

Overgangsmetalkatalysatorer er vigtige i omdannelsen af kvælstof til kunstgødning.
Foto: Colourbox.



Katalysatorer: SÅDAN SKABER FORSKERE FREMTIDENS KEMISKE VÆRKTØJER

Om forfatteren
Kristian Sjøgren er
videnskabsjournalist
ksjoegren@gmail.com



**DANMARKS FRIE
FORSKNINGSFOND**
INDEPENDENT RESEARCH
FUND DENMARK

Artiklen er sponsoreret
af Danmarks Frie
Forskningsfond | Natur
og Univers.

Danmarks Frie Forskningsfond dækker alle videnskabelige hovedområder og uddeler hvert år godt 1 mia. kr. til forskningsprojekter baseret på forskernes egne ideer. Danmarks Frie Forskningsfond består af 84 anerkendte forskere udpeget på baggrund af deres høje faglige kompetence. Formand for Danmarks Frie Forskningsfond | Natur og Univers er professor ved Aarhus Universitet, Lars Arge. Læs mere på www.dff.dk

Dansk forskning i overgangsmetalkatalysatorer skal være med til at skabe de værktøjer, som fremtidens medicinalindustri, kosmetikindustri, plastindustri og mange andre industrier skal bruge for at lave bedre produkter til en verden med vokseværk.

Overgangsmetalkatalysatorer... Ja, det er tungebrækkende ord, men selvom mange måske hverken føler sig klædt på til udtale ordet eller overhovedet forstå, hvad det dækker over, er overgangsmetalkatalysatorer nogle af de absolut vigtigste værktøjer i den organiske kemikers værktøjskasse. Det betyder også, at når de er vigtige for den organiske kemiker, er de også vigtige for dig, for mig og for hr. og fru Danmark. Overgangsmetalkatalysatorer er nemlig fundamentet under en stor del af den industri, der bærer

samfundsøkonomien i Danmark og mange andre vestlige lande.

Overgangsmetalkatalysatorer er en essentiel bestanddel af den organiske kemi, og den organiske kemi er nødvendig for at udvikle plastik, brændstoffer, lægemidler, gummi, kosmetik, rengøringsmidler, farvestoffer, landbrugskemikalier og mange andre ting, som vi som forbrugere i dag tager for givet. At forestille sig at lave eksempelvis lægemidler uden overgangsmetalkatalysatorer er som at forestille sig at bygge et hus uden en skrumaskine. Ja, det kan sikkert godt lade sig

gøre, men det vil unægtelig være mere besværligt, og man skal i den grad tænke kreativt. Uden den organiske kemi kan det slet ikke lade sig gøre.

Når det kommer til overgangsmetalkatalysatorerne i sig selv, er det ikke bare kemikalier, man hiver ned fra hylden i supermarkedet. De skal nøje designes til at assistere helt specifikke kemiske reaktioner, og netop designet af overgangsmetalkatalysatorerne forsker folk som professor Troels Skrydstrup fra Institut for Kemi ved Aarhus Universitet i.



Om forskeren:

Troels Skrydstrup er professor ved Institut for Kemi ved Aarhus Universitet. Han er opvokset i Canada og tog sin bacheloruddannelse ved Queen's University i Kingston, Canada. Derefter flyttede han til Danmark og færdiggjorde sin kandidatuddannelse og ph.d. ved Danmarks Tekniske Universitet (DTU). En stor del af Troels Skrydstrups tidligere akademiske karriere foregik i Paris, før han vendte tilbage til Danmark og Aarhus i 1997. Troels Skrydstrup har 255 videnskabelige artikler på sit cv. Hans primære forskningsinteresser er inden for udvikling af nye syntetiske metoder, overgangsmetalkatalysatorer, syntese af peptid-analogier og syntese med enkelt-elektron-reducerende stoffer. Han har desuden grundlagt virksomheden Sytracks A/S, som udvikler udstyr og kemikalier til specielle overgangsmetalkatalyserede reaktioner.



Foto: Lars Kruse, AU-foto.

Det periodiske system over grundstofferne

IA	IIA		III B										VIII B										I B										II B										III A										IV A										V A										VI A										VII A										VIII A																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
1 H	2 He		3 B										4 C										5 N										6 O										7 F										8 Ne										9 Li										10 Be										11 Na										12 Mg										13 Al										14 Si										15 P										16 S										17 Cl										18 Ar										19 K										20 Ca										21 Sc										22 Ti										23 V										24 Cr										25 Mn										26 Fe										27 Co										28 Ni										29 Cu										30 Zn										31 Ga										32 Ge										33 As										34 Se										35 Br										36 Kr										37 Rb										38 Sr										39 Y										40 Zr										41 Nb										42 Mo										43 Tc										44 Ru										45 Rh										46 Pd										47 Ag										48 Cd										49 In										50 Sn										51 Sb										52 Te										53 I										54 Xe										55 Cs										56 Ba										57 La										58 Ce										59 Pr										60 Nd										61 Pm										62 Sm										63 Eu										64 Gd										65 Tb										66 Dy										67 Ho										68 Er										69 Tm										70 Yb										71 Lu										72 Hf										73 Ta										74 W										75 Re										76 Os										77 Ir										78 Pt										79 Au										80 Hg										81 Tl										82 Pb										83 Bi										84 Po										85 At										86 Rn										87 Fr										88 Ra										89 Ac										90 Th										91 Pa										92 U										93 Np										94 Pu										95 Am										96 Cm										97 Bk										98 Cf										99 Es										100 Fm										101 Md										102 No										103 Lr										104 Rf										105 Db										106 Sg										107 Bh										108 Hs										109 Mt										110 Ds										111 Rg										112 Cn										113 Uut										114 Uuq										115 Uup										116 Uuh										117 Uus										118 Uuo									

Ikke-metaller (lilla)
 Alkalimetaller (rød)
 Jordalkalimetaller (gul)
 Overgangsmetaller (turkis)
 Post-overgangsmetaller (blå)
 Halvmetaller (brun)
 Halogener (dunkelblå)
 Ædelgasser (grå)

Lanthanider (57-71)
 Actinider (89-103)

Et overgangsmetal er et af de 38 grundstoffer i det periodiske system fra grupperne III B til IIB. De er vist med turkis fave.

»Overgangsmetalkatalysatorer og resten af den organiske kemi er essensen i produktionen af mange af de ting, som har høj værdi i vores samfund. Det kan være i produktionen af alt fra dele til fly og biler eller lægemidler og gødning. Det store spørgsmål er så, hvordan man får lavet de her ting på den mest økonomiske og hurtigste måde, og her spiller udviklingen af overgangsmetalkatalysatorer ind. Den udvikling arbejder vi med at drive fremad«, fortæller Troels Skrydstrup.

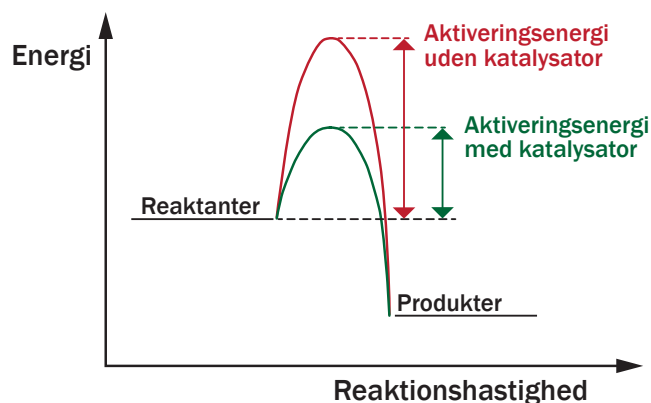
Forskerne fra Aarhus Universitet har blandt andet modtaget penge

fra Danmarks Frie Forskningsfond (DFF) til udvikling af overgangsmetalkatalysatorer baseret på guld, men mere om det senere i artiklen.

Katalysatorer er essentielle for at lave lægemidler og gødning

Kigger vi nærmere på, hvad overgangsmetalkatalysatorer gør, kan vi starte med at splitte ordet

”overgangsmetalkatalysator” op i to dele: ”Overgangsmetal” og ”katalysator”. Et overgangsmetal er meget simpelt et af de 38 grundstoffer i det periodiske system fra grupperne 3 til 12, og en katalysator er noget, som får processer til at forløbe. En overgangsmetalkatalysator er dermed et molekyle, der foruden at være baseret på et



Katalysatorerne sænker aktiveringsenergien, for at to molekyler kan reagere med hinanden. En katalysator indgår i den kemiske reaktion mellem reaktanterne uden selv at blive en del af det endelige produkt.

af 38 overgangsmetaller også får kemiske processer til at ske.

Lad os komme med nogle eksempler for at gøre det lidt mere konkret:

I medicinalindustrien er man storforbrugere af overgangsmetalkatalysatorer. Når lægemiddelproducenter skal designe nye lægemidler, bliver de hele tiden stillet overfor opgaven at få ét organisk molekyle til at blive til noget andet eller få to organiske molekyler til at danne et tredje. Her benytter de sig ofte af overgangsmetalkatalysatorer til at få processerne til at ske, så eksempelvis stofferne A og B bliver til stoffet C. Stoffet A kan i eksemplet være et stort molekyle med nogle interessante medicinske egenskaber, mens B kan være et mindre molekyle, som de syntetiske kemikere gerne vil klistre på A for at se, om det dermed kan noget nyt og endnu mere interessant. Det kan eksempelvis være, at det nye molekyle bedre binder til nogle receptorer i kroppen, så lægemidlet virker bedre. Modifikationer ved hjælp af organisk kemi og overgangsmetalkatalysatorer kan også få lægemidler til at have færre bivirkninger, få dem til at blive optaget hurtigere i kroppen eller gøre effekten af dem længerevarende. Det kan også være, at en kemisk modifikation er nødvendig for at gøre et lægemiddel stabilt nok til, at det kan indtages oralt og overleve turen gennem mavesyren.

Medicinalvirksomheden Lund-

beck bruger eksempelvis en del overgangsmetalkatalysatorer i produktionen af deres antidepressive lægemidler.

Et andet eksempel på brugen af overgangsmetalkatalysatorer er i omdannelsen af kvælstof til kunstgødning. Processen hedder Haber-Bosch-processen, hvori N_2 og $3H_2$ bliver til $2NH_3$. Heri indgår et af flere overgangsmetalkatalysatorer, som får den ellers naturlige proces til at forløbe hurtigere, så producenterne kan følge med efterspørgslen af kunstgødning. Det er anslået, at cirka halvdelen af alle proteiner i menneskekroppen indeholder nitrogen, som stammer fra Haber-Bosch-processen. Cirka en tredjedel af verdens befolkning er afhængige af mad, som kun kan produceres ved hjælp af kunstgødning.

»Det er blot to eksempler på områder, hvor overgangsmetalkatalysatorer spiller en vigtig rolle. Uden katalysatorerne ville verden slet ikke kunne understøtte de mange milliarder mennesker, der bor her. Derfor er det også nødvendigt at videreudvikle overgangsmetalkatalysatorerne, så de kan imødekomme fremtidens behov«, siger Troels Skrydstrup.

Sådan fungerer overgangsmetalkatalysatorer

Overgangsmetalkatalysatorerne er typisk metalkomplekser, hvor forskellige kemiske grupper er bundet til et metal. Det kan være svovlgrupper, kulstofgrupper eller fosforgrupper.

Afhængigt af de kemiske grupperes sammensætning og placering i forhold til metallet får katalysatoren forskellige kemiske egenskaber. Det er dog vigtigt at pointere, at essensen i en katalysator er, at eksempelvis overgangsmetalkatalysatoren indgår i den kemiske reaktion mellem A og B, får dem til at danne C og derefter kommer ud af reaktionen i samme tilstand, som den gik ind i reaktionen med. Det vil sige, at man kan bruge katalysatoren igen. Den bliver ikke en bestanddel af slutproduktet.

I løbet af den kemiske reaktion kan katalysatoren flytte elektroner rundt mellem komponenterne i reaktionen, ligesom den kan danne kortvarige bindinger. Formålet med katalysatoren er at få reaktionen mellem A og B til at foregå hurtigere og uden et for stort spildprodukt. I de fleste kemiske reaktioner mellem A og B får man ikke bare C ud af det, men også spildproduktet D. En god overgangsmetalkatalysator efterlader så lille et D som muligt.

»Overgangsmetalkatalysatorerne sænker aktiveringsenergien, for at to molekyler kan reagere med hinanden. Selv komplekse processer kan på den måde komme til at kræve mindre energi, så de kan forløbe hurtigere. En af årsagerne til, at overgangsmetallerne er så gode til det her, er elektronerne i d-orbitalen, der er velegnede til at indgå i elektronoverførsler og hjælpe til med at få ting til at reagere med hinanden«, forklarer Troels Skrydstrup.

Guld som katalysator

Guld har først inden for det seneste årti fået sit gennembrud som katalysator i organisk kemi. At guld først er blevet bredt brugt som katalysator inden for det seneste årti, mens mange andre katalysatorer har været brugt i hundrede år, skyldes formentlig to ting.

For det første har forskere fejlagtigt troet, at guld ville være en dårlig katalysator. Guld er da også notorisk dårligt til at danne kemiske forbindelser, men på det seneste har forskere fundet ud af, at det alligevel har nogle særdeles velegnede egenskaber som katalysator i organisk kemi. Det er velkendt, at overgangsmetallers succes som katalysatorer er relateret til overgangsmetallets evne til at skifte mellem forskellige oxidationstrin for efter endt reaktion at skifte tilbage til sit oprindelige oxidationstrin. Guld kan forekomme i forskellige oxidations-

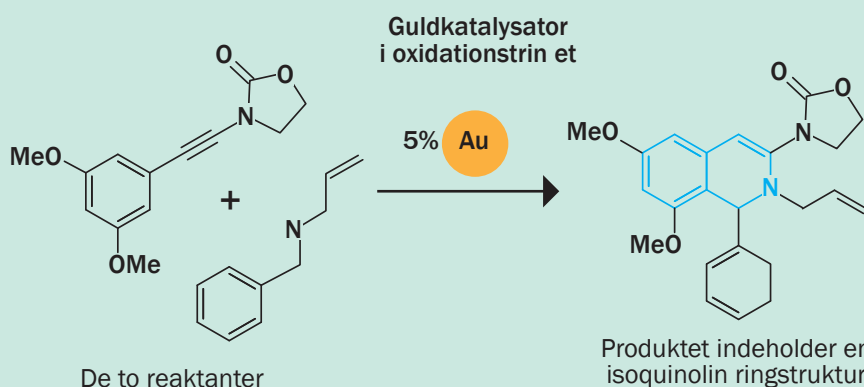
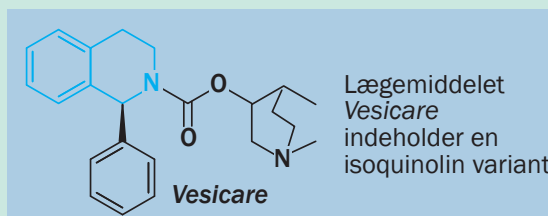
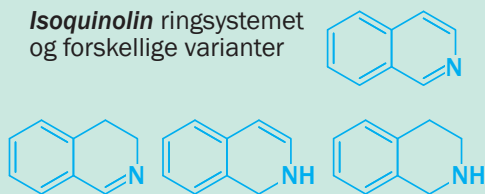
trin, og det seneste årti er forskere blevet opmærksomme på, at disse oxidationstrin kan udvise et bredt spektrum af kemisk reaktivitet.

Foruden den fejlslagene antagelse om gulds kemiske egenskaber, har der været en generel opfattelse af, at guld er både sjældent og dyrt, og derfor ikke før er blevet anvendt til katalyse. Det er dog en misforståelse, fordi der bliver udvundet meget mere guld, end der eksempelvis bliver udvundet andre katalyseovergangsmetaller, såsom palladium, platin og rhodium.

Over de seneste 10 år har en række forskningsgrupper verden over vist, at guldforbindinger kan anvendes til at katalysere en bred vifte af kemiske reaktioner. Guld har en bemærkelsesværdig egenskab til at katalysere syntesen af organiske forbindelser, som indeholder mange

ringsystemer, ud fra simple lineære strukturer. Denne egenskab er tiltalende, da mange lægemidlers struktur er bygget op omkring et skelet med flere organiske ringe, hvilket almindeligvis kræver mange syntetiske trin at konstruere. Med en guldkatalysator kan sådanne komplekse cykliske forbindelser fremstilles i blot et enkelt syntetisk trin. I udvikling af lægemidler vil gulds egenskaber som katalysator resultere i en øget adgang til relevante forbindelser, som lægemiddeludviklere kan undersøge for biologisk aktivitet, idet der kræves mindre tid til syntesen. Guld har derfor mange andre spændende egenskaber end blot at være et smukt skinnende metal. I andre oxidationstrin end nul er guld en fremragende genvej til kompleksitet i en verden, hvor der kræves stadigt mere af den kemiske diversitet for at muliggøre teknologiske fremskridt.

Isoquinolin ringsystemet og forskellige varianter



Et eksempel på en anvendelse af guldkemi

Troels Skrydstroo og hans forskningsgruppe publicerede i 2014 et eksempel på anvendelse af guldkemi i et studie, som omhandler fremstilling af heterocycliske ringsystemer ved navn isoquinolin. Denne ringstruktur og dets varianter findes i en del bioaktive molekyler, for eksempel lægemidlet Vesicare til behandling af

overaktiv blæresyndrom (OAB). Kendetegnet for disse guld-katalyserede reaktioner er, at simple og let tilgængelige udgangsstoffer kan bruges og samles ved tilstedeværelse af kun 5% katalysator. I det specifikke eksempel kan ringsystemet, som findes i Vesicare, fremstilles i kun ét trin.



Foto: Shutterstock.

Forskere laver organiske ringe til lægemiddelindustrien

Nu kommer vi så frem til Troels Skrydstrups egen forskning. Når forskerne fra Aarhus Universitet forsøger at finde nye overgangsmetalkatalysatorer, gør de det for at forfine kemiske processer, så de foregår hurtigere og med mindre spild. Nogle forbedringer er minimale, men alligevel gavnlige for de virksomheder, som benytter sig af overgangsmetalkatalysatorerne, mens andre kan være monumentale og måske tillade helt nye kemiske forbindelser. Det kan også være katalysatorer, der på helt nye måder danner givne molekyler, eller katalysatorer, som gør det samme som andre, men er billigere at lave. Generelt målretter forskerne fra Aarhus dog ikke deres forskning mod at løse specifikke problemstillinger omkring enkelte kemiske processer, men kigger i stedet på, hvad ændringer i overgangsmetalkatalysatorer kan gøre for specifikt medicinalindustrien og landbrugsindustrien.

I det omtalte forskningsprojekt har forskerne arbejdet med at udvikle guldkatalysatorer til at skabe heterocykliske ringe. Heterocykliske ringe er typisk molekyllære ringe

med mellem fire og syv kulstofatomer, hvor det ene kulstofatom typisk er byttet ud med noget andet. Det kan være kvælstof, ilt eller svovl. Derudover har de heterocykliske ringe påmonteret flere funktionelle kemiske grupper, som giver ringene deres egenskaber.

»Heterocykliske ringe er interessante, fordi de indgår i rigtig mange lægemidler. Man finder dem blandt andet i kræftlægemidler, lægemidler mod hjertekarsygdomme, kolesterolsænkende medicin, antibiotika og Viagra. Her giver de heterocykliske ringe lægemidlerne egenskaber, så de blandt andet binder til proteiner på bestemte måder, der øger effekten af dem,« forklarer Troels Skrydstrup.

Skaber værktøjerne til lægemiddelindustrien

Typisk, når forskerne fra Aarhus Universitet skal udvikle en overgangskatalysator og dertilhørende kemisk reaktion, benytter de som udgangspunkt et simpelt substrat eller simple reagenser uden meget funktionalitet. Derefter justerer de strukturen af guldkatalysatoren og ser, hvordan ændringerne modificerer funktionaliteten af katalysa-

toren og ændrer på de kemiske reaktioner mellem ingredienserne. På den måde er Troels Skrydstrup og hans kollegaer kommet frem til forskellige katalysatorer, som afstedkommer forskellige kemiske reaktioner med nogle interessante udgangsstoffer i form af heterocykliske ringe.

Man kan ikke sige, at forskerne designer molekyler, som man kan bruge til at lave det ene eller det andet specifikke lægemiddel. I stedet kan man se det på den måde, at de ved at beskrive overgangsmetalkatalysatorerne og deres funktioner får udviklet nogle værktøjer til at lave forskellige heterocykliske ringe. Det betyder, at kemikere i medicinalindustrien får nogle redskaber til at lave disse heterocykliske ringe, hvis de på et tidspunkt kommer til at skulle bruge dem i forskellige lægemidler.

»Står en lægemiddelvirksomhed en dag og skal bruge en bestemt heterocyklisk ring, som vi har arbejdet med, kan de se, hvordan de kan lave den med forskellige guldkatalysatorer,« fortæller Troels Skrydstrup.

Foruden at udvikle forskellige guldkatalysatorer har forskerne også

Overgangsmetalkatalysatorer har udløst tre Nobelpriser

Hele 3 gange inden for 10 år (2001 til 2010) har forskning i overgangsmetalkatalysatorer udløst en Nobelpris i kemi. Det understreger forskningsområdet betydning for samfundet, da nobelprisen ofte uddeles til forskning, der har haft en indvirkning på verden. Grundforskning fra den akademiske verden har været en af de vigtigste drivkræfter bag de gennembrud, som den nobelprisvindende forskning er mundet ud i. Syv ud af ni modtagere af Nobelpriserne for forskning i overgangskatalyser er tilknyttet universiteter og ikke industrien.

2001: Asymmetriske metalkatalyserende reaktioner

Modtagere: William Knowles, Ryoji Noyori og Barry Sharpless.

Asymmetriske metalkatalyserede reaktioner er reaktioner inden for den organiske kemi, hvor slutproduktet kan bestemmes til at have én af to former. Organiske molekyler kan ofte eksistere i to former, der er hinandens spejlbillede, og under normale omstændigheder er det ikke til at sige, hvilken af de to molekyler man får ud af en kemisk reaktion. Man kalder det for kiralitet. De to mulige produkter af en organisk syntese kan have

forskellige kemiske egenskaber, og derfor er kun den ene af dem ofte den eftertragtede, mens den anden er et spildprodukt. Nobelprisen i kemi i 2001 blev givet til forskere, som fandt ud af, hvordan de med metalkatalysatorer kunne skubbe den kemiske proces i retning af det ene eller det andet slutprodukt. Assymetrisk metalkatalyserende reaktioner har stor betydning inden for masseproduktion af organiske molekyler, eksempelvis i lægemiddelindustrien.

2005: Udvikling af metalkatalyserende metatase-reaktioner

Modtagere: Yves Chauvin, Robert Grubbs og Richard Schrock.

Metatase-reaktioner er en type af reaktioner inden for den organiske kemi, hvor forskellige kemiske grupper bytter plads. Reaktionerne og de dertilhørende metalkatalysatorer blev opdaget allerede i 1950'erne, men først i 1970'erne blev de beskrevet af Yves Chauvin. I 1990'erne lykkedes det at lave robuste ruthenium-baserede katalysatorer til metatase-reaktioner, der i dag er kommercielt tilgængelige. Metatase fører til dannelse af kulstof-kulstof-bindinger, hvilket er den vigtigste reaktion til opbygning af

organiske molekyler. Metatase-reaktioner har især vist sit værd ved syntese af ringformede forbindelser ud fra lineære molekyler. Metatase er stort inden for syntese af lægemidler og avancerede plastmateriale, fordi deres ofte kortere synteseruter med færre biprodukter end traditionelle processer fører til mere miljøvenlige produktionsmetoder.

2010: Opdagelsen af palladium-katalyserende kulstof-kulstof bindingsdannende reaktioner

Modtagere: Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi og Akira Suzuki.

Bindingsdannende kulstof-kulstof-reaktioner er grundlaget for alt liv på Jorden. Gennem reaktionerne kan kulstofatomer bliver samlet til stadigt længere kulstofkæder og ringe, der udgør skelettet i alle organiske molekyler uanset længde, størrelse og form. Forskning i kulstof-kulstof-reaktioner er af allerhøjeste betydning og har tidligere udløst fire nobelpriser (1912, 1950, 1979 og 2005). Nobelprisen i 2010 gik til tre forskere, der havde pioneret forskningen i palladiumkatalyserede kulstof-kulstof-reaktioner, som i dag er en af hjørnestenene i den organiske syntese-kemi.

fundet ud af, at de i flere processer omkring konstruktionen af forskellige heterocykliske ringe faktisk slet ikke har brug for guldkomponenten i katalysatoren.

»Desuden har det været en del af projektet at lave reaktioner, som er økonomiske, altså uden noget spildprodukt. Det gælder alle de reaktioner, som vi har beskrevet i projektet,« siger Troels Skrydstrup.

Vil løse globale problemer med overgangsmetalkatalysatorer

Forskerne fra Aarhus Universitet fortsætter deres jagt på at udvikle overgangsmetalkatalysatorer til

ikke bare medicinalindustrien, men til en hel masse industrier. Blandt andet arbejder de lige nu på at udvikle katalysatorer, der kan udnytte CO₂ til at lave en masse af de kemikalier, som vi benytter i forskellige industrier i dag, eksempelvis plastindustrien. Plast bliver i dag fremstillet af fossile brændstoffer, men dem løber vi tør for på et tidspunkt, og så skal vi finde en råstofkilde et andet sted. Det sted kan muligvis være i CO₂. Men før det kan lade sig gøre, skal der udvikles katalysatorer, som kan få CO₂ til at blive til udgangsstoffer for plastik, og de katalysatorer arbejder Troels

Skrydstrup og hans kollegaer på at udvikle.

Omvendt arbejder forskerne også på at udvikle katalysatorer, som kan omdanne plastik til dets udgangsstoffer igen, så plastikaffald bliver meget mere genanvendeligt.

»Det er nogle store samfundsudfordringer, som vi prøver at løse med overgangsmetalkatalysatorer og andre katalysatorer. Indtil videre er vi kun på et grundvidenskabeligt plan, men det har store og spændende perspektiver,« siger Troels Skrydstrup. ■