



# Molekyylien rakentajat saivat kätevän työkalun

■ Vuoden 2021 kemian nobelistit Benjamin List ja David MacMillan palkittiin uudesta katalyysimenetelmästä, joka viitoittaa tietä vihreämpään tulevaisuuteen.

JARI KOPONEN

Vuoden 2021 kemian Nobelin palkinto myönnettiin kahdelle tutkijalle, saksalaiselle **Benjamin Listille** ja skotlantilaissyntyiselle **David MacMillanille**.

List työskentelee Mülheimissa sijaitsevan Max Planck -instituutin hiilentutkimuslaitoksen johtajana. MacMillan on puolestaan yhdysvaltalaisen Princetonin yliopiston kemian professori.

Palkinnon perusteena on uudenlaisen katalyyttisen menetelmän kehittäminen. Tutkijat tekivät työnsä kumpikin tahollaan toisistaan riippumatta.

Katalyytit ovat työkaluja, joiden avulla erilaisten kemiallisten yhdisteiden valmistus tapahtuu hallitusti, toistettavasti ja ilman epätoivottavia sivutuotteita. Lisäksi katalyytti säilyy toisprosessissa muuttumattomana ja toimintakykyisenä.

Kuten monessa muussakin asiassa, luonto on myös katalyyttien luoja ja käyttäjänä mestariluokkaa.

Solujen hyödyntämiä katalyytteja ovat entsyymit, jotka voivat kiihdyttää reaktion nopeuden jopa  $10^{17}$ -kertaiseksi. Meidän jokaisen kehossa toimii tuhansittain näitä tehokkaita supermolekyylliseppiä, joita ilman elämämme olisi mahdotonta.

## Kaksi perinteistä menetelmää

Ihmisen käytettävissä on perinteisesti ollut kahta eri tyyppiä katalyytteja, entsyymien lisäksi metalleja.

Metallikatalyytit keksittiin vuonna 1835, kun tunnettu ruotsalainen kemisti **Jöns Jacob Berzelius** – jolta myös sana katalyytti on peräisin – ha-

vaitsi hopean hajottavan vetyperoksidia vedeksi ja hapeksi, vaikka hopea ei näyttänyt osallistuvan prosessiin millään tavalla.

Luonnossa saman hajoamisreaktion hoitaa katalaasi-entsyymi, jonka funktiona on poistaa soluissa syntyviä happiradikaaleja.

Metallien katalyyttiset ominaisuudet ovat seurausta niiden kyvystä sitoa tai luovuttaa elektroneja kemiallisen reaktion aikana, jolloin kohdemolekyylin atomien välisiä sidoksia voidaan heikentää ja siten muodostaa uusia sidoksia.

**Luonto on katalyyttien luoja ja käyttäjänä mestariluokkaa.**

◀ **Molekyyliden ja samalla entistä vihreämpien tuotteiden rakentaminen on nyt aiempaa helpompaa, kiitos vuoden 2021 kemian nobelistien.**

Metallikatalyyttien huono puoli on se, että ne ovat hyvin herkkiä hapelle ja vedelle. Toimiakseen ne tarvitsevat siis ympäristön, jossa happea tai vettä ei esiinny.

Luonnon entsyymejä ihmiskunta on käyttänyt hyväkseen jo vuosituhansia. Hyviä esimerkkejä ovat viinin, oluen, etikan, leivän ja hapankaalin valmistus.

Vasta vuonna 1833 onnistuttiin eristämään alkoholikäymisen aiheuttava entsyymi eli amylaasi. Ensimmäinen kaupallisesti ja teollisessa mittakaavassa käytetty entsyymi trypsiini otettiin käyttöön vuonna 1914 Saksassa osana ennennäkemättömän tehokkaita pesu-pulvereita.

Nykyajan teollisuus tarvitsee ja käyttää katalyytteja mitä erilaisimpien tuotteiden valmistuksessa. Niiden avulla tehdään esimerkiksi lääkeaineita, muoveja ja lannoitteita.

Katalyytteja hyödyntää myös jokainen polttomoottoriautoa ajava kansalainen. Auton katalysaattorin sisältämät jalometallit muuttavat pakokaasun myrkyllisiä yhdisteitä harmittomiksi.

## **Noin 35 prosenttia maailman kokonaisbruttokansantuotteesta liittyy tavalla tai toisella katalyyttien käyttöön.**

Katalyyttien huikasta merkityksestä ihmiskunnalle kertoo se, että laskelemien mukaan noin 35 prosenttia maailman kokonaisbruttokansantuotteesta liittyy tavalla tai toisella katalyyttien käyttöön.

### **Kaksi uutta lähestymistapaa**

Entsyymit ovat niin tehokkaita työkaluja, että uusia synteettisiä entsyymejä erilaisiin tarpeisiin pyritään kehittämään jatkuvasti lisää.

Entsyymit ovat yleensä suurikokoisia proteiineja, joiden katalyyttinen ominaisuus on keskittynyt proteiinin sisältämiin metalleihin tai yhteen tai muutama aminohappoon.

Tuoreen nobelistin Benjamin Listin parikymmentä vuotta sitten tekemä oivallus oli kysyä, vaatiiko katalyyysi todella koko proteiinikompleksin. Vai riittäisivätkö tehtävään vain ne tietyt pienet avainaminohapot?

List testasi ajatustaan käyttämällä aminohappo L-proliinia katalysoimaan

aldolireaktiota, jossa kahdesta eri molekyylistä peräisin olevien hiiliatomien välille syntyy sidos.

Proliini osoittautui kuin osoittautuikin tehokkaaksi katalyytiksi.

Lisäksi selvisi, että proliinia voidaan käyttää asymmetrisenä katalyyttina. Tämä tarkoittaa, että katalyyttituotteina syntyvistä kahdesta peilikuvamolekyylisestä eli enantiomeerista proliini tuottaa huomattavasti enemmän vain toista. Ominaisuudesta on paljon hyötyä.

Kaiken kukkuraksi proliini on yksinkertainen, halpa ja ympäristölle turvallinen molekyyli.

Samaan aikaan toisaalla myös David MacMillan ryhmineen pyrki saamaan aikaan parempia katalyytteja. Hänen lähtökohtansa olivat hieman erilaiset.

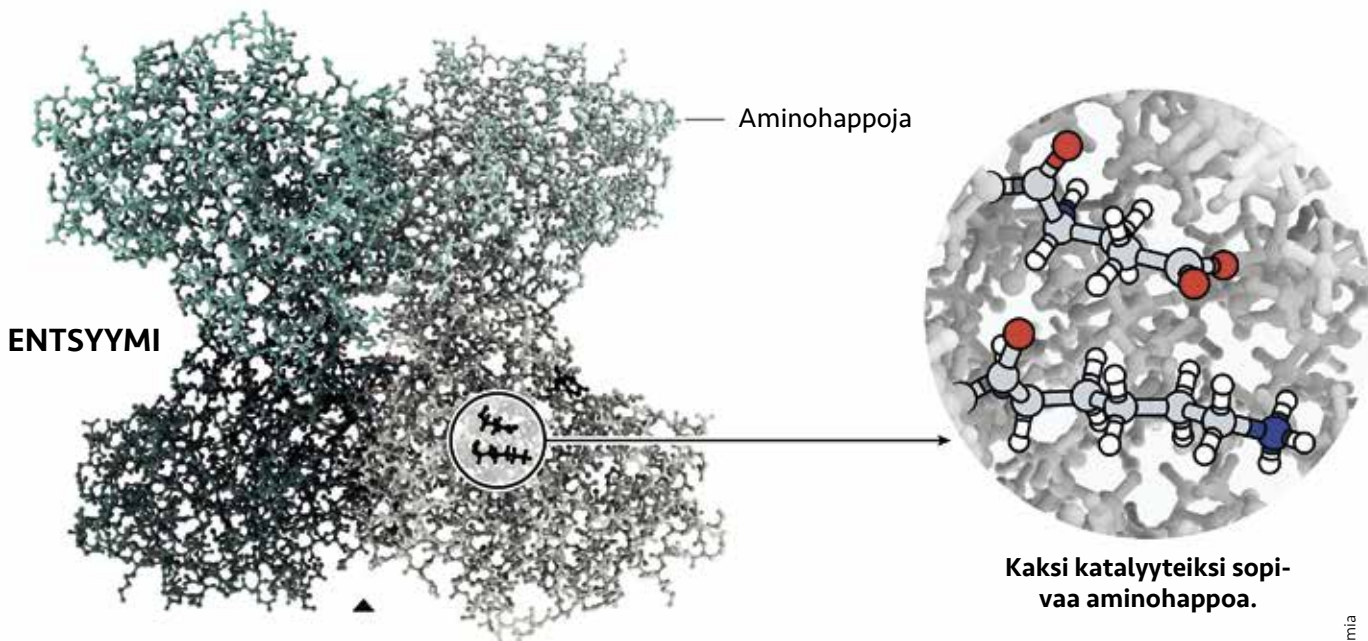
MacMillanin tavoitteena oli kehittää yksinkertaisia orgaanisia molekyyliä, jotka voisivat väliaikaisesti luovuttaa ja vastaanottaa elektroneja. Ne siis toimisivat periaatteessa metallikatalyyttien tapaan.

Aiemman tutkimustyönsä ansiosta MacMillan tiesi, että positiivisesti va-

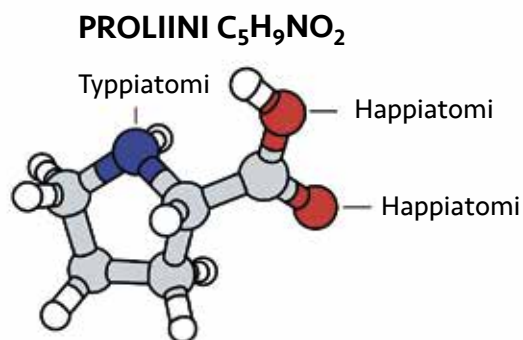
» » »



**Benjamin List (vas.) ja David MacMillan kertoivat molemmat yllättyneensä suuresti Nobelistaan. MacMillan jopa luuli palkintoilmoitusta pilapuheluksi.**



Benjamin List oivalsi, että katalyysiin ei tarvita koko entsyymiä satoine aminohappoineen, vaan pelkkä proliini riittää. Prolinini typpi-atomini voi luovuttaa ja ottaa vastaan elektroneja reaktion aikana.



## Peilikuvamolekyylin synkät seuraukset

Peilikuvamolekyyleista voi olla muutakin haittaa kuin pelkästään synteessin huono saanto. Karkea osoitus tästä oli 1950-luvun lopun ja 1960-luvun alun talidomidikatastrofi.

Talidomidia käytettiin tuohon aikaan uni- ja rauhoittavissa lääkkeissä, joissa oli mukana yhdisteen molempia peilikuvavariantteja.

Seuraukset olivat paitsi odottamattomat myös järkyttävät. Toinen peilikuvamolekyyleista toimi tarkoitetulla tavalla, mutta toinen aiheutti vaurioita sikiöille, joiden äidit vaikka vain satunnaisesti käyttivät lääkkeitä raskaana ollessaan.

Talidomidin toisen peilikuvavariantin johdosta 46 maassa syntyi yli 10 000 erilaisista epämuodostumista kärsinyttä lasta ennen kuin lääkkeiden käyttö ymmärrettiin kieltää.

>>>

ratulla typpi-atomin iminium-ionilla on elektroneja sitova ominaisuus.

Hän ryhtyi siis testaamaan, kuinka tällaiset orgaaniset molekyylit katalysoisivat Diels–Alder-reaktiota, jonka avulla kemistit muodostavat rengasraken-  
kenteita.

Osa testatuista molekyyleista osoit-

tautui toimivan erinomaisesti. Yksi niistä toimi asymmetrisissä synteeseissä ja tuotti yli 90 prosentin osuudella vain toista kahdesta enantiomeerista.

Sekä Benjamin List että David MacMillan julkaisivat työnsä tulokset vuonna 2000. Töiden yhteinen nimittäjä oli, että kumpikin loi pohjan uudentyyppi-

## Prolini on yksinkertainen, halpa ja ympäristölle turvallinen molekyyli.

selle menetelmälle, asymmetriselle organokatalyytille, jolle MacMillan antoi omissa julkaisussaan juuri tämän nimen.

### Organokatalyyttien vallankumous

Kahdessa vuosikymmenessä organokatalyyttien kehitys on edennyt ja merkitys kasvanut huomattavasti. Tätä kuvaa alan tutkimusjulkaisujen lukumäärä, joka kymmenen viime vuoden aikana on vuosittain ollut pitkälti toistatuhatta.

Uusia organokatalyytteja on rakennettu runsaasti, ja ne ovat mahdollistaneet ison määrän uusia synteesejä ja yksinkertaiseneet vanhoja.

Organokatalyyteilla on perinteisiin

# Kaupallistamisen etujoukoissa lääkefirmat

Organokatalyyttien käytön voi tänä päivänä sanoa olevan laboratorioden arkipäivää. Tästä kertovat tuhannet julkaistut synteesiselostukset.

Organokatalyyttien hyödyntäminen kaupallisten valmisteiden tuotannossa on ollut toistaiseksi vaisumpaa.

Eniten niitä on käytetty lääkeaineteollisuudessa, jossa on sekä syntetisoitu uusia yhdisteitä että virtaviivaistettu vanhoja synteessimenetelmiä. Esimerkkejä on vuosien varrella kertynyt jo runsaasti.

Vuonna 2003 kehitettiin depression ja ahdistuksen hoitoon tarkoitettu rolipraami ja neljä vuotta myöhemmin kaupanimellä Rasilez tunnettu verenpainelääke.

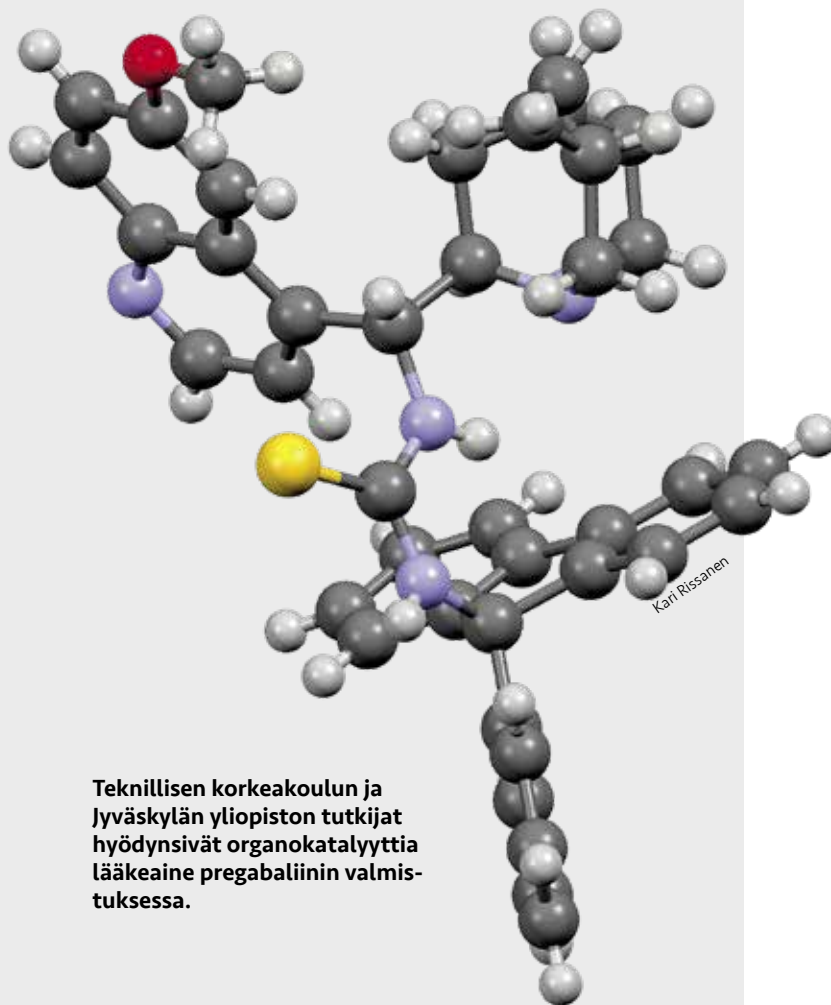
Suomalaisen panoksensa alalle antoivat vuonna 2009 silloisen Teknillisen korkeakoulun ja Jyväskylän yliopiston tutkijat, jotka julkaisivat muun muassa epilepsialäkkeenä ja neuropaattisen kivun hoidossa käytettävän pregabaliinin synteessin.

Vuonna 2010 syntetisoitiin aids-lääke maraviroc ja vuonna 2016 oseltaviiri, jota käytetään flunssavirusten aiheuttamien hengitystieinfektioiden hoitoon.

Tulevaisuudessa organokatalyyttien hyödyntäminen varmasti laajenee, kun sekä vanhoja synteesejä korvataan että uusia sovelluskohteita löytyy.

Yksi potentiaalinen kohde ovat luonnosta, esimerkiksi harvinaisista kasveista ja syvänmeren eliöistä, eristettävät käyttökelpoiset yhdisteet. Niiden laajempi valmistus ja käyttö ovat mahdollisia vain synteessin avulla, joita katalysoimaan organokatalyytit sopivat parhaiten.

Tärkeää on muistaa, että organokatalyytit ovat osa vihreää kemiaa ja sitä kautta myös väline matkalla kohti kestävästä kehityksestä.



**Teknillisen korkeakoulun ja Jyväskylän yliopiston tutkijat hyödynsivät organokatalyyttia lääkeaine pregabaliinin valmistuksessa.**

**Organokatalyytit ovat osa vihreää kemiaa ja väline matkalla kestävään kehitykseen.**

katalyytteihin nähden useita etuja. Niitä ovat muun muassa enantioselectiivisyys, vähäisempi reaktiovaiheiden määrä, metallittomuus ja myrkyttömyys sekä katalyyttien stabiilisuus ja halpuus.

Miinuspuoliakin organokatalyyteilla tosin on. Sellaisiksi on laskettava monesti pitkät reaktioajat sekä tarvittavan katalyytin suuri määrä.

Organokatalyyttien toiminta tapahtuu kaskadireaktionä. Sillä tarkoitetaan reaktiota, jossa perättäisistä reaktioas-

kelista edellisessä vaiheessa syntynyt kemiallinen toiminnallisuus mahdollistaa seuraavan vaiheen.

Tällöin synteesi nopeutuu, eikä väliaineiden eristämistä ja puhdistamista tarvita. Näin minimoidaan myös jätteen määrä.

Hyvä esimerkki organokatalyyttien tehokkuudesta on monimutkaisen strykniinimolekyylin synteesi. Tätä rikosdekkareista tuttua myrkyä käytetään myös vastaläkkeenä hermostoa lamaavien aineiden aiheuttamissa

myrkytystiloissa.

Yhdisteen ensimmäinen onnistunut totaalisynteesi vuodelta 1954 vaati 29 erilaista kemiallista reaktiota, joiden tuloksena oli 0,0002 prosentin kokonaissaanto.

Vuonna 2011 David MacMillan ryhmään julkaisi organokatalyyteilla toteutetun synteessin. Se onnistui 12 reaktiolla, ja kokonaissaanto oli 6,4 prosenttia. □

Kirjoittaja on tiedetoimittaja.