

3. ÅRGANG  
NR. 1/ 2004

MATEMATIK **KEMI** I FYSIK *i*

# PERSPETTIV



## MODERNE KEMI - vejen til nye lægemidler

### *Hvornår kan vi helbrede forkølelse?*

Forkølelse er den mest almindelige sygdom.

Den koster ubehag, sløjhed og millioner af sygedage om året.

Tænk, hvis man havde en effektiv medicin mod forkølelse.

Forkølelse skyldes virus, og der findes meget få lægemidler mod virus. Kemikere og andre arbejder intenst på at løse problemet, og nu er der måske håb.

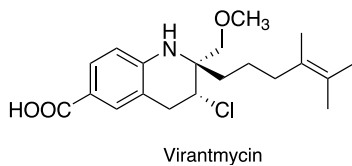
Andre sygdomme, der forårsages af virus, er fx

- influenza
- visse former for halsbetændelse
- leverbetændelse
- mange børnesygdomme
- forkølelsessår
- HIV
- SARS

# Naturen inspirerer forskerne

I deerne til nye lægemidler er ofte inspireret af naturen. I 1981 fandt man således meget små mængder af et stof, der viste sig at kunne standse virusvækst. Det skete i Japan ved en rutineundersøgelse af stofskifteprodukterne fra en streptomycyces bakterie.

Stoffet blev rensat, og ved anvendelse af en række analysemetoder, bl.a. NMR-spektroskopi, blev strukturen bestemt. Stoffet blev døbt Virantmycin.



Det er tankevækkende, at småsvampe laver penicillin og andre antibiotika for at beskytte sig mod bakterier, mens bakterier åbenbart kan lave stoffer, som beskytter dem mod virus.

Da bakterierne kun producerer meget lidt Virantmycin, måtte kemikerne på banen for at fremstille større mængder ved kemisk syntese. Flere forskningsgrupper fra hele verden gik i gang, og de konkurrerede om at komme først. Ved at mobilisere dygtighed, fantasi og erfaring fandt flere af forskningsgrupperne frem til forskellige fremstillingsmetoder. Det resulterede i, at man nu har nok af det lovende stof, Virantmycin, til at kunne afprøve det på mennesker.

## Kemisk syntese

Undervejs til den endelige syntese af Virantmycin måtte kemikerne løse et særligt vanskeligt problem, idet der findes 4 stereoisomere former af strukturen. Kun én af de fire former er virusaktiv, og det er netop den form, bakterierne frembringer – Virantmycin. De øvrige tre former virker stort set ikke på vira.

Kemikerne står altså over for den opgave, at de ikke blot skal syntetisere den rigtige struktur, men også den rigtige stereoisomere form. Tidligere havde man kun den mulighed at rense de uønskede stereoisomere fra. Det kan dels være vanskeligt,

og dels medfører det som oftest, at man må smide en stor del af det fremstillede materiale ud. Det moderne alternativ er en målrettet syntese af den ønskede form – en stereoselektiv syntese. På denne måde blev den aktive form af Virantmycin fremstillet i 2003.

Fremstilling af molekylforbindelser ved kemisk syntese har udviklet sig enormt i de senere år. Dette skyldes bl.a. de stigende krav til rene, isomerfri lægemidler. Samtidig finder man flere og mere komplekse molekyler i naturen med meget stærk og selektiv virkning. Da naturen ofte kun kan levere begrænsede stofmængder af sådanne højinteressante forbindelser, må kemikerne i gang for at skaffe materiale nok til de videre undersøgelser og den videre forskning.

De forskningsområder, der især har haft succes, er kemiske reaktioner med ekstremt stærke baser og syrer. Desuden er det reaktioner med organiske metalforbindelser, hvor der kan spilles på de karakteristiske egenskaber, som de enkelte metaller bibringer stofferne. Hertil kommer anvendelse af katalysatorer, der som oftest er baseret på overgangsmetaller. Sådanne katalysatorer udretter i dag mirakler i kolberne. Reaktioner, der ansås for umulige for bare ganske få år siden, udføres nu i hobetal.

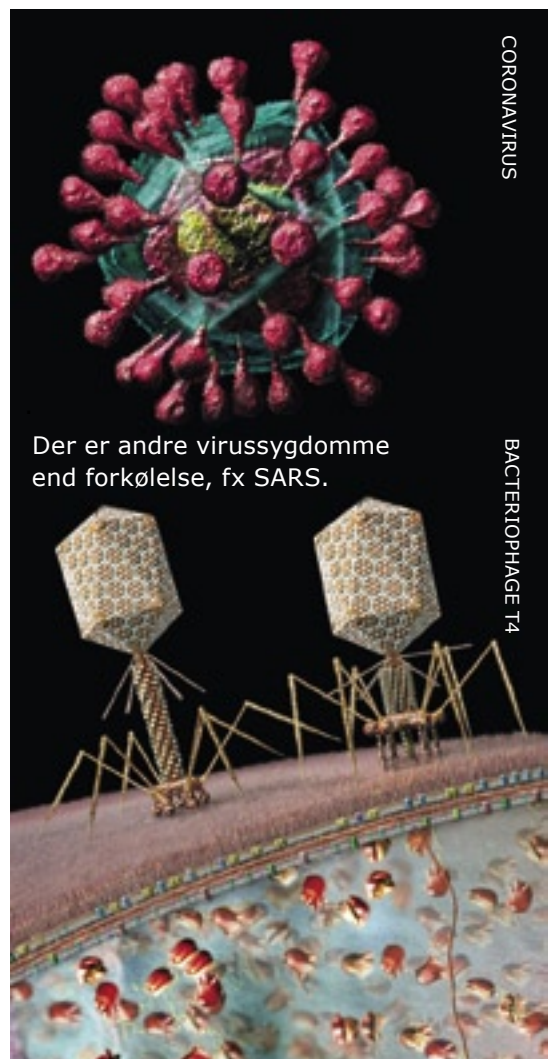
Det er karakteristisk, at kemikeren i dag anvender næsten alle grundstoffer i det periodiske system, og at mange reaktioner udføres under tørt kvælstof, fordi de anvendte udgangsstoffer ikke tåler ilt eller vand.

Computerteknologien har muliggjort beregning af molekylers struktur og ladningsfordeling inden for det enkelte molekyle. Derfor kan molekylernes kemisk reaktive positioner og virkning på biologiske molekyler i stigende grad forudsiges. Computerberegninger hjælper både ved planlægning af kemiske reaktioner og ved design af strukturer med en specifik lægemiddelvirkning.

Computere anvendes også i stigende grad til automatisk kørsel af en lang

række kemiske reaktioner på samme tid. Et fælles udgangsstof hældes i en række beholdere. Til hver beholder tilsættes derpå forskellige reaktanter, og alle beholderne underkastes derefter de samme reaktionsbetingelser. Ved sådanne parallelsynteser og kombinatoriske synteser kan mange stoffer fremstilles på én gang, og udviklingen af nye lægemidler kan således gå meget hurtigere.

I dag foretages mange synteser på den måde, at det ene udgangsstof fikses til et fast bæremateriale med en kemisk binding. Derpå tilsættes de forskellige reaktanter, og produktet dannes – men det er stadig knyttet til bærematerialet. Fordelen er, at man uden videre kan bruge overskud af reaktanter og således få alt det fikserede udgangsstof til at reagere, idet overskud af reaktanter kan vaskes ud bagefter. Tilbage på filteret ligger kun bærematerialet, som produktet er bundet til. Til sidst frigøres produktet ved at bindingen til bærematerialet brydes.



Der er andre virussygdomme end forkølelse, fx SARS.

Indtil slutningen af 1800-tallet troede man, at organiske molekyler var plane. Den franske kemiker Pasteur opdagede, at visse stoffer eksisterer i to slags krystaller, der er spejlbilleder af hinanden. Han opdagede det ved at betragte krystaller af vinsyres kaliumsalte. Først stod man uden forklaring på Pasteurs opdagelse. I 1874 fik den hollandske kemiker van't Hoff imidlertid den gnistrende åbenbaring, at methanmolekylet ikke er plant, men at carbonatomet sidder i midten af et tetraeder med bindinger ud til de 4 hydrogenatomer i tetraederhjørnerne. Organiske molekylstrukturer måtte altså være tredimensionale og ikke plane. Det førte til, at de helt specielle forhold vedrørende spejlbilledisomere krystaller kunne forklares ved, at de bestod af hvert sit spejlbilledmolekyle. van't Hoff fik Nobelprisen i 1901, da den blev uddelt for første gang, og han anses for at være grundlægger af stereokemien.

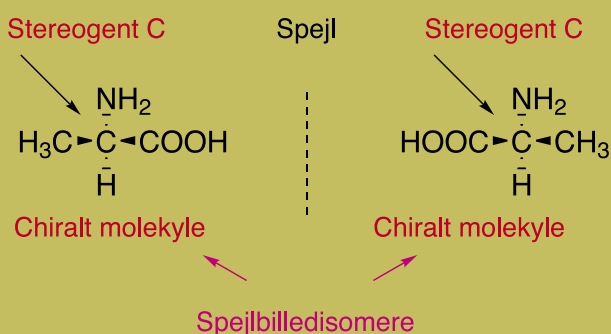


Øjebliksterning i et laboratorium.

## CHIRALE FORMER

Stereoisomerer er stoffer med samme strukturformel, men med forskellige tre-dimensionale strukturer. Fx kan to strukturer være spejlbilleder af hinanden. Der er så tale om spejlbilledisomeri. Strukturer, der er forskellige fra deres spejlbillede, kaldes *chirale*. Spejlbilledisomeri kan opstå, når molekylet indeholder et C-atom med fire forskellige substituentter på. Et sådant C-atom kaldes *stereocent* (tidligere: asymmetrisk, chiralt).

### De to chirale former af aminosyren alanin



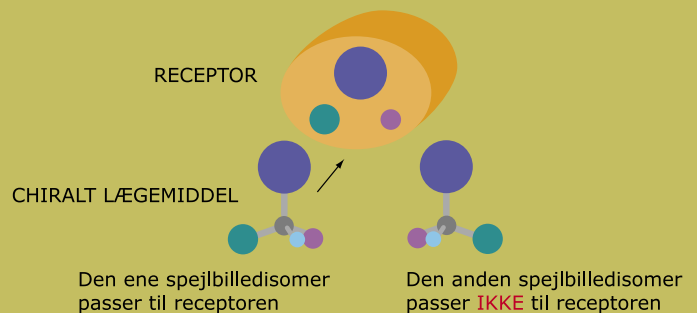
Et molekyle med flere stereogene C-atomer kan findes på flere stereoisomere former. Nogle af disse er spejlbilleder af hinanden, andre ikke. Det maksimale antal stereoisomere former af et molekyle med n stereogene C-atomer er 2<sup>n</sup>.

Mange stoffer i naturen er chirale. Det gælder de essentielle aminosyrer, der indeholder et stereocent carbonatom, men normalt findes kun den ene chirale form i naturen. Kulhydraterne indeholder flere stereogene carbonatomer.

Menneskekroppen er opbygget af chirale molekyler, og udadtil virker vi også chirale. Fx er venstre og højre hånd hinandens ikke kongruente spejlbilleder.

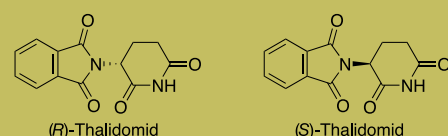
I biokemiske reaktioner virker i mange tilfælde kun én bestemt stereoisomer. Det gælder fx aminosyrer i stofskiftet, og det gælder også lægemidler, som skal påvirke og regulere en biologisk proces.

Kun én chirale form passer til en chiral receptor



Hvis et lægemiddel findes på 4 stereoisomere former, kan tre af disse være virklingsløse. Men hvad værre er, de kan også virke stik modsat det ønskede, eller de kan have helt andre, uønskede virkninger.

Dette forhold blev man for alvor opmærksom på i tresserne i forbindelse med gravide kvinders brug af lægemidlet Thalidomid, der netop indeholder et stereocent carbonatom. En af de stereoisomere former, (R)-Thalidomid, har den ønskede kvalmedæmpende effekt, mens (S)-Thalidomid fører til fostermisdannelser.



Thalidomidkatastrofen førte til en stramning af lovgivningen, og i dag godkendes kun den stereoisomere form, der har den ønskede virkning, som et nyt lægemiddel.

# Stereoselektiv syntese

På grund af den enorme vigtighed af stereoselektiv syntese, bl.a. ved fremstilling af lægemidler, er der uddelt flere Nobelpriser til kemikere, der har udviklet stereoselektive reaktioner. Således fik E. J. Corey Nobelprisen i 1990. Corey udviklede bl.a. en metode til stereoselektiv hydrogenering af C=O bindingen i usymmetriske ketoner, hvorved der blev dannet sekundære alkoholer. I de følgende år skete der en enorm udvikling inden for området, og i 2001 delte Sharpless, Noyori og Knowles Nobelprisen. Knowles og Noyori løste det vanskelige problem at hydrogenere en alkens C=C binding stereoselektivt, mens Sharpless beskrev, hvordan en alkens C=C binding kan oxideres stereoselektivt.



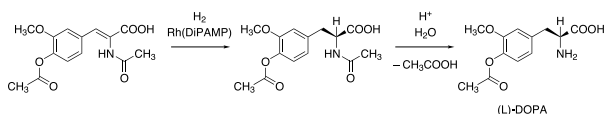
## Nobelprisen i kemi 2001

Nobelprisen i kemi gik i 2001 til W. S. Knowles fra USA, R. Noyori fra Japan og K. B. Sharpless fra USA. Hver især har de bidraget væsentligt til udviklingen af den stereoselektive syntese.

**William Knowles** var 84 år, da han modtog prisen, og han er for længst pensioneret fra sin stilling ved Monsanto, St. Louis.

I 1968 fremstillede Knowles en chiral katalysator bestående af organisk bundet rhodium. Katalysatoren virker på addition af H<sub>2</sub> til en dobbeltbinding. Det var et interessant pionerarbejde, fordi det ikke tidligere havde været muligt at gennemføre sådanne synteser i laboratoriet, hvorimod de jo finder sted i naturen i stort antal. Her styres reaktionerne særdeles effektivt af chirale enzymer. Knowles' første arbejder kunne ikke udnyttes industrielt, idet udbyttet af den ønskede chirale form kun var ca. 35 %.

Senere udviklede Knowles en rhodium-holdig katalysator, der i daglig tale kaldes RhDiPAMP, til stereoselektiv syntese af aminosyren DOPA. Reaktionen gav den ønskede form (L)-DOPA i 97,5 % udbytte.



Stereoselektiv fremstilling af (L)-DOPA.

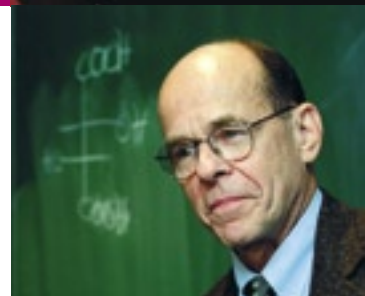
Syntesen består af flere trin end angivet, men det centrale i denne sammenhæng er addition af H<sub>2</sub> til dobbeltbindingen. Det ses, at et ikke-chiralt molekyle bliver til et chiralt molekyle. Chiraliteten skabes af den chirale katalysator.

**Rayoji Noyori** er professor på Universitet i Nagoya, Japan.

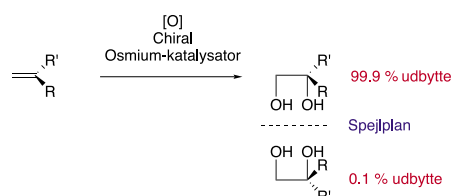
Noyori arbejdede med ruthenium-katalysatorer lidt i stil med Knowles' rhodium-katalysator, men med et bredere anvendelsesområde. Katalysatoren, der i daglig tale kaldes Ru-BINAP, anvendes fx til fremstilling af den chirale (R)-1,2-propandiol, der blandt andet benyttes til fremstilling af forskellige antibiotika, bl.a. penicillin.

**K Barry Sharpless** er professor ved Scripps University, La Jolla, Californien.

Sharpless har udviklet chirale katalysatorer til oxidation af alkeners til epoxider, dihydroxyforbindelser og aminohydroxyforbindelser.



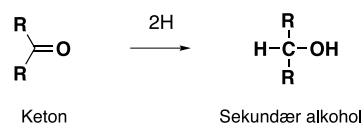
Sharpless benytter både osmium- og titanforbindelser til at katalysere selve oxidationsprocessen. Derudover tilsættes et chiralt hjælpereagens til at styre stereoselektiviteten. Det er kun nødvendigt at tilsætte få procent af det chirale hjælpestof. Alligevel fås op til 99,9 % af den ønskede stereomere af produktet. Dette gør Sharpless' metoder meget økonomiske. De dannede epoxider og dihydroxyforbindelser er vigtige mellemprodukter ved syntesen af en række vigtige lægemidler, bl.a. de blodtrykssænkende betablokkere.



Stereoselektiv syntese af dihydroxy-forbindelser.

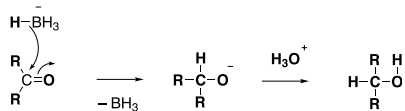
## Stereoselektiv reduktion af usymmetriske ketoner

En keton kan reduceres til en sekundær alkohol. Normalt nøjes man med at skrive bruttoreaktionen op:



Reduktion af en keton til en sekundær alkohol – bruttoreaktionsskema.

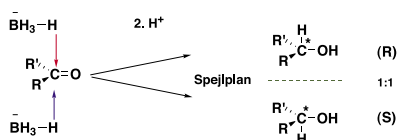
Som reduktionsmiddel kan NaBH<sub>4</sub> anvendes. Reaktionen sker trinvis. Først angriber BH<sub>4</sub><sup>-</sup> carbonylcarbonatomet, senere tilsættes syre, hvorpå oxygenatomet optager en proton.



Forenklet mekanisme for reduktion af en keton til en sekundær alkohol.

Kemiske reaktioner består i, at der brydes og dannes bindinger. Der sker en flytning af elektroner. Elektronernes flytning i en kemisk reaktion kan vises med krumme pile. De krumme pile starter, hvor et elektronpar befinder sig før reaktionen, mens pile-spidsen viser, hvor elektronparret befinder sig efter reaktionen.

$\text{BH}_4^-$  kan enten angribe den plane  $\text{sp}^2$ -hybridiserede carbonylgruppe fra oven eller fra neden. Herved opstår der to spejlbilledisomerer.  $\text{NaBH}_4$  er ikke chiral. Hvis ketonen heller ikke er chiral, er angreb fra oven og fra neden lige sandsynligt. Hvis R og R' er forskellige i ketonen, opstår der en 1:1 blanding af to spejlbilledisomere alkoholer. En sådan blanding kaldes en racemisk blanding.



Reduktion af en keton til en sekundær alkohol – rumligt forløb.

I biologiske reaktioner vil der ofte være en klar præference for R-formen eller S-formen. Hvis man fremstiller et lægemiddel, der indeholder en chiral sekundær alkohol, vil der derfor normalt være stor forskel på R- og S-formens virkning. I nogle tilfælde kan den ene form være et effektivt lægemiddel, mens den anden form kan være giftig, fordi den indgår i uønskede biologiske processer (se boks om chirale former).

Hvis der i stedet for  $\text{NaBH}_4$  anvendes et chiralt reduktionsmiddel som fx CBS (se boks), vil de to spejlbilledisomerer ikke længere dannes i forholdet 1:1. Man får en stereoselektiv reaktion. I CBS er boratomet omgivet af fire forskellige substituentter og vil derfor være stereogent, ligesom et C-atom med 4 forskellige substituentter er det. På figuren ses, hvorfor sandsynligheden for angreb fra den ene side er større end fra den anden side.



### Fremstilling af tryllepulver

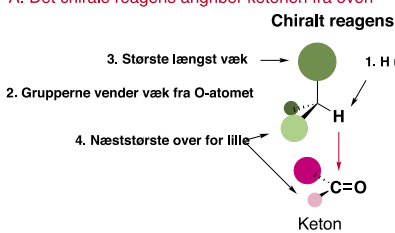
Palladiumkatalysatorer muliggør hidtil håbløse kemiske reaktioner, hvorved molekyler kan sættes sammen på helt nye måder. Katalysatoren, der er det gule bundfald, tåler ikke luft og er netop blevet frafiltreret under nitrogen.



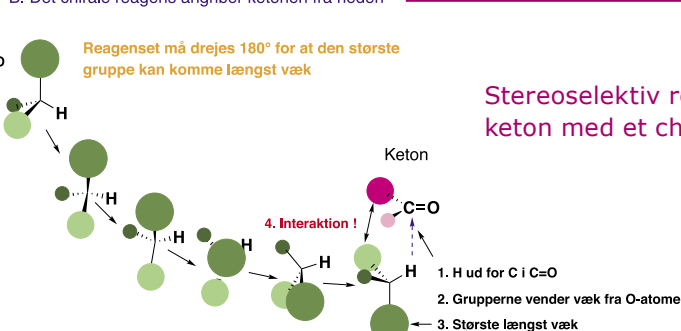
### Det går koldt til

I dag arbejdes rutenemæssigt med reaktive stoffer i nitrogenatmosfærer og ved lave temperaturer. Billedet viser en topsvaler kølet til  $-78^\circ\text{C}$  med tøris (fast  $\text{CO}_2$ ). I svaleren fortættes  $\text{NH}_3$ . Det flydende  $\text{NH}_3$  drypper tilbage til reaktionskolben.

A. Det chirale reagens angriber ketonen fra oven



B. Det chirale reagens angriber ketonen fra neden



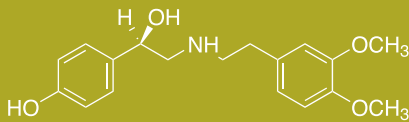
Det chirale reagens kan uhindret komme til fra oven

Der er hindring for angreb fra neden

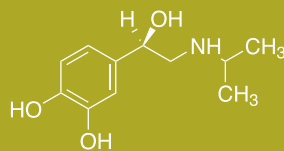
Stereoselektiv reduktion af en usymmetrisk keton med et chiralt reduktionsmiddel.

# Chirale lægemidler

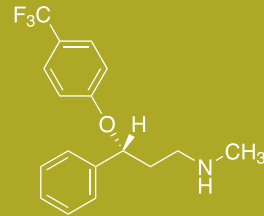
Mange lægemidler indeholder sekundære alkoholer med et stereogent C-atom. Disse kan fremstilles stereoselektivt ved at benytte Corey's CBS-reagens.



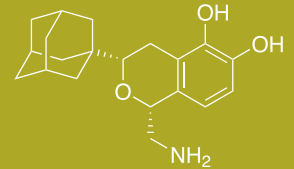
Denopamin  
β-Agonist  
Astma



Isoproterenol  
β-Agonist  
Astma



Fluoxetin  
Antidepressiv

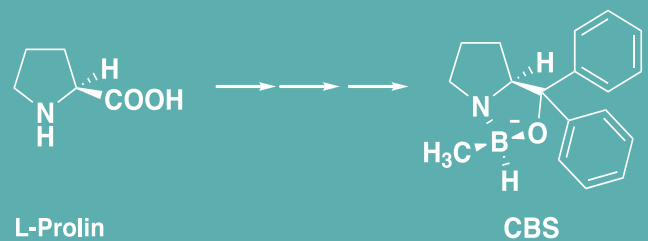


A77636  
Parkinsons syge

Eksempler på lægemidler, der indeholder sekundære alkoholer med et stereogent C-atom eller fremstillet ud fra sådanne.

## CBS

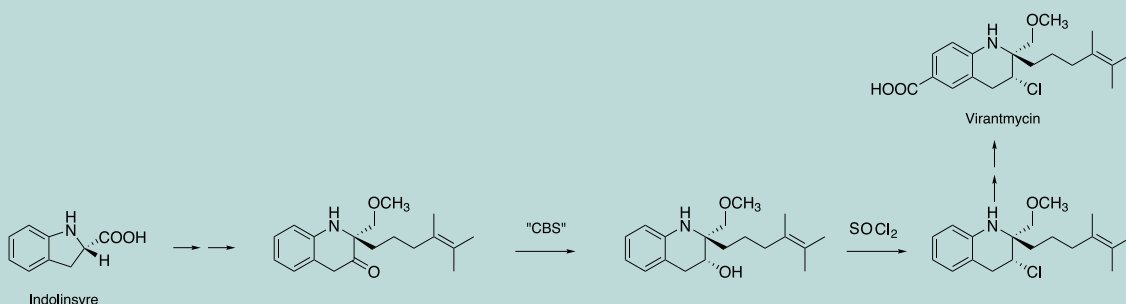
En ofte benyttet chiral borforbindelse er Coreys CBS. CBS fremstilles ved en længere synteserække ud fra den naturligt forekommende chirale aminosyre prolin. Stereoselektivitet opstår ikke spontant. En reaktion bliver kun stereoselektiv, hvis der startes med noget chiralt. Hvis ingen af udgangsstofferne er chirale, vil produktet fra reaktionen heller ikke blive chiralt. Chiralitet findes i naturen, hvor bl.a. aminosyrer og kulhydrater er chirale. Ved at bruge disse udgangsstoffer kan vi bringe chiralitet ind i vores produkter. Vi henter derfor chiraliteten i naturen, når der fremstilles et chiralt lægemiddel. Katalysatorer bruges kun i små mængder. Anvendelsen af en chiral katalysator er derfor en meget økonomisk måde at udnytte chiraliteten på.



L-Prolin

CBS

Det chirale reduktionsmiddel CBS fremstilles ud fra naturens chirale (L)-prolin.



Corey's CBS kan benyttes ved fremstillingen af Virantmycin. Syntesen starter med den ene stereoisomere af indolinsyre.

Ved at sammenligne udgangstof og produkt kan indolinsyrens stereogene C-atom genkendes i

Virantmycin. Men der er sket heftige ting undervejs. Kemikeren har udvidet 5-ringen til en 6-ring og skiftet substituenterne på det stereogene C-atom ud. Midt i synteserækken er Coreys CBS brugt til at oprette det andet af Virantmycins stereogene carbonatomer. Undervejs er der også indført en syregruppe i benzenringen.

## Reaktioner med ekstrem stærk base

Et vigtigt nyt fremskridt i syntese kemi er anvendelsen af ekstremt stærke baser. Traditionelt har natriumethoxid, der er ca. 100 gange stærkere som base end natriumhydroxid, været anset som en stærk base. I dag anvender man rutinemæssigt baser, der er op til  $10^{20}$  gange stærkere end  $\text{HO}^-$ . Fx benyttes NaH, som er et salt af syren  $\text{H}_2$ .  $\text{H}_2$  er en yderst svag syre, jf. tabellen med  $pK_s$ -værdier. Man bruger også Li-saltet af butan, kaldet butyllithium. Butan er en endnu svagere syre end  $\text{H}_2$ . Den korresponderede base bliver dermed tilsvarende stærkere. Når man anvender baser, der er stærkere end  $\text{HO}^-$ , må man arbejde under vandfri betingelser, da vandet ellers vil protonere den stærke base. Butyllithium kan bruges som base til at deprotonere syrer, der er stærkere end butan, og det er næsten alle.

Mynteplanter indeholder menthol, som en enkelt af de mulige stereoisomere mentholer. Syntese kemikerne kan udnytte denne chiralitet, hentet i naturen. Menthol kan oxideres til menthon. NaH kan deprotonere menthon. I menthon er de tre hydrogenatomer, som er bundet til C-atomerne ved siden af carbonylgruppen, surest med en  $pK_s$ -værdi på ca. 20. Basen vil fraspalte den af de tre protoner, der sidder mest frit. Det er en af  $\text{CH}_2$ -gruppens H-atomer. Derimod skærmes CH-gruppens H-atom af den fyldige isopropylgruppe. Når H-atomet fraspaltes som  $\text{H}^+$ , bliver der en carbanion tilbage. Denne kan reagere som et nukleofil, fx med brombutan, ved en nukleofil substitution ( $\text{S}_{\text{N}}2$ -reaktion).

### Mentholplante

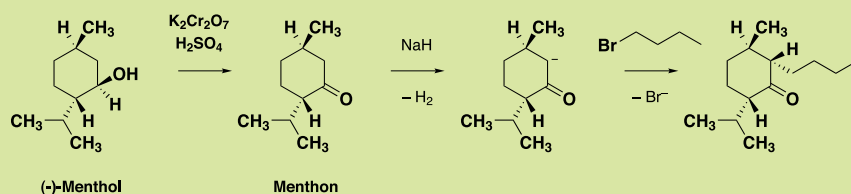


$pK_s$	Syrens protonfraspaltning	Formel for basen	Navn
14	$\text{HO}-\text{H} \longrightarrow \text{HO}^- + \text{H}^+$	NaOH	Natriumhydroxid
35	$\text{H}-\text{H} \longrightarrow \text{H}^- + \text{H}^+$	NaH	Natriumhydrid
50	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \longrightarrow \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^- + \text{H}^+$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Li}$	Butyllithium

Sammenligning af basestyrken af natriumhydroxid, natriumhydrid og butyllithium.  $pK_s$ -værdierne er omtrentlige værdier.

Brombutanen vil angribe anionen fra den side, hvor det er lettest at komme til. Det er nedefra, da nabomethylgruppen vender opad og skærmer oversiden.

Der dannes således kun en stereoisomer. Vi har igen fået en stereoselektiv syntese, hvor chiraliteten igen stammer fra naturen. Produktet kan reageres videre til vigtige chirale lægemiddelstoffer.



Omdannelse af menthol til ét stereoisomert produkt.

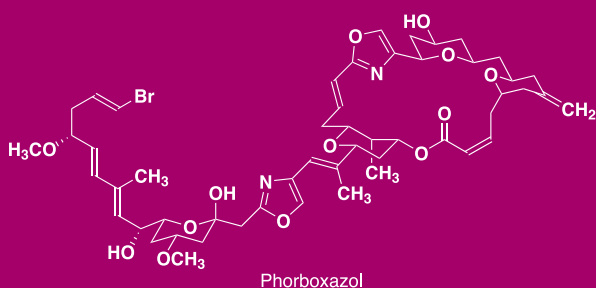
## Komplicerede chirale stoffer i naturen

Naturen leverer utallige komplicerede forbindelser med interessante og nyttige egenskaber. Fx er Phorboxazol isoleret fra havsvampe i det indiske ocean. Strukturen blev fuldt opklaret i 1996. Der er 14 stereogne C-atomer og 16.384 stereoisomere. Den ene, rigtige stereo-

isomere blev første gang fremstillet i 1998, og nye synteser kom til i 2000 og 2001. Syntesen af Phorboxazol er en præstation, der fortæller om syntese kemikernes kunnen i dag.

Flere danske forskningsgrupper deltager i udviklingen af de forskellige kemiske fremstillingsmetoder. Også danske medicinalfirmaer er med helt i front og står internationalt stærkt. Lægemiddelfremstilling er et af de vigtigste indtjeningsområder for landet.

Udfordringerne er stadig mange, forskelligartede og spændende. Løbende fremskridt og øget forståelse vil hjælpe kemikerne til at løse endnu vanskeligere opgaver og fremstille endnu mere komplicerede molekyler inspireret af naturens skatkammer.



Phorboxazol

## Pharmaceutstuderende

Pia Dyrberg Lorenzen er i gang med sit afsluttende speciale, hvor hun er med i udviklingen af nye syntese-metoder til fremstilling af neurotransmitter stoffer. Stofferne skal bruges til lægemidler mod bl. a. schizofreni.

På billedet er Pia ved at forberede en palladiumkatalyseret reaktion, hvor reaktanterne skal opvarmes i en atmosfære af nitrogen. Ved reaktionen kobles to aromatiske ringe sammen som begyndelsen til opbygningen af et mere kompliceret slutprodukt.

Pia har valgt farmacistudiet af interesse for kemi – men kemien skal have et klart formål. På Danmarks Farmaceutiske Universitet er kemi et vigtigt element i uddannelsen, og kemien er udgangspunkt for en bred uddannelse med mange muligheder – også for at specialisere sig i det, man har fundet mest interessant.



## *i* PERSPEKTIV

Udgivet af Fysikforlaget med støtte fra  
Undervisningsministeriets tips/lottomidler  
og af Birch & Krogboe Fonden

Redaktion: Niels Elbrønd Hansen  
Layout: Mette Qvistorff

Produktionsgruppe:  
Mikael Begtrup, Carsten Holmboe  
og Inge Kaufmann (fagredaktør)

Forsidefoto:  
Russel Kightley Media, rkm.com.au

[www.perspektiv.gymfag.dk](http://www.perspektiv.gymfag.dk)

Tryk: Budolfi Tryk, Aalborg  
Oplag: 9.000