

**Karl Anker Jørgensen  
modtog Carlsbergfondets  
Forskningspris 2017**

Professor Karl Anker Jørgensen modtog Carlsbergfondets Forskningspris 2017 for sin fremragende forskning i homogen katalyse med fokus på metalkatalyserede oxideringsreaktioner og asymmetrisk katalyse.

Karl Anker Jørgensens arbejde har været banebrydende indenfor udviklingen og forståelsen af metalkatalyserede reaktioner. Med asymmetrisk katalyse kan kemikere kontrollere molekylers tredimensionelle strukturer, der forekommer som spejlbilleder af hinanden, således at kun et af spejlbillede-molekylerne dannes.

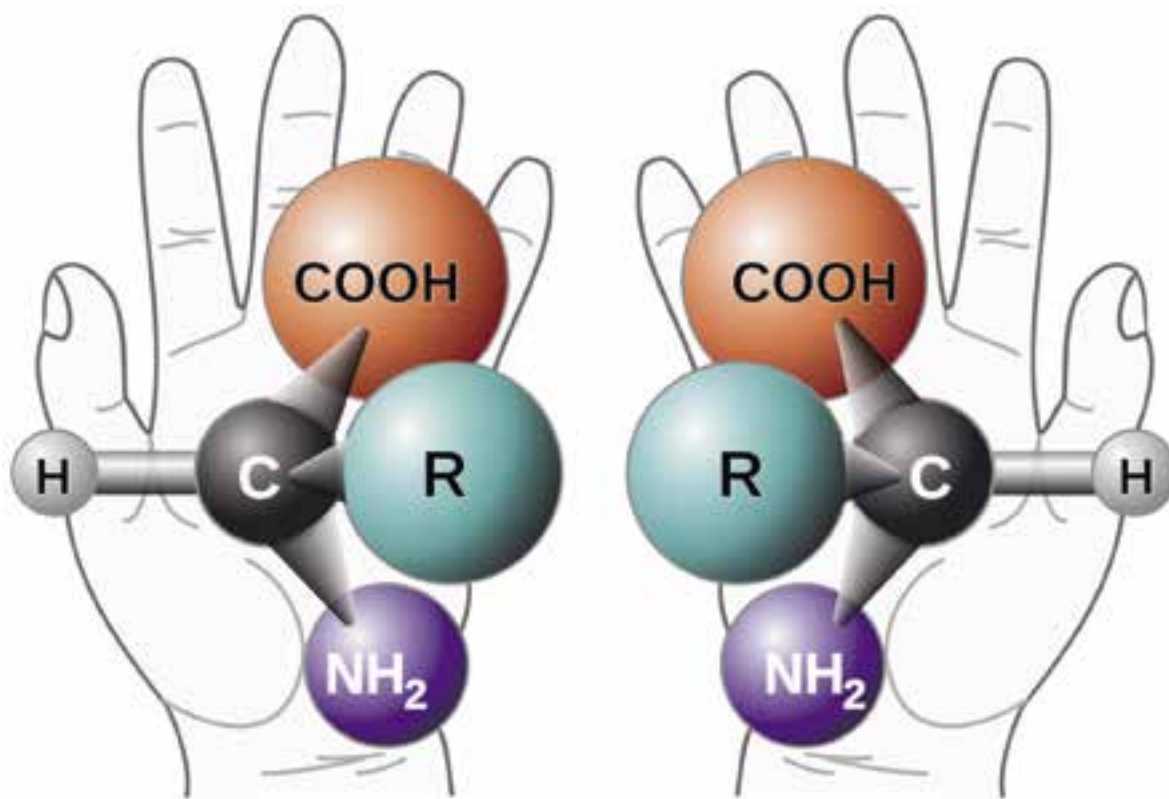
Karl Anker Jørgensen har de senere år rettet sin interesse mod forskning indenfor organokatalyse. Han har f.eks. udviklet nye kemiske reaktioner der har fundet anvendelse i medicinalindustrien i industriel skala.

2

# LIVETS KATALYSE ÅBNER OP FOR EN NY VERDEN

**Af**  
**KARL ANKER JØRGENSEN**  
PROFESSOR, DR.SCIENT.  
INSTITUT FOR KEMI,  
AARHUS UNIVERSITET

En af de store udfordringer i moderne kemi er hvordan man - på en simpel måde - kan skabe den molekylære diversitet der gør det muligt at opnå bedre selektivitet når molekyler vekselvirker med biologiske targets i levende celler. Organokatalyse har med udgangspunkt i enzymer og katalytiske antistoffers egenskaber åbnet op for nye og simple kemiske processer til fremstilling af molekyler med forbedrede og mere selektive egenskaber som kan anvendes til fremstilling af bl.a. medicin.



**E**nzymer er livets katalysatorer, og alt levende er baseret på deres fantastiske egenskaber. Katalysefunktionen er deres vigtigste egenskab, som er med til at sikre at den mangfoldighed af molekyler der skal fremstilles for at opbygge og opretholde liv, bliver dannet korrekt uden at enzymerne selv bliver forbrugt. Derudover har enzymerne en anden meget vigtig egenskab idet de også kontrollerer dannelsen af molekylernes tredimensionelle opbygning.

### Kirale molekyler og katalyse

Molekyler kan være tredimensionelle, og deres rumlige struktur har ofte afgørende betydning for deres egenskaber i levende organismer. Afhængigt af hvordan disse tredimensionelle molekyler er sat sammen, kan de være enten forskellige fra eller identiske med deres eget spejlbillede. Molekyler som optræder forskellige som spejlbilleder af hinanden, kaldes *kirale molekyler* (fra det græske ord *cheir* = hånd). Vores hænder er netop spejlbilleder af hinanden, men stadig forskellige fra hinanden – kun den højre hånd passer i den højre handske og omvendt. Vi mennesker er også kirale, og vi forekommer kun i én spejlbilledform – de fleste af os er højrehåandede (ca. 88 procent), hjertet sidder i venstre

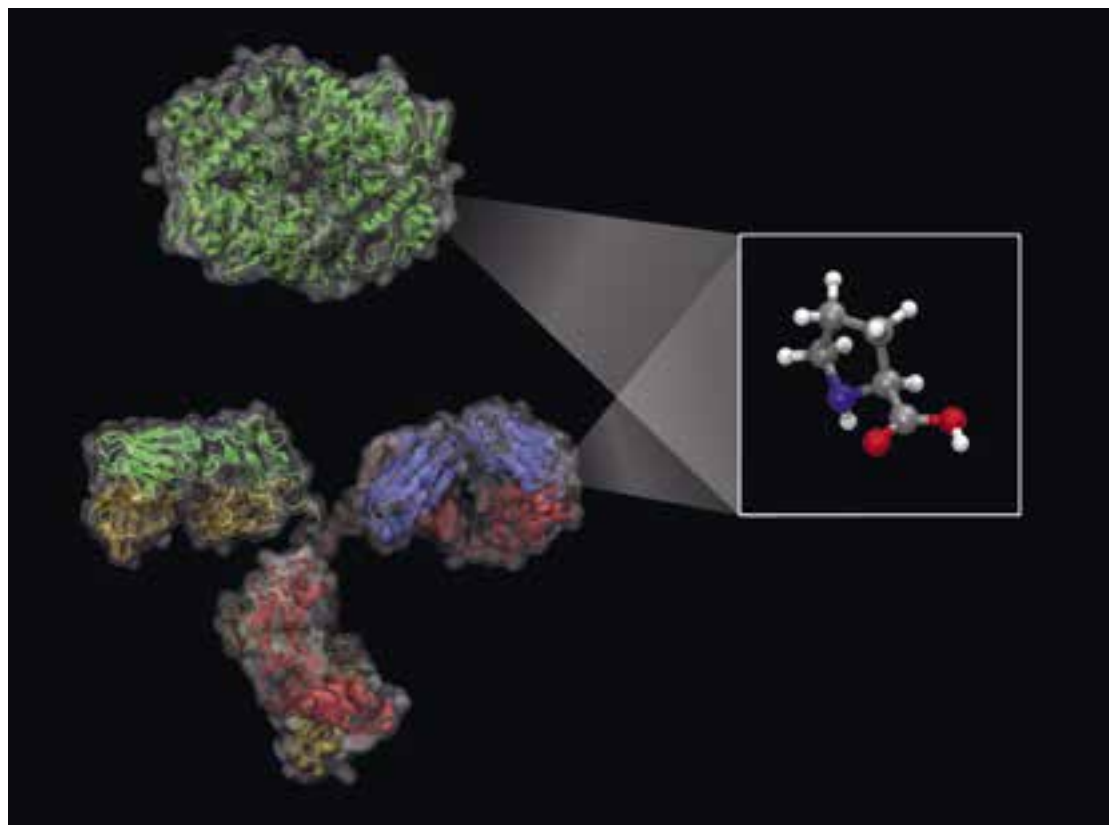
side og leveren i højre side af kroppen, hvorimod det er modsat i vores spejlbillede.

Enzymernes fundamentale molekulære byggeklodser er aminosyrer. Aminosyrer kan også optræde som spejlbilleder af hinanden (Figur 1), men i levende organismer er det kun den ene spejlbilledform af aminosyren der forekommer. Dette er bl.a. årsagen til at mennesket er kiralt, og at den verden der omgiver os, også er kiralt. Enzymers katalytiske egenskaber er ikke kun fundamentale for at fremme kemiske reaktioner i alt levende. De har også fundet plads i det kemiske laboratorium og i industrielle processer til fremstilling af kirale molekyler.

Det er ikke kun enzymer der kan katalysere kemiske reaktioner. Op gennem sidste halvdel af det 20. århundrede var der enorm fokus på metaloverflader og metalkomplekser som katalysatorer for kemiske reaktioner. Fremstillingen af molekyler baseret på metaloverflader og metalkomplekser anvendt som katalysatorer har været, og er fortsat, af helt afgørende betydning for vores moderne samfund. Vores lange levetid, høje levestandard og mange af de produkter som vi dagligt omgiver os med, er baserede på katalyse. Det er svært at forestille sig en verden uden katalyse – ingen af os ville være her!

Figur 1.

Aminosyrer er kirale molekyler der kan forekomme som spejlbilleder af hinanden. I levende celler forekommer kun den ene spejlbilledform af en aminosyre. Da aminosyrer indgår i opbygningen af enzymer, giver det enzymerne en unik tredimensionel struktur.



Figur 2.  
I enzymer (øverst til venstre) og på overfladen af katalytiske antistoffer (nederst til venstre) sidder bl.a. aminosyren prolin (molekylet i den hvide ramme til højre), der har helt unikke katalytiske egenskaber.

### Fra enzymer og katalytiske antistoffer til organokatalyse

Omkring årtusindeskiftet så en ny form for katalyse dagens lys. Forskere ved The Scripps Research Institute i Californien, havde i årevis arbejdet med katalytiske antistoffer som mulige katalysatorer for simple reaktioner mellem organiske molekyler. De havde fundet ud af at visse katalytiske antistoffer var i stand til at katalysere nogle af de samme reaktioner som enzymer. På samme tid arbejdede to andre forskergrupper ved hhv. California Institute of Technology og Institut for Kemi, Aarhus Universitet, med udvikling af nye reaktioner baseret på metalkomplekser som katalysatorer. Også de fandt et sammenfald med enzyms katalytiske egenskaber. Både katalytiske antistoffer og metalkomplekser kan styre dannelsen af kirale molekyler så kun den ønskede spejlbilledform af et kiralt molekyle bliver dannet, hvilket er et vigtigt redskab til frem-

stilling af molekyllære byggesten inden for life-science.

Forskerne blev hurtigt i stand til at vise at det ikke var nødvendigt med de store og meget komplekse katalytiske antistoffer og enzymer for at katalysere reaktioner mellem organiske molekyler. I katalytiske antistoffer og enzymer findes der små organiske molekyler som er en del af disse store og meget komplekse molekyllers opbygning (Figur 2). Blandt disse organiske molekyler er aminosyren prolin, og det viste sig at prolin – uden at været bundet i det katalytiske antistof eller enzym – havde helt unikke katalytiske egenskaber. Dermed var et helt nyt og meget kompetitivt forskningsfelt – *organokatalyse* – født. Mange af de store forskningsgrupper der i 1990'erne arbejdede med katalytiske antistoffer som potentielle nye katalysatorer for kemiske reaktioner, blev i løbet af kort tid overhalet af de fantastiske muligheder som organokatalyse åbnede op for.

Organokatalyse er blevet den nye form for katalyse til fremstilling af kirale molekyler og har udviklet sig fra primært at fokusere på grundforskning til i dag at være helt fundamental for fremstilling af vigtige molekyler der finder anvendelse til bl.a. fremstilling af medicin. Ved Institut for Kemi, Aarhus Universitet, har vi udviklet nye organokatalyse-rede reaktioner der har fundet vej til f.eks. patenter for industrielle processer til fremstilling af præpa-

“  
**Organokatalyse er blevet den nye form for katalyse til fremstilling af kirale molekyler og har udviklet sig fra primært at fokusere på grundforskning til i dag at være helt fundamental for fremstilling af vigtige molekyler der finder anvendelse til bl.a. fremstilling af medicin.**  
”

rater til behandling af migræne (Telecepan), forhøjet blodtryk (Alkiskirin), depression (Paroxetine), hepatitis C (Teleprevir) og influenza (Tamiflu).

Sammenlignet med andre metoder til fremstilling af komplekse molekyler på industriel skala byder organokatalyse på en række fordele. To af disse fordele er mere miljøvenlige fremstillingsprocesser med mindre mængder af uønsket affaldsprodukter og samtidigt et reduceret energiforbrug.

### Udfordringen

En af udfordringerne ved at være med til at skabe og udvikle et nyt forskningsfelt og så samtidig være så heldig og privilegeret at forskningen bliver brugt i det akademiske miljø og får industriel anvendelse, er at afprøve helt nye forskningsudfordringer. En "Semper Ardens"-bevilling fra Carlsbergfondet gjorde det muligt bl.a. at prøve kræfter med den udfordring som en af det sidste århundredes store kemikere - Robert Burns Woodward, Harvard - stillede sin ph.d.-studerende Ken Houk i 1965: "Why don't you see if you can find a [6+4] cycloaddition?"<sup>1</sup>

### Woodward-Hoffmann og cykloadditionsreaktioner

For at forstå udfordringen i Woodwards spørgsmål til Houk er det nødvendigt at dykke tilbage til Woodwards legendariske forskning. I 1965 modtog Woodward Nobelprisen i kemi for "his outstanding achievements in the art of organic synthesis".<sup>2</sup> Han havde på daværende tidspunkt syntetiseret komplekse organiske molekyler som alle andre kemikere dengang ikke i deres vildeste fantasi turde drømme om at syntetisere. Et af disse molekyler som Woodward syntetiserede, var klorofyl, som er det stof i planter der har en afgørende rolle i planternes omdannelse af sollys til kemisk energi gennem fotosyntesen. Woodward udtalte til syntesen af klorofyl var "opvarmningen" til syntesen af vitamin B<sub>12</sub> - et forskningsprojekt som varede over 10 år, og hvortil mere

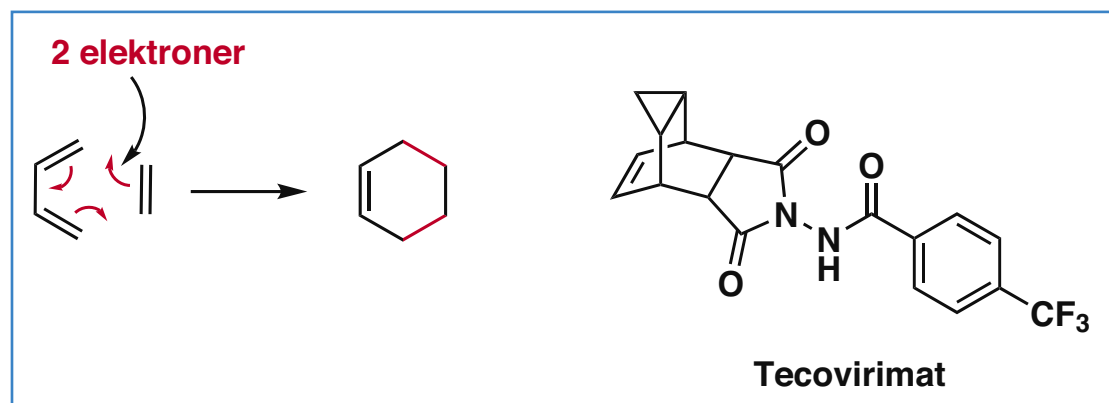
end 100 ph.d.-studerende og postdocs var tilknyttet. Syntesen af vitamin B<sub>12</sub> forløb ikke som forventet, og det blev nødvendigt for Woodward at indlede et meget kort, men enormt frugtbart, samarbejde med en nyuddannet ph.d. fra Harvard, Roald Hoffmann, for at komme i mål.

I 1965 publicerede Woodward og Hoffmann en række artikler<sup>3</sup> som gjorde det muligt at forudsige forløbet af kemiske reaktioner, og som var helt grundlæggende for at Woodward kunne syntetisere vitamin B<sub>12</sub>. Disse artikler ledte til det som i dag kaldes for Woodward-Hoffmann reglerne, og som Hoffmann i 1981 modtog Nobelprisen for.

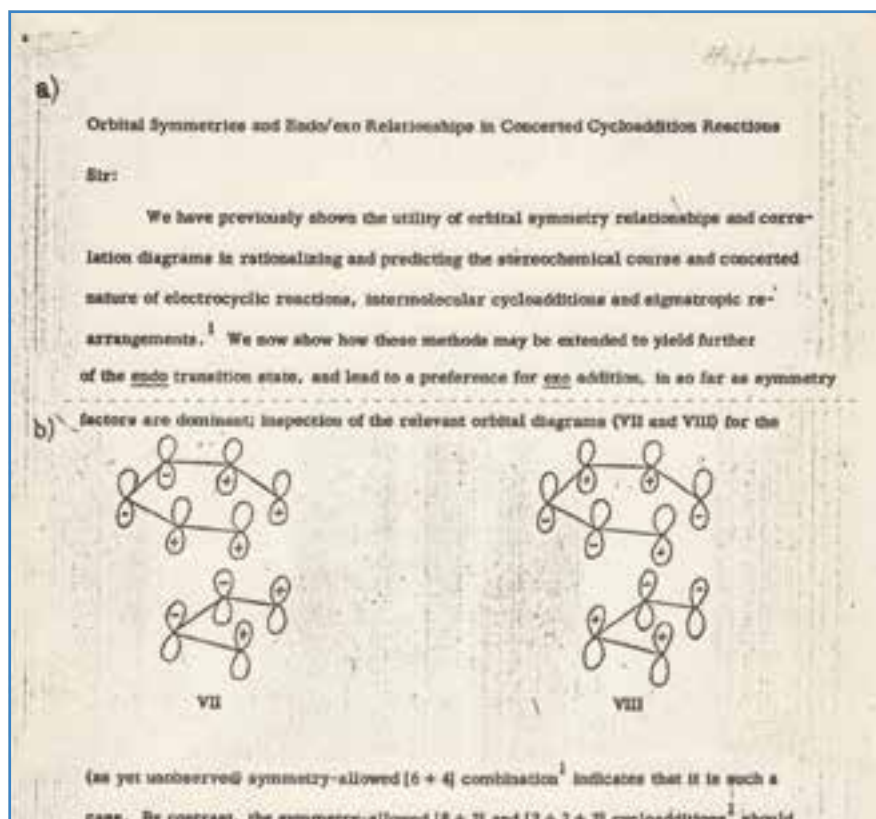
Cykloadditionsreaktioner er nogle af de mest fundamentale reaktioner i kemi, og de har fundet bred anvendelse både på universiteter og i mange industrielle processer. Forløbet af cykloadditionsreaktioner kan forudsiges af Woodward-Hoffmann reglerne og følger nogle "meget simple regler" - nemlig at reaktioner er tilladt for molekyler hvor antallet af elektroner er  $4n + 2$ , hvor  $n = 1, 2, 3, \dots$ . Hvis  $n = 1$  har man en [4+2] cykloaddition, og der indgår 6 elektroner ved reaktionen. [4+2] Cykloadditioner er nogle af de mest klassiske reaktioner i organisk kemi og er kendt som Diels-Alder reaktioner, opdaget i 1928 af tyskerne *Otto Diels* og *Kurt Alder*, hvilket de modtog Nobelprisen for i 1950.<sup>4</sup> Et eksempel på en Diels-Alder reaktion og anvendelse til dannelse af et medicinalprodukt er vist i Figur 3.

Woodwards opfordring til Houk skal ses i lyset af reglerne for cykloadditionsreaktioner. Hvis  $n = 2$  (antal elektroner =  $4n + 2$ ) vil der indgå 10 elektroner i reaktionen, og en sådan reaktion kunne være en [6+4] cykloadditionsreaktion, som Woodward foreslog Houk.

Hvis  $n > 1$  i  $(4n + 2)$ -reglen for cykloadditionsreaktioner, er der tale om højere-ordens cykloadditionsreaktioner. I en af de artikler som Woodward og Hoffmann indsendte til publikation i 1965,<sup>3b</sup> blev en af disse højere-ordens cykloadditionsreaktioner



Figur 3. Til venstre er vist Diels-Alder reaktionen, hvori der indgår 6 elektroner, og som er en [4 + 2] cykloadditionsreaktion. Til højre er et nyudviklet medicinsk præparat til behandling af sygdommen kopper baseret på en Diels-Alder reaktion.



Figur 4. En af de originale artikler som Woodward og Hoffmann sendte ind til publikation i 1965, hvor a) der blev introduceret nye begreber for cykloadditionsreaktioner, og b) molekyle orbital-beskrivelse af [6 + 4] cykloadditionsreaktionen introduceres samtidigt med, at [8 + 2] cykloadditionsreaktioner også diskuteres. Begge disse reaktioner er højere-ordens cykloadditionsreaktioner idet der indgår 10 elektroner.

omtalt. Figur 4 er en del af det originale manuskript<sup>5</sup> der blev indsendt til publicering i 1965, til den artikel hvori der stod: "the (as yet unobserved) symmetry-allowed [6 + 4] combination".

### Højere-ordens cykloadditionsreaktioner

Det var denne videnskabelige udfordring som vi satte os for at prøve på at løse. 52 år efter Woodward's opfordring til Houk og efter Woodward og Hoffmann's publicering af deres banebrydende "regler" for cykloadditionsreaktioner, lykkedes det os som nogle af de første at udvikle og kontrollere [6+4] cykloadditionsreaktioner og samtidig åbne op for helt nye klasser af højere-ordens cykloadditionsreaktioner.<sup>6</sup>

For højere-ordens cykloadditioner hvori der indgår 10 elektroner, er der udover [6+4] cykload-

ditioner også mulighed for [8+2] cykloadditioner. I Figur 5 er vist et eksempel på hvordan det nu er blevet muligt at kontrollere disse cykloadditionsreaktioner således at man kan bestemme om reaktionen forløber som en [6+4]- eller en [8+2] cykloadditionsreaktion. Reaktionen foregår mellem en cyklisk enon (rødt molekyle) der reagerer med tropion (blåt molekyle), men reaktionen sker kun når organokatalysatoren - et cinchona-alkaloid (grønt molekyle) - er tilstede. Cinchona-alkaloider er organiske molekyler der findes i barken i cinchona-træet, og de har bl.a. været brugt til behandling af malaria. Desuden er det også det stof der giver tonic dets bitre smag. Cinchona-alkaloid har også katalytiske egenskaber, og det er disse unikke egenskaber der bliver benyttet ved reaktionen som er vist i Figur 5. Det naturlige cinchona-alkaloidmolekyle er dog blevet modificeret i laboratoriet for derved at opnå de katalytiske egenskaber der er nødvendige for at kontrollere reaktionen til det ønskede produkt, som enten kan forløbe via en [6+4] eller [8+2] cykloaddition.

Når reaktionen med den cykliske enon finder sted for cyclopentenon ( $m = 1$ ) - en femleddet ring - katalyserer cinchona-alkaloidet reaktionen således at der kun dannes [6+4] cykloadditionsprodukt som et kiralt molekyle i kun én spejlbilledform. Hvis  $m > 1$  sker der derimod en [8+2] cykloadditionsreaktion mellem cyclohexenon, der er et seksleddet ringsystem, og et tropionmolekyle, og igen dannes der kun den ene spejlbilledform af det ønskede produkt.

Muligheden for at kunne kontrollere disse nye former for højere-ordens cykloadditioner inspirerede en række forskere, deriblandt Houk, til at udføre supercomputerberegninger på hvorfor disse organokatalysatorer har så unikke egenskaber. Næst i Figur 5 ses hvordan disse beregninger kan beskrive og understøtte de eksperimentelle resultater.

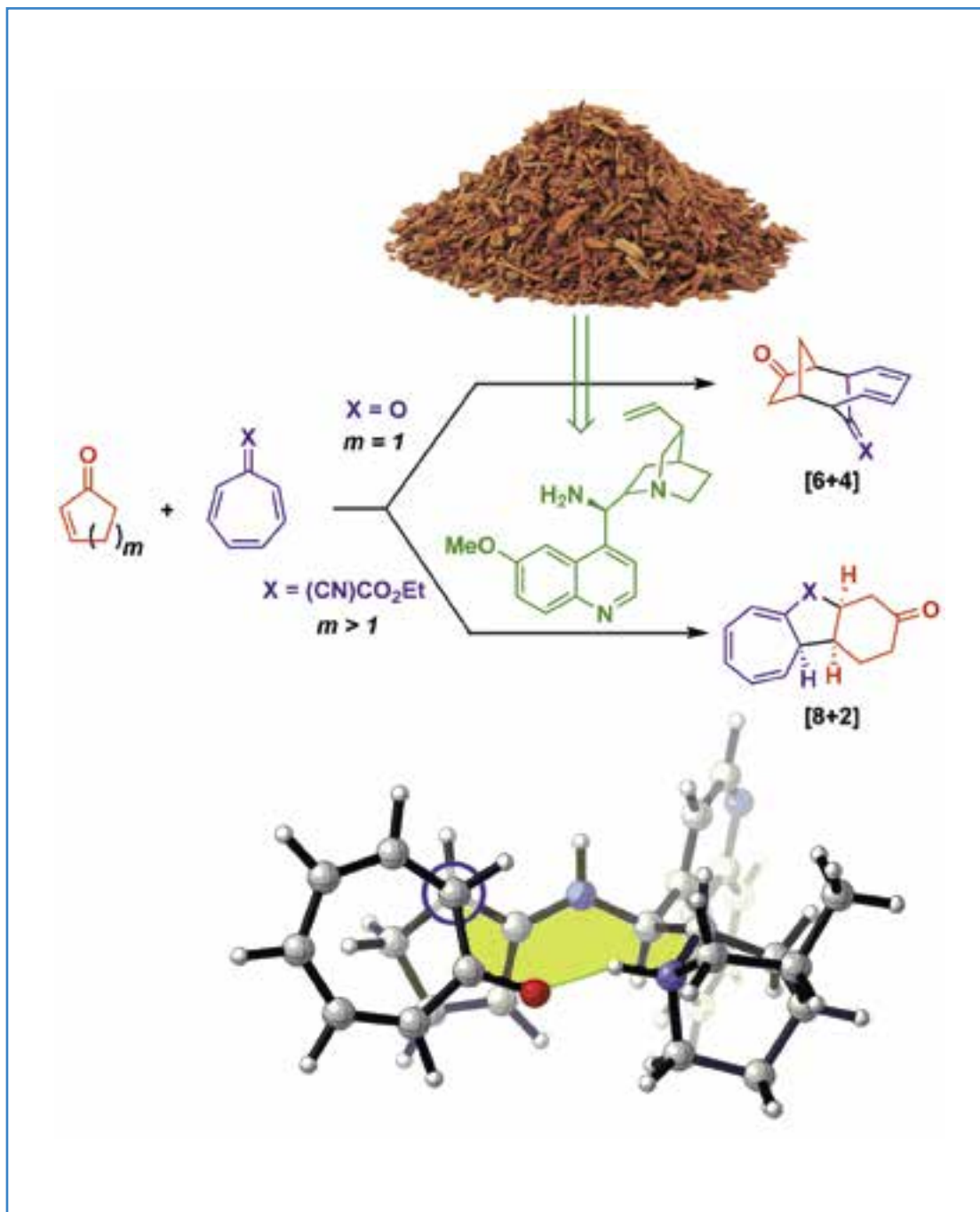
### Perspektiver

Udviklingen af højere-ordens cykloadditionsreaktioner er basal grundforskning med store perspektiver. Disse reaktioner giver mulighed for at to simple organiske molekyler reagerer med hinanden ved



**Både enzymer og metalkomplekser kan styre dannelsen af kirale molekyler så kun den ønskede spejlbilledform af et kiralt molekyle bliver dannet, hvilket er et vigtigt redskab til fremstilling af molekyllære byggesten inden for life-science.**





Figur 5. [6+4] og [8+2] Cykloadditionsreaktioner baseret på anvendelse af organiske molekyler som katalysatorer (grønt molekyle) der kontrollerer dannelsen af det ønskede produkt. Nederst i figuren er en model baseret på supercomputerberegning der beskriver og understøtter de eksperimentelle resultater for en [6+4] cykloadditionsreaktion. Den blå cirkel er der hvor den første kulstof-kulstofbinding dannes, og det gule område de atomer der er involverede i [6+4] cykloadditionsreaktionen.

“  
**Molekyler som optræder forskellige som spejlbilleder af hinanden, kaldes kirale molekyler (fra det græske ord cheir = hånd). Vores hænder er netop spejlbilleder af hinanden, men stadig forskellige fra hinanden – kun den højre hånd passer i den højre handske og omvendt. Vi mennesker er også kirale, og vi forekommer kun i én spejlbilledform.**  
 ”

tilstedeværelse af en organokatalysator, og derved styres dannelsen af komplekse molekyler med én bestemt tredimensionel struktur. Ved de reaktioner der er vist i Figur 5, indgår tropon som reaktionspartner. Tropon er et naturligt forekommende molekyle med en række forskellige interessante egenskaber inden for bl.a. behandling af visse sygdomme. Ved at "indbygge" tropon i molekyler med større kompleksitet kan der forhåbentligt opnås forbedrede og mere selektive egenskaber for bestemte biologiske targets som eksempelvis celler fra levende organismer.

#### Noter

- 1 E-mail fra Professor K. N. Houk, UCLA, USA, til Karl Anker Jørgensen 12.1. 2017.
- 2 [https://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1965/](https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1965/)
- 3 a) R. Hoffmann, R.B. Woodward, J. Am. Chem. Soc. 1965, 87, 2046; b) R. Hoffmann, R.B. Woodward, J. Am. Chem. Soc. 1965, 87, 4389.
- 4 [https://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1950/](https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1950/)
- 5 Kopi af det originale manuskript indsendt af Hoffmann og Woodward i 1965. Tilhørte på det tidspunkt hvor denne artikel blev skrevet forfatteren, men er siden overdraget til Roald Hoffmann, Cornell University.
- 6 R. Mose, G. Preegel, J. Larsen, S. Jacobsen, E.H. Iversen, K.A. Jørgensen, Nat. Chem. 2017, 9, 487.