

Fra det øjeblik vi bliver undfanget i livmoderen til vi lukker øjnene for sidste gang, er livet baseret på *katalyse*. Livets undfangelse sker gennem en række komplicerede kemiske reaktioner og for at disse reaktioner kan forløbe korrekt er tilstedeværelsen af biologiske katalysatorer – også kaldet enzymer – helt essentiel. (FIGUR 1) Gennem hele livet sikrer disse enzymer, at de mange molekyler i kroppen vekselvirker korrekt og danner de mange komplekse kemiske forbindelser, der er nødvendige for livets udvikling og opretholdelse. Når livet rinder ud skyldes det blandt andet, at enzymerne mister deres egenskaber til at skabe de kemiske forbindelser, der opretholder livet.

KATALYSATORER

En katalysator øger hastigheden af en kemisk reaktion uden selv at blive forbrugt. Således sikrer tilstedeværelsen af en katalysator, at mange kemiske reaktioner, der normalt ikke kan forløbe eller kræver specielle forhold som høje temperaturer og tryk, kan gennemføres hurtigt og sikkert.

Der findes flere forskellige typer af katalysatorer udover enzymer; de klassiske katalysatorer er primært metaloverflader og metalkomplekser, men inden for det seneste årti er der skudt en ny klasse af *organiske katalysatorer* frem, som har ledt til et helt nyt forskningsfelt – *organokatalyse*. Katalyse er af afgørende betydning for det moderne samfund. Det anslås at mere end 90 % af alle industrielle kemiske processer er baseret på katalyse, og det vurderes at katalyse skaber værdier for ca. 20.000.000.000.000 (20 billioner) kr. pr. år. Omtrent 30 % af USA's bruttonationalprodukt (BNP) bliver genereret gennem katalyse.

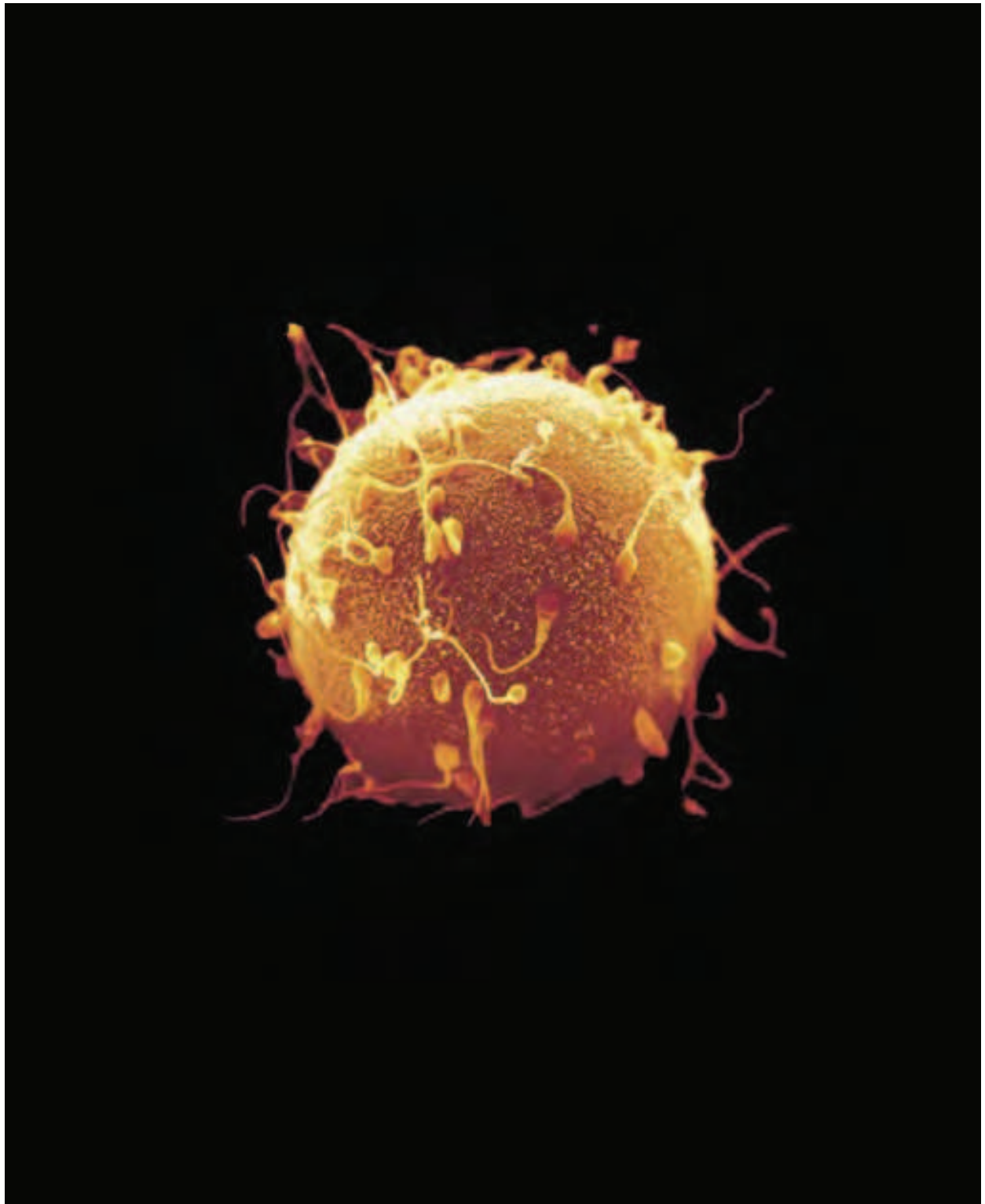
Inden for organisk kemi er katalyse et redskab til på en effektiv og let måde at fremstille komplekse molekyler. Katalysatorernes egenskaber til at fremme kemiske reaktioner har både økonomiske og miljømæssige fordele. Anvendelsen af katalysatorer leder til kemiske processer, der er mere miljøvenlige, har et reduceret energiforbrug og giver langt færre affaldsprodukter end det er tilfældet med ikke-katalyserede processer. Sammenlignet med den traditionelle fremstilling af komplekse molekyler giver anvendelsen af katalysatorer også en række andre fordele – ikke mindst muligheden for at styre forløbet af de kemiske reaktioner i både to og tre dimensioner.

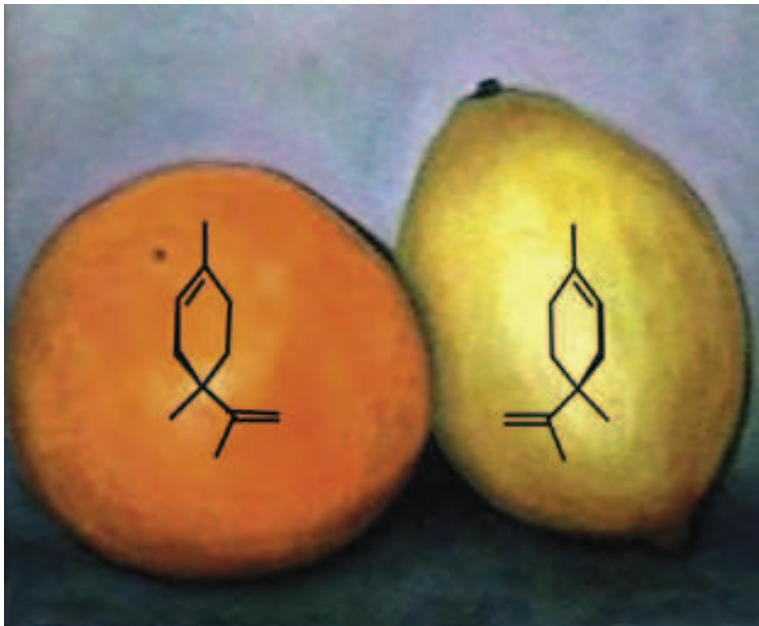


ORGANOKATALYSE

AF PROFESSOR, DR.SCIENT.
KARL ANKER JØRGENSEN
CENTER FOR KATALYSE,
KEMISK INSTITUT, AARHUS UNIVERSITET

FIGUR 1.
Livets undfangelse på et cellulært plan.





FIGUR 2.
Appelsin og citron med de kirale molekyler – spejlbilleder af hinanden – som spiller en central rolle i disse frugters karakteristiske duft og smag.

KIRALE MOLEKYLER

Molekyler er tredimensionelle, og deres rumlige struktur har ofte afgørende betydning for molekylernes biokemiske og medicinske egenskaber. Afhængigt af, hvordan molekylerne er sammensat af atomer, kan de være enten identiske med eller forskellige fra deres eget spejlbillede. De molekyler, der er forskellige fra deres spejlbilleder kaldes *kirale molekyler* (fra det græske ord *cheir* = hånd). Vores hænder er netop spejlbilleder af hinanden, men stadig forskellige – kun den højre hånd passer i den højre handske og omvendt. For langt de fleste af os sidder hjertet i venstre side og leveren i højre side af kroppen. Med andre ord, vi mennesker forekommer kun i én spejlbilledform – vi er kirale. I virkeligheden er alt levende opbygget kiralt. Molekyler, der er spejlbilleder af hinanden, er opbygget af præcis de samme dele, og har en række kemiske og fysiske egenskaber tilfælles, men da vi mennesker er kirale, har de to spejlbilledformer forskellige effekter på os. Et eksempel er de to molekyler afbilledet i FIGUR 2. De er spejlbilleder af hinanden og opfattes derfor forskelligt af os, når vi dufter til dem. Molekylet til venstre giver appelsinen dens karakteristiske duft og smag, molekylet til højre giver duft og smag til citronen.

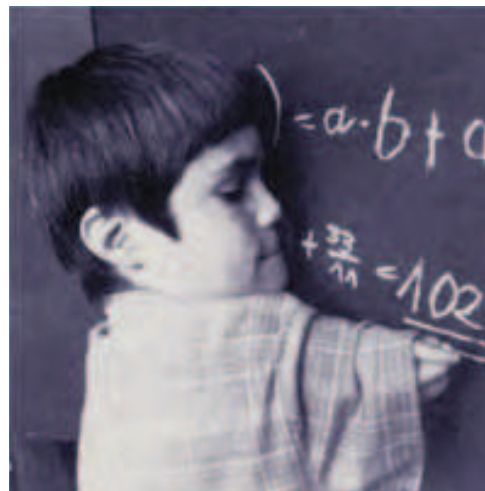
Alt levende indeholder kirale molekyler, men oftest er det kun den ene af to spejlbilledformer, der forekommer i naturen. I levende organismer er det derfor oftest kun den ene spejlbilledform, der kan anvendes i organismens kemiske reaktioner. Den anden spejlbilledform er som regel uønsket, da den kan have helt andre, og i visse tilfælde katastrofale følger for organismen. I den klassiske kemiske produktion bliver begge spejlbilledformer dannet ved samme kemiske proces, og dette resulterer i produkter med både ønskede og uønskede virkninger.

Op gennem 1950'erne kom lægemidlet Thalidomid på markedet, og det blev med succes anvendt til gravide kvinder mod morgenkvalme. Ulykkeligvis blev midlet, som er opbygget af kirale molekyler, fremstillet og solgt som en blanding af to spejlbilledformer, og mens den ene form fjernede morgenkvalmen, medførte den anden form svære misdannelser hos fostrene i form af manglende arme og ben. Før lægemidlet blev trukket tilbage i 1961 var der på verdensplan født omkring 8.000 Thalidomide børn. Et af dem ses i FIGUR 3.

Asymmetrisk katalyse er et meget vigtigt redskab til at styre det tredimensionelle forløb af en kemisk reaktion. Derved kan det kontrolleres, at der kun dannes én af de to (eller flere) spejlbilledformer af et kiralt molekyle. Traditionelt har asymmetrisk katalyse været baseret på brug af metalkatalysatorer. Princippet i asymmetrisk metalkatalyse er, at anvende en kiral katalysator der indeholder metal f.eks. titan. I FIGUR 4 er en reaktion med en sådan kiral metalkatalysator vist. Metalkatalysatoren kan binde sig til et molekyle **A** og afskærme dets ene side, så molekyle **B** kun kan reagere med **A** fra den anden side. Resultatet er, at kun spejlbillede **R** (th) dannes, mens spejlbillede **S** (tv) ikke dannes.

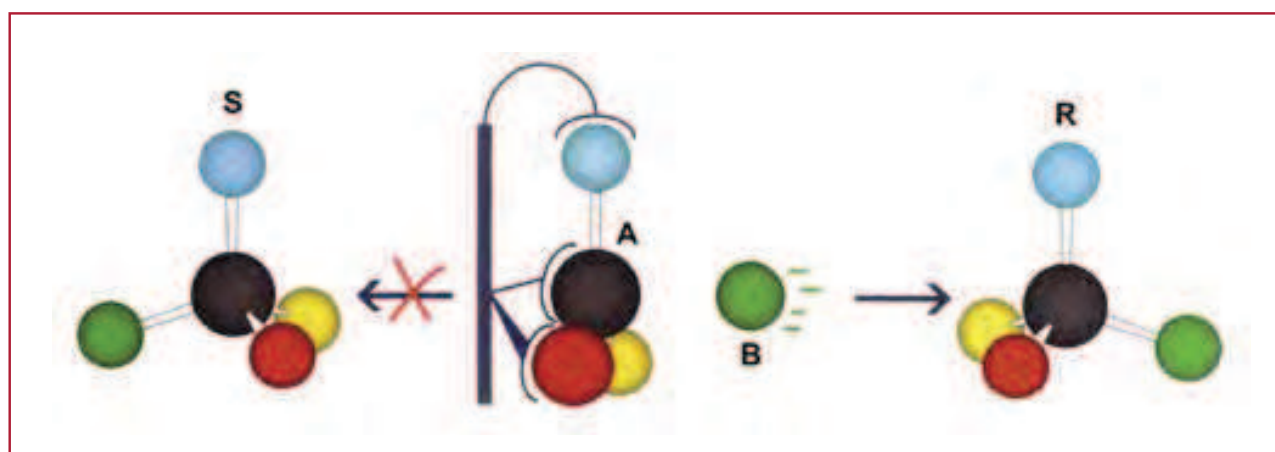
Organokatalyse er en ny type asymmetrisk katalyse, der er baseret på små organiske molekyler i stedet for metaller. Dette forskningsfelt har i løbet af det seneste årti været igennem en rivende og kompetitiv udvikling og er i dag en nøglekomponent i fremstillingen af kirale molekyler. Andre nøglekomponenter er enzymer og metalkomplekser. Organokatalyserede kemiske reaktioner har i løbet af denne periode udviklet sig fra at være et nicheområde mellem enzym- og metalkatalyserede reaktioner til nu at være af afgørende betydning i fremstillingen af vigtige molekyler inden for både den videnskabelige og den industrielle verden.

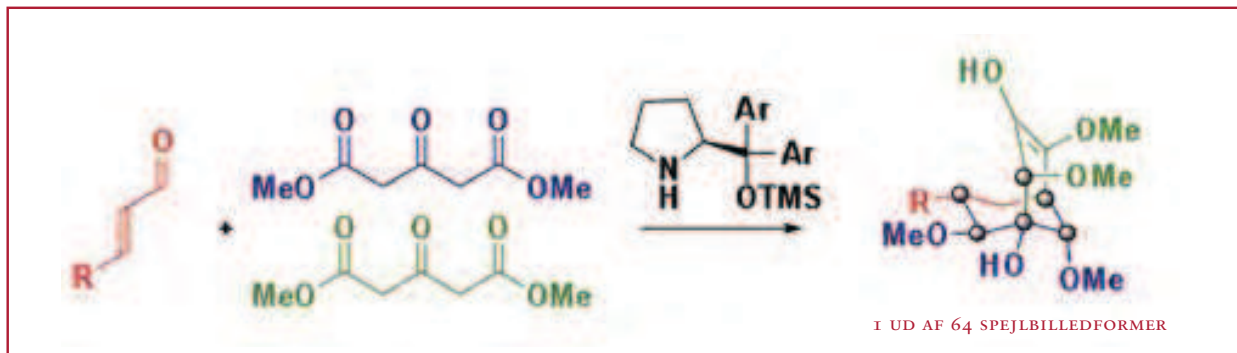
Organokatalyse kan ligesom metalkatalyse sikre at kun én spejlbilledform af et kiralt molekyle dannes, men organokatalyse har også åbnet op for en række nye muligheder inden for styring af kemiske reaktioner. Reaktioner som ikke før var mulige er blevet udviklet, og det er blevet muligt at styre dannelsen af kun én ud af mange spejlbilledformer af et molekyle. Desuden har organokatalyse allerede vist sit potentiale i fremstillingen af vigtige lægemidler.



FIGUR 3. Ét af de omkring 8.000 Thalidomide børn, der i 1950'erne blev født med misdannelser pga. deres mødres indtagelse af en uønsket spejlbilledform af lægemidlet Thalidomid under graviditeten.

FIGUR 4. Princippet i asymmetrisk metalkatalyse. En metalkatalysator (grå) binder sig til molekyle **A** bestående af 4 atomer og afskærmer dets ene side, så molekyle **B** kun kan reagere med **A** fra den anden side. Resultatet er, at kun spejlbillede **R** (th) dannes, mens spejlbillede **S** (tv) ikke dannes.



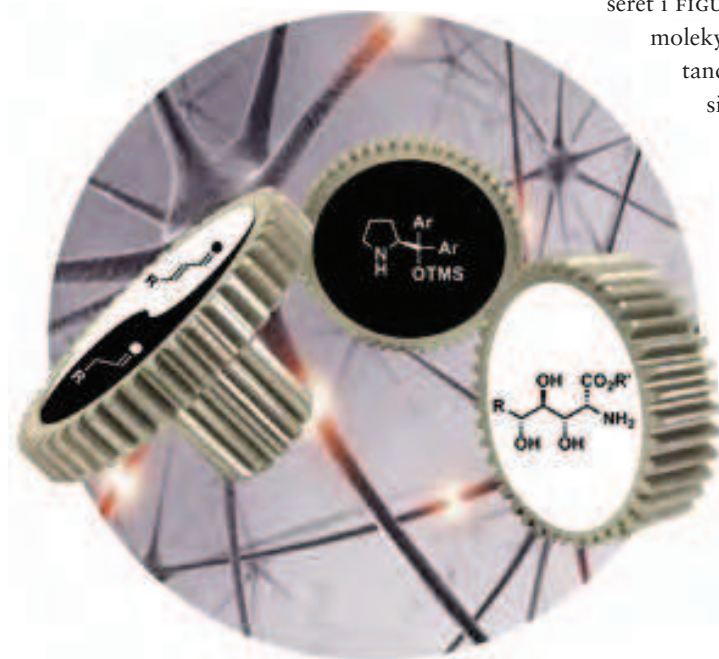


FIGUR 5. En kemisk reaktion mellem et aldehyd (rød) og 2 trikarbonyl-molekyler (grøn og blå), der ved hjælp af en organokatalysator (sort) bliver sat sammen til netop 1 ud af 64 mulige spejlbilledformer af produktet til højre. De grå kugler viser placeringen af de 6 forskellige kulstofatomer der danner de 64 mulige spejlbilledformer.

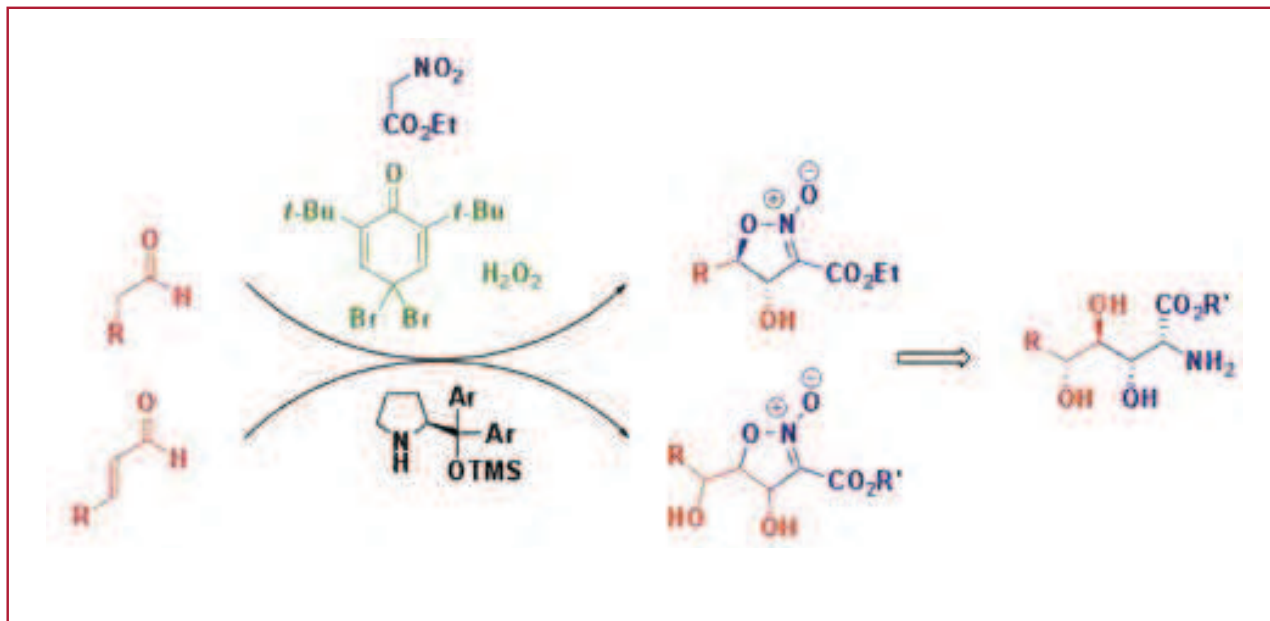
I det følgende vil der blive præsenteret 2 eksempler fra kemi med organokatalyse, udviklet ved Center for Katalyse, Aarhus Universitet.

En kemisk reaktion, hvor der dannes 6 forskellige kulstofatomer, som hver for sig kan have et spejlbillede, vil give et produkt der kan optræde i 64 forskellige spejlbilledformer (2^6). En sådan reaktion er vist i FIGUR 5. Ved denne reaktion reagerer et aldehyd (rød) med to identiske trikarbonyl-molekyler (grøn og blå), og danner ved hjælp af en organokatalysator (sort) kun én af de 64 mulige spejlbilledformer af molekylet til højre. Denne kemiske reaktion er ikke kun interessant fordi det er et af de meget få eksempler, hvor der lykkedes at kontrollere dannelsen af én af 64 mulige spejlbilledformer. Produktet har også vist sig at have en effekt på tumorer og det tilhører klassen af nanodiamanter, der kan anvendes i nye materialer.

Organokatalyse har også åbnet nye veje for at katalysere serier af reaktioner, hvor den ene reaktion som et tandhjul griber ind i den næste, som symboliseret i FIGUR 6. I det første tandhjul er der to basale organiske molekyler, som ved hjælp af katalysatoren i det midterste tandhjul reagerer med en række andre molekyler for til sidst at danne molekylet i det sidste tandhjul – en kiral aminosyre. Disse tandhjul er placeret over en illustration af neuroner i hjernen, idet den aminosyre der er dannet i det sidste tandhjul, tilhører en klasse



FIGUR 6. Organokatalyse kan lave serier af reaktioner, der griber ind i hinanden som tandhjul. I det første tandhjul er der to basale organiske molekyler, som ved hjælp af katalysatoren i det midterste tandhjul reagerer med en række andre molekyler for til sidst at danne molekylet i det sidste tandhjul – en kiral aminosyre. Tandhjulene er placeret over et billede af neuroner i hjernen, idet det molekyle der er dannet i det sidste tandhjul, tilhører en klasse af aminosyrer der spiller en stor rolle i forbindelse med neuron-aktivitet i hjernen.



af molekyler, der spiller en stor rolle i forbindelse med neuron-aktivitet i hjernen. I FIGUR 7 er den organokatalytiske reaktion vist i detaljer, hvor to aldehyd-molekyler reagerer med flere forskellige molekyler og ved hjælp af en organokatalysator sættes sammen til netop én spejlbilledform af produktet. Produktet tilhører en klasse af molekyler, der er nødvendig for at styre neuron-aktiviteten i hjernen. Først reagerer to aldehyd-molekyler (røde) med et bromholdigt molekyle og brintoverilte (grønne), dernæst reagerer de med nitroacetat (blå). Alle disse molekyler sættes sammen på den rigtige måde ved hjælp af en organokatalysator (sort) til de to molekyler i midten. Disse kan let omdannes til det sidste molekyle, som tilhører en klasse af molekyler, der er nødvendige for at styre neuron-aktiviteten i hjernen. Organokatalysatoren sørger for at kun den spejlbilledform af produktet, der har den ønskede virkning bliver dannet, mens de øvrige spejlbilledformer, der potentielt kan give bivirkninger, ikke bliver dannet.

FIGUR 7.

Organokatalytisk serie af reaktioner. Først reagerer to aldehyd-molekyler (røde) med et bromholdigt molekyle og brintoverilte (grønne), dernæst reagerer de med nitroacetat (blå). Alle disse molekyler sættes sammen på den rigtige måde ved hjælp af en organokatalysator (sort) til de to molekyler i midten. Disse kan let omdannes til det sidste molekyle, som tilhører en klasse af molekyler der er nødvendige for at styre neuron-aktiviteten i hjernen.

AFRUNDING

Organokatalyse er et nyt forskningsområde der har udviklet sig fra at være et niche-område mellem enzym- og metalkatalyserede reaktioner til nu at være af afgørende betydning i fremstillingen af vigtige molekyler inden for både den akademiske og industrielle verden.

Organokatalyse har måske en mere fundamental betydning, idet mange af de kemiske reaktioner der finder sted i den menneskelige organisme – både ønskede og uønskede – kan være organokatalytiske. En større forståelse for organokatalyse kan måske føre til en ny forståelse for både naturlige og ikke-naturlige kemiske processer i mennesker.