

Outsider

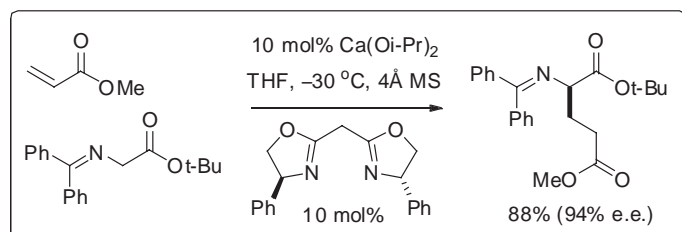
Der er ikke meget gaderespekt at score, hvis du hører til jordalkalimetallerne. Katalytiske, asymmetriske og andre imponerende reaktioner er forbeholdt overgangsmetallerne og andre trendy grundstoffer, eller er de? Calcium og de andre jordalkalimetaller er begyndt at vise muskler og går måske deres storhedstid i møde

Af Daniel Sejer Pedersen, Institut for Medicinalkemi, Københavns Universitet

Har du et yndlingsgrundstof? For nylig blev jeg opmærksom på en internetside kaldet Periodic Table of the Elements [1]. Internetsiden er et fremragende initiativ fra University of Nottingham med en video for hvert grundstof. En eller flere kemikere fortæller om grundstoffet og viser så vidt muligt eksperimenter, som illustrerer grundstoffets egenskaber. Det gik hurtigt op for mig, at der absolut ikke er ligestilling blandt grundstofferne. Min personlige yndling er phosphor. Phosphor er essentielt for liv og indgår blandt andet i DNA og RNA. Der er mange reaktioner som benytter organo-phosphor-forbindelser og phosphor-ligander er udbredt inden for katalyse osv. Men ikke alle grundstoffer deler phosphors høje status. Af gode grunde benyttes de giftige, radioaktive og sjældne grundstoffer ikke meget inden for organisk syntese kemi. Når vi har sorteret alle de "interessante" og ubehagelige grundstoffer fra, står vi tilbage med en håndfuld grundstoffer, hvis primære opgave er at rydde op, når deres mere spændende kollegaer er færdige med deres synteseopgave. Det drejer sig i særdeleshed om alkali- og jordalkalimetallerne i gruppe I og II. Bortset fra magnesium er der ikke meget spænding at finde her, og det er da i grunden underligt. Især jordalkalimetallerne må have potentiale, og det er jeg naturligvis langt fra den første, der har tænkt.

Calcium-katalyse

For nylig udgav Kobayashis forskningsgruppe fra University of Tokyo en artikel, der beskriver en katalytisk asymmetrisk metode til syntese af bl.a. α -aminosyrer vha. kirale calcium-komplekser [2]. Kobayashis gruppe testede som udgangspunkt magnesium, calcium, strontium og barium og fandt, at alle disse metaller var i stand til at katalysere den konjugerede asymmetriske addition til acrylsyre methylester, men at calcium gav den bedste asymmetriske induktion. Et grundigt studium og optimeringsarbejde, hvor ligand, solvent, temperatur osv. blev taget med i overvejelserne, resulterede i en ny effektiv asymmetrisk syntese metode til fremstilling af beskyttede α -aminosyrer, som eksemplificeret i figur 1.



Figur 1. Calcium katalyseret asymmetrisk Michael addition.

Syntesetip 5. Tør HCl gas ved hjælp af calciumchlorid

Tør HCl gas er nødvendig til nogle reaktionstyper. Den nemme løsning er at have en gascylinder med tør HCl gas til rådighed. Gascylindere indeholdende HCl udgør dog en større sikkerhedsrisiko, da de kan ruste og give anledning til ukontrolleret frigivelse af cylinderens indhold. Et sikrere og praktisk alternativ er at fremstille tør HCl gas, når den skal bruges, og boble den direkte ned i reaktionsflasken. Traditionelt udføres syntesen af HCl gas ved tilsætning af koncentreret svovlsyre til f.eks. natriumchlorid eller koncentreret saltsyre. Af sikkerhedsmæssige grunde er det dog ønskværdigt at erstatte koncentreret svovlsyre med et andet reagens.



Eksempel på forsøgsopstilling til gennembobling med HCl gas fremstillet ved tildrypning af koncentreret HCl til CaCl_2 . Ungå brugen af metaldele. Fremfor en metalnål kan en pasteurpipette med fordel benyttes som boblerør.

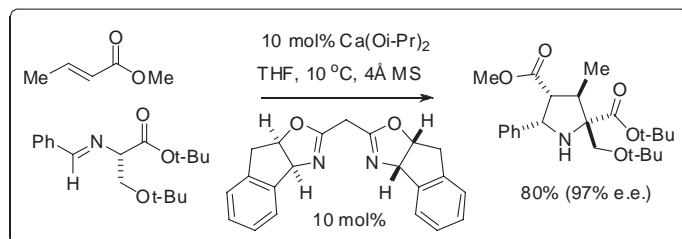
Kombinationen af calciumchlorid og koncentreret saltsyre er et glimrende alternativ til de svovlsyre baserede metoder. Udgangsstofferne er billige, reaktionen er let at kontrollere og det er lettere at neutralisere affaldsprodukterne efterfølgende.

A Convenient Way to Generate Hydrogen Chloride in the Freshman Lab, Francisco J. Arnáiz, J. Chemical Ed., 1995, 72 (16), 1139.



Calciumchlorid-tørrerør. Måske skal CaCl_2 ned i kolben fremover?

Kobayashis forskningsgruppe gjorde imidlertid en interessant opdagelse, da de besluttede sig for at benytte krotonsyre methylester frem for acrylsyre methylester. I stedet for at give det ventede α -aminosyre produkt fandt en [3 + 2]-cycloaddition sted, og produktet var en højt substitueret pyrrolidinring. Reaktion forløber med meget høj diastereo- og enantioselektivitet, og yderligere α -substitution på aminosyre-udgangsstoffet er mulig, tilmed med meget store substituenter (figur 2). Metoden er særdeles interessant, da det normalt er yderst vanskeligt at syntetisere forbindelser af denne type stereoselektivt.



Figur 2. Calcium katalyseret asymmetrisk [3 + 2]-cycloaddition.

Calcium har altså andre og noget mere imponerende egenskaber end som tørremiddel i dit calciumchlorid-tørrerør, og brugen af jordalkalimetallerne inden for organisk syntese vil med sikkerhed blive udforsket mere i de kommende år.

Det virtuelle laboratorium

Det mest stabile og forudsigelige i min forskningskarriere er den evigt tilbagevendende nødvendighed: at søge om forskningsmidler. I den forbindelse talte jeg med en biokemiker for nylig, som fortalte mig, at de i deres ansøgninger nu inkluderer en udgiftspost til at outsource en del af deres arbejde. Ikke alene er der ikke nødvendigvis tale om helt trivielt laboratoriarbejde, som skal outsources, det er såmænd også lykkedes dem at få forskningsmidler til formålet. Dette giver anledning til en interessant problemstilling, da folkene bag dette kontraktarbejde

ikke nødvendigvis inkluderes på videnskabelige publikationer. Jeg kender til en forretningsmand som driver et enmands-biotekfirma med et potentielt cancerlægemiddel i udvikling. Han rejser selv investorpenge og betaler så kontraktvirksomheder, primært i Indien og Kina, for at udføre alt arbejdet. Hvis der var penge nok på kontoen kunne forskere i princippet køre et lignende koncept ved et universitet (eller hjemmefra). Hvis du kunne finde de økonomiske midler skulle du "blot" få nogle gode ideer, betale dig fra det eksperimentelle arbejde og skrive artiklerne i ro og mag.

Det kommer naturligvis aldrig så vidt på universiteterne, da en af vores primære opgaver er at uddanne studerende, men måske kunne vi lære noget af vore biokemiske kolleger. Meget af det optimeringsarbejde, som i særdeleshed finder sted når f.eks. Kobayashis forskningsgruppe udvikler nye syntesemetoder, er yderst repetitivt, og de studerende kommer hurtigt til et punkt, hvor der er tale om samlebåndsarbejde. Som så mange andre syntese kemikere har jeg også brugt lang tid på at gentage en ny reaktionstype mange gange ved systematisk at variere en eller flere substituenter med hensyn til steriske og elektroniske egenskaber. Enhver syntese kemiker, der har gennemgået denne proces, tænker med stor sandsynlighed ikke tilbage på den med glæde. Fordelen ved at outsource til nogle dygtige og motiverede kemikere er, at forskerne i stedet kan fokusere på de eksperimenter som ikke opfører sig som ventet og undersøge dem nærmere. Resultaterne ville opnås hurtigere, de studerende ville lære mere og publikationerne ville komme ud hurtigere. Måske er det værd at overveje denne mulighed i fremtiden.

E-mail-adresse

Daniel Sejer Pedersen: dsp@farma.ku.dk

Referencer

1. <http://www.periodicvideos.com>
2. *Development of Catalytic Asymmetric 1,4-Addition and [3 + 2] Cycloaddition Reactions Using Chiral Calcium Complexes*, T. Tsubogo, Saito, K. Seki, Y. Yamashita, and S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 13321-13332.