

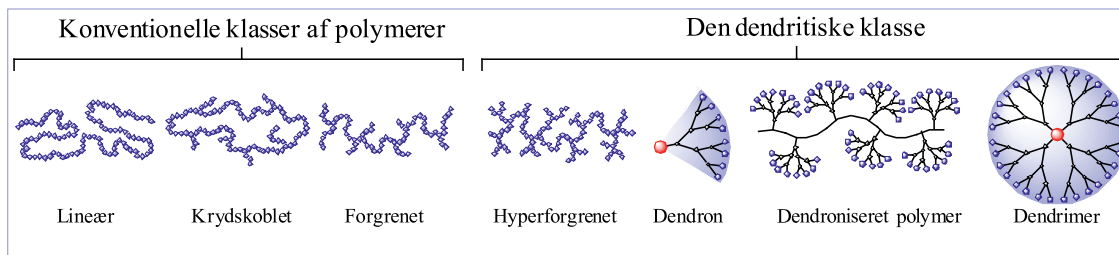
Dendrimerer - kemikerens enzymer

Dendrimerer med katalytiske egenskaber, som nærmer sig enzymer, har teoretisk, syntetisk såvel som industriel interesse

Af Jon Stefan Hansen, Brian Rasmussen og Søren Leth Mejlsoe, ph.d.-studerende, og lektor Jørn Bolstad Christensen, Kemisk Institut, Københavns Universitet

De gør dit vasketøj rent ved en lavere temperatur, og de er afgørende for de nedbrydnings- og opbygningsprocesser, der finder sted i organismen. Enzymer, biologiske katalysatorer, spiller en afgørende rolle for, at livet kan eksistere som det gør, men hvordan virker de? De fremskynder en kemisk proces uden selv at blive forbrugt.

Disse egenskaber kan med fordel efterlignes, og derfor forskes der i at fremstille analoger til naturens enzymer. Et bud på en sådan analog er dendrimeren, der i modsætning til mange polymertyper har en meget veldefineret struktur. Denne er



Figur 1. Forskellige polymerklasser, hvor den dendritiske klasse er strukturelt mere veldefineret end de øvrige.

fremkommet ved en gentaget og kontrolleret forgreningsproces omkring et centralt udgangsmolekyle.

Polymerer versus dendrimerer

Jo højere generationen af en dendrimer er, desto mere nærmeres en veldefineret struktur som det ses for enzymer, fordi der her bliver skabt et isoleret miljø. Det indre miljøes egenskaber afhænger i høj grad af de indre funktionelle grupper, og ikke i særlig høj grad af det opløsningsmiddel, der omgiver hele dendrimeren. Det er muligt at opnå et veldefineret overflademiljø, der adskiller sig fra det indre miljø. Disse miljøer eksisterer også i almindelige polymerer, men er ikke særligt ensartede, hvorfor det er svært at udnytte deres egenskaber.

Pga. den veldefinerede struktur af dendrimerer forskes der i at finde anvendelse for dem inden for områder som nanomedicin [1], supramolekylær kemi [2], lyshøstende systemer [3] og katalyse [4,5]. Det sidst nævnte område har givet dendrimerer betegnelsen dendrimerer [6].

Tidligere har vi i Dansk Kemi nr. 5, 2003 belyst fordelene ved at anvende katalytiske dendrimerer med overgangsmetaller i den katalytiske cyklus [7]. Her beskriver vi, hvorledes en dendrimer i sig selv kan benyttes som katalysator, og viser eksempler på katalyse inde i hulrummene af en dendrimer, samt hvordan katalysen sker på overfladen af en dendrimer.

Katalyse i det indre af dendrimerer

Fords gruppe rapporterede i 1994 som en af de første, katalyse i det indre af en dendrimer [8]. Gruppen arbejdede med en dendrimertype, der kan opfattes som en micelle, og deres arbejde var motiveret af at udbygge de katalytiske muligheder, der er forbundet med miceller.

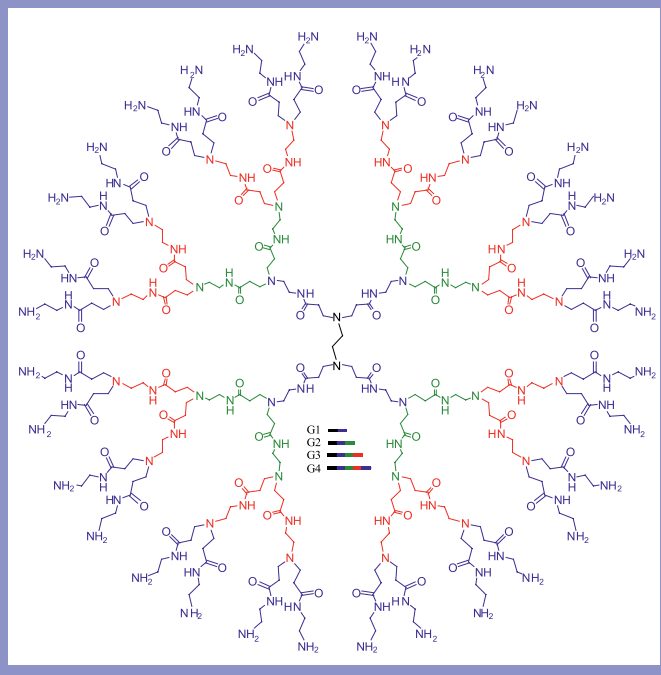
Udviklingen er gået stærkt siden Ford introducerede den førnævnte dendrimertype, og siden er der bl.a. blevet udviklet kemoselektive [9] og enantioselektive systemer [10].

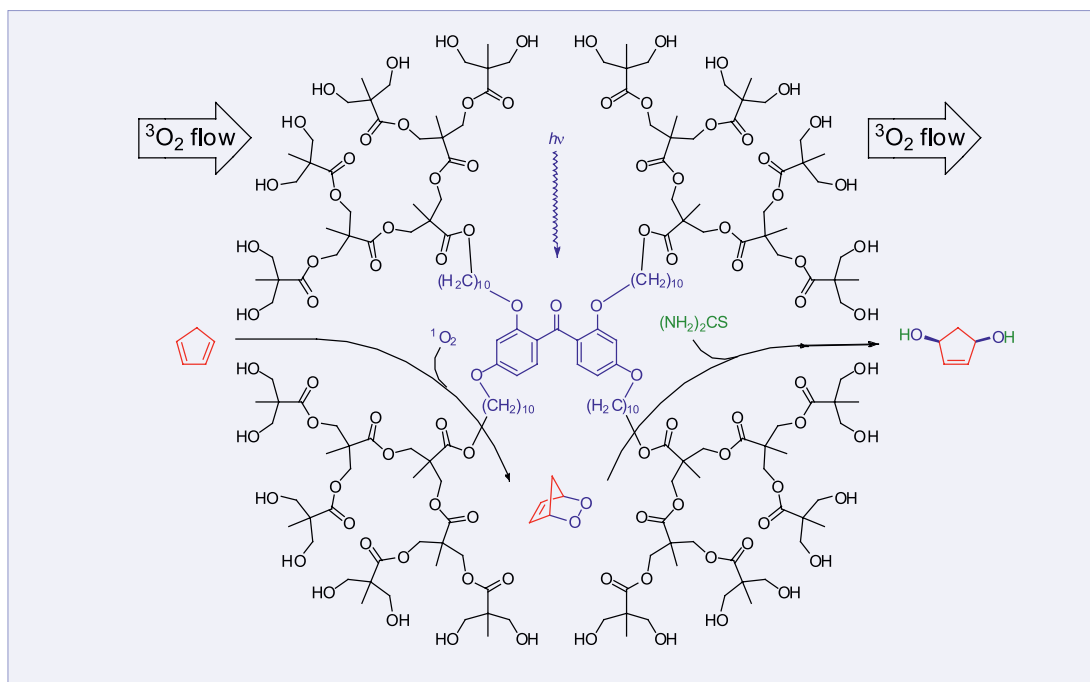
Katalytisk [4+2] cykloaddition

I 2001 beskrev Fréchet's gruppe en dendrimer, der katalyserer en [4+2] cykloaddition mellem cyklopentadien og singlet oxygen [11]. Opløseligheden af en dendrimer kan styres ved, at ændre på overfladegrupperne. Hydrofile hydroxygrupper på

Dendrimerer

Selve ordet dendrimer stammer fra det græske ord "dendron", der betyder træ, og "meros" der betyder del af, hvilket stemmer overens med den karakteristiske forgrenede struktur. Dendrimerer bliver inddelt i generationer, afhængigt af hvor meget de udbygges fra den indre kerne. Her vises et eksempel på en polyamidoamin-dendrimer.





Figur 2. Model af Fréchet's organokatalytiske dendrimer.

overfladen kan øge opløseligheden i f.eks. vand, hvor man da kan bevare en veldefineret hydrofob lomme. De indre egenskaber kan moduleres ved at ændre på dendrimerstørrelsen.

Dendrimerens kerne (markeret med blå) fungerer som en lysløster, der i sin anslåede tilstand kan omdanne triplet oxygen til singlet oxygen, som er den reaktive form af oxygen i en [4+2] cykloaddition med en dien. Det indre miljø sørger for, at oxygen bevares i sin reaktive form, hvorfor den i højere grad kan nå at reagere med dienen.

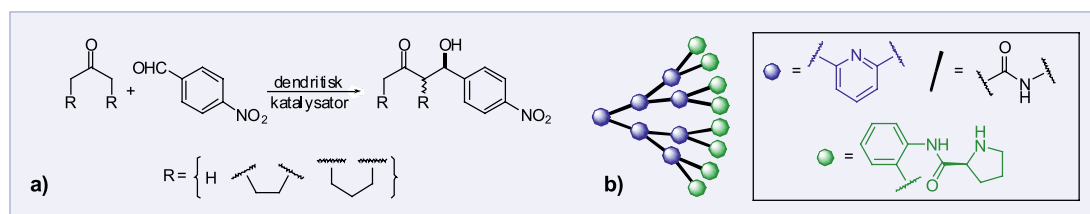
Fordelen ved denne dendrimer er, at den er polær i periferien og upolær i det indre. Denne forskel gør, at dienen, der er upolær, vil blive "sugt" ind i det upolære indre, hvor lysløste-

ren også sidder. Inde i dendrimeren er reaktanterne presset tæt sammen, i modsætning til ude i opløsningsmidlet.

Derfor er den lokale koncentration større, og de reagerer hurtigere med hinanden. Det forklarer dendrimerens katalytiske effekt. Præcise kinetiske undersøgelser er ikke mulige, da systemet er for komplekst, men tendensen viser, at en højere generation giver såvel en højere grad af omdannelse som reaktionshastighed.

Reaktionen udføres med overskud af thiourinstof, der reagerer med produktet af cykloadditionen, som åbnes til den tilsvarende diol. Denne diol er i modsætning til reaktanterne polær og vil derfor blive "pumpet" ud af dendrimeren, som følge af

den lipofile frastødning og stabilisering fra det polære opløsningsmiddel. Dendrimeren kan opfattes som en "reaktor", hvor reaktanter suges ind, reagerer, og produktet pumpes ud. Dendrimeren indgår ikke i selve omdannelsen og er derfor uændret, efter ▶



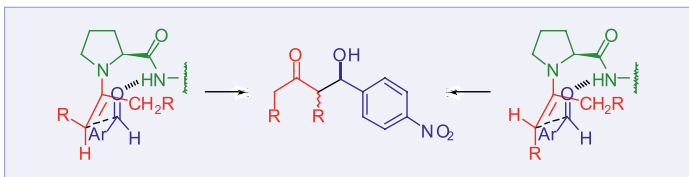
Figur 3. a) Aldolkondensationen mellem 4-nitrobenzaldehyd og forskellige ketoner, og b) en model af strukturen af de anvendte dendrimerer i Parquettes studium.

www.pumpegruppen.dk

Tlf. +45 45 93 71 00 Fax +45 45 93 47 55
info@pumpegruppen.dk

PUMPE
GRUPPEN A/S





Figur 4. Mulig organisering mellem aldolkondensationens nukleofil og elektrofil på overfladen af Parquettes katalytiske dendrimerer.

at den har ydet sin funktion, ligesom det er karakteristisk for katalysatorer.

Forklaringen på katalysen er, at transporten gennem systemet forøges mærkbart med størrelsen, fordi der i en større dendrimer er højere forskel i polaritet mellem dendrimerens indre og ydre.

Katalyse ved overfladen af dendrimerer

De funktionelle grupper på overfladen af en dendrimer kan også danne et katalytisk miljø. Princippet er, at reaktanterne holdes "tæt sammen", hvilket øger sandsynligheden for en succesfuld omdannelse. Ved en højere dendrimergeneration er der flere overfladegrupper, og dette kan forøge reaktionshastigheden.

Katalyse af en aldolkondensation

Dendrimerer kan ikke alene forøge en reaktionshastighed, men også benyttes til at opnå enantioselectivitet. Parquettes gruppe har vist det ved en række aldolkondensationer [12]. De under-

søgte dendrimerer indeholder prolinamider på overfladen, som vist på figur 3.

De aldolkondensationer der studeres sker mellem 4-nitrobenzaldehyd af en række cycliske og acykliske ketoner. Aldehydet fungerer som elektrofil, og nukleofilerne under den katalyserede proces menes at være enaminerne mellem ketonerne og den sekundære amin i prolindelen.

Enantioselectiviteten opnås ved, at den ene reaktant placeres tæt ved de chirale centre. Ved tidligere studier af ikke-funktionaliseret prolin er det foreslået, at carboxylsyregruppen i prolin kan hydrogenbinde til det deltagende aldehyd. Det medfører dels, at aldehydet er mere "fastlåst" i en bestemt position, og dels forøger det reaktiviteten [13]. Kan disse forudsigelser overføres til Parquettes studium med prolinamider, vil en organisering som vist i figur 4 være fordelagtig.

Hver prolinamidenhed fungerer isoleret, så det forventes ikke, at enantioselectiviteten stiger ved øget dendrimergeneration, men det gør den. Forklaringen er, at den strukturelle orden vokser med stigende dendrimergeneration, ligesom i proteinstrukturer. Den forøgede orden i det dendritiske system ved voksende generation er sammenlignelig med den veldefinerede struktur i enzymer.

Perspektiv

Dendrimeren kan betragtes som kemikerens svar på et enzym. Perspektivet for disse molekyler ligger i en udbyggelse af de eksisterende systemer, så samme dendrimer, foruden at fremskynde hastigheden, også kan forøge parametre som enantioselectivitet og kemoselectivitet. Mulighederne for områder af medicinsk interesse, såsom chiral syntese, vil således blive markant bedre end i dag.

Jon, Brian og Søren vil gerne takke Kemisk Forening for finansiel støtte i forbindelse med deltagelse i konferencerne International Dendrimer Symposium 5 og 6 i hhv. Toulouse og Stockholm.

E-mail-adresser

Jon Stefan Hansen: jonhansen@kemi.ku.dk

Brian Rasmussen: bris@kiku.dk

Søren Leth Mejlsøe: smejlsoe@hotmail.com

Jørn Bolstad Christensen: jbc@kemi.ku.dk

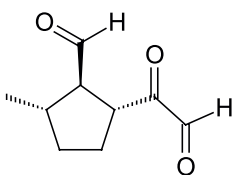
Referencer

1. U. Boas, J. B. Christensen, P. M. H. Heegaard, *Dendrimers in Medicine and Biotechnology – New Molecular Tools*, RSC Publishing, Cambridge, 2006.
2. F. Zeng, S. C. Zimmerman, *Chemical Reviews*, 97, 1681–1712, 1997.
3. A. Adronov, J. M. J. Fréchet, *Chemical Communications*, 1701–1710, 2000.
4. G. E. Oosterom, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Angewandte Chemie International Edition English*, 40, 1828–1849, 2001.
5. B. Rasmussen, J. B. Christensen, *Nanotechnological Applications of Novel Polymers*, Transworld Research Network, Kerala, kapitel 5, 2009.
6. H. Brunner, *Journal of Organometallic Chemistry*, 500, 39–46, 1995.
7. R. Lewinsky, M. Pittelkow, J. B. Christensen, *Dansk Kemi*, 84, 19–22, 2003.
8. J. J. Lee, W. T. Ford, *Macromolecules*, 27, 4632–4634, 1994.
9. T. Marquardt, U. Lüning, *Chemical Communications*, 1681–1682, 1997.
10. E. Bellis, G. Kokotos, *Journal of Molecular Catalysis A*, 241, 166–174, 2005.
11. S. Hecht, J. M. J. Fréchet, *Journal of American Chemical Society*, 123, 6959–6960, 2001.
12. K. Mitsui, S. A. Hyatt, D. A. Turner, C. M. Hadad, J. R. Parquette, *Chemical Communications*, 3261–3263, 2009.
13. G. Guillena, C. Nájera, D. J. Ramón, *Tetrahedron: Asymmetry*, 18, 2249–2293, 2007.

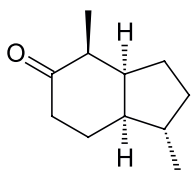
Nyt om...

... døde myrer

Sociale insekter som myrer og bier fjerner døde medlemmer fra boet for at mindske risikoen for spredning af sygdomme. Man har hidtil regnet med, at arbejderne udpegede de døde vha. lugtstoffer, der dannedes ved nedbrydning i de døde dyr. En ny teori, som er undersøgt for nogle argentinske myrer, er imidlertid, at alle dyr levende som døde bærer



dolichodial



iridomyrmecin

markører for bortskaffelse. Hos de levende overdøves dette signal imidlertid af nogle andre stoffer, der forsvinder hurtigt efter døden. Forskere ved University of California har ekstraheret levende myrer og myrer en time efter deres død. Det viste sig, at de to stoffer dolichodial og iridomyrmecin, som alle myrer havde på deres overflade, var forsvundet en time efter deres død. Fraværet af disse to livsmarkører gør så arbejderne opmærksom på, at her er noget, der skal fjernes.

Carl Th.

Chemical signals associated with life inhibit necrophoresis in Argentine ants. *Proceedings of the National Academy of the United States* 2009.

DOI: 10.1073/pnas.0901270106.