

Jatta Aho

# Organokatalyyysi on tuhansien mahdollisuuksien työkalu

Petri Pihko, Anniina Erkkilä  
ja Antti Pohjakallio

Kemistit ovat kauan ihastelleet bakteerien ja sienten ällistyttäviä suorituksia kemiallisen synteesin saralla.

Luonnon omat katalyytit, entsyymit, kykenevät rakentamaan hämmästyttävän monimutkaisia rakenteita näennäisen helposti. Lisäksi kaikki reaktiot tapahtuvat vedessä tai vesipitoisessa ympäristössä.

## Reaktiot täydellisen selektiivisiä

Entsyyttöisen (bio)katalyytin hienoin puoli on reaktioiden lähes täydellinen selektiivisyys. Suojaryhmiä ei juurikaan tarvita, vain yksi funktionaalinen ryhmä reagoi, ja tuotteet ovat hyvin puhtaita. Usein entsyymit katalysoivat reaktiota myös siten, että syntyy vain yhtä enantiomeeriä. Ne siis hallitsevat asymmetrisen synteesin melko suvereenisti.

Suuri osa entsyyimeistä hyödyntää aktiivisessa keskuksessaan jotakin sopivaa metallia katalyysiin. Näin toimivat erityisesti elektroninsiirtoentsyymit, joita tarvitaan energian tuotantoon. Arvioiden mukaan jopa 50 prosenttia entsyyimeistä ei kuitenkaan käytä metallia aktiivisessa keskuksessaan, vaan katalyysiin riittävät pelkät orgaaniset funktionaaliset ryhmät.

Tähän organokatalyyttisten entsyymien joukkoon kuuluu useita erittäin tärkeitä entsyymejä, muun muassa sokereita pilkkovat

■ Voiko asymmetrisen aldolireaktion tehdä vesipitoisessa liuotuksessa käyttämällä katalyyttiä, jota voi ostaa postimyyntistä ja jopa syödä? Voidaanko silikaan kiinnittää halpa enantioselektiivinen katalyytti, jolla voi tehdä vaikkapa Diels-Alder-reaktion? Kyllä – jos käytetään orgaanisia katalyyttejä.

luokan 1 aldolaasit, sitruunahappokierto on osallistuvat sitraattisyntaasi ja fumaraasi sekä lähes kaikki esteraasit.

## Pitkään tutkimuksen sivuraiteella

Vaikka luonto on jo kauan osannut hyödyntää organokatalyysejä, tutkijoiden työssä orgaaniset katalyytit ovat viime vuosiin asti olleet sivuosassa. Miltei kaikki teollisesti merkittävät asymmetriset katalyytit ovat olleet metallipohjaisia.

Niistä tärkeimpiin kuuluvat asymmetriset vedytyskatalyytit Rh ja Ru sekä kaksoissidosten hapetukseen sopivat katalyytit Ti ja Os, joiden kehittämistä **William Knowlesille**, **Ryoji Noyorille** ja **K. Barry Sharplessille** myönnettiin kemian Nobelin palkinto vuonna 2001.

Näissä katalyyteissä asymmetria on peräisin metallia ympäröivistä ligandeista. Valtava määrä työtä ja voimavaroja on uurrattu erityyppisten kiraalisten ligandien kehitystyöhön. Kokonaisia ligandiperheitä on saatavilla erilaisina testipaketteina kaupallisilta toimittajilta.

## Ensi yrityksistä pian sata vuotta

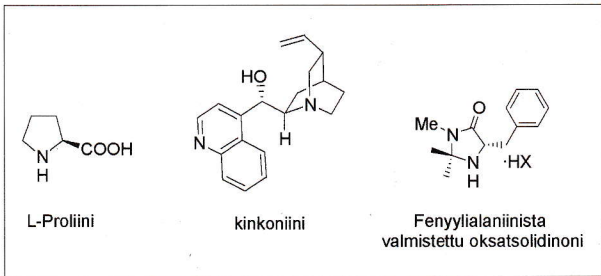
Voisivatko pienet orgaaniset molekyylit toimia samalla tavoin enantioselektiivisinä katalyytteinä?

Ensimmäiset yritykset tähän suuntaan tapahtuivat Bredigin laboratoriossa jo vuonna 1912, jolloin keksittiin kinkona-alkaloidien katalysoivan syanohydriinien muodostusta kohtalaisella enantioselektiivisyydellä.

1960-luvulla **Pracejus** ryhmineen osoitti, että kinkona-alkaloidien johdannaiset voivat olla huomattavan enantioselektiivisiä organokatalyyttejä keteenien alkoholyysi-reaktioissa. Nämä kehitysasteet jäivät kuitenkin yksittäisiksi yrityksiksi.

Ripeämmin tutkimus alkoi edistyä 1970-luvun alussa. **Hajosin** ryhmä Rothen tutkimuslaboratorioissa ja Scheringillä toiminut **Wiechertin** ryhmä julkaisivat toisistaan riippumatta ensimmäisen teolliseen käyttöön sovelletun enantioselektiivisen organokatalyyttisen reaktion, proliinin katalysoiman molekyylin sisäisen aldolireaktion.





Kuva 1. Organokatalyyttien rakenteita.

Organokatalyytitutkimusta tekevä ryhmä on nimitetty yhdeksi Teknillisen korkeakoulun nuorista tutkimuksen kärkiryhmistä vuosiksi 2004–2005. Ryhmää vetää opettava tutkija Petri Pihko (kesk.). Ryhmään kuuluvat mm. Anniina Erkkilä ja Antti Pohjakallio.

## Organokatalyytit ovat reaktioiden moniosaajia

Organiset funktionaaliset ryhmät voivat avustaa reaktioita toimimalla joko tavanomaisina Brønsted-happoina tai -emäksinä, jolloin ne avustavat protoninsiirtoreaktioita, tai Lewis-happoina tai -emäksinä, jolloin ne voivat toimia myös elektrofiileinä tai nukleofiileinä.

Suurin osa tähän asti keksityistä organokatalyyttisistä reaktioista pohjautuu erilaisiin Lewis-emäksisiin amiineihin, jotka toimivat nukleofiilisinä katalyytteinä. Näin toimii muun muassa proliini: nukleofiilinen tyyppi voi muodostaa karbonyyliyhdisteiden kanssa reaktiivisia enamiineja.

Tehokkaimmissa katalyyteissä on useita eri tavoin toimivia funktionaalisia ryhmiä. Niinpä esimerkiksi proliinissa on sekä nukleofiilinen aminoryhmä että Brønsted-happona toimiva karboksyylihapporyhmä.

Samoin kinkona-alkaloidit voivat toimia sekä Brønsted-emäksinä että myös heikkoina Brønsted-happoina vapaan OH-ryhmänsä avulla. Protonin luovuttamisen ei tarvitse olla täydellistä, vaan reaktioita kiihdyttää usein pelkkä vetysitoutuminen. Kiraalisen emäksen ja hyvin heikon hapon – jopa alkoholin tai urean – yhdistäminen samaan molekyyliin voi saada aikaan erittäin tehokkaan organokatalyytin.

Parhaimmillaan organokatalyytit toimivat erilaisissa protoninsiirtoreaktioissa ja nukleofiilisessä aktivoinnissa. Mahdollisten reaktioiden kirjo on kuitenkin hämmästyttävän suuri: jopa organokatalyyttisiä enantioselektiivisiä vedytysreaktioita tunnetaan.

## Läpimurto Kaliforniassa

Lopullisesti tutkijat oivalsivat organokatalyyysin suunnatimmat mahdollisuudet kuitenkin vasta hiljattain.

Kalifornialaisessa Scrippsin tutkimusinstituutissa työskennelleet **Benjamin**

**List** ja **Carlos Barbas** ryhmineen havaitsivat vuosina 2000–2002, että proliini katalysoi myös useita erilaisia erittäin enantioselektiivisiä kahden molekyylin välisiä aldolireaktioita.

Lisäksi proliinin havaittiin katalysoivan samalla tavalla myös hiili-hiili-sidosten muodostusta Mannich-, Michael- ja Diels-Alder-reaktioissa.

Samoihin aikoihin Berkeleyssä työskennellyt professori **David MacMillanin** ryhmä keksi, että pienet sekundääriset amiinit, kuten fenyylialaniinista johdetut oksatsolidinonit (kuva 1), voivat katalysoida yksinkertaisia Diels-Alder-, Friedel-Crafts- ja monia muita reaktioita aivan parhaiden asymmetristen metallikatalyyttien tavoin.

1990-luvun lopulta ovat peräisin myös edistysaskeleet kiraalisten ketonien käyttämisessä asymmetrisinä hapetus-katalyytteinä; tässä eturivissä ovat olleet **Yian Shin** ryhmä Coloradosta ja **Dan Yangin** ryhmä Hongkongista.

## Kohti uusia keksintöjä

Tätä nykyä tutkimustyö jatkuu kiivaana eri puolilla maailmaa. Organokatalyyttien stabiilisuus mahdollistaa aivan uudentyyppisten materiaalien ja katalyyttien kehitystyön. Erilaiset nano- ja mesomittakaavan polymeerit – ja myös proteiinit – voivat toimia katalyyttien kantajina tai alustoina. Näin saadaan aikaan uusia, räätälöityjä reaktioympäristöjä.

Tällaisilla hybridikatalyyteillä voitaisiin myös tehdä useita peräkkäisiä reaktioita eräänlaisena kaskadiprosessina, hieman samaan tapaan kuin bakteerit syntetisoivat erittäin monimutkaisia antibiootteja.

Alan nopea kehitys antaa aihetta odottaa myös aivan uusia organokatalyyttisiä reaktioita ja uudentyyppisiä katalyyttejä. Moni vanhastaan tuttu reaktio odottaa edelleen katalyyttistä vastinettaan.

## Diels innoittajana TKK:n ryhmän löydössä

Kuuluisan Diels-Alder-reaktion isä **Otto Diels** keksi jo 1920-luvulla, kuinka tyypeä

## Edullisia, turvallisia ja kierrätettäviä

Metallittomilla katalyyteillä on useita etuja metallikatalyytteihin verrattuna.

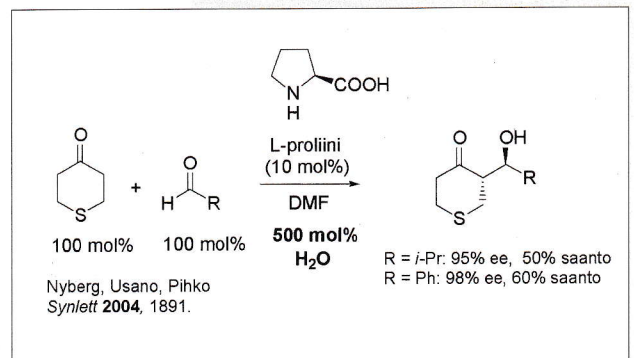
Yksi tärkeä tekijä on hinta: monet orgaaniset katalyytit ovat joko suoraan edullisesti saatavilla tai helposti valmistettavissa suoraan luonnonaineista. Organokatalyyttejä kannattaa siis käyttää, vaikkei niitä voitaisikaan esimerkiksi GMP- eli hyvän tuotantotavan mukaisten vaatimusten takia kierrättää taloudellisesti.

Useat aminohappopohjaiset katalyytit ovat biohajoavia tai ne voidaan siististi polttaa. Organokatalyyttien tapauksessa kierrättäminenkin onnistuu helposti, koska niitä voidaan näppärästi kiinnittää kovalenttisilla sidoksilla kiinteään kantajaan, kuten polymeeriin tai vaikkapa silikaan.

Teollisen soveltamisen kannalta on tärkeää, ettei tuotteisiin voi vuotaa metallijäämiä katalyyteistä. Kiinteään kantajaan sidottua katalyyttiä ei myöskään tarvitse regeneroida metallin vuotamisen takia.

Useat organokatalyyttiset reaktiot sietävät hyvin vettä. Moni reaktio itse asiassa vaatii toimiakseen pieniä määriä vettä. Niinpä ultrakuivien tai hapettomien liuottimien käyttöä ei välttämättä tarvita. Tässä organokatalyytit muistuttavat esikuviaan, biokatalyyttejä.

TKK:n tutkimusryhmä havaitsi, että proliinin katalysoima aldolireaktio etenee ainoastaan käytettäessä riittävän kosteaa liuotinta – jopa 10 tilavuusprosenttia vettä voi olla tarpeen. Näin käy erityisesti silloin, kun reaktio halutaan tehdä mahdollisimman taloudellisella tavalla, jolloin reagoivia aineita, aldehydiä ja ketonia, käytetään kumpaakin yhtä paljon (kuva 2).



Kuva 2. Proliinin katalysoima asymmetrisen aldolireaktio. Lisää vain vesi!





Kuvat Petri Pihko

## Organokatalyysi lyhentää synteesireitin jopa puoleen

Organokatalyysi on noussut haastamaan perinteiset synteesitekniikat myös luonnon- ja lääkeaineiden kokonaissynteeseissä.

Sen avulla voidaan merkittävästi lyhentää synteesireittejä ja tehostaa siten tuotantoa. Tämä perustuu siihen, että organokatalyyttisissä reaktioissa reaktio-olosuhteet ovat useimmiten niin miedot, ettei lähtöaineen herkkiä funktionaalisia ryhmiä tarvitse suojata. Näin välttyään työläiltä suojaryhmien kiinnittämisen- ja poistovaiheilta.

Organokatalyyttisissä menetelmissä myös kaikki kiraalinen informaatio voidaan tuoda synteesituotteeseen suoraan katalyytiltä, eikä molekyyliin tarvitse synteesireitin aikana lisätä kiraalisia apuaineita. Synteisien atomitaloudellisuus paranee näin huomattavasti.

Hyvänä esimerkkinä on Teknillisen korkeakoulun tutkimusryhmän prelaktoni B:n synteesi (kuva 4).

Perinteisellä menetelmällä eli käyttämällä kiraalista apuainetta ja suojaryhmästrategiaa molekyylin synteesiin kuluu kahdeksan synteesiaskeleta. Organokatalyyttisessä lähestymistavassa strateginen aldolireaktio vaihdetaan proliinikatalysoituun reaktioon ja synteesin askeleet vähenevät neljään.

voidaan liittää hiileen reaktiossa, jota katalysoi ainoastaan miedosti emäksinen etikkahapon kaliumsuola.

”Jos yksi emäs toimii, niin miksi ei toinenkin?” kysyy kemisti – tosin joskus 80 vuoden viiveellä. Tällaiset pohdinnat johtivat TKK:n tutkimusryhmässä keksintöön: kinkona-alkaloidien katalysoimaan organokatalyyttiseen  $\beta$ -ketoesterien  $\alpha$ -aminointireaktioon, joka pohjautuu Dielsin aminointiin (kuvat 3).

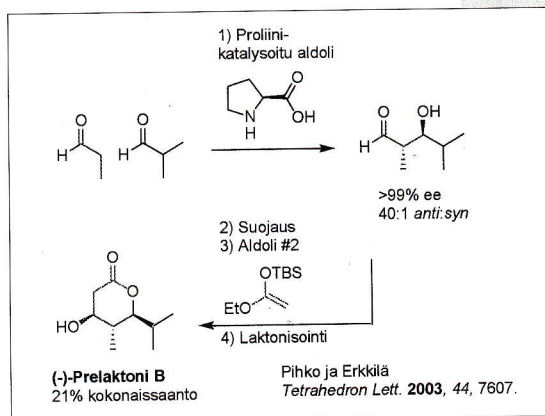
Katalyyysin työkalut paranevat koko ajan, samoin molekyyli-tunnistuksen. Joskus ehkä voidaan tunnistaa esimerkiksi syöpäsolumen pinnalla oleva sokkerirakenne niin, että samalla solun pinnalla tehdään organokatalyytin avulla reaktio. Tällä tavoin syöpäsoluun voitaisiin liimata lappu, jolla vaarallinen solu merkitään tuhottavaksi. ▲

Kirjoittajista Petri Pihko toimii opettavana tutkijana ja Anniina Erkkilä ja Antti Pohjakallio jatko-opiskelijoina Teknillisen korkeakoulun organisen kemian laboratoriossa.  
petri.pihko@tkk.fi

### Kemikaalihyllä ihastellessa voi vaikkakaan uuden katalyytin. Pohtimassa Antti Pohjakallio.

#### Aiheesta enemmän

Rouhi, A.M. A Renaissance in Organocatalysis. *Chem. Eng. News* 2004 82(36) 41.  
*Acc. Chem. Res.* 2004 (37). Special Issue on Asymmetric Organocatalysis.  
Pihko, P.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004 (43) 2062.



Kuva 4. Prelaktoni B:n synteesi.

#### Kuva 3.

Teknillisen korkeakoulun tutkijaryhmä on kehittänyt kinkoniinin katalysoiman asymmetrisen  $\alpha$ -aminointireaktion (alla). Vasemmalla reaktio katalyytin lisäyksen jälkeen, jolloin reagenssin keltainen väri on selvästi näkyvässä. Oikeanpuoleinen kuva on otettu viiden minuutin päästä katalyytin lisäyksestä: keltainen atsodikarboxylaatti on hävinnyt lähes täysin, reaktio on valmis.

