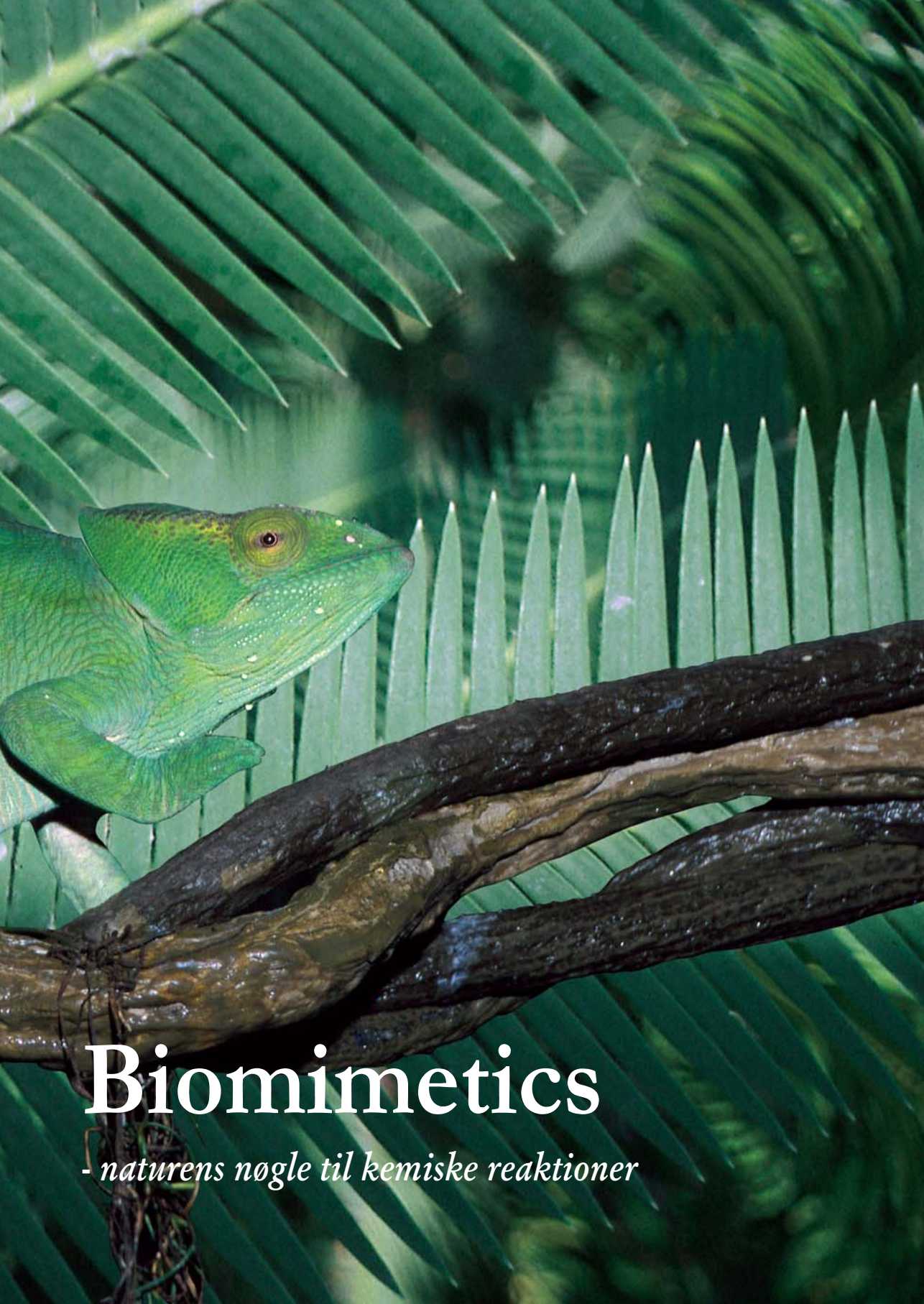






Biomimetics

- *naturens nøgle til kemiske reaktioner*

*Af ph.d. studerende Lars Ulrik Nordstrøm, ph.d. studerende Rune Monrad,
ph.d. studerende Lars Linderoth og professor Robert Madsen*



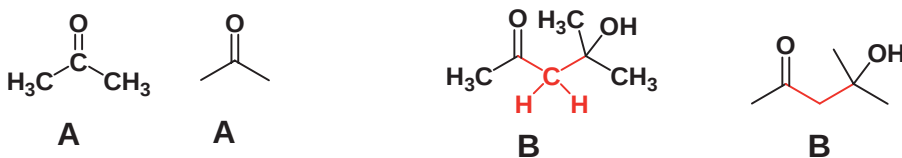
Fra jordens skabelse for flere milliarder år siden til i dag har naturen konstant udviklet sig. Talrige nye arter er opstået med stadigt mere komplekse livsformer til følge. De første encellede organismer har ført til nutidens dyr, planter og mennesker via en yderst kompliceret proces, som er med til at sikre overlevelsen i fremtiden. Derved er naturen også en slags facitliste over, hvordan selv de mest utrolige biologiske, fysiske og kemiske fænomener kan foregå. Vi mennesker har også fået øjnene op for den enorme mængde af brugbar viden, som findes i naturen. Denne gren af videnskaben har tilmed fået sit helt eget navn, nemlig *biomimetics*, eller "bioefterligning", altså simulering af naturen. Biomimetics har ligeledes fundet vej til kemien, hvor den ikke mindst har vist sig særlig nyttig ved udviklingen af katalysatorer, der får kemiske reaktioner til at gå hurtigere. I dette kapitel kommer vi rundt i enzymernes, immunsystemets og ikke mindst den mere grundlæggende kemis verden i et forsøg på at forklare, hvordan en kemisk reaktion kan forløbe hurtigere ved brug af naturens teknikker.

Enzymer og katalyse

Når en kemiker fremstiller et molekyle, f.eks. et nyt lægemiddel, er det en indviklet proces, som kræver flere måneders intenst arbejde afhængig af kompleksiteten af molekylet. Dette skyldes blandt andet, at der skal mange kemiske reaktioner til for at lave et kompliceret molekyle, og disse kræver ofte lang tid for at forløbe. Hjælpen er dog lige om hjørnet, idet der i stigende grad anvendes hjælpestoffer til at få reaktioner til at forløbe hurtigere. Disse stoffer kaldes under et for katalysatorer, og vi kender brugen af dem fra bilers udstødning, hvor de benyttes til at øge hastigheden for spaltning af det giftige NO til N_2 .

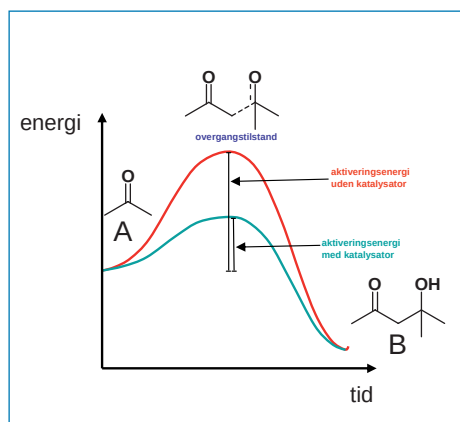
For at beskrive virkningen af en katalysator nærmere er det nødvendigt at se på energien af

en given reaktion. Som illustreret i figur 2 forløber en reaktion, hvor to molekyler A sættes sammen til molekyle B, ved at passere en aktiveringsenergi for reaktionen. Det vil sige, at selvom der frigives energi for reaktionen $A + A \rightarrow B$ (B er i et lavere energiniveau end A), er dette ikke nok for at få reaktionen til at forløbe. Derudover skal man overvinde aktiveringsenergien for reaktionen. Hvis aktiveringsenergien for en reaktion er stor (rød kurve i figur 2) vil reaktionen gå meget langsomt, og derfor er man interesseret i at sænke aktiveringsenergien så meget som muligt. Det er her katalysatoren kommer ind i billedet, da en katalysator er designet netop til at sænke aktiveringsenergien for en reaktion således, at reaktionen forløber meget hurtigere (blå kurve i figur 2).



Der findes mange forskellige måder, hvorpå man kan opskrive et molekyle. En nem måde er ved at skrive molekylet som en skeletstruktur. Molekyle A og B ovenfor er skrevet på to forskellige måder; først den typiske måde hvor man angiver samtlige atomer i molekylet og derefter molekylet på skeletstruktur. Det er tydeligt, at en skeletstruktur af et molekyle hurtigt giver et godt overblik, og har man først fundet ud af, hvordan man tegner skeletstrukturer, har man meget nemmere ved at tegne kemiske strukturer. I en skeletstruktur tegner man ikke alle carbonatomer med tilhørende hydrogenatomer. Man tegner derimod kun bindingerne mellem carbonatomer og udelader hydrogenatomerne. For enden af hver streg er der et carbonatom, og da carbon danner 4 bindinger betyder en streg i molekyle A betyder således at dette carbonatom er bundet til 1 andet carbonatom, mens de resterende 3 bindinger er forbeholdt hydrogenatomer. I molekyle B har et af carbonatomerne 2 bindinger til andre carbonatomer (markeret med rødt), og skeletstrukturen betyder derved blot, at dette carbon har yderligere 2 hydrogenatomer bundet, da carbon derved har 4 bindinger; 2 til andre carbonatomer og 2 til 2 hydrogenatomer.

Figur 1. Skeletstruktur.

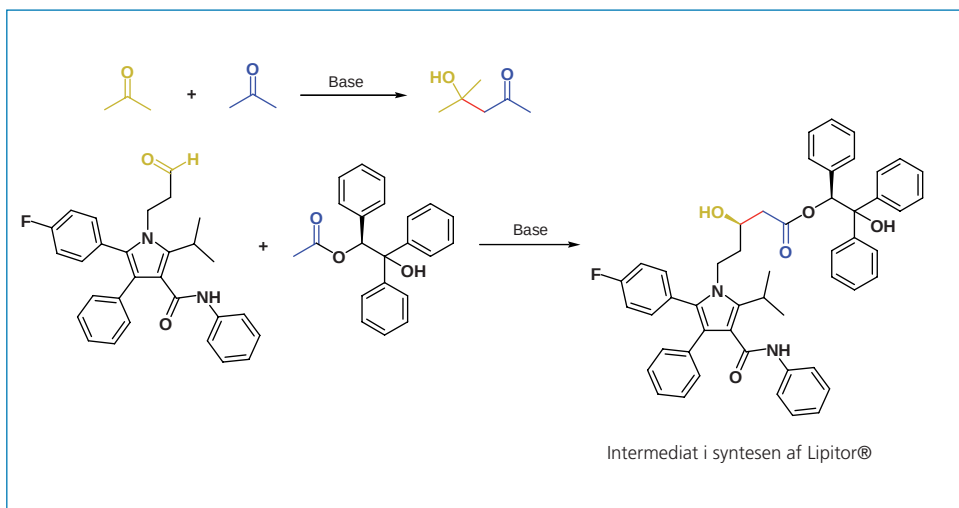


Figur 2. En katalysator for en reaktion virker ved at sænke aktiveringsenergien for reaktionen. I denne figur ses en reaktion uden katalysator (rød) samt en reaktion med brug af en katalysator (blå), og det er tydeligt at se, at aktiveringsenergien for reaktionen sænkes betydeligt ved brug af en katalysator.

Der findes utallige forskellige katalysatorer, men de har alle den samme bestemte egenskab: Katalysatorer opbruges ikke ved en kemisk reaktion. Derfor behøver man ikke tilsætte et molekyle katalysator for hvert mole-

kyle reaktant. Det betyder også, at man kan genbruge en katalysator efter en reaktion, og det er således meget billigt at benytte katalysatorer. Det er vigtigt at lægge mærke til, at for reaktionen $A + A \rightarrow B$ findes der en overgangstilstand (engelsk: transition state), der ligger præcist midt imellem reaktanterne og produktet for reaktionen. Som vi skal se senere er en overgangstilstand for en reaktion meget central for dannelse af nye smarte typer af katalysatorer. Reaktionen, som er vist i figur 2, kaldes for en aldol-reaktion. Aldol-reaktioner foregår hele tiden inde i kroppen, og de er et vigtigt element i opbygningen af vores energidepoter. I figur 3 er der vist to eksempler på aldol-reaktioner.

Det væsentlige i aldol-reaktionerne er, at der dannes en binding mellem to carbonatomer. Den dannede C-C binding er markeret med rødt i aldol-reaktionerne i figur 3. Umiddelbart kan reaktionerne virke en anelse simple og nyttesløse, men bl.a. lægemidlet Lipitor® kan faktisk dannes ved en aldol-reaktion, og derved bliver reaktionen straks mere interessant. En nærmere beskrivelse af hvordan Lipitor®



Figur 3.

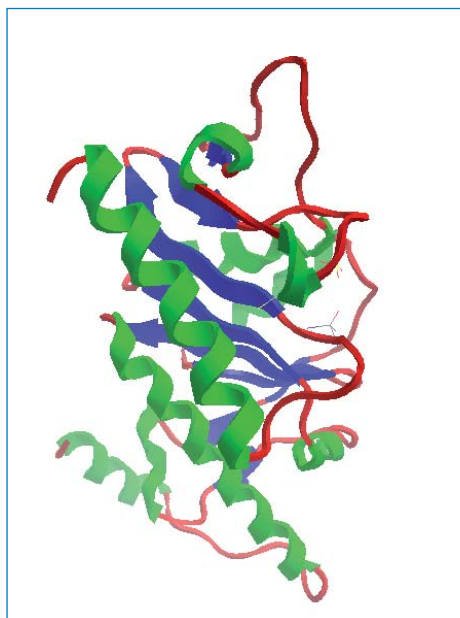
I figuren ses to eksempler på aldol-reaktioner. Den øverste er den meget simple reaktion mellem to acetone-molekyler. Det andet eksempel er mere interessant: Det er nemlig en af nogle-reaktionerne i syntesen af lægemidlet Lipitor® (se kapitlet Industriel Organisk Kemi). I begge eksempler er den nye C-C binding markeret med rødt.

dannes i stor skala samt dets anvendelser som lægemiddel kan læses i kapitlet om industriel organisk kemi. Da det koster ufatteligt mange penge at fremstille et lægemiddel er man i lægemiddelindustrien naturligvis meget interesseret i at få denne type af reaktioner til at forløbe hurtigere. Dette gælder ikke kun i tilfældet med Lipitor®, men ligeledes i talrige andre sammenhænge. Derfor er udviklingen af katalysatorer til at få bl.a. aldol-reaktioner til at forløbe hurtigere da også langt fremme.

I de seneste år har der været en kraftig udvikling inden for en bestemt type af katalysatorer, kaldet biokatalysatorer. Det er nogle af de ældste kendte katalysatorer, som eksempelvis anvendes i ølbrygning. Den tidligst dokumenterede ølbrygning kan dateres mere end 6000 år tilbage til gamle egyptiske og afrikanske folkeslag. Katalysatorerne som benyttes i ølbrygning kaldes enzymer, og er en fællesbetegnelse for alle biologiske katalysatorer. Ud over i ølbrygning anvendes enzymer også i

vaskepulver og i mange andre industrielle sammenhænge. I kroppen er enzymer involveret i hovedparten af alle de biokemiske processer lige fra nedbrydning af mad til opbygning af nye celler. Enzymer er meget komplekse polypeptider sammensat af aminosyrer, som enhver kemiker vil få mareridt over at skulle fremstille i laboratoriet. Derfor får vi da også de fleste af vores enzymer fra naturens hånd.

I figur 4 ses en illustration af et enzym, kaldet en aldolase. Enzymet bruges i vores krop til at katalysere reaktioner af typen vist i figur 3. Ud fra figuren af enzymet er det tydeligt, at enzymer har et meget komplekst udseende, som det kan være svært at gennemskue. Enzymets sumformel, som angiver den totale mængde af de atomer, som enzymet er opbygget af, er da også ret uoverskuelig: $C_{1008}H_{1733}N_{281}O_{399}S_{11}Zn$. Dette giver en total vægt af enzymet på 24.591 g/mol, hvilket svarer til cirka 1.400 gange vægten af et H_2O molekyle. I figuren er alle atomerne ikke vist, men man ser blot den over-



Figur 4. I figuren ses enzymet aldolase, som er et meget vigtigt enzym i vores krop. Enzymet katalyserer aldolreaktioner.

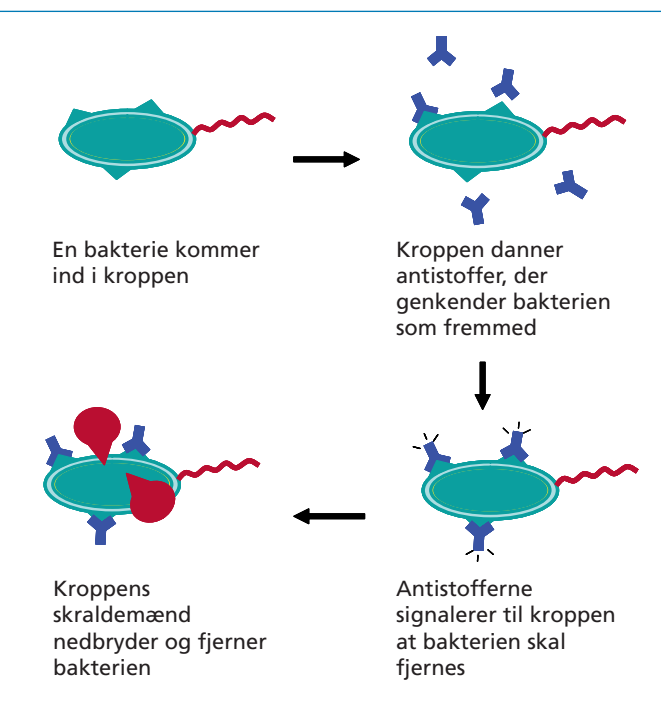
ordnede struktur af enzymet, da det ville skabe et totalt uoverskueligt billede at vise alle atomerne. Det behøver dog ikke at være så komplekst, da enzymer blot er store molekyler, der er opbygget af nogle mindre molekyler, som hedder aminosyrer. Aminosyrer er små organiske molekyler, som findes inde i vores krop, hvor de sættes sammen i kæder som perler på en snor. Det helt specielle ved disse kæder af aminosyrer er, at de folder sig sammen til forskellige 3-D strukturer. Man kan sammenligne det lidt med at køre en saks hen over noget gavebånd, hvilket giver nogle meget fine spiral-lignende strukturer. Afhængig af hvilke aminosyrer som sættes efter hinanden i kæden, vil strukturen af molekylet imidlertid ændres, og enzymets egenskaber vil derved også ændres. Enzymer indeholder et hulrum kaldet det aktive center, hvori kemiske reaktioner kan foregå. Opbygningen af det aktive center vari-

erer meget fra enzym til enzym og et enzyms aktive center passer kun til ganske bestemte molekyler. Derved katalyserer et enzym som regel kun én bestemt kemisk reaktion. Enzymer er de mest avancerede katalysatorer, der eksisterer, og menneskeskabte katalysatorer kan ikke komme i nærheden af enzymernes effektivitet. Enzymer er langt overlegne, når det gælder om at få en reaktion til at gå hurtigt, og på grund af enzymernes effektivitet når det gælder kemiske reaktioner, er det smart at efterligne dem, som vi skal se i næste afsnit.

Antistoffer bruges til at efterligne enzymer

Da enzymer er knyttet til ganske bestemte kemiske reaktioner har man brug for at kunne danne nye enzymer syntetisk for at kunne katalysere andre reaktioner. Dette er imidlertid ikke nogen nem opgave, da enzymer, som nævnt, er særdeles komplekse i deres opbygning. Derfor er man i stigende grad begyndt at danne stoffer, som ligner enzymerne i deres opbygning, men som er nemmere at fremstille. En af de nyeste metoder til at efterligne enzymer er at benytte antistoffer. Inden vi kigger nærmere på de nye typer af reaktioner, som disse antistoffer kan katalysere, er vi dog nødsaget til at kigge lidt nærmere på, hvad et antistof egentlig er.

Alle mennesker er som bekendt udstyret med et immunforsvar, der nedbryder uønskede bakterier og vira, som angriber vores krop. Det smarte ved vores immunforsvar er, at det er udstyret med et genkendelsessystem, som bevirker, at vores immunforsvar kan genkende bakterier og vira som fremmede stoffer og derved angribe dem uden at angribe vores egne celler. I den forbindelse anvender immunforsvaret nogle ganske bestemte stoffer kaldet antistoffer. Når eksempelvis en bakterie kommer ind i vores krop (se figur 5) vil kroppen genkende bakterien som fremmed og gan-



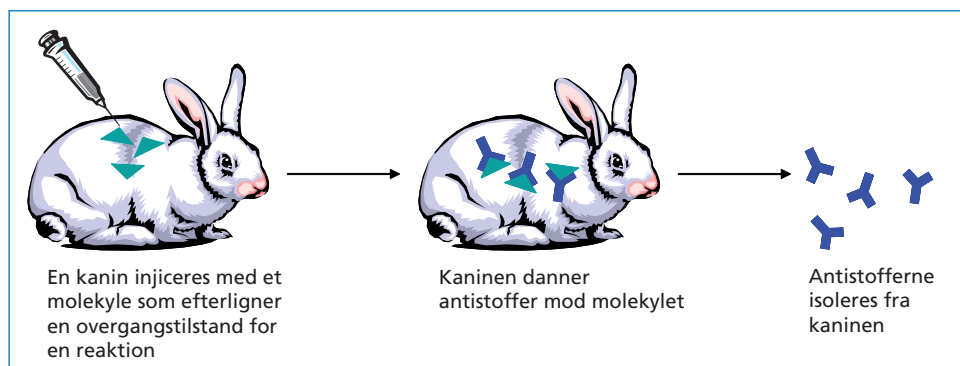
Figur 5. Antistof og bakterier.

ske hurtigt begynde at danne antistoffer mod disse bakterier. Antistofferne vil koble sig til bakterien og virke som en slags sender, som signalerer til kroppen, at der findes noget uønsket materiale, som skal fjernes fra kroppen. Det får kroppen til at mobilisere sine tropper i form af forskellige celler, bl.a. makrofager, der fungerer som kroppens skraldemænd. Disse skraldemænd finder frem til bakterien, uskadeliggør og fjerner bakterien fra kroppen. Antistofferne har således en meget central rolle i vores immunforsvar. Uden antistoffer ville vores forsvarsværk være næsten ukampdygtigt, og vi ville dø af selv en banal forkølelse.

Antistoffer kan dog også benyttes i andre sammenhænge, bl.a. til at katalysere kemiske reaktioner. Det er dog ikke nogen simpel proces at danne et antistof, der kan katalysere en kemisk reaktion. For at gøre dette skal der bruges et

molekyle, som ligner en mellemting mellem reaktanterne og produkterne i reaktionen. Det vil sige, at molekylet ligner reaktionens overgangstilstand. Molekylet sprøjtes derpå ind i et dyr, eksempelvis en kanin (se figur 6). Da kaninens immunforsvar ganske hurtigt vil genkende molekylet som fremmed, vil det hurtigt danne antistoffer mod dette molekyle. Da de indsprøjtede molekyler typisk er ret små, vil de dannede antistoffer omslutte molekylerne, og man vil inde i antistofferne få dannet et hulrum, som lige netop passer til disse molekyler. Efterfølgende isoleres antistofferne fra kaninen, og de er klar til anvendelse i den kemiske reaktion, man ønsker at katalysere. Ved denne metode kan man få dannet et antistof, som indeholder et hulrum, hvor molekylerne til én ganske bestemt reaktion vil være placeret perfekt i forhold til hinanden for at få reaktionen til at foregå. Det betyder, at molekylerne som indgår i reaktionen vil sætte sig ind i hulrummene på disse antistoffer. Derpå vil de udføre den kemiske reaktion og efterfølgende forlade hulrummet som produkter fra reaktionen. Dette foregår med en hastighed der er langt hurtigere end ellers, da molekylerne som nævnt vil have perfekt orientering i hulrummet for, at reaktionen kan foregå.

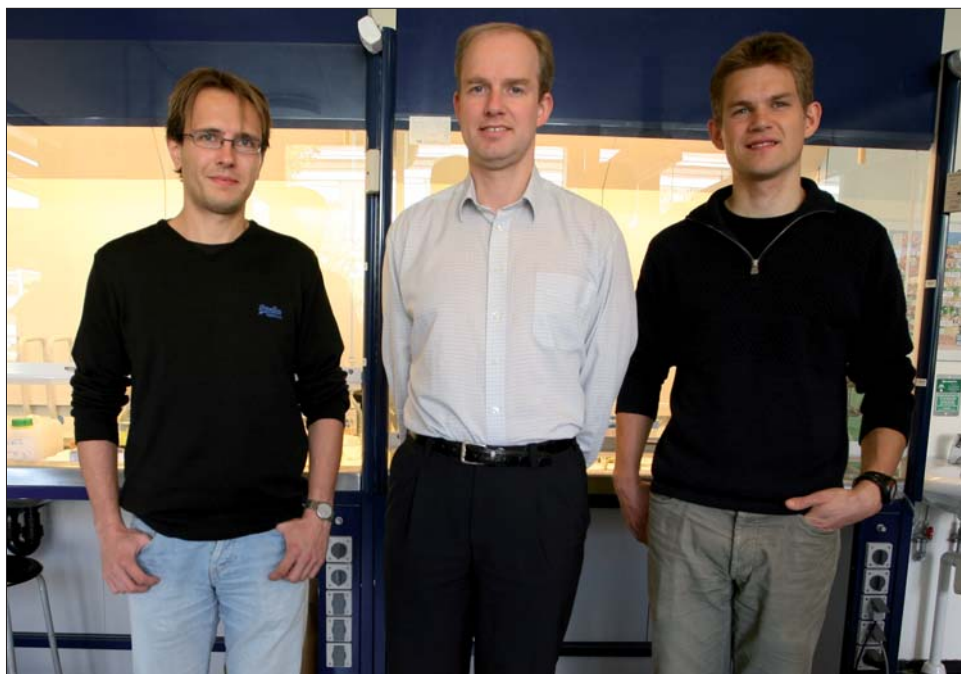
Et antistof forsøger således at efterligne et enzym ved at danne et aktivt center ligesom i et enzym. En af ulemperne ved brugen af antistoffer og enzymer er dog, at kun bestemte molekyler passer ind i det aktive center. Derfor er man hele tiden nødsaget til at finde nye enzymer eller danne nye antistoffer til at katalysere andre typer af reaktioner. Fordelen ved antistoffer er, at man meget specifikt kan danne antistoffer til brug i en bestemt reaktion, hvilket ikke er muligt med enzymer. Man skal dog hele tiden have for øje, at antistoffer aldrig kommer til at være ligeså gode som enzymer til at katalysere reaktioner, og derfor benyttes antistoffer typisk kun i mangel af bedre.



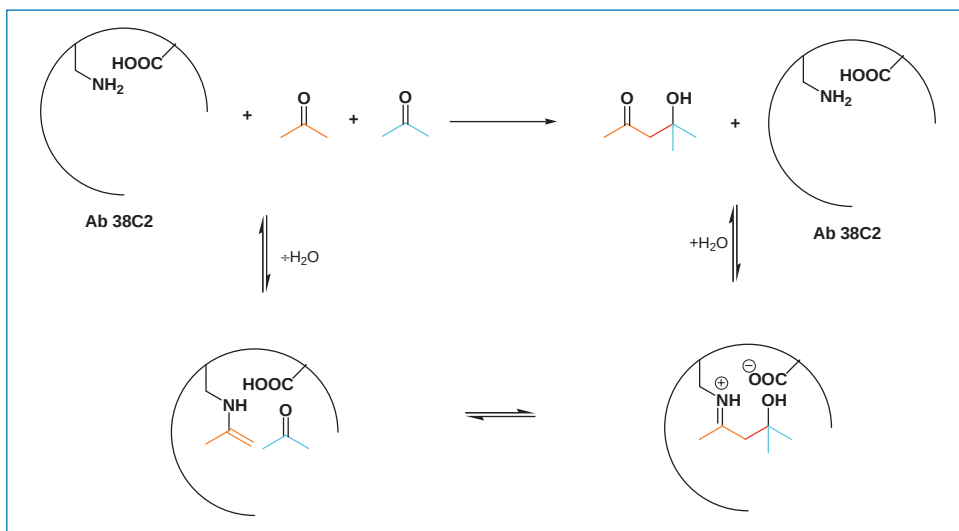
Figur 6. Dannelse af antistof fra kanin.

En af de reaktioner, hvor man benytter antistoffer som katalysatorer er i aldol-reaktionen, som vi har diskuteret tidligere i kapitlet. Aldol-reaktionerne i vores krop varetages af enzymet aldolase (figur 4) og det er dette enzym, som har dannet grundlaget for udviklingen af antistoffer til at katalysere aldol-reaktioner i laboratoriet. Det er faktisk lykkedes kemikere at

fremstille antistoffer til brug i disse reaktioner, og det er ligeledes lykkedes at benytte disse i aldol-reaktioner med stor succes. Et eksempel på dette er et antistof med det noget robotagtige navn Ab 38C2 (Ab står for antibody som er engelsk for antistof). Dette antistof har været benyttet i mange forskellige typer af aldol-reaktioner, et eksempel er vist i figur 7.



Kapitlets forfattere er fra venstre ph.d. studerende Lars Ulrik Nordstrøm, professor Robert Madsen og ph.d. studerende Rune Monrad. Ph.d. studerende Lars Linderøth mangler på billedet.

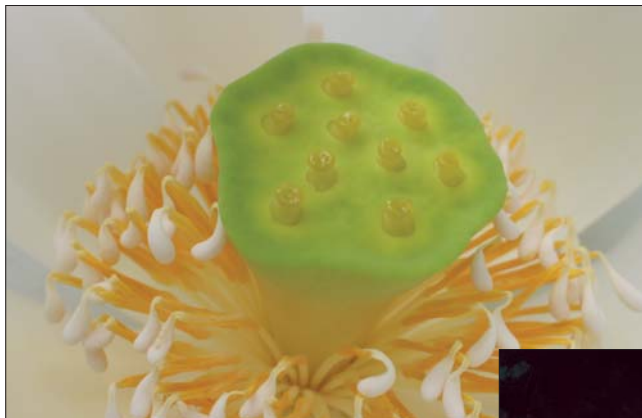


Figur 7. Sådan virker antistoffet Ab 38C2 i en aldol-reaktion. Ab 38C2 indeholder et meget fint aktivt center, hvori molekylerne i en aldol-reaktion indsættes og reaktionen foregår. Ud fra figuren ovenfor kan man se, hvorledes de to molekyler indsættes i det aktive center, og man kan følge molekylerne rundt i reaktionen vha. farverne som angiver de to startmaterialer. Den nye C-C binding, som dannes ved aldol-reaktionen er angivet med rødt. De to væsentligste ting at lægge mærke til er, at der i det aktive center for Ab 38C2 findes en aminogruppe ($-\text{NH}_2$) og en carboxylsyregruppe ($-\text{COOH}$), som begge har en meget vigtig rolle i reaktionen. Aminogruppen starter med at "skjifte plads" med oxygen-atomet på det første udgangsstof og danner et stof kaldet en enamin ($-\text{NH}-\text{C}=\text{C}$). Derpå overføres en proton fra syren til oxygen-atomet i det andet udgangsstof samtidigt med, at C-C bindingen bliver dannet. Til sidst i reaktionen gendannes Ab 38C2, og den kan derefter benyttes i endnu en aldol-reaktion.

Antistoffet blev først dannet ved at forskere injicerede mus med et rimeligt simpelt organisk molekyle, hvorved musen dannede 20 forskellige antistoffer mod dette molekyle. Man isolerede disse 20 antistoffer og testede dem i en aldol-reaktion. Ud af de 20 forskellige antistoffer fik man til sidst to gode kandidater, hvor Ab 38C2 blev udvalgt som det mest lovende antistof til at katalysere aldol-reaktioner. Og det virkede faktisk så godt, at antistoffet ikke behøver at blive fremstillet før brug ved at injicere mus, da antistoffet nu i stedet kan købes hos firmaet Sigma-Aldrich. Firmaet har fundet ud af, at antistoffet efterhånden bruges af så mange mennesker, at det kan betale sig

at markedsføre det. Det er formentlig en fabriks hemmelighed, hvordan firmaet fremstiller deres antistof, men da videnskabsfolk har fundet ud af, at man kan få planter til at producere antistoffer, er et godt gæt, at det er denne metode som benyttes i stedet for at bruge dyr. Et problem er, at Ab 38C2 er hele 1.500 gange dyrere end guld med en pris på hele 150.000 kr. pr. gram Ab 38C2. Fordelen er dog, at man typisk ikke bruger mere end nogle få milligram Ab 38C2 pr. aldol-reaktion (i figur 7 ses hvordan Ab 38C2 helt præcist fungerer).

Biomimetics i industrien



Forskning har afsløret at lotusblomsten har en selvrensende mekanisme på sine blade. Dette har især tekstilindustrien været meget interesseret i, da selvrensende tøj vil være en sikker salgssucces. Militæret har også søgt hjælp i naturen, idet man har været yderst interesseret i at lave camouflagedstyr, som kan efterligne omgivelserne ligesom kamaleoner og blækprutter kan gøre det i naturen. Også inden for bilindustrien er naturen blevet efterlignet, idet bilfirmaet DaimlerChrysler har efterlignet kuffertfiskens form i udviklingen af en ny bil, som eftersigende skulle kunne køre med et 20 procent mindre brændstofforbrug end andre biler. Således tager vi fortsat ved lære af naturen og af naturens egenskaber.

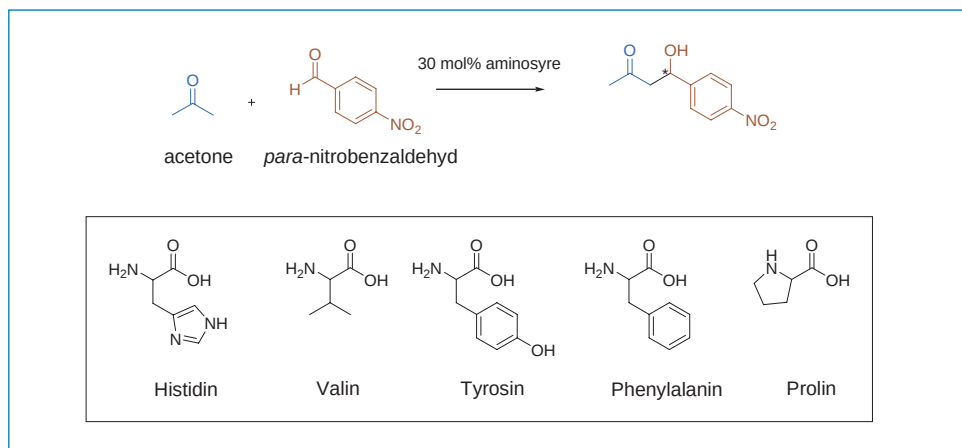


Organokatalyse

Som vi så i forrige afsnit, har kemikere ladet sig inspirere af naturen til at udvikle nye katalysatorer til brug i kemisk syntese. Fremstilling af katalytiske antistoffer er dog meget arbejdskrævende, og antistofferne virker kun med udgangsstoffer, der passer ind i det aktive center. Hvis man vil udføre den samme reaktion (f.eks. aldol-reaktionen), men benytte andre udgangsstoffer, kan det være nødvendigt at gentage hele proceduren med at danne antistoffet.

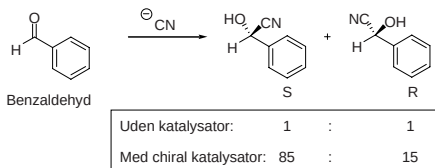
For at opnå en simplere procedure med bredere anvendelsesmuligheder har andre kemikere fremstillet såkaldte ”organokatalysatorer”. I lighed med katalytiske antistoffer er organokatalysatorer organiske stoffer med katalytisk aktivitet, men i modsætning til antistofferne er der her tale om små molekyler, der fremstilles i laboratoriet, og ikke i et biologisk system (eksempelvis en kanin). Udviklingen af organokatalysatorer starter ofte med at kemikerne ser på et enzym, der katalyserer den kemiske reaktion, som de er interesseret i. De funktionelle grupper binder sig til udgangsstoffet og iden-

tificeres, hvorpå de anbringes i et lille organisk molekyle. I tilfældet med aldolaseenzymerne og de tilsvarende katalytiske antistoffer så vi, at de vigtige grupper er en aminogruppe ($-\text{NH}_2$) og en carboxylsyregruppe ($-\text{COOH}$) (figur 7). Disse to funktionelle grupper er til stede i de naturligt forekommende aminosyrer, der som nævnt er byggestenene i proteiner og enzymer. Derfor er aminosyrer et naturligt valg som katalysatorer i aldol-reaktionen. Som vist i figur 8 er de fem aminosyrer histidin, valin, tyrosin, phenylalanin og prolin blevet afprøvet i reaktionen mellem acetone og *para*-nitrobenzaldehyd. Det ses, at produktet indeholder et stereocent carbonatom (markeret med en * i figuren) og findes derfor som to spejlbilledformer (to enantiomerer), både en R og en S form. Kapitlet ”Kemisk design af lægemidler” i bogen Kemiske Horisonter gennemgår stereokemi yderligere (www.kemi.dtu.dk). Da to enantiomerer ofte påvirker kroppens enzymer og receptorer forskelligt, er det som regel nødvendigt at fremstille f.eks. lægemidler i enten R eller S formen. Hvis et lægemiddel fremstilles som en blanding af enantiomerer, kan det i visse tilfælde medføre bivirkninger.



Figur 8. Forskellige naturligt forekommende aminosyrer som er afprøvet som katalysatorer i aldol-reaktionen mellem acetone og *para*-nitrobenzaldehyd. Alle aminosyrerne indeholder en aminogruppe ($-\text{NH}_2$ eller $-\text{NH}$) og en carboxylsyre-gruppe ($-\text{COOH}$). Begge disse grupper er vigtige elementer for, at katalysatoren virker effektivt.

Som vi så i Kemiske Horisonter (s. 39) har nogle molekyler den egenskab, at de er spejlbilleder af hinanden (kaldes enantiomerer). Hvis resultatet af en kemisk reaktion er et chiralt stof, så vil man ofte få en blanding af de to enantiomerer. Et eksempel på dette er additionen af cyanid til benzaldehyd.



Reaktionen mellem benzaldehyd og cyanid giver en blanding af to enantiomerer (kaldes S og R). En chiral katalysator kan påvirke fordelingen af de to enantiomerer i produktet. Uden en chiral katalysator, vil man få en produktblanding med lige dele af de to enantiomerer. Men hvis man bruger en chiral katalysator, kan man favorisere dannelsen af den ene enantiomer. Hvor effektiv katalysatoren er til at overføre chiraliteten måles i det procentvise overskud af den ene enantiomer i forhold til den anden. Dette angives med ee, som står for "enantiomeric excess", som kan beregnes med en formel. For eksemplet ovenfor bliver ee:

$$ee = \frac{R - S}{R + S} \cdot 100\% = \frac{85 - 15}{85 + 15} \cdot 100\% = 70\%$$

Figur 9. Eksempel på udregning af enantiomeric excess (ee).

Organokatalysatorens effektivitet måles både som det procentvise udbytte af produktet og i, hvor god den er til at lave den ene enantiomer i forhold til den anden (angives i "ee" – se forklaring i figur 9).

De første fire aminosyrer gav ikke gode resultater i aldolreaktionen (figur 8), men det viste

sig, at prolin er en meget effektiv katalysator både i forhold til udbytte (68 %) og ee (76 %). Hvis man vil optimere organokatalysatoren til en højere selektivitet, kan man tage udgangspunkt i prolin og herefter fremstille en række stoffer med lignende strukturer, som dernæst afprøves som katalysatorer i reaktionen (se figur 10).

	% Udbytte	%ee		% Udbytte	%ee
	68	76		67	73
	55	40		85	78
	<10	--		50	62
Resultater for aldol-reaktionen i figur 8 med en række forskellige aminosyrer (prolin-analoger). Da prolin tidligere havde vist sig at være effektiv blev der kun valgt aminosyrer, som ligner prolin. Dvs. at de indeholder en ring, og derudover blev andre mindre varianter afprøvet.				66	86
			DMTC		

Figur 10. Screening af prolin-analoger som organokatalysatorer.

Som det ses i figur 10, er den syntetiske aminosyre 5,5-dimethyl thiazolidinium-4-carboxylat (forkortes DMTC) den mest effektive katalysator mht. selektiviteten (86 % ee). DMTC var det stof, der sikrede, at den ene enantiomer af produktet blev dannet i størst overskud. Dette kan muligvis skyldes de to methyl (-CH₃) grupper, der kan sørge for, at udgangsstofferne bliver bundet rigtigt og kun fører til den ene enantiomer. Desuden kan svovlatomet også spille en rolle, men dette er ikke helt klarlagt. Det skal dog bemærkes, at prolin er billigere og mindre sundhedsskadelig end DMTC, så i nogle tilfælde er det stadig mest favorabelt at bruge prolin som katalysator.

I sammenligning med de katalytiske antistoffer har organokatalysatorerne visse fordele og ulemper. Antistofferne er store molekyler, som kan være vanskelige og kostbare at fremstille. De små aminosyrer er ofte lette at fremstille, og nogle, som f.eks. prolin, kan skaffes billigt fra naturen. Antistoffer produceres fra de naturligt forekommende aminosyrer, og er derfor kun tilgængelige som en enantiomer. Det betyder, at et givent antistof kun kan lave produktet med enten R eller S konfiguration. Aminosyrerne derimod kan fremstilles i enten R eller S form, og dermed er begge isomerer af produktet tilgængelige alt efter, hvilken enantiomer af katalysatoren man vælger. Fordelen ved antistofferne er, at udgangsstofferne passer perfekt ind i hulrummet, hvilket gør reaktionen meget effektiv. Dette er også en ulempe, idet antistofferne dermed ikke kan benyttes som katalysatorer i andre reaktioner end den ene, som de er designet til.

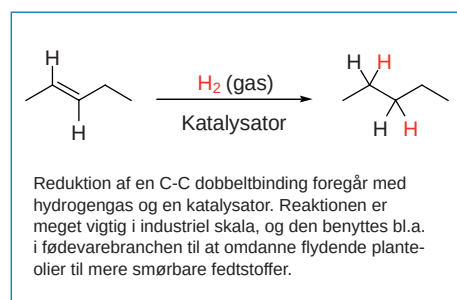
Ved brug af organokatalysatorer er mulighederne for at optimere strukturen af organokatalysatoren meget stor, da de laboratoriefremstillede aminosyrer er nemmere at ændre. Herved bliver udviklingen af bedre katalysatorer lettere.

Udviklingen af organokatalysatoren DMTC er

et godt eksempel på, hvordan kemikere lærer af naturens metoder og bruger dem til at udvikle nye og effektive teknologier. I næste afsnit skal vi se en måde, hvor kroppens enzymer efterlignes til reduktion af C-C dobbeltbindinger.

Reduktion af C-C dobbeltbindinger

Reduktion af C-C dobbeltbindinger er en meget vigtig reaktion inden for kemi (se figur 11).

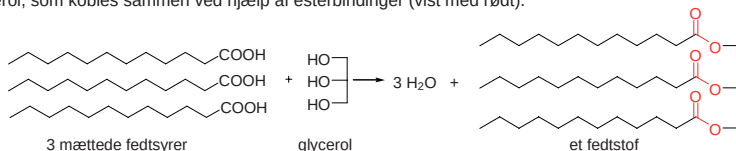


Figur 11. Reduktion af C-C dobbeltbindinger.

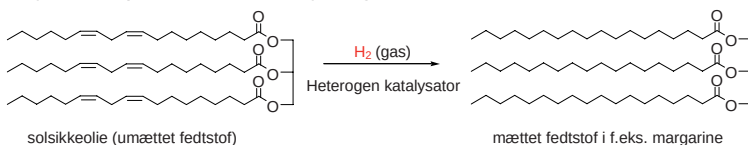
Industrielt er reduktionen af C-C dobbeltbindinger meget anvendt i fødevarebranchen, hvor den benyttes ved fremstilling af fedtstoffer som f.eks. friturefedt eller margarine i stor skala. Dette foregår ved, at planteolier, der naturligt indeholder dobbeltbindinger (umættede fedtstoffer), reduceres til fedtstoffer uden dobbeltbindinger (mættede fedtstoffer) ved hydrogenering med H₂ ved hjælp af en heterogen katalysator (se figur 12).

Også inden for organisk synteskemi, hvor kemikere arbejder med fremstillingen af molekyler, der f.eks. kan have attraktive biologiske egenskaber, er reduktion af C-C dobbeltbindinger vigtig. Rigtig mange organiske molekyler indeholder C-C dobbeltbindinger, og selvom et slutprodukt i en lang syntese med mange reaktioner ikke nødvendigvis indeholder en C-C dobbeltbinding, kan en dobbeltbinding ofte benyttes til at styre nogle af

I kroppen bruges fedtstoffer i mange sammenhænge. Mange tror, at overskydende fedt blot opbevares i kroppen som energidepoter, men fedtstoffer indgår desuden i mange af kroppens andre funktioner: F.eks. består cellemembraner primært af fedt, mens nogle fedtstoffer benyttes som signalmolekyler. Fedtstoffer består typisk af 3 fedtsyrer og glycerol, som kobles sammen ved hjælp af esterbindinger (vist med rødt).



Flydende planteolier kan hydrogeneres til faste fedtstoffer



Flydende planteolier som f.eks. solsikkeolie, som vi alle bruger i madlavningen, indeholder naturligt dobbeltbindinger. Ved hydrogenering kan dobbeltbindingerne reduceres og herved omdannes planteolierne til mættede fedtstoffer. Ved denne omdannelse ændres samtidig smeltepunktet af fedtstofferne, og de mættede fedtstoffer er ikke længere flydende, men får den konsistens, som vi kender fra bagemargarine og smør.



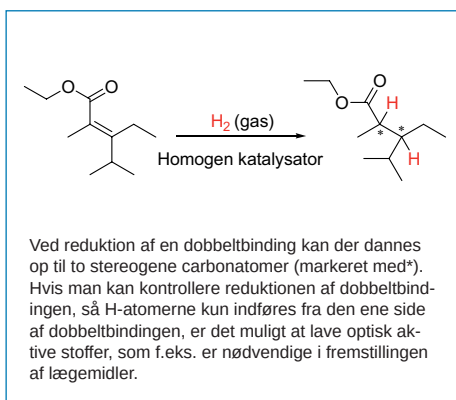
Figur 12. Fedtstoffer benyttes i mange sammenhænge i kroppen.

de kemiske reaktioner undervejs i syntesen. Til slut i syntesen kan dobbeltbindingen reduceres væk til den tilsvarende alkan, så man får det ønskede produkt.

Mange lægemidler er kun aktive som den ene enantiomer, og derfor er det vigtigt at kunne kontrollere dannelsen af stereogene carbonatomer med den rigtige stereokemi. Dette kan lade sig gøre ved stereoselektiv reduktion af C-C dobbeltbindinger, idet der kan dannes op til to nye stereocentre efter additionen af H₂

(se figur 13). Hvis stereokemien i reaktionen kan kontrolleres, er det en god måde at danne stereogene carbonatomer på.

Nobelprisen i kemi i 2001 blev uddelt til William S. Knowles (USA) og Ryoji Noyori (Japan) for deres arbejde med stereoselektiv reduktion af organiske molekyler med hydrogengas og en homogen katalysator. Begrebet stereoselektiv betyder, at man kan kontrollere stereokemien af produktet i en reaktion, når der dannes et eller flere stereogene carbonatomer. I Knowles



Figur 13. Reduktion af dobbeltbindinger kan danne stereogene carbonatomer.

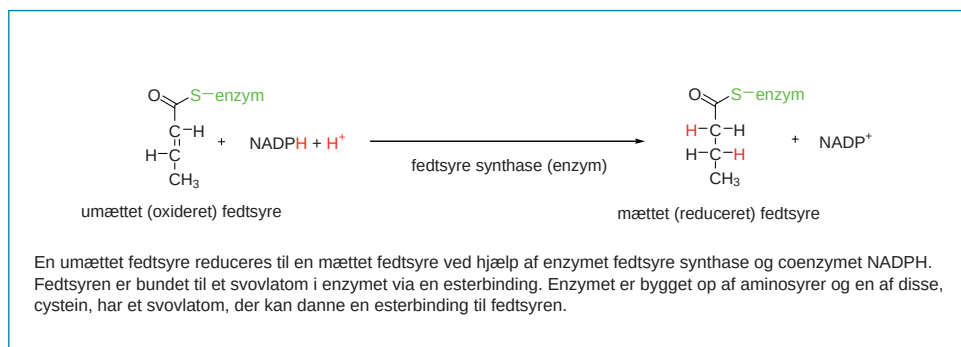
og Noyori's omfattende arbejde benyttede de H_2 og forskellige katalysatorer til at kontrollere stereokemien af produkter fra reduktion af C-C dobbeltbindinger som beskrevet i figur 13.

Indtil nu har alle de reduktioner af C-C dobbeltbindinger vi har set på foregået med gasformigt hydrogen under tryk. Dette kan ikke lade sig gøre i naturen, og derfor har naturen fundet på en snedig måde at udføre tilsvarende reduktioner på. Dette sker ved hjælp af et såkaldt co-enzym, der fungerer som bærer af H_2 . Dette princip illustreres i følgende eksempel på kroppens fremstilling af fedtsyrer (se figur 14).

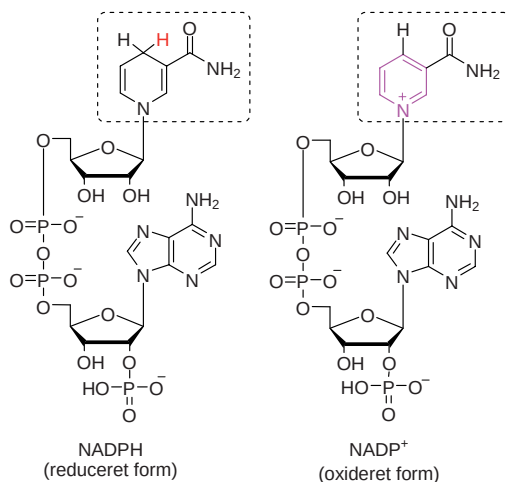
Når kroppen danner fedtsyrer, sker dette ved gentagelse af en 4-trins sekvens, hvor en af nøglereaktionerne er reduktionen af en C-C dobbeltbinding som vist i figur 14.

Reaktionen katalyseres af enzymet fedtsyresynthase og co-enzymet NADPH. Reduktion af dobbeltbindingen sker ved overførsel af to hydrogenatomer (en proton (H^+) fra vand eller syre, og et hydrid (H^-) fra NADPH) til C-C dobbeltbindingen samtidig med, at co-enzymet NADPH oxideres til $NADP^+$. Co-enzymet NADPH/NADP $^+$ er kroppens bærer af hydrogenatomer til brug ved reduktion af molekyler i kroppen. På figur 15 ses de detaljerede strukturer af NADPH og $NADP^+$. Det ses, at den øverste ring bærer det ene hydrogenatom, der overføres ved reduktionen (markeret med rødt). Princippet i naturens reduktion af C-C dobbeltbindinger ved hjælp af enzymet fedtsyresynthase og co-enzymet NADPH kan efterlignes i den organiske kemi, hvor de meget komplekse molekyler, enzym og co-enzym, kan erstattes med mindre og simple organiske molekyler.

Ved at efterligne strukturen af den del af NADPH, der bærer det hydrogenatom, som overføres ved reduktion af en C-C dobbeltbinding, er det muligt at udføre en tilsvarende reduktion i laboratoriet. I reaktionen i figur



Figur 14. Kroppen benytter NADPH til at reducere dobbeltbindinger.



Den aktive del af NADPH/NADP⁺ er markeret med en stiplede boks. Denne del af strukturen kan efterlignes af en såkaldt Hantzsch ester, der herved har egenskaberne til at reagere ligesom NADPH (se figur 16).

Figur 15. Detaljerede strukturer af *co-enzym*systemet NADPH/NADP⁺.

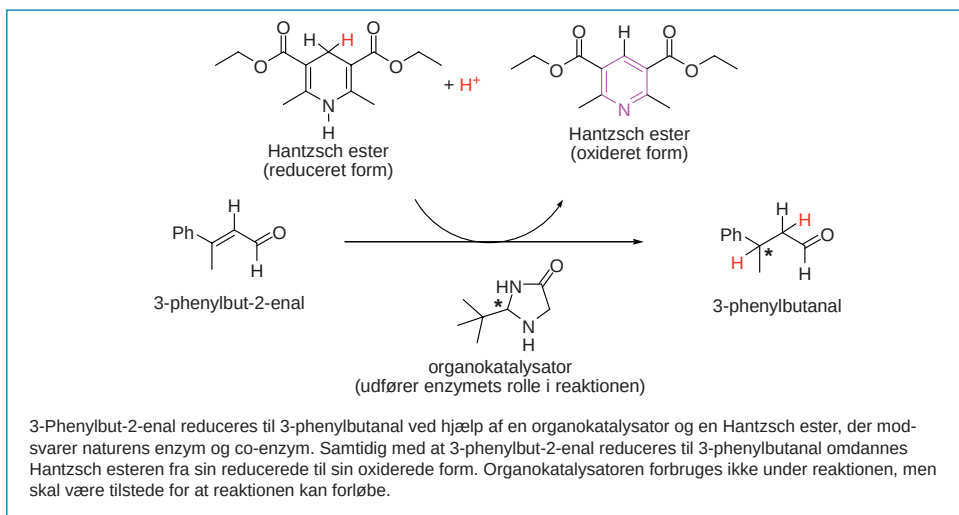
16 benyttes en Hantzsch ester som analog til kroppens NADPH. Hantzsch esteren er designet, så den ligner opbygningen af NADPH (strukturen ligner den del af NADPH, der er vist i den stiplede boks i figur 15). Det ses at den 6-leddede ring i Hantzsch esteren indeholder et nitrogen-atom ligesom NADPH, og at dobbeltbindingerne i ringen er placeret samme steder som i NADPH.

Ved reaktionen på figur 16 overføres et hydrid fra den reducerede Hantzsch ester og en proton til 3-fenylbut-2-enal, der således i alt modtager to hydrogenatomer og dermed reduceres til 3-fenylbutanal. Som analog til enzymet, fedtsyre synthase, benyttes her en organokatalysator, der katalyserer processen ligesom beskrevet i forrige afsnit. Organokatalysatorens ene aminogruppe reagerer med carbonylgruppen (C=O) i 3-fenylbut-2-enal og efter dannelse af 3-fenylbutanal gendannes organokatalysatoren (dette princip er vist i figur 7).

En af de ting, der gør Hantzsch esteren og NADPH/NADP⁺ så effektive er, at der dan-

nes en aromatisk ring, der er særlig stabil og derved driver reaktionen fremad (se figur 15 og 16, den aromatiske ring er markeret med lilla).

Når kroppen laver fedtsyrer (se figur 14), er den umættede fedtsyre bundet til enzymet fedtsyre synthase via svovlatomet, og herved holdes fedtsyren på plads i den rigtige orientering i det aktive center, så reaktionen kan forløbe. Enzymets aktive center kan efterlignes i andre reaktioner ved brug af en organokatalysator (som vist i figur 16), og herved er det muligt at styre stereokemien af det dannede stereogene carbonatom pga. organokatalysatorens stereogene carbonatom. I eksperimentet i figur 16 blev forskellige organokatalysatorer afprøvet, og den viste organokatalysator viste sig at fungere bedst. Som beskrevet i forrige afsnit er det muligt at ændre stereokemien af det endelige produkt ved at ændre stereokemien af organokatalysatoren. Det skal endvidere bemærkes, at reaktionen ikke kan udføres uden organokatalysator, da denne fungerer ligesom et enzym og katalyserer reaktionen.



Figur 16. Kroppens måde at reducere dobbeltbindinger efterlignes i kemien.

Ved reaktionen vist på figur 16 kan der således selektivt dannes et stereogent carbonatom, hvilket kan være meget nyttigt i dannelsen af f.eks. den ene enantiomer af et lægemiddel. Reaktionen er en efterligning af naturens system til at overføre hydrogenatomer ved reduktion af C-C dobbeltbindinger, og man kan således lære af naturen og benytte en forsimplet model af naturen til at udføre kemiske reaktioner.

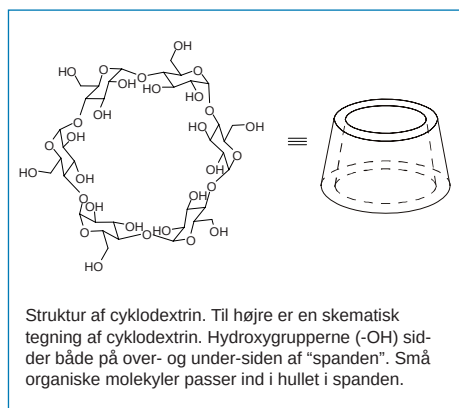
Kunstige Enzymer

I de forrige afsnit så vi, hvordan kemikere bruger små organiske molekyler til at efterligne enzymer, co-enzym og katalytiske antistoffer. Det er dog også muligt (men meget besværligt og tidskrævende) at syntetisere meget større molekyler, der fungerer som enzymer. Disse kunstige enzymer indeholder både katalytisk aktive grupper (som amino- og carboxylsyregrupperne i organokatalysatorerne), og et hulrum som kan genkende de stoffer, som skal omdannes. Et godt udgangspunkt for fremstillingen af kunstige enzymer er sukkerstoffet cyclodextrin (se figur 17). Cyclodextrin er opbygget, så det kommer til at ligne en

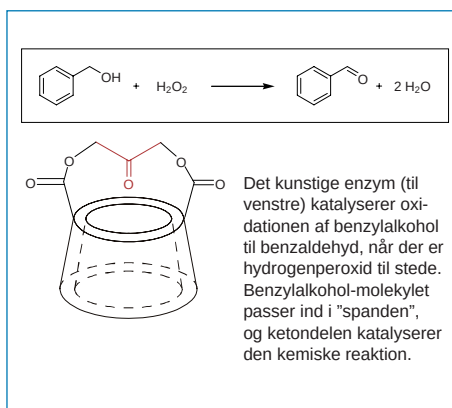
spand uden bund, og indersiden af molekylet kan bruges til at efterligne enzymernes aktive center. Da alle hydroxygrupperne peger ud fra spanden vil små, upolære, organiske molekyler passe fint ind i hulrummet i cyclodextrin.

Ved at udbygge cyclodextrin med forskellige funktionelle grupper, er der blevet udviklet kunstige enzymer, som kan katalysere en række forskellige kemiske reaktioner. Et godt eksempel er det kunstige enzym i figur 18. Keton-delen (markeret med rødt) kan oxidere alkoholer til aldehyder, når der er hydrogenperoxid (H_2O_2) tilstede. "Spanden" repræsenterer hulrummet, hvor udgangsstofferne passer ind, og ved inkorporering af en katalytisk aktiv gruppe (keton-delen) er det aktive center også til stede i det kunstige enzym.

Oxidationen af benzyl alkohol katalyseres meget effektivt af det kunstige enzym. Det har vist sig, at den katalyserede reaktion er 60.000 gange hurtigere end en tilsvarende reaktion uden en katalysator. Dette koncept kan udvides ved at introducere andre katalytisk aktive grupper. F.eks. er der fremstillet cyclodextriner med carboxylsyregrupper, og disse



Figur 17. Struktur af cyclodextrin.



Figur 18. Oxidation katalyseret af kunstigt enzym.

kunstige enzymer virker ligesom phosphorylase-enzymene i vores krop. Phosphorylase-enzymene har også to carboxylsyregrupper i det aktive center, og disse enzymer er centrale for frigørelse af energi i kroppen.

I dette kapitel har vi set, hvordan kemikere har taget ved lære af naturen, og brugt denne vi-

den til at udvikle nye katalysatorer. Denne tilgang til nye teknologier kan være meget effektiv, og da vi hele tiden får mere og mere indsigt i naturens virkemåde, vil biomimetics uden tvivl blive ved med at være et vigtigt forskningsområde i fremtiden.

Forfattere



Ph.d. studerende Lars
Ulrik Nordstrøm



Ph.d. studerende Rune
Monrad



Ph.d. studerende
Lars Linderøth



Professor
Robert Madsen