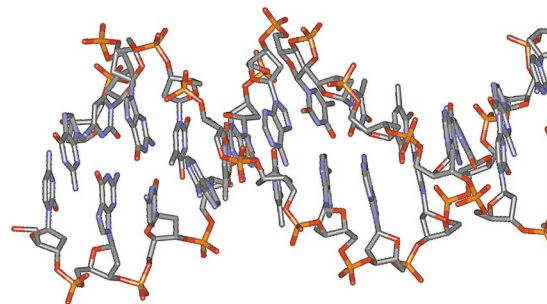


Kemi i 3D

- om kiralitet i kemien



Højre og venstre hånd er ikke identiske, men er derimod spejlbilleder af hinanden - de er kirale. Det samme gælder for en lang række kemiske stoffer. Og kirale stoffer i levende organismer kan være et spørgsmål om liv eller død.



Foto: CRK

Kiral syntese er et betydningsfuldt forskningsområde inden for kemien. Her i 2 milliliter-skala.

Af Jacob Thorhauge

■ Molekyler, som er opbygget af de samme kemiske grupper, kan godt have meget forskellige egenskaber. Det er nemlig ikke ligegyldigt, hvordan molekylet rumligt er opbygget – dvs., hvilken rumlig orientering de forskellige kemiske grupper i molekylet har. Begrebet *kiralitet*

beskriver det fænomen i kemien, hvor to molekyler er hinandens spejlbilleder, men ellers er opbygget af nøjagtig de samme kemiske grupper. Ordet kiral kommer af "cheiros", der på græsk betyder hånd. Sammenligningen med hænderne består i at højre hånd er et spejlbillede

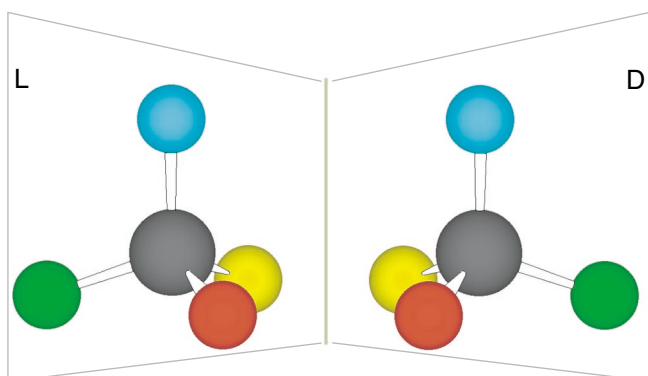
af venstre hånd – de er kirale – og de konsekvenser, kiralitet har i kemien, kan godt sammenlignes med forsøget på at sige goddag med den venstre hånd, når man bliver rakt den højre.

Et stof er altså kiral, når det rumligt er forskelligt fra sit spejlbillede. Kiralitet i kemien opstår typisk, når et kulstofatom i et molekyle er bundet til fire forskellige grupper. Et sådant kulstof kaldes asymme-

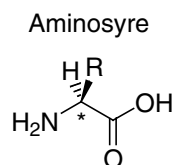
trisk. Til venstre i figur 1 ses molekylet L med et kulstof bundet til fire forskellige grupper. Til højre ses molekylets spejlbillede D. Forsøger man at rotere L så det ligner D er det tydeligt, at de to molekyler er lige så forskellige som den højre og venstre hånd.

Pasteur opdager kiralitet

Det var den franske kemiker og mikrobiolog Louis Pasteur, som i midten af 1800-tallet opdagede fænomenet kiralitet. Pasteur lavede krystallografiske undersøgelser af en nyopdaget vinsyre (druesyre), der havde samme kemiske opbygning og struktur som almindelig vinsyre. Imidlertid havde den tyske kemiker Eilhardt Mitscherlich vist, at mens almindelig vinsyre afbøjede planpolariseret lys, havde druesyre ikke en sådan effekt.



Figur 1. De to molekyler L og D er hinandens spejlbilleder. De er samtidigt rumligt forskellige fra hinanden - altså er de kirale.



Figur 2. Proteinernes byggesten - aminosyrerne - er kirale. Kiraliteten skyldes det asymmetriske kulstof mærket med en stjerne.

Pasteur opdagede, at salte, som udkrystalliseredes fra druesyre, bestod af to typer krystaller, som var spejlbilleder af hinanden. Og når disse krystaller blev sorteret, og der blev sendt planpolariseret lys igennem, afbøjede de to krystaltyper lyset i hver sin retning.

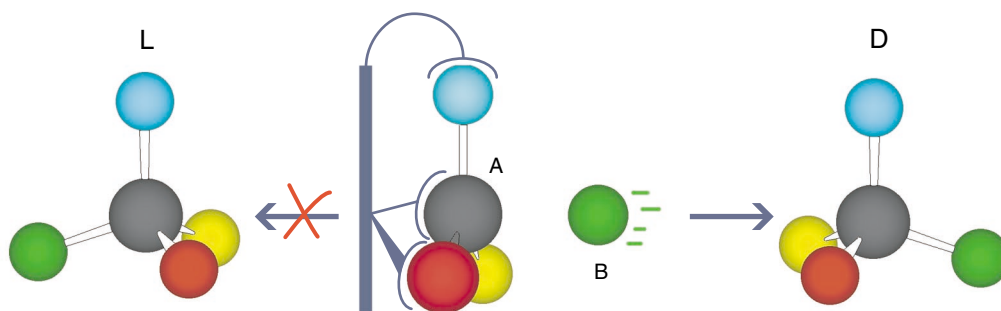
Druesyre bestod altså af en blanding af to forbindelser, der var spejlbilleder af hinanden. Det viste sig senere, at almindelig vinsyre i virkeligheden var identisk med den ene af de to spejlbilledeformer af druesyre.

På baggrund af Pasteurs opdagelser klassificeres kirale forbindelser efter, hvilken vej, de drejer planpolariseret lys. Forbindelser, der drejer lyset venstre om, får betegnelsen *L*, mens forbindelser, der drejer lyset til højre, får betegnelsen *D*.

Kun én spejlbilledform i levende organismer

Kirale forbindelser i levende organismer findes i en og kun en spejlbilledform. Alle levende organismer er komplekse kemiske fabrikker, der bygger gigantiske 3-dimensionale molekyler som f.eks. proteiner og DNA. Disse gigantiske molekyler består af mindre, kirale byggesten. Proteinerne består typisk af 100-1000 aminosyrer, mens DNA består af mange millioner nukleotider. Både aminosyrer og nukleotider er kirale. I aminosyrer er årsagen til kiraliteten at finde ved det asymmetriske kulstof mærket med en stjerne i figur 2. Dette kulstof er bundet til fire forskellige grupper: til venstre en amin, til højre en syre, bagved et hydrogenatom og foran en kort kæde af atomer, der giver aminosyrerne deres forskellighed (her kaldet *R*). I DNAs nukleotider findes kiraliteten i sukkerenheden 2-deoxyribose, som er på *D*-formen.

I levende organismer produceres kun det ene af de to mulige spejlbilleder, og der findes således kun sukkerstoffer i *D*-formen, mens aminosyrer kun forekommer i *L*-formen. Det er et karakteristisk træk ved levende organismer – ja, man kan sige, at det simpelthen er en nødvendighed for jordens liv, at



Figur 3. I kiral syntese ønsker man kun at producere det ene af to mulige spejlbilleder – i dette tilfælde *D* – ud fra to reagerende stoffer *A* og *B*. Dette opnås ved at fastholde molekylet *A* med et kunstigt enzym, og dermed skærme venstre side af molekylet, så *B* kun kan reagere med *A* fra højre.

to spejlbillederforbindelser ikke findes sammenblandet. F.eks. kunne DNA ikke danne en spiral, hvis nukleotid-byggestenene var af både *D*- og *L*-formen.

Hvorfor naturen lige har valgt at sukre skal være på *D*-formen og aminosyrer på *L*-formen er, hvis ikke en tilfældighed, så et mysterium.

Thalidomid – en kiral katastrofe

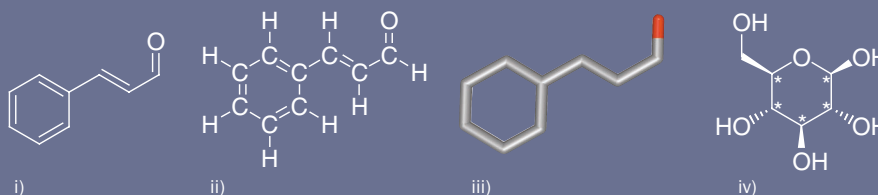
Naturen blander som nævnt ikke to spejlbilledformer af det samme stof i biologisk mate-

riale, og det skal man også være sig for, når man har med syntetiske forbindelser at gøre. Et skræmmende eksempel på dette er lægemidlet thalidomid. I 1960'erne blev dette lægemiddel givet specielt til gravide mod kvalme og ubehag. Thalidomid er et kiral stof, og blev på det tidspunkt markedsført som en blanding af både *D*- og *L*-formen. Det viste sig dog, at det kun var den ene spejlbilledform af stoffet, som havde den ønskede effekt mod kvalme, mens den anden havde den yderst

uheldige effekt, at den hæmmede blodtilførslen til arme og ben hos det ufødte foster. Katastrofen indtraf således, da mange børn som konsekvens af mødrenes brug af thalidomid blev født med svære deformiteter.

Denne medicinske katastrofe har været en medvirkende årsag til, at det i dag er forbudt at sende et nyt kiral lægemiddel på markedet som en blanding af de to spejlbilledformer. Mange simple forbindelser er imidlertid ikke kirale som f.eks. hoved-

Kemikerens symboltegninger



Som eksempel på, hvordan man skal forstå den organiske kemikers symbolske tegninger, vises i figur i-iii molekylet kanelaldehyd på tre forskellige måder.

Kulstofatomet (C) er fundamentet for den organiske kemi, og i grafiske fremstillinger af kemiske molekyler bliver kulstofatomet aldrig skrevet, men i stedet symboliseret med et knæk på en linje (figur i). Hydrogen er det mest forekommende atom i organisk kemi, men er mindre interessant, da det kun har én binding. Hydrogenatomet bliver derfor aldrig vist, hvis det er bundet til et kulstofatom. Kulstofatomet har altid fire bindinger, og man kan

derfor regne ud, hvor mange hydrogenatomer, der mangler. Tegnemethoden skaber både overblik og sparer tid. I figur ii er molekylet vist med alle atomer skrevet.

En mere 3-dimensional måde at præsentere molekylet på ses i figur iii. Her svarer grå knæk til kulstof og røde til ilt.

Asymmetriske kulstof (kulstof bundet til fire forskellige grupper) bliver tit mærket med en stjerne. I figur iv vises sukkerstoffet glucose, som har fem asymmetriske kulstof. Bindinger, der peger ud af papiret, ses som fede pile, mens bindinger, der peger ind i papiret, er stiplede.

pinetablettens aktive stof acetylsalicylsyre eller kanelens karakteristiske duftstof kanelaldehyd. Men da behovet for nye og bedre dufte og lægemidler involverer mere og mere komplekse molekyler (som f.eks. taxol), er specielt medicinalindustrien nødt til at beherske såkaldt *kiral syntese*.

Kiral syntese

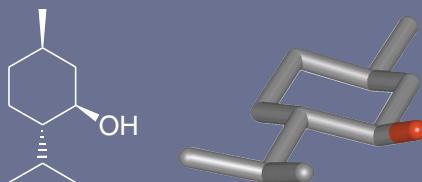
For at beherske kiral syntese i laboratoriet skal man kunne kontrollere kiraliteten af de reagerende forbindelser. Man skal med andre ord kunne fremstille den rigtige spejlbilledform af det stof, man ønsker at syntetisere.

I figur 3 ses syntesen af et kiralt stof D ud fra to ikke-kirale forbindelser A og B. Fastholder man A og reagerer med B fra højre får man netop D, mens reaktion fra venstre vil give spejlbilledet L. En almindelig kemisk reaktion danner i sagens natur begge spejlbilledformer, for hvis man blot lader tilfældet råde, og den kemiske reaktion forløber ukontrolleret, vil sandsynligheden for angreb fra højre eller venstre være lige stor. Der bliver altså dannet *nøjagtig* lige mange af D- og L-molekylerne.

Tricket i kiral syntese er der-

Mentol

En af metalkatalysens store succeser er syntesen af mentol. Mentol findes i bl.a. pebermynte og andre mynteolier, og anvendes i mange varer som hostebolcher, tandpasta, cigaretter og parfume. Globalt forbruges der ca. 3500 tons mentol årligt. Mentol kan selvfølgelig isoleres fra naturen, men i dag produceres ca. 30 % af verdens forbrug via *Takasago-processen*, der har været i kommerciel anvendelse siden 1984. I *Takasago-processen* produceres det rigtige mentol-spejlbillede i få trin fra β -pinen. β -pinen er en af de væsentligste bestanddele af terpenolinolier, der fås fra nåletræer. Processens vigtige kirale syntesetrin forløber i 9 tons skala med ned til kun én titusindedel kiral katalysator.



for at skærme den ene side af det ikke-kirale stof under reaktionen, således at reaktion kun kan foregå fra den ene side. I naturen er det enzymer, der som store 3-dimensionale molekyler sørger for at holde det ikke-kirale stof fast, og kun tilade reaktion fra den ene side.

Når man i laboratoriet laver kiral syntese, vil den reaktion, som producerer det uønskede spejlbillede, imidlertid altid

være til stede. Kunsten er så at få den reaktion, der producerer det rigtige spejlbillede til at forløbe meget hurtigere end den anden. For at sætte hastigheden op for den "rigtige" reaktion, hentes der hjælp fra katalysatorernes verden. Katalysatorer er forbindelser, der sætter reaktionshastigheden op, uden selv at blive forbrugt i reaktionen. Katalysatorer indeholder tit (men ikke nødvendigvis)

metaller. Metaller som katalysatorer kendes f.eks. fra biler, hvor de "rensner" udstødningsgassen. Mange af naturens egne katalysatorer, enzymerne, indeholder også metalatomer. Enzymet hæmoglobin, der står for transporten af ilt i mennesker og dyr indeholder f.eks. et jernatom.

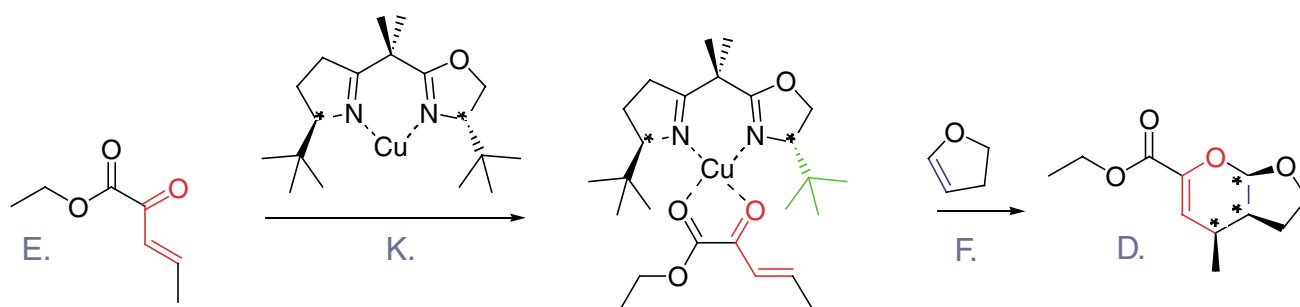
Kunstige enzymer

Kiral syntese i laboratoriet kræver altså to ting:

- 1) en afskærmning af den ene af to mulige reaktionssider
- 2) en katalytisk effekt, der kan gøre reaktionen hurtigere end den ikke-katalyserede reaktion.

Disse krav opfyldes ved hjælp af kunstige enzymer, der typisk består af et metalatom bundet til et lille kiralt molekyle, der kaldes en *kiral ligand*. Metalatomet står for den katalytiske effekt, mens den kirale ligand står for afskærmning af den ene side. Kirale ligander er selv syntetiseret af simple kirale molekyler, der kan isoleres fra naturen. Der findes eksempler på kirale reaktioner med kunstige enzymer med næsten alle metaller. Blandt de mest anvendte metaller er paladium, mangan, krom, kobber, titan og aluminium. Men mens der kun er om-

Metalkatalyserede reaktioner



Forskning i at udnytte kunstige enzymer til kiral syntese er et af forskningsområderne på Center for Metalkatalyserede Reaktioner ved Aarhus Universitet under ledelse af professor Karl Anker Jørgensen. Forskningen fokuserer især på "kirale byggeklodser", som er mindre kemiske forbindelser, der kan bygges videre til større 3-dimensionale molekyler som f.eks. lægemiddelstoffer.

Et eksempel på et konkret forskningsprojekt er et forsøg på at udvikle en generel kiral reaktion til syntesen af sukkerlignende forbindelser - f.eks. dihydropyranen D. Syntese af sukkerlignende for-

bindelser er interessant, fordi sukker er vigtige i biologiske systemer. Kemisk set har dihydropyranen D nogle gode "kemiske håndtag", så det let kan manipuleres til andre sukkerlignende forbindelser.

Det er lykkedes at udvikle en metode til at syntetisere dihydropyranen D ud fra to ikke-kirale forbindelser furanen F og enonen E, ved hjælp af et kunstigt enzym K bestående af kobber og liganden bisoxazolin. Under reaktionen dannes der 500 gange så meget af det uønskede spejlbillede - D-formen - som af den uønskede L-form.

I figuren ovenfor er den kirale reaktion vist

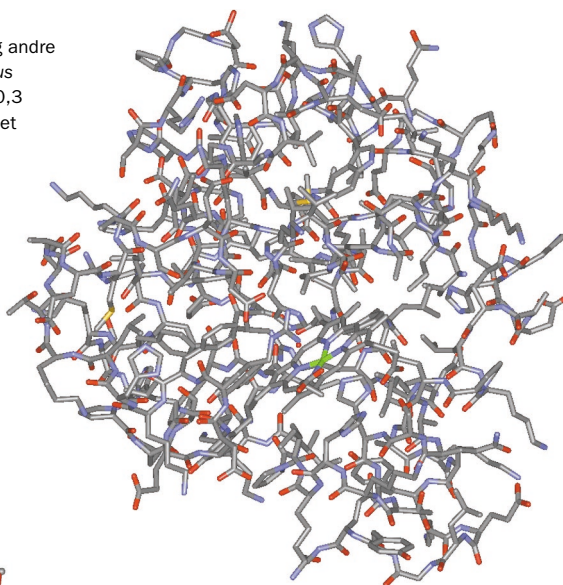
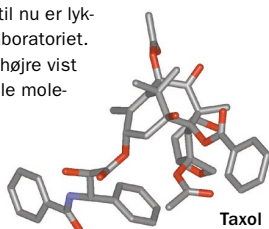
skematisk. Under reaktionen skal det røde på E mødes med det blå på F. Det kunstige enzym K bindes til enonen E således at furanen F kun kan komme fra oven, da den grønne gruppe på det kunstige enzym K skærmer for reaktion nedfra. Den grønne gruppe ser ikke så stor ud som den er tegnet her, men man skal huske, at der på hver af de yderste grønne kulstof sidder tre hydrogenatomer, der ikke er tegnet.

Man danner således i ét syntesetrin en kiral byggeklods med tre asymmetriske kulstof ud fra to simple, ikke-kirale udgangsstoffer.

Taxol - et lovende lægemiddel

Taxol er et lovende lægemiddel mod ovariekræft og andre kræftformer. Taxol isoleres fra barken af træet *Taxus brevifolia*. Et 100 år gammelt taks-træ indeholder 0,3 gram taxol, hvilket kun svarer til en enkelt dosis. Det var derfor af afgørende betydning for taks-træets overlevelse, at det komplekse stof kunne syntetiseres i laboratoriet. Selv om taxol-molekylet ikke ser overvældende stort ud, er det alligevel en stor udfordring at syntetisere for kemikeren. Det skyldes, at det ikke kun er et spørgsmål om spejlbilledformer, da der er mere end et asymmetrisk kulstof i molekylet. Det er således vigtigt, at alle de asymmetriske kulstof "vender den rigtige vej". Udviklingen af en syntesevej til taxol tog en hel gruppe af verdens bedste kemikere flere år i midten af 1990'erne.

Taxol er blandt de mest komplekse kirale molekyler, det indtil nu er lykkedes at syntetisere i laboratoriet. Til sammenligning er til højre vist et af naturens egne kirale molekyler - nemlig hæmoglobin. I forhold til dette ser taxol-molekylet unægtelig ikke så imponerende ud.



Hæmoglobin

Godt skjult i det store proteinmolekyle findes et enkelt - og meget betydningsfuldt - jernatom (grønt). Det røde er ilt, og det blå er nitrogen.

kring et halvt hundrede metaller at vælge imellem, findes de kirale ligander derimod i tusindtal. På trods af de mange kirale ligander findes der dog kun en håndfuld rigtigt succesrige og vidt anvendte.

I praksis vil man altid få lidt af det uønskede spejlbillede, så det kunstige enzyms succes måles på, hvor meget af det uønskede produkt, man får, sammenlignet med mængden af det ønskede produkt. En anden vigtig detalje er mængden af kunstigt enzym, der skal anvendes i forhold til det ønskede produkt. Naturens enzymer giver typisk mere end 99,9% af det ønskede produkt, og med enzym-mængder fra en titusindedel og nedefter. Reaktionen udført med kunstige enzymer begynder først at blive interessante for industrien, hvis man får mere end 80% af det ønskede produkt og først for alvor efter 98%. Typisk anvendes mellem en tiendedel og en procent kunstigt enzym, men for industrisynteser i stor skala bliver det først rigtig interessant under en procent.

I laboratoriet er denne kemi med kunstige enzymer først for alvor slået igennem inden for de sidste årtier, men på trods af

det, kommer man meget sjældent tæt på de naturlige enzymeres effektivitet. Enzymerne, som i naturen er involveret i syntesen af kirale molekyler, består sjældent af under tusind atomer. Det er (endnu) langt uden for den moderne organiske kemikers rækkevidde og ønske at lave kunstige enzymer af en sådan størrelse (se boks).

Syntese i 3-dimensioner

Kiralitet og spejlbilledmolekyler er i midlertid ikke det eneste problem, der skal løses af syntese-kemikeren. Mange forbindelser har nemlig mere end et asymmetrisk kulstof, og det er vigtigt, at alle disse vender "rigtigt", for at molekylet får de ønskede egenskaber. Eksempelvis kan nævnes sukkerstoffer, der har mange kirale kulstof. Glukose også kaldet druesukker er et af de mest kendte sukkerstoffer.

Sukkerstoffer findes overalt i naturen - f.eks. er det sammensætningen af fire sukker-molekyler, der er bestemmende for menneskers blodtype. 3-dimensionale kontrol er ikke kun vigtig for traditionel organisk kemi og biologiske systemer, men også for andre syntesediscipliner som f.eks. polymerkemi

og uorganisk kemi. Polymerer og uorganiske materialer opfører sig nemlig også forskelligt, afhængigt af deres 3-dimensionale struktur.

Fuld fart mod fremtiden!

Den organiske kemikers verden er blevet ændret støt i takt med fremskridt i de mange andre naturvidenskabelige discipliner gennem de sidste årtier. Det er specielt elektronikkens og computerens indtog i videnskaben, der er årsag til denne markante ændring. Muligheden for avanceret databehandling er årsag til, at vi i dag ikke blot har meget mere ved at identificere og karakterisere små molekyler, men vi har også en forøget forståelse af mange biologiske processer på molekylært niveau. Den evindelige jagt efter nye spændende molekyler til materialer, lægemidler, dufte, farvestoffer og skadedyrsbekæmpelse holder den organiske kemi i en rivende udvikling, hvor der hvert år sættes nye rekorder for mængden af publiceret forskning. Specielt den 3-dimensionale kontrol vil formodentlig også i fremtiden være blandt de mest aktive forskningsområder i syntese-kemien.



Om forfatteren
Jacob Thorhauge er
ph.d.-studerende
e-post: jr@kemi.aau.dk
Tlf.: 8942 3915

*Center for Metalkatalyserede
Reaktioner
Kemisk Institut
Langelandsgade 140
8000 Århus C*