температуре не менее 400 °С. Для заданного значения объемной скорости содержание аммиака обычно сначала увеличивается с ростом температуры, а затем начинает уменьшаться.
- Объемная скорость газовой смеси. Повышение объемной скорости газа снижает выход аммиака. Однако с ростом объемной скорости газа возрастает интенсивность катализатора. Этим обусловлена

целесообразность повышение объемной скорости до определенного предела.

- Состав газовой смеси стараются держать как можно ближе к стехиометрическому. Аммиак из циркулирующей смеси удаляют охлаждением (конденсация). При многократной циркуляции в смеси накапливаются метан и аргон, которые снижают концентрацию основных реагентов. Поэтому часть смеси время от времени удаляют (газы отдувки).

Технологические системы производства аммиака принято делить на три категории: системы низкого давления (10–15 МПа), среднего (25–60 МПа) и высокого (60–100 МПа). Экономически более оправданы системы среднего давления. Оптимальным считается давление 32 МПа. При более высоких давлениях сильно усложняется технологическая схема производства. Железные катализаторы имеют максимальную активность при температурах не ниже 400–500 °С, при которых нельзя обеспечить высокую степень превращения. Поэтому процесс стараются вести в условиях, далеких от равновесных, когда решающий вклад дает прямая реакция. Пример типичного технологического режима: температура контактирования 450–550 °С, давление 32 МПа, состав АВС стехиометрический.

Технологическая схема. Производство аммиака – процесс непрерывный (рис. 3.10). Свежая АВС поступает в инжектор, где смешивается с циркуляционным газом. Содержание аммиака в циркуляционном газе на выходе из колонны синтеза составляет не более 0.2 объемных долей. В инжектор поступает газ, из которого часть аммиака уже удалена в газоотделителе. После инжектора циркуляционный газ, обогащенный АВС, направляется в конденсационную колонну и затем в испаритель. В обоих агрегатах происходит удаление аммиака из циркулирующего газа. Весь аммиак в итоге собирается в испарителе. Здесь происходит отбор товарного газообразного аммиака. После такой обработки циркуляционный газ содержит примерно 0.03 объемные доли аммиака. В колонну синтеза он поступает двумя потоками для обеспечения оптимального температурного режима и защиты корпуса колонны синтеза. Процесс в колонне синтеза выгодно начинать при более высокой температуре (~ 550 °С), а заканчивать при более низкой. Это достигается с помощью системы теплообменников и разделения общего потока циркуляционного газа на два. Часть циркуляционного газа подогревается до нужной температуры с помощью выносного теплообменника. Она обеспечивает начало процесса при более высокой температуре. Вторая часть подается в колонну синтеза сверху без подогрева. При этом решается еще одна задача. При высоких температурах водород диффундирует в сталь, из которой сделан корпус колонны синтеза, что приводит к его разрушению за счет увеличения хрупкости стали. Холодный

циркуляционный газ движется в колонне синтеза между корпусом и насадкой, непрерывно охлаждая стенки колонны.

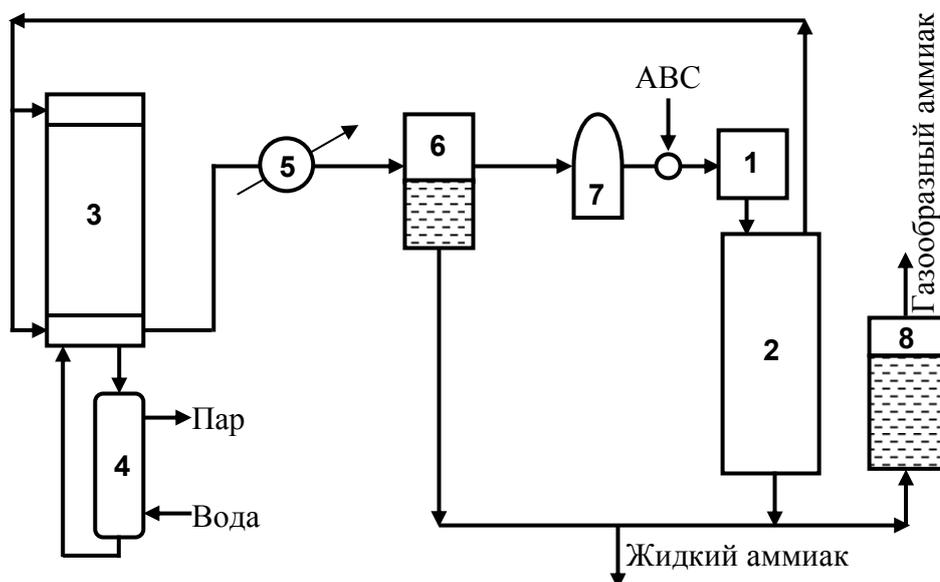


Рис. 3.10. Технологическая схема производства аммиака: 1 – смеситель циркуляционного газа и свежей АВС, 2 – конденсационная колонна, 3 – колонна синтеза, 4 – внешний теплообменник, 5 – водяной конденсатор, 6 – газоотделитель, 7 – компрессор, 8 – испаритель

В таблице 3.1 сопоставлена энергоёмкость рассмотренных методов производства аммиака.

Таблица 3.1

Сравнительная энергоёмкость методов	
Метод	кДж/1 т аммиака
Дуговой	$7.0 \cdot 10^4$
Цианамидный	$1.2 \cdot 10^4$
Аммиачный	$0.5 \cdot 10^4$

Основные области применения аммиака: производство азотной кислоты, гидразина, полиуретанов, полиамидов, полиакрилонитрила, мочевиноальдегидных полимеров, уротропина, карбамида, аммофоса, гербицидов, жидких минеральных удобрений, нитрата, сульфата и карбоната аммония.

Возможная альтернатива. Молекулярный азот может быть связан и другим способом. При его взаимодействии с  $\text{HNO}_3$  образуется  $\text{NO}$ . Эта реакция эндотермична, но  $\Delta G < 0$ . Эксперименты с нуклидом  $^{15}\text{N}$

подтвердили, что в реакции участвует именно молекулярный азот. В подогреваемом проточном реакторе реакция начинается при температуре катализатора 700 °С, и в конце реакции температура опускается до 450 °С. Преимущества такого метода фиксации азота связаны прежде всего со значительным сокращением капитальных затрат: отпадает необходимость в паровой конверсии метана, конверсии СО. Процесс также имеет преимущества с точки зрения экологии, т. к. не предполагает выбросы СО<sub>2</sub> в атмосферу. Полученные таким образом оксиды азота могут быть достаточно легко восстановлены до аммиака.

### 3.2. ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ КАТАЛИЗ

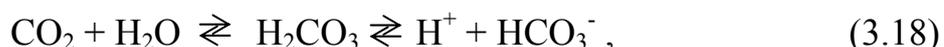
*Правила этой Игры нельзя выучить иначе, чем обычным, предписанным путем, на который уходят годы, да ведь никто из посвященных и не заинтересован в том, чтобы правила эти можно было выучить с большой легкостью.*

*Г. Гессе*

Ферментативный катализ – основа современных биотехнологий. Переход от обсуждения закономерностей гетерогенного катализа к обсуждению закономерностей ферментативного поначалу выглядит достаточно контрастным. В дальнейшем станет понятно что, несмотря на значительные различия, все виды катализа имеют определенную общность.

Ферментативный катализ – это триединство высокой скорости, высокой селективности (специфичности) и высокой чувствительности к состоянию окружающей среды.

В качестве примера одного из самых быстрых ферментов можно привести карбоангидразу. Этот фермент осуществляет в организме человека реакцию



благодаря которой углекислый газ, выделяемый при дыхании клеток, переносится к легким в виде гидрокарбонат-иона. Одна молекула карбоангидразы «обрабатывает» 36 миллионов молекул углекислого газа в минуту. Одним из самых медленных ферментов является лизоцим, уничтожающий бактерии. В минуту он уничтожает 30 единиц субстрата. Сопоставить эффективность ферментативного и неферментативного катализа можно на примере реакции разложения пероксида водорода. В организме человека эту реакцию катализирует фермент каталаза, в

активный центр которого входят ионы железа. Ионы трехвалентного железа в водном растворе также катализируют эту реакцию. При этом 1 мг каталазы по эффективности эквивалентен примерно 2 кг железа.

По своей химической природе фермент – это белок. Его каталитическую активность непосредственно определяет третичная структура; в первую очередь форма полости, образующей активный центр. Субстрат должен очень точно соответствовать этой форме, что определяет высокую специфичность фермента. Пространственная третичная структура формируется за счет нековалентных взаимодействий. Энергия таких взаимодействий лишь немного превосходит энергию теплового движения, но это компенсируется их числом и обеспечивает достаточную устойчивость структуры. За счет гидрофобных взаимодействий белковая молекула скручивается в глобулу: полярные группы разворачиваются в сторону водной фазы, а неполярные располагаются внутри. В роли ферментов могут выступать только глобулярные белки. Для многих ферментов важна также и четвертичная структура.

Третичная структура фермента полностью определяется его первичной структурой. Вся информация, необходимая для организации полипептидной цепи в пространстве, заложена в последовательности ее аминокислотных остатков. Это впервые было показано для фермента рибонуклеаза. Молекулу рибонуклеазы расщепляли с помощью другого фермента (субтилизин) на два неактивных пептида. При их простом смешении в растворе при подходящих условиях (температура, pH) вновь образуется каталитически активный фермент, хотя ковалентная связь, естественно, не восстанавливается. Обе части молекулы как бы находят друг друга в растворе. Аналогичные опыты проводили с гормоном роста человека.

Охарактеризуем кратко основные понятия ферментативного катализа.

Активный центр – совокупность функциональных групп, пептидных связей и гидрофобных участков в молекуле фермента, посредством которых осуществляется химическое превращение. Обычно он располагается в углублении глобулы. В процессе связывания субстрата структура активного центра может значительно меняться. Примером может служить фермент карбоксипептидаза, который отщепляет аминокислотные остатки с С-конца полипептидной цепи. У входа в полость его активного центра располагается остаток аминокислоты тирозина. Когда в полость заходит субстрат, тирозин разворачивается на  $180^\circ$  и, проделав путь в 12 Å, преграждает вход в полость. Вслед за этим начинают работать другие участки активного центра. После завершения процесса фермент принимает первоначальную конфигурацию.

Аллостерический центр – участок глобулы, к которому может присоединяться небольшая молекула небелковой природы и изменять

активность фермента. Такой молекулой может быть, например, продукт реакции. Если он увеличивает активность фермента, имеем пример положительной обратной связи, если уменьшает – отрицательной.

Кофермент – небольшая небелковая молекула, которая в процессе каталитической реакции специфически связывается с ферментом (возможно, с двумя разными ферментами). Роль коферментов нередко играют витамины или их метаболиты. В металлоферментах аналогичную роль могут играть катионы металлов (коферментами их обычно не называют). В отличие от ферментов, коферменты организм не производит. Они расходуются, и их запас нужно восполнять.

Ингибитор – молекула, способная обратимо или необратимо блокировать активность фермента, связываясь с его активным центром. Многие лекарства представляют собой ингибиторы ферментов. Например, аспирин – это ингибитор циклооксигеназы. Благодаря этому он обладает способностью понижать свертываемость крови и подавлять воспалительный процесс. Ингибиторами определенных ферментов являются также многие антибиотики и стероидные препараты.

Активатор – вещество, переводящее фермент из неактивной формы в активную. Примером может служить пепсин. Он существует в организме в неактивной форме, называемой пепсиноген, и активируется по мере необходимости. Активатором является соляная кислота.

В отличие от обычных катализаторов, ускоряющих как прямую, так и обратную реакцию, фермент катализирует реакцию только в одном направлении.

Выделяют четыре основных фактора, которые обуславливают рекордную эффективность ферментативного катализа по сравнению с остальными.

1. Благодаря уникальному набору функциональных групп и гидрофобных участков фермент значительно увеличивает локальную концентрацию субстрата и осуществляет его прецизионную ориентацию относительно активного центра. Обусловленное этим ускорение реакции оценивается в  $10^4$ – $10^7$  раз. Прецизионная ориентация частично компенсирует тепловое движение.
2. Сочетание в активном центре нуклеофильных и электрофильных групп обеспечивает синхронное протекание кислотно-основных и окислительно-восстановительных стадий, что значительно понижает энергию активации по сравнению с другими механизмами, в которых эти стадии реализуются раздельно.
3. Специфическое многоточечное связывание субстрата порождает уникальную структуру внутри полости активного центра, которая обеспечивает стабилизацию электронных конфигураций вдоль

координаты реакции и выравнивание энергетических уровней промежуточных состояний.

4. Изменение конформации фермента при образовании и дальнейшем превращении фермент-субстратного комплекса приводит к возникновению т. н. конформационного давления на субстрат и функциональные группы реакционного центра. В результате происходит сглаживание энергетического рельефа суммарного процесса.

Ферментативные реакции отличает высокая чувствительность к параметрам окружающей среды. Зависимости эффективности фермента от рН и температуры имеют экстремальный характер (рис. 3.11). Для каждого фермента существует оптимальное значение рН, которое определяется набором кислых и основных групп в этом ферменте. Большинство ферментов активны в сравнительно узком интервале рН от 4 до 9. Максимум на температурной зависимости определяется следующими соображениями. При  $T < T_{\max}$  имеет место обычная тепловая активация химической реакции. В этом температурном интервале справедлив закон Аррениуса. Эффективные энергии активации ферментативных реакций невелики: 20–80 кДж/моль. При  $T > T_{\max}$  происходит денатурация белковой структуры и потеря ферментом активности. Большинство ферментов активны в сравнительно узком интервале температур 273–323 К. Отметим, что такая экстремальная зависимость скорости реакции от температуры не характерна для обычных реакций.

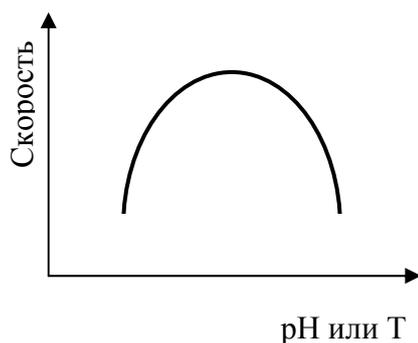


Рис. 3.11. Схематическое представление зависимости скорости ферментативной реакции от рН и температуры

**Уравнение Михаэлиса–Ментень.** К настоящему времени известно более 3 тысяч ферментов. В живых организмах они участвуют в таких сложных сетях (или каскадах) реакций, что их не может достаточно точно смоделировать ни один современный компьютер. Выше обсуждалась роль, которую кинетический закон действующих масс играет при изучении сложных химических реакций. При изучении ферментативных реакций аналогичную роль играет уравнение Михаэлиса–Ментень. Оно соответствует предельно упрощенной схеме ферментативной реакции



В соответствии с этой схемой фермент  $E$  обратимо взаимодействует с субстратом  $S$  с образованием фермент-субстратного комплекса  $ES$ . Фермент-субстратный комплекс может либо снова превратиться в исходные вещества, либо необратимо трансформироваться в продукт  $P$ . В предположении квазистационарности концентрации фермент-субстратного комплекса этой схеме соответствует кинетическое уравнение Михаэлиса–Ментень:

$$v = \frac{k_{\text{катал}} [E]_0 [S]}{k_M + [S]}. \quad (3.20)$$

Оно включает в себя две константы: константу Михаэлиса  $k_M = \frac{k_{-1} + k_1}{k_2}$  и

каталитическую константу  $k_{\text{катал}} = k_1$ . Скорость реакции линейно зависит от  $[E]_0$  и гиперболически от  $[S]$ . Сложные ферментативные реакции также нередко подчиняются уравнению Михаэлиса–Ментень, но лишь формально – так же, как формально применим ЗДМ для сложных химических реакций. Существует несколько вариантов линеаризации этого уравнения для обработки экспериментальных данных. Например, выражение для обратной скорости имеет вид

$$\frac{1}{v} = \frac{1}{k_{\text{катал}} [E]_0} + \frac{k_M}{k_{\text{катал}} [E]_0} \frac{1}{[S]} = \frac{1}{v_{\text{max}}} + \frac{k_M}{v_{\text{max}}} \frac{1}{[S]}, \quad (3.21)$$

где  $v_{\text{max}} = k_{\text{катал}} [E]_0$ . Эта зависимость линейна в координатах  $1/v - 1/[S]$ . Величины, отсекаемые на осях, показаны на рис. 3.12. Для определения каталитической константы нужно иметь наборы данных при различных начальных концентрациях фермента. Такая линеаризация называется линеаризацией Лайнуивера–Берка.

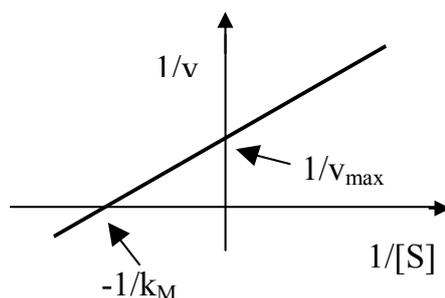


Рис. 3.12. Линеаризация Лайнуивера–Берка

**Основные схемы сложных реакций.** Одной из особенностей ферментативных реакций являются каскадные механизмы. Первый фермент запускает второй, второй запускает третий и т. д. Таким образом достигается суммарный энергетический выигрыш. Как правило, реальные механизмы ферментативных реакций включают большое число промежуточных соединений фермента с субстратом. Есть три базовых механизма сложных реакций, из которых конструируются более сложные: упорядоченный, неупорядоченный и пинг-понг механизм. При упорядоченном механизме (рис. 3.13) к ферменту E вначале присоединяется первый субстрат S<sub>1</sub> с образованием фермент-субстратного комплекса ES<sub>1</sub>. Затем присоединяется второй субстрат с образованием более сложного комплекса ES<sub>1</sub>S<sub>2</sub>. Этот комплекс трансформируется в комплекс фермента с продуктами, которые отщепляются тоже в определенной последовательности: сначала P<sub>2</sub>, затем P<sub>1</sub>.

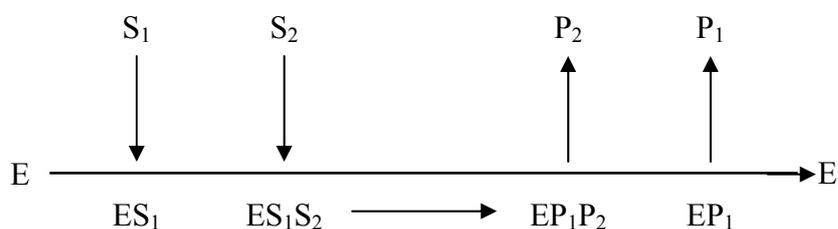


Рис. 3.13. Упорядоченный механизм ферментативной реакции

Термин «неупорядоченный» означает, что последовательность присоединения субстратов и отщепления продуктов несущественна. Результат одинаков и в случае, когда присоединяется сначала субстрат S<sub>1</sub>, а затем S<sub>2</sub>, и в случае, когда S<sub>1</sub> присоединяется после S<sub>2</sub> (рис. 3.14).

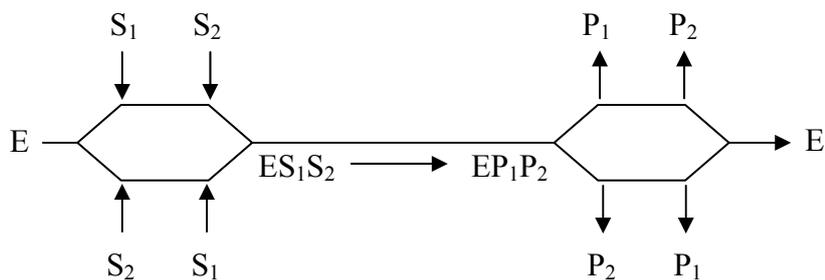


Рис. 3.14. Неупорядоченный механизм ферментативной реакции

В пинг-понг механизме принимает участие две модификации фермента (рис. 3.15). Исходная модификация E образует фермент-субстратный комплекс с первым субстратом, он трансформируется в комплекс с первым продуктом, этот продукт отщепляется, а фермент переходит во вторую модификацию F. Второму субстрату связывается с этой модификацией и дальше реализуется такой же сценарий. После отщепления второго продукта фермент снова переходит в первую модификацию.

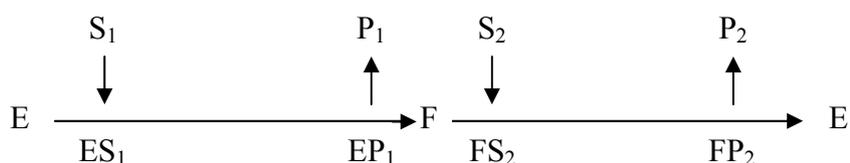


Рис. 3.15. Пинг-понг механизм ферментативной реакции

В каждой из описанных схем число кинетически существенных субстратов и продуктов может быть больше. Оно указывается с использованием приставок моно-, би- и т. д. Рассмотренные схемы соответственно называются упорядоченный би-би механизм, неупорядоченный би-би механизм и пинг-понг би-би механизм.

### 3.2.1. Биотехнология

*Биотехнология – новое качество жизни  
в гармонии с окружающей средой.*

Современный термин «биотехнология» относительно недавно пришел на смену своим предшественникам «промышленная микробиология» и «техническая биохимия». Они, в свою очередь, вошли в обиход намного позднее, чем первые биотехнологические процессы. Не одно тысячелетие люди успешно использовали в своих целях микроорганизмы, даже не подозревая об их существовании. По-видимому, самым древним таким процессом является пивоварение. Дощечка с одним из рецептов пива, найденная при раскопках Вавилона, датируется шестым веком до н. э. Почти столь же древними биотехнологическими процессами являются виноделие, выпечка хлеба, производство кисломолочных продуктов. Кстати, греческое слово «энзим», синоним термина «фермент», означает закваска.

Современная биотехнология представляет собой разветвленное междисциплинарное направление. В традиционном понимании – это совокупность промышленных методов, использующих природные биологические объекты и процессы для производства различных продуктов. В качестве биологических объектов используются микроорганизмы, растительные и животные клетки, отдельные компоненты клеток, ферменты. Появившиеся в 1970-е годы методы генной инженерии существенно расширили эту классическую трактовку. Появился даже термин «новая биотехнология», обозначающий использование генетически модифицированных биологических объектов. Среди сложившихся направлений следует назвать прикладную микробиологию, инженерную энзимологию (с акцентом на иммобилизацию ферментов) и генную инженерию. Химия играет важную роль в каждом из них. И все же при переходе от первого к третьему роль химической компоненты значительно возрастает. Отдельно следует сказать о различных вариантах производства биотоплива из биомассы. В большинстве из разрабатываемых в настоящее время вариантов используются методы и подходы обычной химической технологии. В этом случае пограничная с биотехнологией область – это выращивание биомассы, нередко генетически модифицированной. Но в последнее время появляются проекты по созданию генетически модифицированных микроорганизмов, способных синтезировать биотопливо из биомассы.

Различные биотехнологии используются в производстве лекарственных препаратов (в частности, антибиотиков), витаминов, ферментов, кормовых и пищевых белков, аминокислот, органических кислот (лимонная, уксусная и др.), биоэтанола, пива и т. д. Применение биотехнологических процессов особенно выгодно экономически и

технологически при производстве относительно дорогих малотоннажных продуктов.

Среди существенных достоинств биотехнологических процессов следует, прежде всего, назвать использование возобновляемого сырья, мягкие условия проведения процессов и относительную простоту переработки отходов.

Многие продукты биопромышленности получают ферментацией с помощью микроорганизмов. Но в конечном итоге это превращение субстратов под действием ферментов. Одна из общих проблем, которые приходится решать, – это очистка продукта от катализатора. В этом отношении значительный прогресс в биотехнологии связан с иммобилизацией ферментов и микроорганизмов. Дружественное микроокружение фермента создается с помощью гидрофильных матриц на основе полимеров, стекла или керамики. Для ослабления взаимодействия фермента с матрицей используются спейсеры (вставки, ножки). Один из вариантов иммобилизации – проведение процесса на границе двух несмешивающихся жидкостей; фермент находится в водной фазе, а субстрат – в неводной. Площадь контакта при этом увеличивают путем диспергирования.

В технологическом аспекте иммобилизация ферментов и микроорганизмов придает им некоторые черты гетерогенного катализа. Это, в частности, позволяет переходить от периодических технологий к непрерывным, в которых используются проточные аппараты с иммобилизованными катализаторами. Иммобилизация обычно повышает устойчивость ферментов к внешним воздействиям. Ферменты внутри иммобилизованных микроорганизмов защищены в еще большей степени, поскольку находятся в естественном микроокружении. Иммобилизация микроорганизмов увеличивает срок их работы в реакторе по сравнению с необработанными микроорганизмами. Но при работе с микроорганизмами приходится сталкиваться с побочными процессами, связанными с жизнедеятельностью микроорганизмов. При работе с выделенными ферментами этой проблемы нет.

Интересный пример перспективы использования иммобилизованного фермента в медицине. Для растворения образовавшихся в кровеносных сосудах тромбов используют фермент стрептокиназу. Для повышения устойчивости и снижения токсичности фермент иммобилизуют в водорастворимой полисахаридной матрице, с которой фермент связан химически. Такая иммобилизация почти не влияет на активность фермента и его способность растворять тромбы.

До недавнего времени производство ферментов было исключительной прерогативой природы. Человек умел только выделять и использовать их. Сегодня уже можно привести примеры успешного синтеза ферментов. Один из них – ретро-альдолаза. Это фермент,

разрывающий связь углерод-углерод. Интересно, что этот фермент создан «с нуля»: еще до синтеза его химический состав, формула, топологические характеристики и функции были просчитаны с использованием новых вычислительных методов. В частности, были просчитаны структура активного центра фермента и других его участков, фиксирующих реагирующие атомы на своих местах. Затем результаты теоретических расчетов были успешно реализованы экспериментально. Целенаправленный синтез ферментов – одно из новых направлений биотехнологии.

### **3.2.2. Генная инженерия**

*Новости трансгенной инженерии. Ученые скрестили попугая и сахарный тростник. Теперь сахар сам говорит, сколько его класть в чай.*

Еще одно современное перспективное направление биотехнологии – создание искусственных генетических программ, т. е. таких генетических структур, которые способны размножаться и действовать в клетке-хозяине, изменять ее генетическую программу и синтезировать требуемые продукты. Первая такая структура была получена *in vitro* (т. е. вне организма) в 1972 году американским ученым Полем Бергом с сотрудниками. Это открыло принципиально новые возможности как для академических, так и для прикладных исследований. Среди академических в первую очередь следует назвать изучения интимных механизмов функционирования генетического аппарата эукариот (включая человека), что другими методами сделать не удавалось. Практические задачи распадаются на три большие группы: создание лекарственных средств, генная диагностика и терапия, создание трансгенных растений.

Главным препятствием на пути создания искусственных генетических программ многие годы была огромная молекулярная масса ДНК. Ситуация в корне изменилась, когда были открыты и выделены два класса ферментов. Один из них – рестриктирующие эндонуклеазы (рестриктазы). Эти ферменты рассекают молекулы ДНК в пределах строго определенных нуклеотидных последовательностей. Первая рестриктаза была выделена в 1970 году. Сейчас таких ферментов известно около 400. Ферменты второго класса сшивают двухцепочечные фрагменты ДНК, восстанавливая межнуклеотидные связи в местах разрывов. Они называются ДНК-лигазы. Целенаправленно комбинируя эти ферменты, можно вырезать нужные участки ДНК и затем сшивать их. ДНК даже с разной структурой могут рекомбинировать *in vitro* при условии, что они

имеют т. н. липкие концы – комплементарные участки из четырех и более нуклеотидов. Рестриктазы разрезают ДНК как раз таким образом, чтобы образовались липкие концы.

Предположим, поставлена задача получить определенный белок. Он кодируется определенным геном. В рамках генной инженерии такой ген называется структурным. Структурный ген может быть получен одним из трех способов: выделен из природного материала с помощью рестриктаз, получен с помощью фермента обратной транскриптазы, синтезирован химически. Но функционировать сам по себе в клетке-хозяине он не может, поскольку отсутствуют необходимые регуляторные маркеры (маркер начала репликации, генетические маркеры и т. д.). Фрагмент ДНК, содержащий эти маркеры, называется вектором. Вектор обычно выделяют из плазмид – внехромосомных маленьких кольцевых молекул ДНК. Достоинством плазмид является то, что они имеют небольшие размеры и их можно выделить из клетки в неповрежденном нативном состоянии. К тому же плазмиды могут размножаться автономно (вне хромосом). Обнаружение плазмид в клетках бактерий явилось еще одной важной предпосылкой развития генной инженерии. Структурный ген и вектор сшивают с помощью подходящей ДНК-лигазы. В результате получают рекомбинантную ДНК (иногда ее называют химерной плазмидой).

*In vitro* проводится только рекомбинация. Затем рекомбинантную ДНК помещают в клетку-хозяина, и вся последующая работа ведется с клетками, так же как и в случае природного генетического материала. Для отбора клеток, содержащих рекомбинантные ДНК, производят селекцию. Для этого на стадии получения в рекомбинантную ДНК вводят специальный маркерный ген. Это может быть, например, ген, придающий клетке устойчивость к определенному антибиотику. При высевании клеток на среду, содержащую этот антибиотик, выживают и размножаются только рекомбинантные клетки. В результате получают клон – совокупность клеток, однородных по своим генетическим и иным характеристикам, потомство одной молекулы ДНК. Размножением такого клона можно получить нужное количество однородного генетического материала и затем конечного продукта, например целевого белка.

На сегодняшний день возможно полное клонирование организмов. Первым млекопитающим, полученным путем клонирования, стала шотландская овца Долли (1996 год). Такие возможности генной инженерии ставят перед обществом ряд этических и философских вопросов. С одной стороны, они открывают грандиозные перспективы в решении ряда насущных проблем, с другой – таят немалые угрозы. Различают репродуктивное и терапевтическое клонирование. Цель первого – воссоздание живого организма целиком. Второе направлено на создание отдельных тканей. Для биотехнологии интерес представляет частичное клонирование. Однако многими оно рассматривается как первый шаг к

репродуктивному клонированию, что неизбежно порождает многочисленные дискуссии в обществе.

Прежде чем обсуждать прикладные аспекты генной инженерии, отметим два интересных академических результата изучения генетических механизмов наследственности.

Долгое время считалось, что генетическая информация переносится без изменений от ДНК к матричной РНК и затем к белку. С использованием методов генной инженерии было установлено, что гены животных и растений имеют такие последовательности, которые в ходе транскрипции (синтез м-РНК на матрице ДНК) удаляются и не копируются в структуру белка. Значимые части гена назвали экзонами, а удаляемые – интронами.

Известно, что в составе генома имеются гены, которые мигрируют, меняя свое место на хромосоме. Методами генной инженерии удалось проникнуть в природу этих подвижных элементов, изучить их структуру, механизмы действия и биологическую роль.

Значительные прикладные результаты достигнуты на сегодняшний день в производстве лекарственных препаратов, в генной диагностике и генной терапии, в производстве трансгенных растений.

***Лекарственные препараты.*** Одним из наиболее важных результатов генной инженерии является производство человеческого инсулина в промышленных масштабах. Этот препарат используется при лечении сахарного диабета, являющегося весьма широко распространенным заболеванием. До 1982 года единственной возможностью было использование животного инсулина. Многолетнее применение такого инсулина неизбежно ведет к необратимому поражению многих органов из-за иммунологических реакций организма. Американская фирма Eli Lilly была первой, освоившей производство генно-инженерного человеческого инсулина. Сейчас ежегодное потребление такого инсулина приближается к 3000 кг. Следующий препарат, который также уже производится в промышленных масштабах – интерферон. Он эффективен при различных вирусных заболеваниях и злокачественных новообразованиях. В Японии и США производят противораковый препарат интерлейкин. Более 100 генно-инженерных лекарственных препаратов находятся на стадии клинических испытаний. В их числе средства от артритов, сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований, СПИДа. Более 60 % генно-инженерных фирм работают над разработкой и внедрением в производство лекарственных и диагностических препаратов.

***Генная диагностика и терапия.*** Статистика показывает, что все больше детей рождаются с серьезными наследственными дефектами. Это связывают с экологической обстановкой, вредными привычками,

неблагоприятными условиями жизни, что может быть причиной многих генных мутаций. В настоящее время известно примерно 4000 наследственных заболеваний. Некоторые из них проявляются с возрастом, после 20–30 лет. Попытки решить эту проблему предпринимаются в трех основных направлениях.

С использованием биотехнологических подходов разработаны диагностические препараты, которые позволяют обнаружить генетические дефекты плода в период беременности. В случае тяжелых аномалий это дает возможность не допустить рождение больного ребенка. И все же более 1 % (по другим данным 5 %) всех новорожденных имеют генетические заболевания.

В случае тяжелых генетических заболеваний пытаются нормальный ген прицельно вводить в соматические клетки; в то место на хромосоме, где находится дефектный ген. Расчет на то, что при дальнейшей гомологичной рекомбинации введенный ген заместит дефектный. Это операция очень высокого риска. На практике очень сложно проследить судьбу введенной в клетку ДНК, и на одно правильное встраивание приходится пока более 1000 ошибочных. Такой риск оправдан лишь в случае безнадежных заболеваний. Альтернативным и менее рискованным является подход, когда введенный в клетку ген не заменяет дефектный, а компенсирует его функцию. В этом случае не важно, где именно на хромосоме он встраивается.

**Трансгенные растения.** Трансгенное растение – это растение, в хромосому которого встроен чужой ген. Зачем нужны такие растения? Когда хотят продемонстрировать плоды работы селекционеров, обычно предлагают сравнить розу с шиповником. Разница, безусловно, большая. Но чем лучше сорт растения (или порода животного) тем они капризнее, больше подвержены различным микробным и вирусным заболеваниям, малоустойчивы к насекомым, засухе и прочим неблагоприятным факторам. Это и породило идею приблизить культурные растения по устойчивости к их диким предкам. Первое трансгенное растение было создано в 1983 году, одновременно в Институте растениеводства (Кельн) и в компании Monsanto. На сегодняшний день одна только компания Monsanto имеет почти пятьдесят тысяч независимых линий трансгенных растений.

В основе производства трансгенных растений лежат разные подходы. Например, культурное растение может быть недостаточно устойчиво к какому-либо вирусу. Известно, что синтез белка, из которого состоит оболочка этого вируса, повышает устойчивость к нему. Исходя из этого, в клетку растения вводят ген белка оболочки данного вируса (например, табачной мозаики). В результате растение становится устойчивым к этому вирусу. Другой широко используемый подход – вводить в клетки растений гены, отвечающие за синтез инсектицидов бактериального

происхождения. В отличие от обычных инсектицидов, применяемых в сельском хозяйстве, они менее токсичны, не смываются дождевой водой и требуются в гораздо меньших количествах. Так, в частности, были созданы сорта картофеля и томатов, устойчивых к колорадскому жуку. В клетки растений рекомбинантные ДНК можно, в принципе, вводить так, как было сказано ранее. Но в случае растений возможен и другой способ. Рекомбинантные ДНК наносят на металлические частицы, а затем с помощью специальной ДНК-пушки растительные клетки бомбардируют этими частицами. Удачно попавшая в клетку ДНК встраивается в хромосому, и после деления клетки из нее регенерируется целое растение.

С тех пор, как в 1972 году была получена первая искусственная генетическая структура, ведутся споры о том, представляет это какие-либо угрозы для природы и человека, или нет. Уже в 1974 году несколько крупных ученых обратились к научной общественности с призывом наложить мораторий на работы с рекомбинантными ДНК. В 1975 году 140 ученых из разных стран, работавших в области генной инженерии, собрались в Калифорнии на Асиломарской конференции и всесторонне обсудили проблемы безопасности. Основным выводом состоял в том, что рекомбинантные штаммы в природных условиях нежизнеспособны, и их неконтролируемое распространение маловероятно. От продолжения исследований решили не отказываться. При этом были выработаны специальные правила проведения подобных исследований. Насколько известно, за прошедшие сорок лет генная инженерия не причинила ни самим исследователям, ни другим людям вреда, непосредственно обусловленного модификацией ДНК. И все же информация о дискуссиях с участием ведущих фирм-производителей и международных экологических организаций продолжает регулярно появляться как в средствах массовой информации, так и в специальной литературе. Особенно это касается трансгенных растений, поскольку в тех случаях, когда речь идет об излечении тяжелых заболеваний или облегчении участи тяжело больных людей, риск вполне оправдан. Основную пищу этим дискуссиям дают аллергические реакции на генетически модифицированные продукты, труднопредсказуемые отдаленные последствия, другие побочные факторы.

Несмотря на все дискуссии, производство трансгенных растений продолжает совершенствоваться. Для защиты растения от вирусов или насекомых в него вводили один ген. Следующий шаг, освоенный уже в этом столетии – создание растений с новыми потребительскими свойствами: масличные культуры с повышенным содержанием и измененным составом масел, фрукты и овощи с большим содержанием витаминов, более питательные зерновые. Улучшение потребительских свойств важно и в производстве биомассы, используемой в качестве источника энергии. Одно из основных исследовательских направлений, имеющих краткосрочную прикладную перспективу, – создание растений-

вакцин, растений-производителей лекарств, растений-биореакторов для производства красителей, технических масел и т. д.

В заключение следует сказать, что широкое использование биотехнологии (в сочетании с другими технологиями) рассматривается как один из ключевых факторов в обеспечении устойчивого развития общества. Индикатором той роли, которую играют сегодня различные биотехнологии в развитии экономики, является появление новых терминов. Применение биотехнологических методов в промышленном производстве получило название «белая биотехнология», в фармацевтическом производстве и медицине – «красная биотехнология», в сельскохозяйственном производстве и животноводстве – «зеленая биотехнология», а для искусственного выращивания и дальнейшей переработки водных организмов – «синяя биотехнология». Появился также термин «биоэкономика», означающий раздел экономики, интегрирующий все биотехнологические инновации. Многие развитые страны считают разработку и широкое внедрение биотехнологических инноваций одной из своих стратегических целей.

### ***3.2.3. Производство инсулина***

*– Что может быть дороже здоровья?  
– Лекарства!*

Открытие инсулина и способов его получения имеет поучительную историю, самые значительные вехи которой отмечены семью Нобелевскими премиями. Кратко обозначим основные ее этапы, позволяющие проиллюстрировать, как рождается современный хай-тек, и акцентировать при этом роль фундаментальных химических исследований. Инсулин – гормон, обеспечивающий в организме утилизацию глюкозы клетками. Его недостаток проявляется тяжелым (до открытия инсулина смертельным) заболеванием, получившим название «сахарный диабет». Самое раннее описание болезни встречается в древнеиндийских рукописях и сделано примерно 3000 лет назад. Сахарный диабет встречается среди населения всех стран и у представителей всех рас. Он занимает третье место в мире после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. По различным источникам в мире насчитывается от 120 до 180 млн больных диабетом, что составляет 2–3% от всего населения планеты. По прогнозам ученых, каждые 15 лет ожидается двукратное увеличение числа больных. Попытки понять причины этого заболевания явились первым шагом к открытию молекулы инсулина. Правильным оказалось предположение, что усвоение глюкозы клетками организма

обеспечивается каким-то веществом, вырабатываемым поджелудочной железой. Впервые это вещество было выделено из поджелудочной железы подопытных животных в 1921 году. Оно получило название инсулин<sup>17</sup>. Сразу же было продемонстрировано, что введение инсулина подопытным животным, больным сахарным диабетом, снижает сахар в крови и улучшает клиническую картину. В январе 1922 года отчищенный инсулин был введен первому пациенту. Это знаменательная веха в истории медицины, возникновение нового направления – гормонотерапии.

Серийное производство инсулина из поджелудочных желез свиней и крупного рогатого скота было налажено в 1926 году<sup>18</sup>. Этому в значительной степени способствовало выделение инсулина в кристаллическом виде. Даже по современным технологиям для получения примерно 1 кг субстанции нужно переработать 10 тонн поджелудочных желез (одна железа свиньи весит 70–90 грамм). Поэтому производства инсулина возникали по соседству с крупными мясокомбинатами. Такой животный инсулин, поначалу недостаточно отчищенный, вызывал при систематическом применении тяжелые иммунные, аллергические и другие побочные реакции (бычий инсулин отличается от человеческого тремя аминокислотными остатками, а свиной — одной). И все же его появление на рынке лекарств позволило помочь тысячам больных, ранее обреченных на смерть.

Выделение инсулина в кристаллическом состоянии дало возможность определить его состав и понять, что по своей химической природе он является белком. Последовательность аминокислотных остатков в молекуле инсулина полностью расшифровал Ф. Сенгер. Из двадцати аминокислот, используемых природой, молекула инсулина образована шестнадцатью: аланин, аргинин, аспарагин, валин, гистидин, глицин, глутамин, глутаминовая кислота, изолейцин, лейцин, лизин, пролин, серин, тирозин, фенилаланин, цистеин. Инсулин – один из самых короткоцепочечных белков. Он состоит из 51 аминокислотного остатка, организованных в две неравных по длине цепи, соединенные между собой дисульфидными мостиками, как показано на рис. 3.16. Фредерик Сенгерс – единственный дважды Нобелевский лауреат по химии. Второй Нобелевской премии он был удостоен (совместно с У. Гилбертом и П. Бергом) за определение последовательности оснований в нуклеиновых кислотах. По сути эти исследования легли в основу генной инженерии и, тем самым, современного производства генно-инженерного инсулина.

---

<sup>17</sup> От латинского *insula* – островок, поскольку группы клеток поджелудочной железы, с которыми связывалось его выделение, называются островками Лангерганса.

<sup>18</sup> Таким образом, между выделением вещества и его промышленным производством прошло всего пять лет.

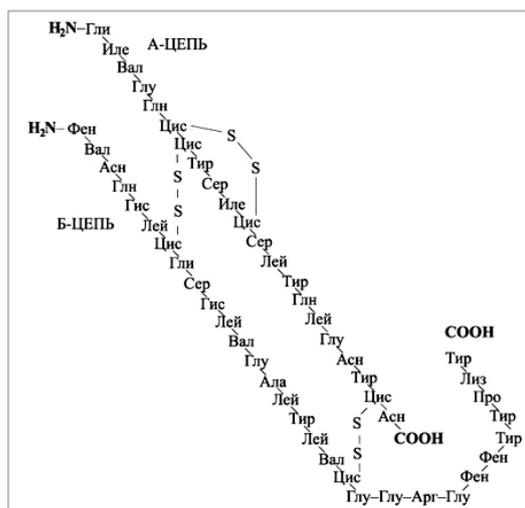


Рис. 3.16. Молекула инсулина

Впервые молекула инсулина была синтезирована путем последовательного присоединения аминокислотных остатков в растворе в 1963 году (Аахен, Германия)<sup>19</sup>. Годом позже она была получена в Питсбурге (США). И в том, и в другом случае синтез занял более года; выход чистого продукта колебался в пределах 0,02–0,07 %. Понятно, что этот впечатляющий фундаментальный результат непосредственной прикладной перспективы не имел. Существенным шагом вперед в этом отношении стал метод твердофазного синтеза, при котором первая аминокислота закрепляется на твердой поверхности. Это дает возможность легко вымывать побочные продукты и ненужные промежуточные вещества из реакционного сосуда после каждой стадии синтеза. Синтезированный полипептид затем отделяется от носителя. Предложивший этот метод Р. Меррифилд сконструировал также аппарат, в котором реакционный сосуд был снабжен автоматическими впускными и выпускными клапанами. Последовательность стадий синтеза и продолжительность каждой из них регулировалась специальным программным механизмом. Другими словами, он автоматизировал пептидный синтез. С помощью такого аппарата инсулин был синтезирован за 20 дней с выходом десятки процентов.

И все же Природа справляется с задачей синтеза инсулина намного эффективнее: быстро, в мягких условиях и без вредных побочных продуктов. Возможность существенно продвинуться в этом направлении

<sup>19</sup> Инсулин был не первым синтезированным полипептидом; немного раньше удалось синтезировать гормоны окситоцин и вазопрессин.

дали методы генной инженерии<sup>20</sup>. Впервые генно-инженерный инсулин, полученный с использованием дрожжевых культур, поступил на рынок лекарственных препаратов в 1982 году (датская фармацевтическая компания «Ново»). В настоящее время он почти полностью вытеснил инсулин животных. На сегодняшний день годовая потребность в инсулине в мире составляет примерно 70 млрд единиц (1 единица = 42 мкг чистой субстанции).

Основа производства препаратов для больных сахарным диабетом – изготовление субстанции методами генной инженерии. В качестве клеточных хозяев используются либо бактерии *E. Coli* либо дрожжевые культуры *Saccharomyces cerevisiae*, которые модифицируют таким образом, что они становятся инсулинопродуцентными. Для этого в вектор из клетки-хозяина с помощью соответствующих рестриктаз и лигаз «вставляют» ген инсулина. Химерная плазида возвращается в клетку, и такая генно-модифицированная клетка размножается. По сравнению с бактериями клетки дрожжей являются более высокоразвитыми, лучше изучены, быстро растут в простой среде, не образуют токсичных веществ. Субстанцию получают в кристаллическом состоянии и подвергают тщательной очистке и контролю.

Существует несколько вариантов генно-инженерного получения субстанции. Один из них предполагает отдельное получение двух полипептидных цепей с последующим связыванием их посредством дисульфидных мостиков. Второй вариант состоит в получении проинсулина (предшественника инсулина), из которого активная форма гормона извлекается с помощью ферментов трипсина и карбоксипептидазы. Этот вариант автоматически обеспечивает правильное замыкание дисульфидных мостиков. Как проинсулин, так и отдельные цепи иногда получают в составе гибридных белков, что повышает выход целевого продукта. В состав гибридного белка входят (помимо целевого продукта) белок-носитель и т. н. аффинный компонент, облегчающий выделение продукта. В этом случае чистый проинсулин выделяется на заключительном этапе с помощью хроматографических методов.

Одна из отличительных особенностей инсулина как продукта производства состоит в том, что его невозможно стерилизовать обычными методами (например, нагреванием). Гормон просто теряет свою активность. Это определяет несколько особенностей такого биотехнологического производства. Стерильность должна поддерживаться на всех этапах. В структуре производства обязательно есть цех воздухоподготовки и цех водоподготовки. Производство обслуживается небольшим числом людей, которые попадают в цех через специальные

---

<sup>20</sup>Отметим, что при синтезе некоторых короткоцепочечных гормонов установка Меррифилда оказывается технически предпочтительнее методов генной инженерии.

шлюзы, в которых переодеваются и проходят дезинфекцию. Это предполагает значительную степень автоматизации производства. Продукция подвергается тщательному контролю.

Процессы биосинтеза целевых продуктов проводятся в аппаратах, называемых биореакторами. Пример современного биореактора показан на рис. 3.17. Оборудование должно быть максимально адаптировано к регламенту определенного биотехнологического процесса. С промышленным использованием биореакторов связаны две большие группы проблем: опасность загрязнения посторонней микрофлорой и опасность потерять управление процессом биосинтеза. Относительно большие экономические риски связаны с первой группой проблем. Биосинтез обычно является дорогостоящим процессом, и если асептика не обеспечена должным образом, это влечет за собой значительные материальные потери. Поэтому современные аппараты периодического действия снабжены мобильными системами автоматической мойки, в которых, в частности, автоматически готовятся моющие растворы заданной концентрации. Стерилизация питательной среды в аппарате автоматически контролируется по двум основным параметрам: по температуре (с точностью  $\pm 1$  °C) и по времени (с точностью  $\pm 1$  минута). Микроорганизмы в ходе своей жизнедеятельности могут продуцировать тепло, которое необходимо эффективно отводить во избежание перегрева.



Рис. 3.17. Пример современного биореактора

Следующий этап – производство готовых лекарственных форм. Помимо субстанции инсулина они содержат различные добавки, выполняющие три основные функции: пролонгирование действия инсулина, создание буферной нейтральной среды, дезинфекция. Для увеличения времени действия препарата в готовую лекарственную форму добавляют либо протамин, либо ионы цинка. Несмотря на свою белковую природу протамин почти не вызывает аллергических реакций. Пролонгирующее действие ионов цинка обусловлено образованием сложного комплекса, включающего почти 800 атомов. Ионы цинка обладают также антимикробной активностью. Но при использовании ионов цинка сложнее регулировать рН препаратов. Первые препараты инсулина были кислыми. Это обеспечивало его предохранение от разрушения примесями панкреатических ферментов, но не соответствовало рН крови. Первый нейтральный препарат был создан только в 1961 году. Если в качестве пролонгатора используется протамин, нейтральность препарата обеспечивается добавлением фосфатного буфера. С ионами цинка фосфатный буфер дает осадок фосфата цинка; в этом случае используют более сложные буферные системы. Поскольку игла шприца вводится во флакон с препаратом многократно, необходимо обеспечить надежную антибактериальную защиту. Эту функцию в препаратах инсулина выполняют фенол, крезол и метилпарабензоат (метилпарабен). Они также позволяют не протирать кожу спиртом перед инъекцией и одновременно служат консервантами. В концентрациях, в которых они присутствуют в препаратах инсулина, дезинфицирующие вещества не оказывают какого-либо отрицательного влияния на организм. Протамин-инсулины чаще содержат крезол или фенол. С ионами цинка они не совместимы, т. к. препятствуют образованию комплекса. Поэтому цинксодержащие препараты включают в свой состав метилпарабен. Современная инсулинотерапия предусматривает одновременное применение инсулина короткого и продленного действия. Подбор различных добавок диктуется, в частности, задачей обеспечить возможность введения двух форм препарата в одном шприце (делая не два прокола кожи, а один). Ведутся работы по созданию систем перорального применения препаратов инсулина. Примером может служить макромолекулярная система, представляющая собой инсулин, иммобилизованный в объеме полимерного гидрогеля, модифицированного ингибиторами протеолитических ферментов. Эффективность такого препарата составляет 70–80 % от эффективности подкожно введенного инсулина.

На сегодняшний день лишь небольшое число промышленно развитых стран обладает технологией производства генно-

модифицированного инсулина<sup>21</sup>. Поэтому сохраняет свое значение т. н. полусинтетический метод, основанный на использовании свиного инсулина с ферментно-химической заменой в 30-м положении В-цепи аланина на треонин (единственное различие свиного и человеческого инсулина). Замену осуществляют путем катализируемого ферментом отщепления аланина и присоединения вместо него защищенного по карбоксильной группе остатка треонина, присутствующего в реакционной смеси в большом избытке. После отщепления защитной о-трет-бутильной группы получают инсулин человека. На рынке также сохраняется свиной инсулин высокой степени очистки.

### 3.3. ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ И ПОНЯТИЯ КАТАЛИЗА

*Если бы я желал выбрать одно единственное понятие, которое наиболее полно передает всю сущность химии, я предложил бы слово катализатор. Ни в какой другой области знаний нельзя найти эквивалент этого термина.*

Р. Зар

Обсуждая выше различные виды катализа (гомогенный, гетерогенный, ферментативный), мы акцентировали особенности каждого из них. Цель данного раздела – подчеркнуть существенную общность различных видов катализа. Рассмотрим стехиометрическую реакцию



Простейший вариант осуществить ее каталитически представляет собой двухстадийный механизм:



где K – катализатор, I – промежуточное соединение. Каждая стадия – это обычная химическая реакция. На рис. 3.18 представлен граф, соответствующий этому механизму. Он наглядно иллюстрирует, что совокупность стадий (3.23) имеет циклический характер. Это справедливо и в более сложных случаях. Каталитический процесс – это совокупность

<sup>21</sup> Среди основных экспортеров инсулина следует назвать фирмы Novo Nordisk (Дания), Eli Lilly (Швейцария) и Sanofi–Aventis (Франция, Германия). С 2005 года фирма Eli Lilly производит препарат на Украине (предприятие Индар) по украинско-американской программе из материалов самой компании.

обычных (стехиометрических по реагентам) химических реакций, имеющая циклический характер. Это, в частности, означает, что влияние на каталитическую реакцию различных факторов (температура, давление, свойства растворителя, геометрия поверхности и т. д.) не отличается от их влияния на любую другую химическую реакцию.

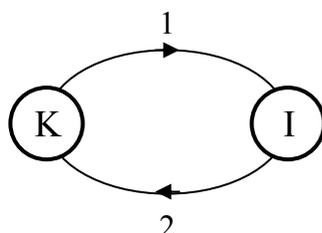


Рис. 3.18. Граф, соответствующий механизму (3.23)

### 3.3.1. Вакер-процесс

На сегодняшний день Вакер-процесс – это один из лучших промышленных методов получения ацетальдегида. История его разработки прекрасно иллюстрирует высказанные выше общие соображения и их важную роль в химической технологии.

В 1894 году Ф. Филлипс заметил, что этилен восстанавливает влажный  $\text{PdCl}_2$  до металлического палладия; в продуктах реакции качественно обнаруживается ацетальдегид. Дальнейшие исследования показали возможность стехиометрического синтеза ацетальдегида из этилена и палладия(II):



Основной недостаток реакции с промышленной точки зрения – стоимость хлорида палладия. Желательно твердый палладий снова окислить до хлорида (по возможности в том же реакторе). Это можно сделать, например, воспользовавшись следующей реакцией:



В сумме уравнения (3.24) и (3.25) дают реакцию



Получили процесс окисления этилена хлоридом меди(II), катализируемый хлоридом палладия. Другими словами, хлорид палладия из разряда реагентов перешел в разряд катализаторов. По хлориду меди это процесс стехиометрический. Но, следуя той же самой логике, можно и его сделать катализатором. В слабых растворах  $\text{CuCl}$  легко окисляется кислородом:



Складывая реакции (3.24), (3.25) и (3.27), получаем изящную каталитическую реакцию



Она включает в себя совокупность обычных химических реакций. Но при этом  $\text{PdCl}_2$  и  $\text{CuCl}_2$  регенерируется в промежуточных стадиях и не входят в стехиометрию итоговой реакции. Хлорид палладия в этой реакции ускоряет процесс присоединения OH-группы из молекулы воды к этилену. В образующемся металлоорганическом соединении  $\text{ClPdCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  атом палладия окисляет связанную с ним органическую группу  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  до ацетальдегида.

### 3.3.2. Основные понятия катализа

Катализ – это изменение скорости реакции при воздействии веществ-катализаторов, которые участвуют в реакции, но не входят в состав продуктов. Термин «катализ» в переводе с греческого означает «разрушение». Он введен Берцелиусом в 1835 году применительно к ферментативному катализу.

Катализатор – это химическое соединение или простое вещество, которое ускоряет одну из термодинамически возможных реакций и не участвует в стехиометрическом уравнении этой реакции. Ускорение реакции происходит в результате образования промежуточных соединений и появления нового, более выгодного пути на поверхности потенциальной энергии (нового механизма). Понижение энергии активации определяет три ключевые возможности: (i) реализовать на практике процессы, которые без катализатора не идут из-за высокой энергии активации; (ii) направлять процесс в требуемое русло; (iii) регулировать структуру и свойства продуктов (например, стереоспецифические катализаторы в производстве каучуков и пластических масс). В силу сказанного применение катализаторов имеет особое значение в обратимых

экзотермических процессах, в которых повышение температуры с целью ускорения реакции резко снижает равновесную степень превращения. Одним из примеров является синтез аммиака, о котором говорилось выше.

Из нескольких возможных реакций катализатор ускоряет не обязательно наиболее термодинамически выгодную. Катализатор не смещает положения равновесия химической реакции. Все каталитические реакции – самопроизвольные процессы. Вблизи от равновесия катализатор ускоряет прямую и обратную реакции в равной степени.

Катализатор не находится в стехиометрическом соотношении с реагентами и/или продуктами и регенерируется после каждого цикла превращения реагентов в продукты. Катализ – это не любое ускорение реакции, а только такое, когда небольшое количество катализатора ускоряет превращение большого количества реагентов. Например, 1 массовая часть платины вызывает превращение  $10^4$  массовых частей  $\text{SO}_2$  в  $\text{SO}_3$  или  $10^6$  массовых частей  $\text{NH}_3$  в  $\text{NO}$ . (Иногда растворитель ускоряет реакцию, но это к катализу не относится, т. к. растворителя больше, чем растворенного вещества.)

Вообще говоря, катализ – это не обязательно ускорение реакции. Различают положительный и отрицательный катализ. Вещества, замедляющие реакции, называют ингибиторами. В тех случаях, когда реакцию ускоряют промежуточные вещества или продукты, образующиеся в ходе реакции, говорят об автокатализе.

Катализатор влияет только на скорость процессов, протекающих в кинетической области; процессы в диффузионной области катализатор не ускоряет.

Иногда малые добавки вещества (проценты или доли процентов) увеличивают активность, селективность или устойчивость катализатора. Такое вещество называется промотором. Каталитический яд – вещество, которое обратимо или необратимо снижает активность катализатора.

### ***3.3.3. Основные виды катализа и катализаторов***

Выделяют семь основных видов катализа.

Гомогенный катализ: катализатор и реагирующие вещества находятся в одной фазе в молекулярно-дисперсном состоянии. Пример промышленного применения – получение спиртов гидратацией олефинов в присутствии кислот.

Гетерогенный катализ: катализатор образует самостоятельную фазу, отделенную границей раздела от фазы, в которой находятся реагирующие вещества. Этот вид катализа подробно обсуждался выше. Еще один пример промышленного применения – превращение метанола в

формальдегид в присутствии серебряного или железомолибденового катализатора.

Гетерогенно-гомогенный катализ: реакция начинается на поверхности гетерогенного катализатора, а затем продолжается в объеме жидкой или газообразной фазы. Например, при окислении углеводородов радикалы  $\text{HO}_2 \cdot$  и  $\text{RO}_2 \cdot$  образуются на поверхности катализатора, а затем цепные реакции протекают в объеме.

Микрогетерогенный катализ: катализ коллоидными частицами в жидкой фазе. Является промежуточным между гетерогенным и гомогенным катализом.

Межфазный катализ: катализ на границе двух несмешивающихся жидкостей; роль катализатора состоит в переносе реагентов между фазами. В промышленных масштабах используется, например, при алкилировании кетонов.

Мицеллярный катализ: ускорение реакций в присутствии мицелл ПАВ. Исследуется, в частности, как модель ферментативного катализа. В этом отношении особенно интересны функциональные мицеллы, образованные молекулами ПАВ с ковалентно связанными каталитически активными группами. Кинетика реакций с участием мицеллярных катализаторов нередко подчиняется уравнению Михоэлиса–Ментень. В промышленных масштабах используется, в частности, при проведении эмульсионной полимеризации. Достоинства эмульсионной полимеризации: легкость отвода теплоты, простота технологического оформления, возможность получения высокомолекулярных полимеров и высококонцентрированных латексов.

Ферментативный катализ: катализ природными и синтетическими ферментами; играет исключительную роль в живых организмах. Этот вид катализа подробно рассмотрен выше. Отметим исследования в области комплексного использования эффектов межфазного, мицеллярного и металлокомплексного катализа в различных органических реакциях, в частности в реакции эмульсионного окисления углеводородов.

С учетом строения катализаторов и механизма катализа выделяют пять основных типов катализаторов.

Кислоты и основания. В этот класс попадают как гомогенные, так и гетерогенные катализаторы. В гетерогенном варианте кислотный катализ реализуется, например, на поверхности оксида алюминия и алюмосиликатов. Сила протонных центров некоторых алюмосиликатов приближается к силе концентрированной серной кислоты. Особый интерес представляют цеолиты (тип кристаллических алюмосиликатов). Они широко применяются в промышленном катализе, в частности при крекинге нефти.

Комплексы металлов. Эти катализаторы состава  $ML_n$  и  $M_mL_n$  также используются как в гомогенном, так и в гетерогенном варианте.

Металлические катализаторы. В этот класс попадают только гетерогенные катализаторы. Металлы и сплавы могут использоваться в виде монолитов либо на инертных носителях (например,  $Pt/Al_2O_3$ ). Иногда используются пористые структуры (никель Ренея).

Твердые соединения металлов. Это гетерогенные катализаторы состава  $M_m\mathcal{E}_n$ , где элемент  $\mathcal{E} = O, S, Se, Te, As, P, C, N, Si, B, H$ .

Ферменты. На сегодняшний день основным создателем ферментов является природа. Однако, как отмечалось выше, есть первые успехи в создании синтетических ферментов.

### ***3.3.4. Катализаторы двойного действия***

Одним из современных направлений в области промышленного катализа является разработка полифункциональных катализаторов. Примером является мелкодисперсная платина, нанесенная на кислый глинозем. Мелкодисперсная платина хорошо активирует молекулярный водород; кислый глинозем катализирует реакции изомеризации углеводородов. В качестве примера рассмотрим поведение молекулы метилциклопентана на таком катализаторе. Вначале на платиновой составляющей происходит ее дегидрирование и образуется олефин с тем же углеродным остовом. Он диффундирует на кислотную составляющую, где изомеризуется в циклогексен. Попав на платиновую составляющую, циклогексен дегидрируется в бензол. Действие таких катализаторов основано на геометрической близости активных центров различной природы. Они могут дать значительный выигрыш по сравнению с такой организацией процесса, когда реакционная смесь последовательно проходит через два монофункциональных катализатора. В промышленности описанная реакция является одной из составляющих переработки нефти, существенно повышающей октановое число получаемых бензинов. Пространственная организация многофункциональных катализаторов – одно из перспективных современных направлений каталитической химии.

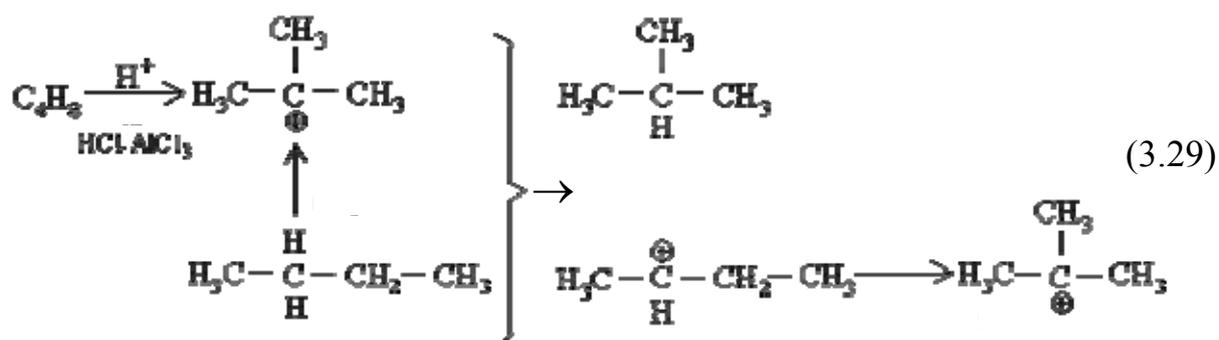
### ***3.3.5. Получение бензина из метанола***

Этот процесс является одним из многочисленных примеров промышленного использования кислотного катализа. В качестве катализатора выступают цеолиты, которые называют также молекулярными ситами. Цеолиты – это особый класс гетерогенных

катализаторов с упорядоченной системой пор. Бывают сложные цеолиты, в структуре которых имеются две пересекающиеся системы пор разного диаметра. Примером служит цеолит ZSM-5. Он с высокой селективностью катализирует превращение метанола в углеводороды бензиновой фракции, содержащей значительный процент ароматических углеводородов (и, значит, имеющей высокое октановое число). Источником метанола в промышленных масштабах служит метан. Такая технология широко используется, например, в Новой Зеландии.

Цеолиты широко применяются при каталитическом крекинге нефти и проведении других реакций с участием углеводородов. В общем случае такие катализаторы могут иметь на поверхности кислотные центры брэнстедовского и льюисовского типа. Их активность обусловлена способностью реагировать с углеводородами с образованием в качестве промежуточного продукта карбений-иона. Такие ионы содержат положительно заряженный углеродный атом, связанный с тремя алкильными группами и/или атомами водорода.

Одной из возможных простейших иллюстраций является реакция изомеризации *n*-бутана в изобутан. Вначале олефин  $C_4H_8$  присоединяет положительно заряженный ион водорода кислотного катализатора с образованием третичного карбений-иона. Затем отрицательно заряженный гидрид-ион  $H^-$  отщепляется от *n*-бутана с образованием изобутана и вторичного бутилкарбений-иона. Он в результате перегруппировки превращается в третичный карбений-ион и т. д.:



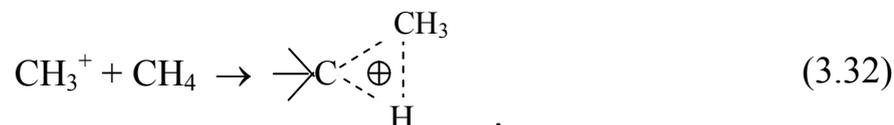
Практически любое вещество может выступать в роли основания. Весь вопрос в силе кислоты. Так, сильная кислота (суперкислота)  $H^+[SbF_6^-]$  способна протонировать даже метан с образованием иона карбония (метония)  $CH_5^+A^-$ . Его электронная структура аналогична трехцентровым двухэлектронным связям в диборанах; два электрона C–H связей обслуживают три центра:



Далее из иона карбония можно получить ион карбения



Он, в свою очередь, реагирует с другой молекулой метана по тому же механизму с удлинением углеродной цепи:



Таким путем из метана в мягких условиях получают парафины C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> и т. д.

### 3.3.6. Процесс Монсанто

В качестве примера промышленного применения металлокомплексного катализа рассмотрим процесс Монсанто – один из лучших способов промышленного получения уксусной кислоты. Суммарная реакция карбонилирования метанола имеет вид



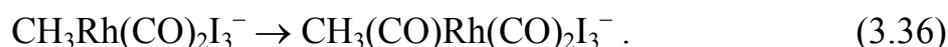
В процессе принимают участие два катализатора, кислотный (HI) и металлокомплексный (Rh(CO)<sub>2</sub>I<sub>2</sub><sup>-</sup>). На первой стадии метанол реагирует с йодистым водородом:



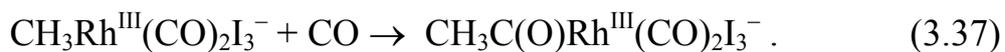
Затем йодистый метил присоединяется к комплексному аниону Rh(CO)<sub>2</sub>I<sub>2</sub><sup>-</sup> с образованием комплекса Rh(III), включающего связь CH<sub>3</sub>-Rh:



На следующем шаге происходит внутрисферная реакция внедрения одной из молекул CO по связи CH<sub>3</sub>-Rh:



И лишь после этого освободившееся в координационной сфере место занимает молекула CO реагента из газовой фазы:



Затем происходит внутрисферная реакция объединения ацетильной группы с атомом йода с возвращением исходной формы металлокомплексного катализатора:



Последний шаг – гидролиз йодангирида уксусной кислоты с образованием целевого продукта и высвобождением кислотного катализатора:



Выше уже отмечалось, что ускорение реакции – не единственная роль катализатора. Одна из важных функций металлокомплексных катализаторов – получение полимеров с регулярной структурой (стереоспецифическая полимеризация). Она осуществляется на поверхности гетерогенных катализаторов, содержащих переходные металлы групп IVA–VIII (Ti, V, Cr, Zr т. д.) в неполностью окисленном состоянии, и углерод или водород, связанный с металлом I–III групп (катализаторы Циглера–Натта). Классическим примером такого катализатора является осадок, образующийся при взаимодействии  $\text{TiCl}_4$  и  $\text{Al}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$  в гептане, в котором титан имеет степень окисления три. Эта система катализирует полимеризацию пропилена при обычных температуре и давлении.

Объединив в значительной степени органическую и неорганическую химию, химия комплексных соединений немало способствовала сближению взглядов на различные виды катализа. Согласно современным представлениям, катализатор образует комплекс с реагирующими молекулами, стабилизируемый химическими связями. После перегруппировки этот комплекс распадается с высвобождением продуктов и катализатора. Если катализатор содержит атомы металла, то промежуточные вещества суть координационные соединения (независимо от того, находится ли атом металла в растворе, на поверхности гетерогенного катализатора или в активном центре фермента). Разумеется, такой общий взгляд не отменяет специфику каждого из видов катализа и не дает никаких оснований для разработки общих теорий катализа.

### ***3.3.7. Катализ и охрана окружающей среды***

Систематическое использование катализа для решения проблем охраны окружающей среды – относительно новое и очень важное для улучшения качества жизни направление современной химической технологии. Условно его можно подразделить на два: очистка промышленных и бытовых выбросов. Примером первого может служить уменьшение содержания оксидов азота, образующихся при сжигании природных топлив на теплоэлектростанциях. Для этого в них добавляют небольшое количество аммиака и пропускают через титанованадиевый катализатор. Проблемы промышленной очистки во многих случаях решаются в комплексе с другими технологическими проблемами конкретного производства. Одна из самых масштабных бытовых проблем – очистка выхлопных газов автомобилей. В начале 1950-х годов было установлено, что углеводороды и оксиды азота, входящие в состав выхлопных газов, реагируют на свету с образованием оксидантов (в частности, озона), которые оказывают различные негативные воздействия на организм человека. В 1970 году была сформулирована Декларация о чистом воздухе, в соответствии с которой все новые автомобили, начиная с моделей 1975 года, должны снабжаться каталитическими очистителями выхлопных газов. Эта декларация (уточнявшаяся затем в 1977 и 1990 годах) устанавливает, в частности, нормы для состава выхлопных газов. В современных очистителях в качестве катализаторов используют платину, палладий или родий, нанесенные на оксид металла (например,  $Al_2O_3$ ). Интересно отметить, что изучение механизмов окисления CO на металлах платиновой группы с прикладной целью очистки выхлопных газов в самой значительной степени способствовало решению академической задачи понимания природы колебательных режимов в гетерогенном катализе, о которых речь шла выше. Это одна из областей тесного сближения фундаментальной и прикладной химии.

### ***3.3.8. Технологические характеристики промышленных катализаторов***

Гетерогенный катализ доминирует в химических промышленных производствах, в частности, в силу своей большей технологичности. В этом разделе приведены основные технологические характеристики гетерогенных катализаторов.

Активность. Этот термин объединяет несколько характеристик. В тех случаях, когда сопоставляются каталитическая и некаталитическая реакции, в качестве единицы активности катализатора в системе СИ принят катал (обозначение: кат, kat). Активность, равная одному каталу означает, что введение катализатора увеличивает скорость химической

реакции на один моль в секунду. Активность можно также характеризовать отношением констант скоростей каталитической и некаталитической реакций:

$$A = \frac{k_k}{k} = \frac{a_1 e^{-E_k/RT}}{a_2 e^{-E/RT}} \quad (3.40)$$

Поскольку предэкспоненты  $a_i$  обычно близки, справедливо приближение  $A \approx e^{\Delta E/RT}$ , где  $\Delta E$  – выигрыш в энергии активации за счет использования катализатора. Например, активность ванадиевого катализатора в реакции  $2\text{SO}_2 + \text{O}_2 = 2\text{SO}_3$  равна  $\sim 3 \cdot 10^{11}$ , т. е. скорость реакции возрастает в сотни миллиардов раз. В большинстве случаев катализатор также снижает порядок реакции. Так, для указанной реакции без катализатора он равен 3, а с ванадиевым катализатором – 1.8.

Если нужно сравнить активность двух катализаторов, используют иную величину – частоту оборотов катализатора. Она равна отношению начальной (или стационарной) скорости реакции к начальной концентрации активных в каталитическом процессе центров  $C_0$ .

$$A = r/C_0 \quad (3.41)$$

Определенная таким образом величина активности меняется в случае химических катализаторов в диапазоне от  $10^{-3}$  до  $10^4 \text{ с}^{-1}$ . В ферментативных процессах она достигает  $10^6 \text{ с}^{-1}$ . Обратная величина характеризует время одного каталитического цикла. В гетерогенном катализе активность, как правило, пропорциональна удельной поверхности. Поэтому преимущество имеют пористые или нанесенные катализаторы.

Температура зажигания – минимальная температура, при которой процесс начинает протекать с достаточной для технологических целей скоростью. Температура зажигания тем ниже, чем выше активность катализатора:  $T_z \sim \frac{1}{A}$ . Чем ниже температура зажигания, тем больше рабочий диапазон катализатора.

Селективность – способность катализатора избирательно ускорять одну из реакций, если в системе термодинамически возможно протекание нескольких реакций. Простым примером являются реакции в смеси CO и  $\text{H}_2$ . На медьсодержащем катализаторе молекулы водорода хемосорбируются диссоциативно, а молекулы CO – недиссоциативно. В результате перегруппировки образуется переходный комплекс Н–кат– $\text{CH}_2\text{OH}$ . В итоге с очень высоким входом образуется метанол. В присутствии никелевого катализатора как CO, так и  $\text{H}_2$  хемосорбируются

на поверхности диссоциативно, и образуется комплекс кат–СН<sub>3</sub>. Конечными продуктами реакции в этом случае будут СН<sub>4</sub> и Н<sub>2</sub>О. Чем больше реакций может протекать в системе, тем острее стоит вопрос поиска высокоселективного катализатора.

Селективность катализатора характеризуют отношением скорости  $v_i$  реакции, ведущей к накоплению целевого продукта, к сумме скоростей превращения исходных веществ во всех возможных реакциях:

$$\sigma = v_i / \sum v_j . \quad (3.42)$$

Другой величиной, используемой для характеристики селективности, служит отношение количества целевого продукта к суммарному количеству продуктов (обычно выражается в процентах).

Пористость катализатора (контактной массы) характеризует его удельную поверхность и, тем самым, поверхность контакта. Пористость выражается отношением свободного объема пор к общему объему катализатора и характеризуется удельной поверхностью, т. е. поверхностью, отнесенной к единице массы или объема катализатора. Современные катализаторы имеют весьма развитую поверхность, достигающую 10–100 м<sup>2</sup>/г. Интересным примером металлического катализатора с большой удельной поверхностью является никель Ренея. Его получают следующим образом. Металлический никель сплавляют с алюминием или кремнием, и затем сплав обрабатывают щелочью. В результате получают никелевый катализатор с высокой удельной поверхностью, иногда пирофорный.

Одним из современных методов получения тонкодисперсных катализаторов с высокой удельной поверхностью является распылительная сушка. Раствор или суспензию катализатора впрыскивают через форсунки малого диаметра в верхнюю часть камеры, в которой поддерживается температура, необходимая для испарения жидкости из падающих капель. В результате в нижней части камеры собираются однородные частицы почти сферической формы с радиусом ~100 мкм. Таким образом получают, например, алюмосиликатные катализаторы.

Увеличение удельной поверхности катализатора имеет верхний предел. При очень развитой поверхности (очень высокой пористости) реакция может перейти в диффузионную область.

Механическая прочность. Требования к механической прочности катализатора различны в случае контактных аппаратов с неподвижным и подвижным слоем. В первом случае не должен разрушаться монолитный катализатор, во втором должна быть обеспечена устойчивость к истиранию.

Каталитическая активность и понижение механической прочности твердого тела представляют собой сопряженные стороны одного и того же

явления – взаимодействия твердого тела с реакционной средой, в результате которого изменяются химические связи в структуре катализатора. В частности, рентгенографические исследования свидетельствуют о том, что в ходе каталитической реакции возрастают внутренние напряжения в структуре катализатора. Изменения структуры твердого тела, благоприятные с точки зрения каталитической активности, обычно неблагоприятны с точки зрения прочности, и наоборот. Немаловажную роль играет, в частности, адсорбционное понижение прочности. Поэтому поиск модификаторов, одновременно увеличивающих и активность и прочность катализатора, является нетривиальной задачей. Это одна из актуальных задач современной химии твердого тела.

Устойчивость к контактным ядам. Отравление катализатора может быть обратимым или необратимым. Контактные яды могут не только поступать с реагентами, но и образовываться в качестве побочных продуктов в ходе самого процесса. Активность катализатора снижают также пыль, кокс, полимерные пленки, образующиеся на его поверхности в ходе реакции. Регенерация катализаторов также специфична, как и отравление.

Термостойкость. Требования к термостойкости определяются необходимостью избежать деактивации катализатора, обусловленной его рекристаллизацией. Для предотвращения рекристаллизации катализаторы наносят на термостойкие носители, в некоторых случаях – на носители с высокой теплопроводностью. Например, катализаторы глубокого окисления углеводородов наносят на нихромовую проволоку.

Гидродинамические характеристики важны при использовании контактных аппаратов с подвижным слоем. Гидравлическое сопротивление слоя катализатора уменьшается с ростом размера гранул и доли свободного объема между ними. Однако при очень больших размерах процесс может перейти в диффузионную область. Для обеспечения хороших гидродинамических характеристик катализаторы изготавливают в форме специальных таблеток или колец.

Время жизни. Катализатор не участвует в стехиометрии основной реакции. Соответственно, теоретически он и не расходуется. Однако неизменность химического состава и структуры катализатора в ходе каталитического процесса – требование идеальное. Обычно из промышленного реактора выгружают совсем не то, что в него загрузили вначале. Неизменность имеет смысл рассматривать только по отношению к той из элементарных стадий сложной каталитической реакции, в которой непосредственно участвует катализатор. В реальности он может отравляться, истираться, закоксовываться, уноситься из зоны реакции и т. д. Время жизни промышленных катализаторов колеблется от нескольких часов до 2–3 лет.

Стоимость. Если катализатор используется для производства уникального дорогостоящего продукта, его стоимость может и не иметь особого значения. При многотоннажном производстве стоимость катализатора должна лежать в разумных пределах. Обычно это несколько процентов от стоимости продукта. При крекинге нефти стоимость катализатора составляет менее 1%; при производстве аммиака с использованием железного катализатора – 1–2%; при производстве акрилонитрила – 5%; при производстве формальдегида из метанола с использованием серебряного катализатора – до 8%. Самые дорогие катализаторы – платиновые.

### ***3.3.9. Контактные аппараты***

Химические реакторы для проведения гетерогенно-каталитических процессов называются контактными аппаратами. Они подразделяются на контактные аппараты с неподвижным слоем, с движущимся слоем и с псевдооживленным слоем. Контактная масса, загружаемая в аппарат, может представлять собой катализатор в чистом виде либо катализатор на носителе. Носитель – это материал, на который наносят катализатор с целью увеличения его поверхности, придания массе пористой структуры, повышения механической прочности и снижения себестоимости контактной массы. В числе широко используемых носителей следует назвать пемзу, асбест, силикагель, кизельгур, пористую керамику. Контактные массы изготавливаются различными методами: осаждением гидроксидов и карбонатов из растворов солей с последующим формованием и прокаливанием; разложением нитратов, карбонатов, оксалатов; совместным прессованием смеси компонентов с вяжущим веществом; сплавлением компонентов; пропиткой пористого носителя растворами катализатора и активатора и т. д. Контактные массы формируют в виде гранул, таблеток или элементов специальной конфигурации. Металлические катализаторы применяют в виде тонких сеток.

Контактные аппараты с неподвижным слоем. В таких аппаратах контактная масса размещается на полках или в трубах (рис. 3.19). При значительном тепловом эффекте в аппарате должно быть несколько полок. В промежутке между проходами полок реакционную смесь нагревают или охлаждают. К недостаткам таких аппаратов следует отнести низкую производительность катализатора вследствие малой доступности внутренней поверхности зерен, невозможность применять мелкозернистый катализатор ввиду его слеживаемости, трудности поддержания оптимального теплового режима, необходимость остановки аппарата для замены катализатора.

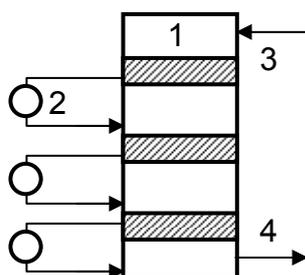


Рис. 3.19. Контактный аппарат с неподвижным слоем: 1 – реактор, 2 – терморегулятор, 3 – газообразные реагенты, 4 – газообразные продукты

Контактные аппараты с движущимся слоем. В такие аппараты мелкодисперсный катализатор поступает сверху, а реакционная газовая смесь снизу (рис. 3.20), что обеспечивает наиболее полное использование поверхности катализатора за счет противотока. Непрерывное функционирование аппарата обеспечивает лифт, транспортирующий катализатор из нижней части реактора в верхнюю. При этом часть катализатора может быть отобрана на регенерацию или заменена свежим катализатором. Основной недостаток таких аппаратов связан с тем, что мелкие частицы катализатора уносятся продуктами реакции.

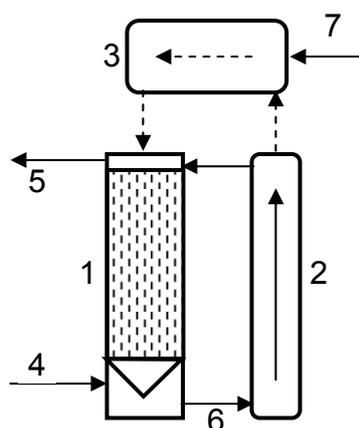


Рис. 3.20. Контактный аппарат с движущимся слоем: 1 – реактор, 2 – подъемник, 3 – регенератор, 4 – газообразные реагенты, 5 – газообразные продукты, 6 – пневмотранспорт, 7 – регенерирующий газ

Контактные аппараты с кипящим слоем. В таких аппаратах мелкодисперсный катализатор располагается в нижней части реактора и поддерживается во взвешенном состоянии потоком реакционной газовой смеси, давление которой соответствует гидродинамическим характеристикам слоя катализатора (рис. 3.21). Реагенты нередко можно подавать с температурой ниже температуры зажигания катализатора. Этот тип реакторов в основном используется в случаях, когда катализатор быстро теряет активность и требует частой регенерации. Его основной недостаток – истирание зерен катализатора и загрязнение продуктов образующейся пылью.

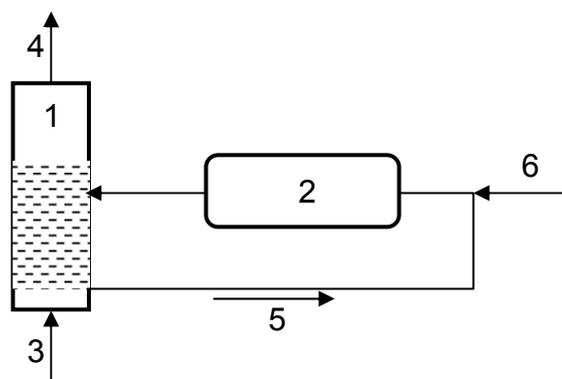


Рис. 3.21. Контактный аппарат с кипящим слоем: 1 – реактор, 2 – регенератор, 3 – газообразные реагенты, 4 – газообразные продукты, 5 – пневмотранспорт, 6 – регенерирующий газ

Работа контактного аппарата характеризуется тремя основными показателями. Объемная скорость определяется как объем реакционной смеси, проходящей через единицу объема катализатора в единицу времени. Время контакта – это время соприкосновения реагентов с катализатором. Эту характеристику оценивают как величину, обратную объемной скорости. Удельная производительность вычисляется как масса продукта, получаемая с использованием единицы объема катализатора в единицу времени.

В общем случае процессы, протекающие в контактных аппаратах, включают в себя следующие стадии:

- диффузия реагентов из потока к поверхности зерен катализатора (стадия внешней диффузии);
- диффузия молекул реагента внутрь пор катализатора (стадия внутренней диффузии);
- стадия адсорбции:
  - физическая адсорбция;

- химическая адсорбция;
- химическая реакция на поверхности катализатора: перегруппировка активированного комплекса или взаимодействие двух адсорбированных частиц;
- десорбция продуктов;
- диффузия из пор катализатора к наружной поверхности (обратная внутренняя диффузия);
- диффузия продуктов от поверхности в поток (обратная внешняя диффузия).

Таким образом, общая кинетика процесса существенным образом определяется процессами массо- и теплопереноса. Это определяет важную роль макрокинетики в химической технологии.

*Литература, рекомендуемая для углубленного изучения раздела:* [18, 40, 53, 84, 137, 165, 170].

*Контрольные вопросы – стр. 246–247.*