

Deras verktyg har revolutionerat bygget av molekyler

*Kemister kan skapa nya molekyler genom att koppla ihop mindre kemiska byggstenar. Men att styra osynliga ämnen så att de fogas ihop på ett önskat vis är svårt. **Benjamin List** och **David MacMillan** belönas med 2021 års Nobelpris i kemi eftersom de har utvecklat ett nytt och genialt verktyg för molekybygggen: organokatalys. Det används bland annat i forskning på nya läkemedel, och har dessutom gjort kemin mer miljövänlig.*

Många forskningsområden och industrier är beroende av kemisters förmåga att bygga nya och funktionella molekyler. Det kan handla om allt från ljusfångande ämnen i solceller och energilagrande substanser i batterier, till molekyler som kan ge lätta och snabba löparskor eller bromsa sjukdomsförlopp i kroppen.

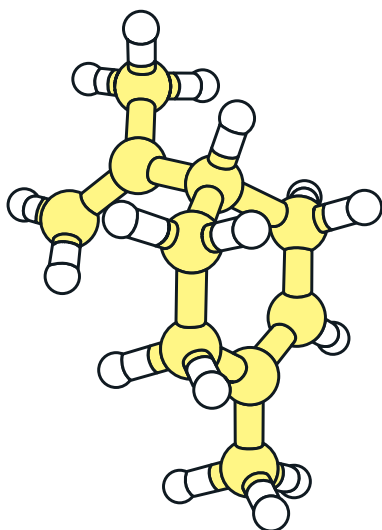
Om vi jämför naturens förmåga att bygga kemiska skapelser med vår mänskliga, befann vi oss dock länge på stenhuggeråldern. Evolutionen har utvecklat enormt finslipade verktyg, *enzym*er, för att konstruera de olika molekyllära komplex som ger livet färg, form och funktion. När kemister till en början isolerade dessa kemiska mästerverk, kunde de bara titta på dem i avund. De släggor och mejslar som fanns i deras egen verktygslåda för molekybygggen var trubbiga och oförutsägbara. När man efterapade naturens produkter, fick man därför också ofta fram mängder av oönskade biprodukter.



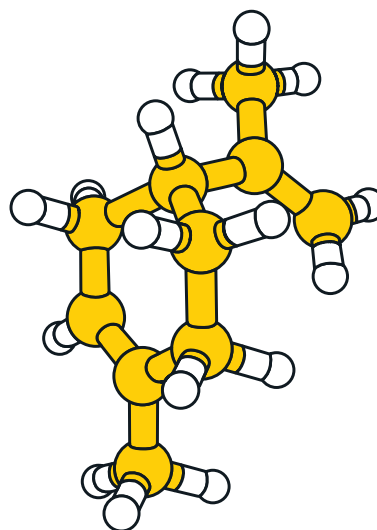
Nya verktyg har gett vassare kemi

För varje nytt verktyg som har lagts i kemisters verktygslåda har dock precisionen i molekybygggena förbättrats och möjligheterna har blivit större. Sakta men säkert har kemin gått från stenhuggeri till något som mer kan liknas vid finsnickeri. Det har betytt mycket för mänskligheten och flera av dessa verktyg har tidigare belönats med Nobelpriset i kemi.

S-LIMONEN
(CITRON)



R-LIMONEN
(APELSIN)



Många molekyler finns i två varianter som är varandras spegelbilder. Dessa får ofta helt olika effekter i kroppen. Till exempel doftar den ena spegelbilden av molekylen limonen citron, medan den andra doftar apelsin.

Den upptäckt som ligger bakom Nobelpriset i kemi 2021 har tagit molekylbyggandet till ännu en ny nivå. Förutom att den har gjort kemin grönare, har det blivit mycket lättare att tillverka *asymmetriska molekyler*. Vid kemiska byggen uppstår ofta en situation när det kan bildas två molekyler som – precis som våra händer – är varandras spegelbilder. Många gånger vill kemister bara ha den ena av dessa spegelbilder, framför allt vid framställningen av läkemedel. Men det har varit svårt att hitta effektiva metoder för detta. Det koncept som Benjamin List och David MacMillan har utvecklat – asymmetrisk organokatalys – är lika enkelt som genialt. Faktum är att många har frågat sig: varför kom vi inte på det här tidigare?

Ja, varför? Det är ingen lätt fråga att besvara, men innan vi ens försöker ska vi göra en kort historisk tillbakablick. Vi ska definiera begreppen *katalys* och *katalysator*, och sätta scenen för 2021 års Nobelpris i kemi.

Katalysatorer accelererar kemiska reaktioner

När kemister på 1800-talet började utforska hur olika kemiska ämnen kunde reagera med varandra, gjorde de några märkliga upptäckter. Om de till exempel lade silver i en bägare med väteperoxid (H_2O_2), började väteperoxiden plötsligt brytas ner till vatten (H_2O) och syre (O_2). Men silvret – som satte i gång förloppet – verkade inte alls påverkas av reaktionen. På samma vis kunde ett ämne som man fick fram från groende sädeslag bryta ner stärkelse till druvsocker.

År 1835 började den svenske kemisten Jacob Berzelius se ett mönster i detta. I Kungl. Vetenskapsakademiens årsrapport, där han berättade om de senaste framstegen inom fysik och kemi, beskrev han en ny ”kraft” som kan ”frambringa kemisk verksamhet”. Han radade upp flera exempel där ett ämnes blotta närvaro fick en kemisk reaktion att ske, och menade att fenomenet tycktes vara betydligt vanligare än vad man dittills hade trott. Han menade att ämnet hade en *katalytisk kraft* och kallade själva företeelsen för *katalys*.

Katalysatorer ger plast, parfym och smakrik mat

Sedan Berzelius dagar har det runnit mycket vatten genom kemisters pipetter. De har upptäckt mängder av katalysatorer som kan bryta ner eller foga ihop olika molekyler. Tack vare dessa kan de numera mejsla fram de tusentals olika ämnen som vi använder varje dag, exempelvis läkemedel, plaster, parfymers och aromämnen till mat. Faktum är att man beräknar att 35 procent av världens totala BNP på något vis involverar kemisk katalys.

Gemensamt för i princip alla de katalysatorer som upptäcktes fram till år 2000 var dock att de tillhörde en av två grupper: de var antingen metaller eller enzymer.

Metaller är ofta utmärkta katalysatorer eftersom de har en speciell förmåga att under ett kemiskt förlopp tillfälligt härbärgera eller låna ut elektroner till andra molekyler. Det gör att bindningar mellan olika atomer i en molekyl luckras upp. Då kan bindningar som annars är starka brytas, och nya kan formas.

Ett problem med metallkatalysatorer är dock att vissa är väldigt känsliga för syre och vatten. För att fungera kräver de en syre- och fuktfri miljö, vilket är svårt att få till i storskaliga industrier. Många metallkatalysatorer är också tungmetaller, som belastar miljön.

Livets katalysatorer arbetar med en makalös precision

Den andra formen av katalysatorer är de proteiner som kallas enzymer. I allt levande finns tusentals olika enzymer som driver de kemiska reaktioner som livet kräver. Många enzymer är specialister på asymmetrisk katalys och formar i princip alltid bara en spegelbild av två möjliga. Dessutom jobbar de sida vid sida. När ett enzym är klart med en reaktion, tar nästa vid. På det viset kan de med en makalös precision bygga komplexa molekyler, som kolesterol, klorofyll eller giftet stryknin, som är en av de mest komplexa molekyler man känner till (vi återkommer till det).

Att enzymer är sådana effektiva katalysatorer, ledde till att forskare på 1990-talet försökte utveckla nya varianter av enzymer som kunde driva de kemiska reaktioner som vi människor behöver få utförda. En av de forskargrupper som jobbade med detta fanns på Scripps Research Institute i södra Kalifornien, och leddes av den nu avlidne Carlos F. Barbas III. Benjamin List hade en postdoktoral tjänst i Barbas forskargrupp, när den idé som ledde till en av upptäckterna bakom 2021 års Nobelpris i kemi föddes.

Benjamin List ställer en vild fråga...

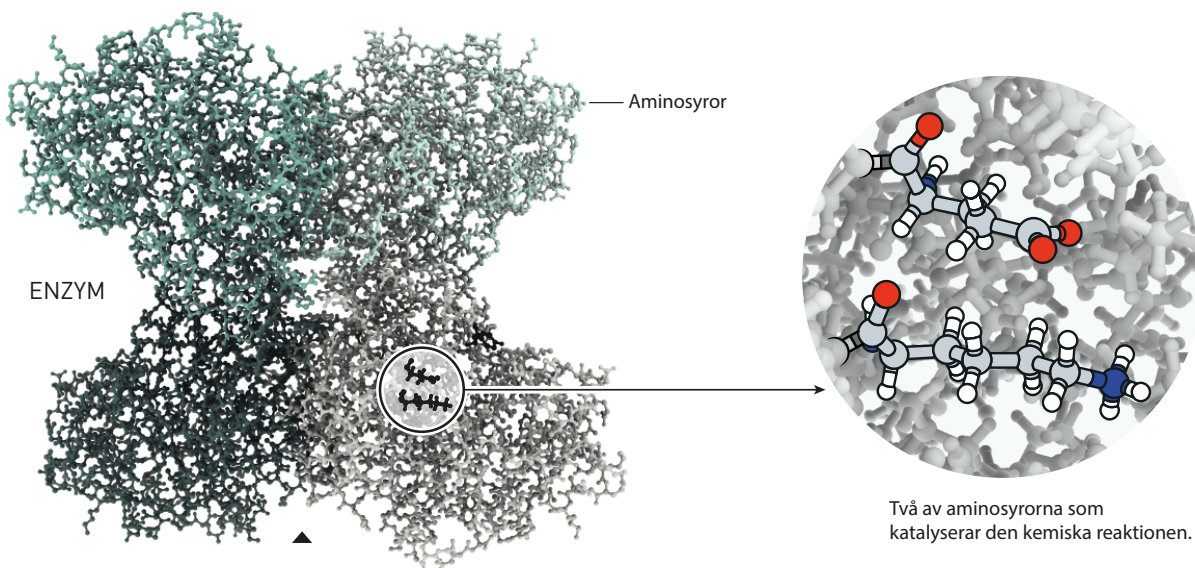
Benjamin List arbetade med så kallade *katalytiska antikroppar*. Antikroppar kopplar ju normalt till främmande virus eller bakterier i vår kropp, men på Scripps designade man om dem så att de i stället kunde driva kemiska reaktioner.

Under arbetet med dessa katalytiska antikroppar började Benjamin List fundera på hur enzymer egentligen fungerar. Enzymer är oftast enorma molekyler som byggs av hundratals aminosyror. Utöver dessa aminosyror innehåller en stor andel av alla enzymer även metaller som hjälper till att driva olika kemiska förlopp. Men – och här kommer poängen – många enzymer katalyserar kemiska reaktioner helt utan hjälp av metaller. Då drivs reaktionerna i stället av en eller några enstaka aminosyror i enzymet. Den vilda fråga som Benjamin List ställde sig var: måste verkligen aminosyror vara en del av ett enzym för att kunna katalysera en kemisk reaktion? Eller skulle en enskild aminosyra, eller andra liknande enkla molekyler, kunna göra samma jobb?

...som har ett revolutionerade svar

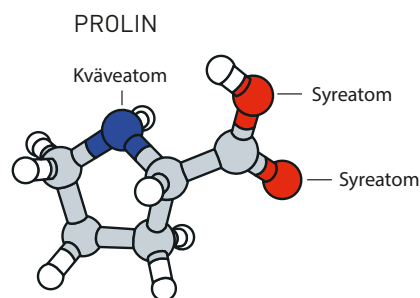
Han visste att forskare redan i början av 1970-talet hade använt en aminosyra kallad *prolin* som katalysator. Men det var över 25 år sedan. Om prolin verkligen hade varit en effektiv katalysator borde väl någon ha jobbat vidare med det?

Ungefär så tänkte Benjamin List. Han förutsatte att skälet till att man inte hade fortsatt att studera fenomenet var att det aldrig hade fungerat speciellt bra. Utan att ha några förväntningar, testade han i alla fall om prolin kunde katalysera en *aldolreaktion*, där kolatomer från två olika molekyler fogas ihop. Det var ett enkelt försök och förbluffande nog blev det bingo direkt.



1 Enzymer består av hundratals aminosyror, men ofta är bara några av dessa inblandade i den kemiska reaktionen. Benjamin List började därför undra om det verkligen krävdes ett helt enzym för att få en katalysator.

2 Benjamin List testade om aminosyran prolin – i all sin enkelhet – kunde katalysera en kemisk reaktion. Det fungerade utmärkt. Prolin har en kväveatom som kan härbärgera och låna ut elektroner under kemiska reaktioner.



Benjamin List stakar ut sin framtid

Genom sina experiment visade Benjamin List inte bara att prolin är en effektiv katalysator, utan också att aminosyran kan driva asymmetrisk katalys. Av två möjliga spegelbilder formades nästan bara den ena.

Till skillnad från de forskare som tidigare hade testat prolin som katalysator, såg Benjamin List vilken enorm potential detta kunde ha. I jämförelse med både metaller och enzymer är prolin ett drömverktyg för kemister. Det är en väldigt enkel, billig och miljövänlig molekyl. När han publicerade upptäckten i februari år 2000 beskrev List asymmetrisk katalys med organiska molekyler som ett nytt koncept med många möjligheter: "Ett av våra framtida mål är att designa och testa dessa katalysatorer".

Han skulle dock inte bli ensam om detta. På ett laboratorium längre norrut i Kalifornien strävade nämligen David MacMillan redan mot samma mål.

David MacMillan lämnar de känsliga metallerna bakom sig...

David MacMillan hade två år tidigare flyttat till universitetet i Berkeley från Harvard. På Harvard hade han arbetat med att, med metallers hjälp, förbättra asymmetrisk katalys. Det var ett område som många forskare satsade på, men David MacMillan noterade att de katalysatorer som man fick fram sällan kom till användning inom industrin. Han började fundera på varför, och antog att de känsliga metallerna helt enkelt var för krångliga och dyra att använda. På ett laboratorium är det relativt enkelt att åstadkomma den syre- och vattenfria miljö som vissa metallkatalysatorer kräver, men att bedriva storskalig industritillverkning i sådana förhållanden är komplicerat.

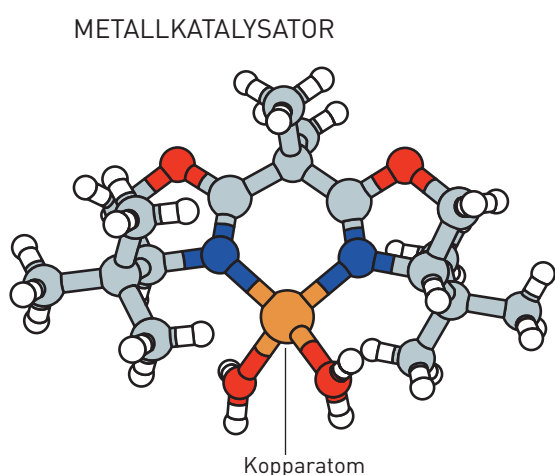
Hans slutsats var att om de kemiska verktyg som han utvecklade verkligen skulle komma till nytta, behövde han tänka om. Så när han flyttade till Berkeley lämnade han metallerna bakom sig.

...och utvecklar en enklare form av katalysator

I stället började David MacMillan formge enkla organiska molekyler som – precis som metaller – tillfälligt skulle kunna låna ut eller härbärgera elektroner. Och här är det på sin plats att vi definierar vad *organiska molekyler* är. Kort sagt är det sådana molekyler som bygger allt levande. De har en stabil stomme av kolatomer. På kolstommen sitter sedan mer aktiva kemiska grupper, som ofta innehåller syre, kväve, svavel eller fosfor.

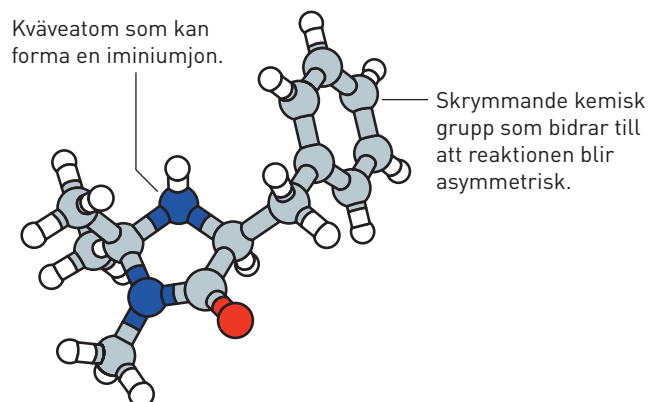
Organiska molekyler består alltså av enkla och vanliga grundämnen, men beroende på hur de byggs ihop kan de få komplexa egenskaper. David MacMillans kunskaper i kemi sa honom att om en organisk molekyl skulle katalysera den reaktion som han var intresserad av, behövde den kunna bilda en *iminiumjon*. I en sådan finns nämligen en kväveatom som har ett inneboende sug efter elektroner.

Han valde ut ett antal organiska molekyler som hade de önskade egenskaperna. Sedan testade han deras förmåga att driva en *Diels-Alderreaktion*, som kemister använder för att bygga ringar av kolatomer. Precis som han hade hoppats och trott, fungerade det utmärkt. Vissa av de organiska molekylerna briljerade också i asymmetrisk katalys. Av två möjliga spegelbilder, utgjorde den ena mer än 90 procent av produkten.



1 David MacMillan arbetade med metallkatalysatorer, som lätt förstörs av vatten. Därför började han fundera på om det gick att utveckla någon form av tåligare katalysatorer.

MACMILLANS ORGANOKATALYSATOR



2 Han utformade en rad enkla molekyler som kunde bilda så kallade iminiumjoner. En av dessa visade sig briljera i asymmetrisk katalys.

David MacMillan myntar begreppet organokatalys

När David MacMillan skulle publicera sina resultat, insåg han att det koncept för katalys som han hade upptäckt behövde ett namn. Faktum var att forskare tidigare hade lyckats katalysera kemiska reaktioner med hjälp av små organiska molekyler. Men det fanns bara enstaka exempel på detta, och ingen hade insett att metoden gick att generalisera.

För att andra forskare skulle förstå att det fanns fler organiska katalysatorer att upptäcka, ville David MacMillan hitta ett begrepp som beskrev metoden. Hans val föll på *organokatalys*.

I januari år 2000, strax innan Benjamin List publicerade sin upptäckt, skickade David MacMillan in ett manuskript för publikation i en vetenskaplig tidskrift. I inledningen står: ”Vi introducerar här en ny strategi för organokatalys, som vi förväntar oss kommer att vara användbart för en rad asymmetriska transformationer”.

Användningen av organokatalys har exploderat

Oberoende av varandra upptäckte alltså Benjamin List och David MacMillan ett helt nytt koncept för katalys. Den utveckling som har skett inom området sedan år 2000 kan närmast liknas vid en guld-rush, där List och MacMillan fortfarande har en ledande ställning. De har formgett mängder av billiga och stabila organokatalysatorer, som kan användas för att driva en mångfald av kemiska reaktioner.

Förutom att organokatalysatorer ofta består av enkla molekyler, kan de i vissa fall – precis som naturens enzymer – jobba på löpande band. I kemiska tillverkningsprocesser har man tidigare annars behövt rena fram varje mellanprodukt, eftersom mängden biprodukter annars blir för stor. Det har lett till att man vid varje steg i kemibygget har förlorat en viss mängd av ämnet.

Organokatalysatorer är mycket mer tillåtande. Med dem kan man relativt ofta genomföra flera steg i en tillverkningsprocess i ett svep. Det kallas för en kaskadreaktion, och kan minska svinnet i kemisk tillverkning avsevärt.

Syntesen av stryknin har blivit 7 000 gånger effektivare

Som ett exempel på hur organokatalysen har effektiviserat molekylbyggen, kan nämnas syntesen av den naturliga och oerhört komplexa molekylen stryknin. Många känner igen stryknin från bland annat deckardrottningen Agatha Christies böcker. För kemister är dock stryknin som Rubiks kub: en utmaning som man vill lösa i så få steg som möjligt.

När man 1952 för första gången lyckades bygga stryknin på konstgjord väg, krävdes det 29 olika kemiska reaktioner, och endast 0,0009 procent av utgångsmaterialet bildade stryknin. Resten blev svinn.

År 2011 kunde forskare med hjälp av organokatalys och en kaskadreaktion bygga stryknin i endast 12 steg, och effektiviteten i tillverkningsprocessen ökade 7 000 gånger.

Organokatalys betyder mest för tillverkningen av läkemedel

Organokatalys har haft stor betydelse inom läkemedelsforskningen, som vanligen kräver asymmetrisk katalys. Innan kemister kunde genomföra asymmetrisk katalys innehöll många läkemedel båda spegelbilderna av en molekyl. Den ena var då verksamt, medan den andra ibland kunde ge oönskade effekter. Ett katastrofalt exempel på detta var neurosedynskandalen på 1960-talet, då den ena spegelbilden av läkemedlet neurosedyn orsakade allvarliga missbildningar hos tusentals foster.

Med hjälp av organokatalys kan forskare nu på ett relativt enkelt vis framställa mängder av olika asymmetriska molekyler. De kan exempelvis på konstgjord väg tillverka potentiellt läkande ämnen, som annars bara kan isoleras i minimala mängder från sällsynta växter eller djuphavsorganismer.

På läkemedelsföretag används metoden också för att effektivisera framställningen av befintliga läkemedel. Exempel på detta är *paroxetin*, som används mot ångest och depression, och det antivirala läkemedlet *oseltamivir*, som används vid luftvägsinfektioner.

De enkla tankarna är ofta de som är svårast att tänka

Det går att rada upp tusentals exempel på hur organokatalys används. Men varför kom ingen på detta enkla, miljövänliga och billiga koncept för asymmetrisk katalys tidigare? På den frågan finns många svar. Ett är att de enkla tankarna ofta är de svåraste att tänka. Vår sikt skyms av starka föreställningar om hur världen ska fungera, som att endast metaller eller enzymer kan driva kemiska reaktioner. Benjamin List och David MacMillan lyckades se igenom dessa föreställningar och hittade en genial lösning på ett problem som kemister har brottats med i decennier. Organokatalysatorer gör därför – i detta nu – mänskligheten den största nytta.

LÄS MER

Mer information om årets priser, bland annat en vetenskaplig bakgrundsartikel på engelska, finns på Kungl. Vetenskapsakademiens webbplats, www.kva.se, och på www.nobelprize.org. Där kan man också titta på presskonferenser, Nobelföreläsningar och annat videomaterial. Mer information om utställningar och aktiviteter kring Nobelpriset och Ekonomipriset finns på www.nobelprizemuseum.se.

Kungl. Vetenskapsakademien har beslutat utdela Nobelpriset i kemi 2021 till

BENJAMIN LIST

Född 1968 (53 år) i Frankfurt, Tyskland.
Fil.dr 1997 vid Goethe-Universität
Frankfurt am Main, Tyskland. Director vid
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung,
Mülheim an der Ruhr, Tyskland.

DAVID W.C. MACMILLAN

Född 1968 (53 år) i Bellshill,
Storbritannien. Fil.dr 1996 vid University
of California, Irvine, USA. Professor vid
Princeton University, USA.

”för utveckling av asymmetrisk organokatalys”

Vetenskapsredaktörer: Peter Brzezinski, Peter Somfai, Johan Åqvist, Nobelkommittén för kemi
Text: Ann Fernholm
Illustrationer: ©Johan Jarnestad, Agnes Moe/Kungl. Vetenskapsakademien
Redaktör: Sara Gustafsson
©Kungl. Vetenskapsakademien