

Klik Kemi

Kemikere er utrolig dårlige til effektivt at syntetisere nye kemiske forbindelser. Hver gang det på overbevisende vis lykkes at syntetisere noget nyt og spændende, har vi gentagne gange produceret sort tjære, og til tider kan det være svært bare at få glasudstyret rent igen. Bruger vi de forkerte metoder og er Klik Kemi vejen frem?

Af Daniel Sejer Pedersen, Institut for Medicinalkemi, Københavns Universitet, e-mail-adresse: dsp@farma.ku.dk

I 2001 modtog K. B. Sharpless Nobelprisen i kemi for sit bidrag inden for området asymmetrisk syntese [1,2]. Vi var heldige at have ham på besøg på Københavns Universitet kort efter han modtog Nobelprisen, og han gav i den forbindelse to forelæsninger ved Kemisk Institut. Jeg har været en del af publikum ved mange gode forelæsninger givet af internationale topforskere, men intet andet foredrag har påvirket mig mere end Sharpless' to forelæsninger ved denne lejlighed. 2001 var året, hvor Sharpless introducerede konceptet Klik Kemi [3,4], og jeg tror at de fleste, der var til stede til foredragene dengang, endnu ikke var bekendt med konceptet. På det tidspunkt havde jeg i længere tid arbejdet på syntesen af en nukleosidanalogue, som viste sig at være yderst kompliceret at fremstille, og i sidste ende ikke havde de egenskaber, vi havde håbet på. Sharpless' pointe ved de pågældende foredrag var netop, at man i stedet for at kæmpe med syntesen af dybt komplicerede forbindelser, fordi de potentielt har nogle ønskværdige egenskaber, burde syntetisere forbindelser, som kan fremstilles ved hjælp af kendte, miljøvenlige, simple og effektive metoder [4].

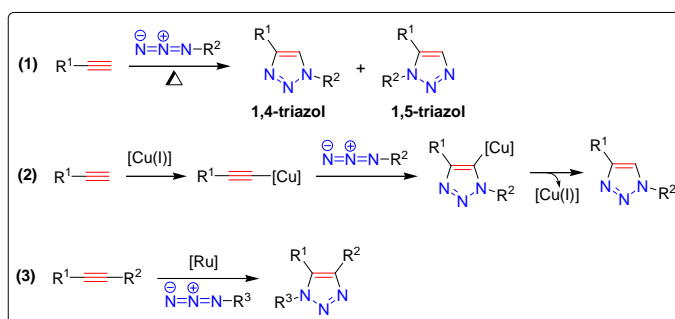


Ligesom *nano* og *bio* længe har været buzz words, når der skal skrives ansøgninger og videnskabelige publikationer, er *Klik Kemi* nu blevet noget, man skal have med i overskriften. Der publiceres dagligt videnskabelige artikler omhandlede Klik Kemi, men meget af tiden er der slet ikke tale om Klik Kemi. Sharpless har opstillet en række kriterier, som skal opfyldes, for at en reaktion kan klassificeres som en Klik-reaktion:

Reaktionstypen skal være generel, give meget højt udbytte, kun danne harmløse affaldsprodukter, skal kunne oprenses ved krystallisation eller destillation, udgangsstofferne skal være let tilgængelige, reaktionerne skal kunne udføres uden solvent eller i et miljøvenligt solvent, f.eks. vand, osv. [4].

Huisgen-reaktionen – triazoler til undsætning

Der er megen diskussion om berettigelsen af konceptet Klik Kemi. Mange kemikere har udtalt, at der blot er tale om en række kendte reaktioner, og at der ikke er nogen grund til at opfinde et nyt udtryk for at beskrive dem. Personligt mener jeg dog, at det er godt at få fokus på kemiske reaktioner af denne type, da mange af dem er gået i glemmebogen og kan være af stor værdi for forskere, der har brug for supereffektive reaktioner til at funktionalisere deres stoffer/materialer. Klik Kemi-konceptet dækker over en bred vifte af kemiske reaktioner. Ikke desto mindre er mange kemikere af den opfattelse, at Klik Kemi er synonymt med den kobber-katalyserede Huisgen-reaktion (figur 1, 2). Den termiske version af Huisgen-reaktionen har længe været kendt og giver en blanding af 1,4- og 1,5-triazolprodukter (1) [5,6]. Den kobber-katalyserede version udmærker sig dog ved udelukkende at producere 1,4-produktet (2) [7]. Reaktionen er uden sidestykke den mest effektive og benyttede Klik reaktion, da den giver meget højt udbytte, kan udføres i vand og i særdeleshed, fordi reaktionen er fuldstændig selektiv, og derfor ikke interagerer med andre funktionelle grupper. Som resultat kan reaktionen benyttes i biologiske systemer, f.eks. til specifikt at funktionalisere overfladen af enzymer [8].

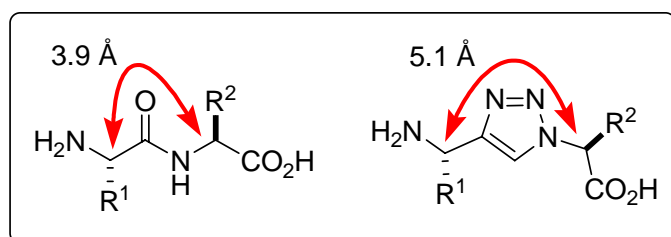


Figur 1. (1) Termisk Huisgen-cycloaddition, (2) Kobber-katalyseret Huisgen-cycloaddition, (3) Ruthenium-katalyseret Huisgen-cycloaddition.

Danske syntese-kemikere kan være stolte af, at den kobber-katalyserede Huisgen-cycloaddition er en dansk opdagelse fra Morten Meldals gruppe ved Carlsberg Laboratoriet [9,10]. Senere blev opdagelsen uafhængigt publiceret af både Meldal [11] og Sharpless [12]. En væsentlig begrænsning ved metoden er dog, at kun terminale alkyner kan benyttes, da det ellers ikke er muligt at danne det nødvendige kobber-acetylen kompleks. Med andre ord er kun disubstituerede triazoler tilgængelige. Hvis man som medicinalkemiker ønsker at opbygge et bibliotek af stoffer ved hjælp af triazol-kemi, ville det være ønskværdigt, hvis man havde muligheden for at fremstille både 1,4-, 1,5- og 1,4,5-triazoler selektivt. Dette problem er sidenhen blevet løst af Sharpless' forskningsgruppe, som har introduceret en række ruthenium-komplekser, der katalyserer syntesen af 1,5- og 1,4,5-triazoler (figur 1, 3) [13,14,15] og igen er der en dansk finger med i spillet [16]. Den ruthenium-katalyserede reaktion kan dog næppe klassificeres som en Klik-reaktion, da der benyttes organiske solventer såsom DMF of THF, udbytte er ikke helt i top, og der dannes gerne en hel del sideprodukter, hvorfor søjlekromatografi er nødvendig.

Peptidkemi

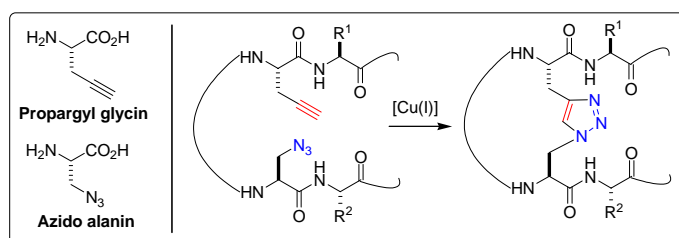
Inden for peptidkemi er den kobber-katalyserede Huisgen-reaktion blevet brugt i stor stil. Triazoler er gode peptidbindings-analoger og kan derfor i nogle tilfælde med fordel introduceres i backbone af et peptid (figur 2). Dette resulterer i ikke-hydrolyserbare "peptidbindinger" samt muligheden for at begrænse antallet af peptids mulige konformationer, og dermed i en vis udstrækning styre dets rumlige opbygning [17].



Figur 2. Sammenligning af et dipeptid og en triazol-dipeptidanalogue.

Konceptet er blandt andet blevet benyttet til at syntetisere små cykliske peptider hvor backbone udgør makrocyclen, og metoden udmærker sig ved at give adgang til cykliske peptider der ikke kan syntetiseres ved andre metoder [18,19,20].

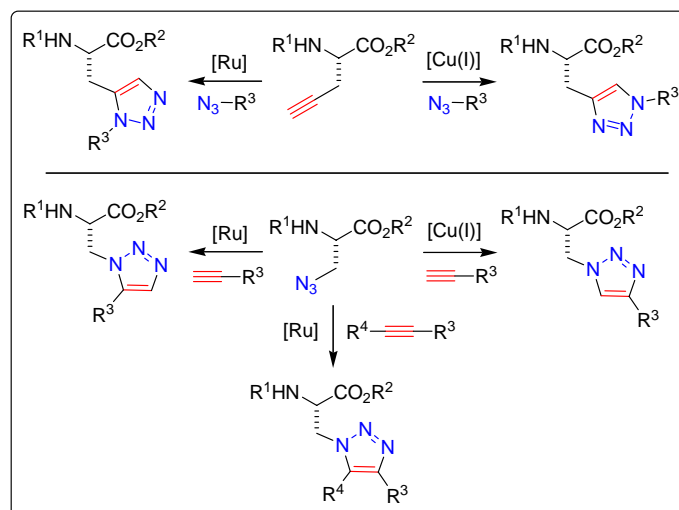
Meldals forskningsgruppe [21] og andre [22] har også vist, at konceptet kan benyttes til at cyclisere peptider gennem aminosyrernes α -substituent ved brug af modificerede aminosyrer (figur 3). Derved er det muligt f.eks. at danne stabile analoger af disulfidbroer [21] og stabilisere strukturelementer såsom en α -helix [22].



Figur 3. Propargylglycin og azidoalanin og deres brug til at danne en bro (disulfid-analog) på tværs af en peptidsekvens.

Medicinalkemi

Noget overraskende har der til dato kun været få eksempler på anvendelsen af Huisgen-reaktionen til syntese af aminosyre-analoger til brug som lægemiddelkandidater [23]. På Institut for Medicinalkemi, Københavns Universitet undersøger vi i øjeblikket, om triazol-analoger af α -aminosyrer kan bruges som en platform til udvikling af nye ligander til glutamatreceptorer og andre interessante proteiner (figur 4).



Figur 4. Eksempler på triazol-aminosyreanaloger syntetiseret ved Institut for Medicinalkemi.

Sanitære Ventiler



Ventiler til sterile processer og særlige hygiejniske krav

- Membranventiler – Sterile og sikre produktioner
Bevist i tusindvis af fødevarer-, bioteknologiske- og farmaceutiske anlæg
- Sæde- og reguleringsventiler
Til damp, gasser og flydende medier med stillings- og procesregulatorer
- CIP/SIP rengøringsprocesser
Der opfylder de høje standarder fra FDA og EHEDG
- Enkle automatiske system løsninger
Driftssikre aktuatorer til automation og feltbus opkobling

GEMÜ®

GEMÜ ApS · Industriparken 16 · 18 · DK-2750 Ballerup · Danmark
Telefon +45 70 222 516 · Telefax +45 70 222 518 · info@gemu.dk · www.gemu.dk

Med udgangspunkt i f.eks propargylglycin [24] og azidoalanin [25] (figur 3) giver metoden adgang til en lang række triazolanaloger ud fra nemt syntetiserede eller kommercielt tilgængelige azid- og acetylen-byggesten.

Klik?

Alene inden for peptid- og aminosyrekemi har Klik Kemi allerede haft meget stor indflydelse. Klik Kemi dækker over en stribe vigtige reaktioner (inkl. asymmetrisk syntese), der muliggør syntesen af strukturelt komplicerede forbindelser med interessante materiale- og biologiske-egenskaber. Jeg mener dog ikke, at Klik Kemi er ensbetydende med, at alle kemikere skal smide, hvad de har i hænderne og begynde at lave triazoler. Det er vigtigt at udvikle nye Klik-kemiske reaktionstyper såvel som mere traditionelle syntesemetoder, der muliggør syntesen af naturstoffer og andre betydningsfulde mål-molekyler.

Klik Kemi har mange applikationer, i særdeleshed i berøringsfladen mellem kemi og biologi, hvor specifik funktionalisering af organismer og enzymer nu er mulig. Klik Kemi vil fortsætte med at vokse som en kemisk disciplin, og jeg tror, at konceptet i fremtiden vil få særlig stor betydning inden for medicinsk kemisk forskning og materialekemi, hvor Klik Kemi kan simplificere funktionaliseringen af f.eks. dendrimerer og polymerer.

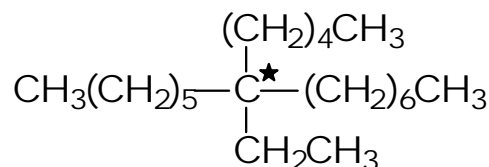
Referencer

1. http://en.wikipedia.org/wiki/K._Barry_Sharpleess
2. <http://www.scripps.edu/chem/sharpleess/>
3. http://en.wikipedia.org/wiki/Click_chemistry
4. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004
5. Huisgen, R.; Szeimies, G.; Moebius, L. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494.
6. Huisgen, R. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 613.
7. Meldal, M.; Tornø, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952.
8. A. Deiters, T. A. Cropp, M. Mukherji, J. W. Chin, J. C. Anderson, and P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 11782-11783.
9. Carlsberg Research Center: <http://www.crc.dk/>
10. Tornø, C.W.; Meldal, M. *Peptidotriazoles: Copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions on solid-phase, Peptides 2001, Proc. Am. Pept. Symp.*; American Peptide Society and Kluwer Academic Publishers: San Diego, 2001; pp 263-264.
11. Tornø, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
12. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, B. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
13. Zhang, L.; Chen, X. G.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998.
14. Rasmussen, L. K.; Boren, B. C.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5337.
15. Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923.
16. Lars Kyhn Rasmussen var erhvervs-PhD studerende ved Lundbeck/Institut for Medicinsk kemi, Københavns Universitet og tilbragte 18 måneder i Sharpless gruppen. Han var en af nøglepersonerne i udviklingen af katalysatoren $[Cp^*RuCl]_4$ der muliggør effektiv syntese af særligt besværlige 1,5- og 1,4,5-triazoler.
17. Angell, Y. L.; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1674.
18. van Marsveen, J. H.; Horne, W. S.; Ghadiri, M. R. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4503
19. Bock, V. D.; Perciaccante, R.; Jansen, T. P.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 919.
20. Bock, V. D.; Speijer, D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 971.
21. Roice, M.; Johannsen, I.; Meldal, M. *Qsar Comb. Sci.* **2004**, *23*, 662.
22. Cantel, S.; Isaad, A. L. C.; Scrima, M.; Levy, J. J.; DiMarchi, R. D.; Rovero, P.; Halperin, J. A.; D'Ursi, A. M.; Papini, A. M.; Choren, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5663.
23. Gajewski, M.; Seaber, B.; Esslinger, C. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4163.
24. Propargylglycin er kommercielt tilgængelig fra f.eks ChemImpex: www.chemimpex.com
25. Azidoalanin kan syntetiseres på flere måder. F.eks. ved Mitsunobu reaktion på serin-derivater.

Nyt om...

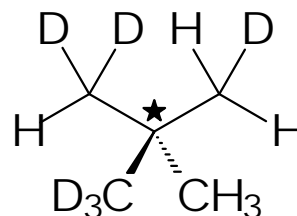
.... Næsten ikke chiralt

Hvis forskellen mellem de 4 forskellige grupper på et chiralt C-atom er meget lille, kan man ikke med normale metoder måle optisk aktivitet, det klassiske eksempel er Wynbergs carbonhydrid, hvor man ikke kan måle forskel



Wynbergs carbonhydrid

på de to stereoisomerer. Noget tilsvarende gælder nedestående forbindelse, en deutereret neopentan.



Ved hjælp af en sofistikeret Raman-teknik ROA, (Raman Optical Activity) er det imidlertid lykkedes at bestemme den absolutte konfiguration af en af de enantiomerer.

Carl Th.

Absolute configuration of chirally deuterated neopentane. *Nature* 446(2007) side 526.

.... Kobber forhindrer madforgiftning

Mellem 2003 og 2006 var omkring 12% af madforgiftninger i Korea forårsaget af bakterier fra *Vibrio*-slægten. Den asiatiske diæt er rig på fisk og skaldyr, der undertiden er forurenede med *Vibrio*, en slægtning til kolerabakterien. Det problem gør Dr. Jeong-Weon Huh fra Korea noget ved. Han har vist, at kobberioner afgivet fra en messingplade i en fisketank i løbet af 40 timer dræber 99,99% af de sygdomsfremkaldende *Vibrio*-arter.

De smukke gamle kobbergryder burde måske bringes til ære og værdighed igen.

Carsten Christophersen

AlphaGalileo