

Ett slagkraftigt verktyg för kemister

Behoven av komplexa kemikalier ökar i världen. Mänskligheten vill ha nya läkemedel som kan bota cancer eller bromsa framfarten av dödliga virus i kroppen, elektronikindustrin söker till exempel efter ämnen som kan stråla ljus och jordbruket vill ha ämnen som skyddar grödorna. 2010 års Nobelpris i kemi belönar ett verktyg som effektivt har förbättrat kemisters förmåga att uppfylla alla dessa önskningar: den palladiumkatalyserade korskopplingen.

Mot slutet av 1980-talet fiskade dykare upp det marina svampdjuret *Discodermia dissoluta* ur Karibiska havet. På 33 meters djup hittade de den lilla varelsen, som saknar ögon, mun, magsäck och ben. Vid ett första ögonkast ser den primitiv ut, men oförmågan att fly fiender har utvecklat den och andra marina svampdjur till kemiska mästare. De har en fantastisk förmåga att tillverka stora och komplexa kemiska molekyler; gifter som hindrar andra organismer från att parasitera på dem.

Forskarvärlden har upptäckt att många av dessa gifter har läkande effekter; de kan fungera som antibiotika, som antivirala eller antiinflammatoriska läkemedel. I fallet med *Discodermia dissoluta* avslöjade redan de första försöken på laboratoriet att ämnet *discodermolide* skulle kunna fungera som ett framtida cellgift. Det hindrade bland annat cancerceller från att växa i provrör.

Undanröjer ett viktigt hinder i utvecklingen

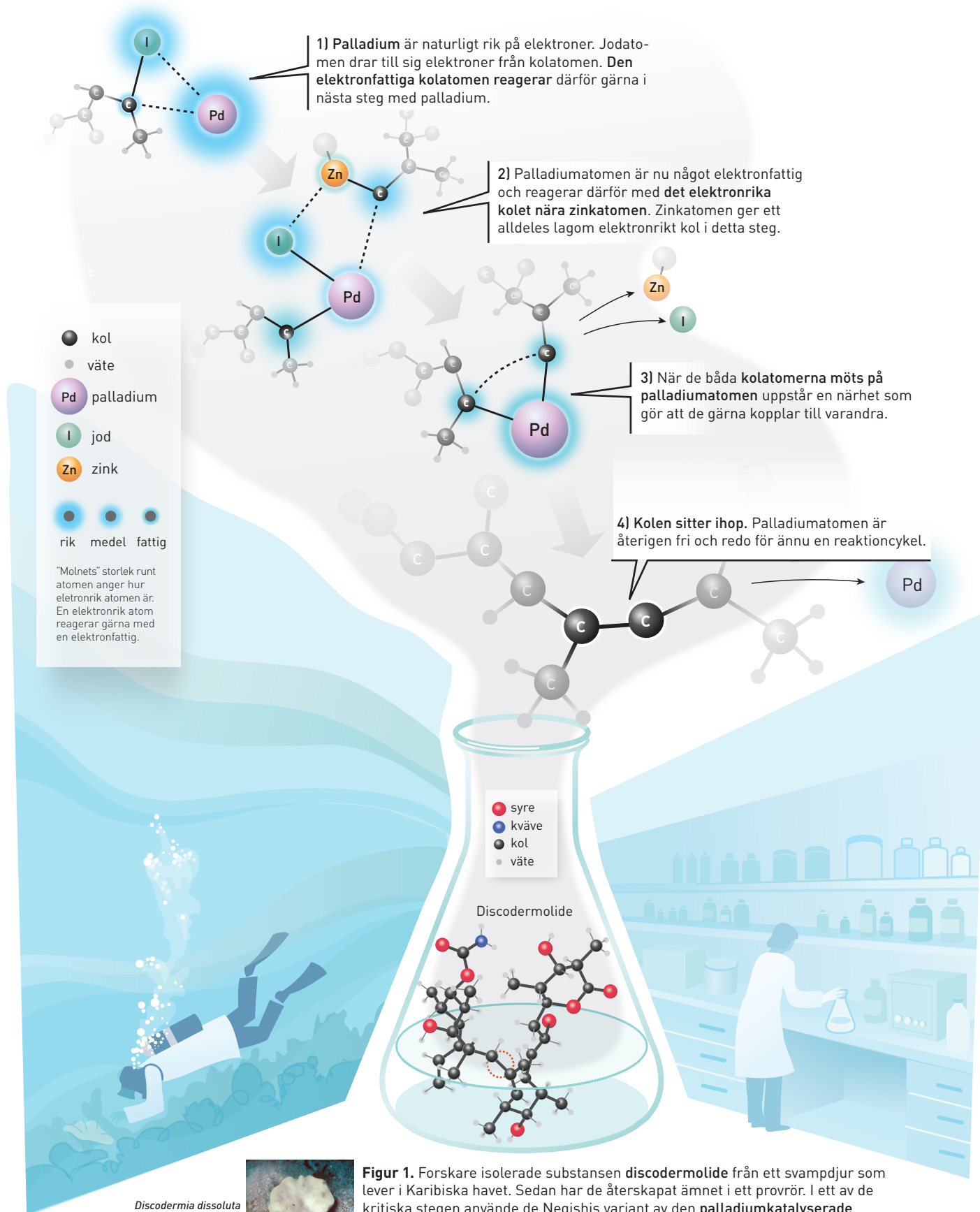
Genom mer detaljerade studier har forskare sedan visat att discodermolide slår ut cancerceller på samma vis som Taxol, ett av världens mest använda cancerläkemedel. Det är en nervkittlande insikt att hitta en substans med så stor potential. Men utan de upptäckter som nu belönas med 2010 års Nobelpris i kemi hade historien om discodermolide förmodligen slutat där (figur 1). Utvecklingen skulle ha stoppats av brist på material; det går inte att utveckla ett läkemedel från ett ämne som endast finns i små mängder djupt nere i Karibiska havet. Men tack vare **Richard F. Heck**s, **Ei-ichi Negishi**s och **Akira Suzuki**s utveckling av den kemiska verktygslådan har forskare kunnat återskapa discodermolide på konstgjord väg. De använde Negishis variant av den palladiumkatalyserade korskopplingen i ett centralt steg av framställningen. Forskare har sedan optimerat processen och fått fram tillräckliga mängder discodermolide för att kunna starta en klinisk prövning på cancersjuka människor.

Framtiden får visa om discodermolide kommer att bli ett livräddande cellgift. Men det är ett exempel bland väldigt många där kemister har inspirerats av naturliga kemikalier. Gemensamt för alla molekyler i levande organismer, så kallade organiska molekyler, är att de består av ett mer eller mindre invecklat skelett av kolatomer. Kol-kolbindningen är basen för livets kemi, och hur viktig den är för kemister speglas bäst av det faktum att området nu har belönats med fem Nobelpris. De fyra tidigare är: Grignard-reaktionen (1912), Diels-Alder-reaktionen (1950), Wittig-reaktionen (1979) och olefin-metates (2005).

Palladium – en mötesplats för kolatomer

Den palladiumkatalyserade korskopplingen är unik eftersom den går att genomföra under milda förhållanden och med hög precision. Tidigare behövde kemister sparka igång den kemiska reaktionen mellan två kolatomer med hjälp av reaktiva ämnen. De gör sitt jobb, men kolet reagerar ofta även med andra atomer och bildar oönskade biprodukter. När en kemist ska tillverka stora molekyler som till exempel discodermolide bygger de molekylen i totalt olika steg. Om svinnet i form av biprodukter blir för stort i varje reaktion, finns till slut inget material kvar att arbeta med.

Palladium – idealisk mötesplats för kolatomer



Discodermia dissoluta
Illustration baserad på foto av
National Oceanic and
Atmospheric Administration, USA.



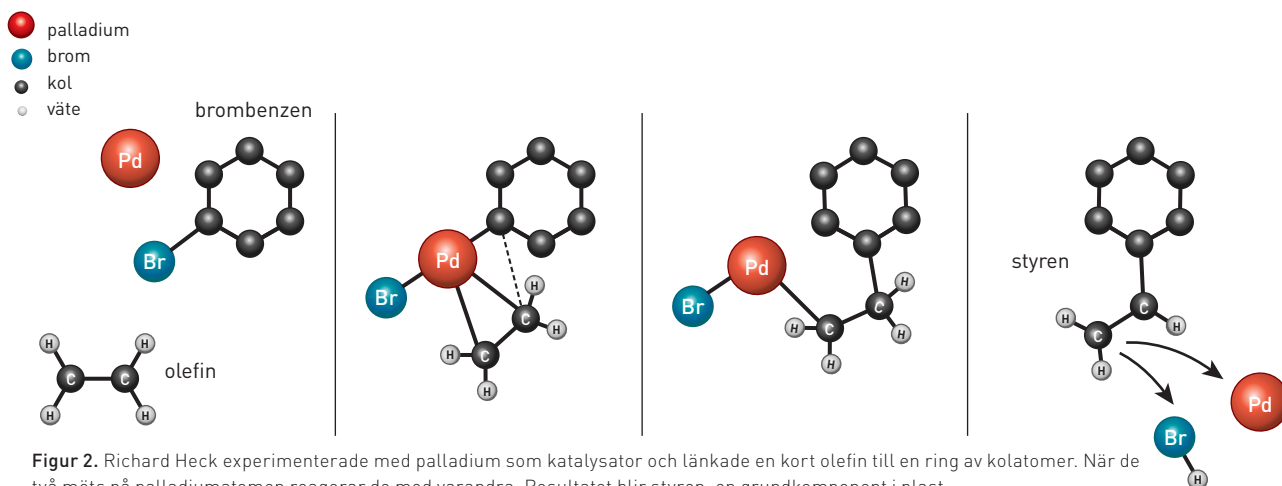
Figur 1. Forskare isolerade substansen **discodermolide** från ett svampdjur som lever i Karibiska havet. Sedan har de återskapat ämnet i ett provrör. I ett av de kritiska stegen använde de Negishis variant av den **palladiumkatalyserade korskopplingen**. Discodermolide attackerar cancerceller på samma sätt som Taxol – ett av världens mest använda cancerläkemedel.

I palladiumkatalyserad korskoppling använder forskarna istället grundämnet palladium som en mötesplats för kolatomerna. De kopplar till palladiumatomen och hamnar då tillräckligt nära varandra för att reaktionen mellan dem ska starta. Palladium fungerar som *katalysator* i processen, den deltar och underlättar förloppet, men förbrukas inte själv.

En industriell framgång gav inspiration

Intresset för palladium som katalysator väcktes under 1950-talet. En tysk kemitillverkare, Wacker Chemie AG, började då framgångsrikt använda palladium för att storskaligt omvandla gasen etylen till acetaldehyd, en viktig råvara i färgbindemedel, i mjukningsmedel för plaster och för tillverkningen av ättikssyra.

Richard Heck arbetade vid den tiden på ett amerikanskt kemiföretag i delstaten Delaware. Wackerprocessens framgång väckte branschens nyfikenhet och Richard Heck började experimentera med palladium som katalysator. Under 1968 rapporterade han i en lång rad forskningsartiklar om sina framgångar. Han länkade bland annat en ring av kolatomer till ett kortare kolfragment så att han fick ämnet styren (figur 2), en grundkomponent i plasten polystyren. Fyra år senare hade han utvecklat sin reaktion ytterligare och idag är den så kallade *Heck-reaktionen* en av de allra viktigaste för att framställa enkelbindningar mellan kolatomer. Den används bland annat i storskalig tillverkning av det antiinflammatoriska läkemedlet naproxen, astmaläkemedlet montelukast och ett ämne som elektronikindustrin använder.



Åtta – ett magiskt tal inom organisk kemi

För att förstå storheten i Richard Hecks upptäckt behöver vi dyka in i atomernas värld; in i det moln av elektroner som kretsar kring atomens kärna. Elektroner avbildas ofta som en liten partikel som snurrar kring atomkärnan. Men egentligen är elektronen som ett moln av negativ laddning som omsluter den positivt laddade kärnan.

Runt atomkärnan finns olika lager av elektronmoln – ju större atom desto fler lager. Kemister är intresserade av hur många elektroner det finns i det yttersta lagret. För alla kemiska reaktioner handlar egentligen om en strävan hos atomen att alltid fylla ut det lagret. Hos de mindre atomer som är i fokus för organisk kemi, till exempel kol, syre och kväve, ska det alltid finnas åtta elektroner i det yttersta skalet. Åtta är den organiska kemins magiska tal.

Kolatomen har naturligt fyra elektroner i sitt yttersta lager. Därför strävar den efter att få kontakt med andra atomer som kan dela med sig av sina elektroner genom kemiska bindningar. I den enklaste organiska molekylen, metan, delar till exempel kolatomen elektroner med fyra olika väteatomer. Kolatomen har själv fyra elektroner, och när den också får ta del av elektroner från fyra olika väteatomer blir den nöjd.

Att lura en nöjd atom

När en kemist ska bygga komplexa molekyler som discodermolide, tar hon eller han en genväg och använder redan befintliga, mindre molekyler som byggstenar. Men att länka samman dessa små molekyler kan vara lättare sagt än gjort. Kolatomerna i de mindre molekylerna delar redan elektroner med andra atomer i molekylen; de har redan åtta elektroner i sitt yttre elektronmoln och är belåtna. De har ingen anledning att reagera med en kolatom i en annan molekyl.

För kemisten gäller det att på något vis väcka kolatomen och göra den mer benägen att reagera med ett annat kol. Victor Grignard, som fick Nobelpriset i kemi 1912, hittade en lösning på problemet. Med hjälp av olika kemiska knep kopplade han en magnesiumatom till den kolatom som han ville få mer reaktiv. Magnesiumatomen har naturligt två elektroner i sitt yttersta skal, och vill helst egentligen bli av med båda dessa. I den konstellation som kallas *Grignards reagens* skjuter därför magnesiumatomen över elektronerna i bindningen så att båda till stor del hamnar på kolatomen. Kolatomen fyller då visserligen ut sitt yttre elektronmoln, men samtidigt uppstår en obalans i laddningen mellan kolets positiva kärna och de negativa elektronmolnen. Kolet vantrivs och hittar mycket hellre en annan atom att liera sig med.

Precision – nyckeln till molekyllära mastodontbyggen

Grignards metod för att koppla ihop kolatomer har varit enormt betydelsefull för kemin. Men för att skapa stora, komplexa molekyler är metoden begränsad. Kolatomen i det instabila Grignardreagenset slår alldeles för blint. När reagenset har flera olika atomer att reagera med, bildas för många oönskade biprodukter. Den palladiumkatalyserade korskopplingen löser problemet och ger precision i arbetet. När kolatomerna möts på palladiumatomen behöver kemisterna inte aktivera kolet lika kraftigt. Det leder till färre biprodukter och till att reaktionen blir mer effektiv.

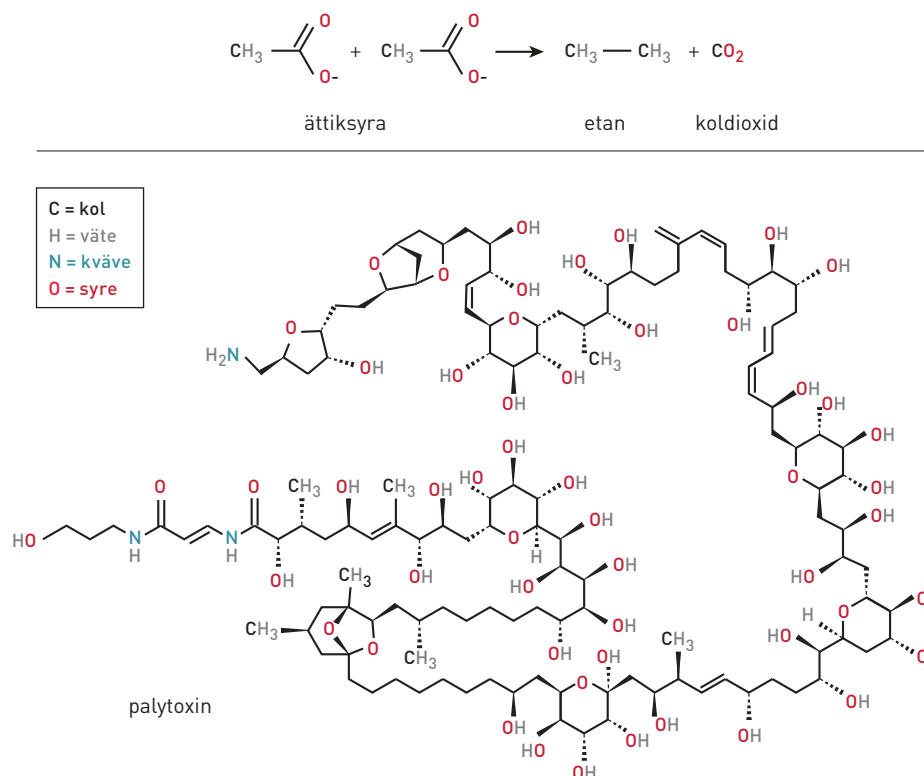
Istället för Grignards reagens började Richard Heck använda kemiska föreningar som kallas för olefiner. I en olefin är kolatomen naturligt svagt aktiverad och när den kopplar till palladiumatomen blir den än mer benägen att reagera med en annan kolatom.

1977 utvecklade Ei-ichi Negishi en variant av Grignards reagens där han bytte ut magnesium mot zink. Kolet blir inte alls lika reaktivt av zink, men zinkatomen lämnar över kolatomen till palladiumatomen. När kolatomen sedan möter en annan kolatom på palladiumatomen, kopplar den gärna till den (figur 1).

Akira Suzuki tog 1979 istället hjälp av grundämnet bor. Bor är den mildaste aktivatorn, och det är dessutom än mindre giftigt än zink, vilket är en fördel vid en storskalig användning. Suzukis reaktion används bland annat i kommersiell syntes (tusentals ton) av ett ämne som skyddar grödor mot svampangrepp.

Heckreaktionen, Negishireaktionen och Suzukireaktionen kompletterar idag varandra och betyder enormt mycket för kemister. Ett av de mest spektakulära exemplen där den palladiumkatalyserade korskopplingen har använts är vid provrörsbygget av palytoxin – en dinosaurie i kemins värld (figur 3). Det är ett naturligt gift som första gången isolerades från en korall på Hawaii 1971. Palytoxin består av 129 kolatomer, 223 väteatomer, tre kväveatomer och 54 syreatomer. 1994 lyckades forskare tillverka denna mastodontmolekyl bland annat med hjälp av Suzukis reaktion.

Utmanande kemiska byggen likt det av palytoxin tvingar kemister att finslipa sina verktyg. Dessutom är det viktigt för dem att i forskningssyfte återskapa naturliga molekyler i ett provrör. När kemister hittar en ny molekyl använder de olika kemiska metoder för att ta reda på hur atomerna sitter sammanlänkade i förhållande till varandra. Men det är först när kemister själva, i jämförande syfte, kan bygga denna struktur, som de kan vara säkra på att analysen av den naturliga molekyllens struktur är rätt.



Figur 3. Den organiska kemien började utvecklas under mitten av 1800-talet. I en av de första reaktionerna fick den tyska kemisten Hermann Kolbe fram den enkla molekylen etan (C_2H_6) från ättiksyra (överst). Cirka 150 år senare lyckades forskare tillverka palytoxin, en av världens mest komplexa molekyler. För att bilden ska bli enkel ritar forskare inte ut alla kolatomer och väteatomer. I bilden illustrerar istället varje vinkel en kolatom. Palytoxin består av 129 kolatomer, 223 väteatomer, tre kväveatomer och 54 syreatomer.

Ett verktyg i jakten på nya läkemedel...

Precis som i det inledande exemplet med svampdjuret är palladiumkatalyserad korskoppling ett viktigt verktyg i jakten på nya läkemedel. Forskarvärlden använder idag havet som ett stort apotek. De har isolerat tusentals ämnen från havslevande organismer och dessa fungerar som inspiration i utvecklingen. Förutom discodermolide har kemister med hjälp av palladiumkatalyserad korskoppling på konstgjord väg syntetiserat *diazonamid A*, en substans från en filippinsk sjöponng. Diazonamid A har effekt på tjocktarmscancerceller i laboratoriet. Ett annat exempel är *dragmacidin F* som forskare isolerade från ett svampdjur som lever längs med Italiens kust. Inledande provrörsförsök har visat att dragmacidin F påverkar både herpesvirus och hiv.

Kemister använder också den palladiumkatalyserade korskopplingen för att modifiera naturliga läkemedels-substanter så att de blir mer effektiva. Ett exempel är vankomycin, ett antibiotikum som isolerades i början av 1950-talet från ett jordprov taget i Borneos djungler. Vankomycin används idag som en utväg mot bakterier som har blivit resistenta mot våra vanliga antibiotika, bland annat MRSA (sjukhussjukan) och enterokocker. Båda dessa är normalt harmlösa, men kan infektera sår eller orsaka problem efter transplantationer.

Under senare år har både MRSA och, framförallt, enterokocker blivit resistenta även mot vankomycin. Det är en oroväckande utveckling. Forskare försöker därför modifiera vankomycin så att det även blir effektivt mot resistenta stammar. Med hjälp av palladiumkatalyserad korskoppling har de byggt vankomycinvarianter som biter bättre på resistenta bakterier.

...och tunnare skärmar

Även elektronikindustrin har haft användning av den palladiumkatalyserade korskopplingen, bland annat för att hitta bättre ljuskällor till dioder. Så kallade OLED:s, organic light emitting diodes, består av organiska

molekyler som strålar ljus. Elektronikindustrin använder idag dessa för att tillverka extremt tunna bildskärmar, bara några millimeter tjocka. Forskare har använt den palladiumkatalyserade korskopplingen för att optimera det blåa ljuset i OLED:s.

En ständig utveckling

Eftersom Heck-reaktionen, Suzuki-reaktionen och Negishi-reaktionen spelar en avgörande roll för konstruktionen av allt mer komplicerade kemikalier, har andra kemister optimerat och förändrat reaktionerna. En sådan förändring är kopplad till årets Nobelpris i fysik. Forskare rapporterade våren 2010 att de hade fäst palladiumatomer på materialet grafen och med hjälp av denna fasta struktur genomfört Suzukis reaktion i vatten.

Den palladiumkatalyserade korskopplingen utvecklas alltså fortfarande, trots att det är över 40 år sedan Richard Heck började sina experiment på ett laboratorium i Delaware. Richard Hecks, Ei-ichi Negishis och Akira Suzukis upptäckter betyder redan mycket för mänskligheten. Men med den utveckling som sker på laboratorier världen över kommer deras reaktioner sannolikt att betyda ännu mer i framtiden.

LÄNKAR OCH LÄSTIPS

Mer information om årets priser, bland annat en vetenskaplig bakgrundsartikel på engelska, finns på Kungl. Vetenskapsakademiens webbplats, <http://kva.se> och på <http://nobelprize.org>. Där kan man också se presskonferensen som webb-TV. Mer information om utställningar och aktiviteter kring Nobelprisen och Ekonomipriset finns på www.nobelmuseet.se.

Vetenskapliga artiklar

Heck, R. F. och Nolley, J. P. (1972) *J. Org. Chem.* 37: 2320.

Negishi, E.-I., King, A. O. och Okukado, N. (1977) *J. Org. Chem.* 42: 1821.

Miyaura, N. and Suzuki, A. (1979), *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, sid 866.

Översiktsartiklar

Negishi, E. (1999) A profile of Professor Richard F. Heck Discovery of the Heck reaction, *Journal of Organometallic Chemistry* 576: XV-XVI.

Rouhi, M. (2004) *Chem. & Eng. News* 82(36):49–58. [artikel om Suzuki]

Buchwald, S. L. (red.) (2008) *Accounts of Chemical Research*, November Issue. [Specialnummer om Cross Coupling.]

Böcker

de Meijere, A. och Diederich, F. (red.), (2004) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, vol. 1 och 2., Wiley-VCH, Weinheim.

PRISTAGARE

RICHARD F. HECK

Quezon City
Philippines

Amerikansk medborgare. Född 1931 (79 år) i Springfield, MA, USA. Fil.dr 1954 vid University of California Los Angeles (UCLA), CA, USA. Willis F. Harrington Professor Emeritus vid University of Delaware, Newark, DE, USA.

EI-ICHI NEGISHI

H.C. Brown Laboratories of Chemistry
Purdue University
560 Oval Drive
West Lafayette, IN 47907-2084
USA

[www.chem.purdue.edu/negishi/
index.htm](http://www.chem.purdue.edu/negishi/index.htm)

Japansk medborgare. Född 1935 (75 år) i Changchun, Kina. Fil.dr 1963 vid University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA. Herbert C. Brown Distinguished Professor of Chemistry vid Purdue University, West Lafayette, IN, USA.

AKIRA SUZUKI

Graduate School of Engineering
Hokkaido University
Kita 13, Nishi 8 Kita-ku
Sapporo 060-8628
Japan

Japansk medborgare. Född 1930 (80 år) i Mukawa, Japan. Fil.dr 1959, Distinguished Professor Emeritus, båda vid Hokkaido University, Sapporo, Japan.