

# Hvorfor Tornøe og Meldals opdagelse var ægte fuldblods klikkemi

Af Hanne Christine Bertram, hcb@techmedia.dk

Stort set alle naturlige biomolekyler har et struktur bestående af forbundne kulstofatomer som backbone, og en central udfordring i at syntetisere naturens biomolekyler er ofte netop de afgørende bindinger mellem kulstofatomer. At skabe de rette kulstofbindinger har været en notorisk udfordring for kemikere, da termodynamikken ikke favoriserer reaktioner, der danner bindinger mellem kulstofatomer fra forskellige molekyler. Derfor foreslog Barry Sharpless, at i stedet for at basere synteserne på at få kulstofatomer til at reagere med hinanden, skulle man udvikle strategier baseret på at bruge mindre kulstofholdige molekyler som udgangspunkt og så forsøge at binde dem sammen ved hjælp af nitrogen- eller oxygenatomer (C-X-C).

## Opskalering kræver effektive reaktionskemaer

En anden almen udfordring er også, at komplekse molekyler ofte syntetiseres i adskillige trin, hvor de kemiske reaktioner i hvert trin kan resultere i uønskede biprodukter. Disse biprodukter skal fjernes, før syntesen kan fortsætte, og i visse tilfælde betyder dette, at der må anvendes processer, der betyder, at udbyttet af det ønskede molekyle er ganske begrænset. Hvis et potentielt lægemiddel eksisterer i naturen, kan små mængder af stoffet ofte fremstilles til in vitro test og eventuelt kliniske forsøg. Men hvis en industriel produktion senere skal implementeres, er det nødvendigt, at disse kan baseres på kemiske reaktioner med en høj produktionseffektivitet.

## Klikkemi-kriterierne

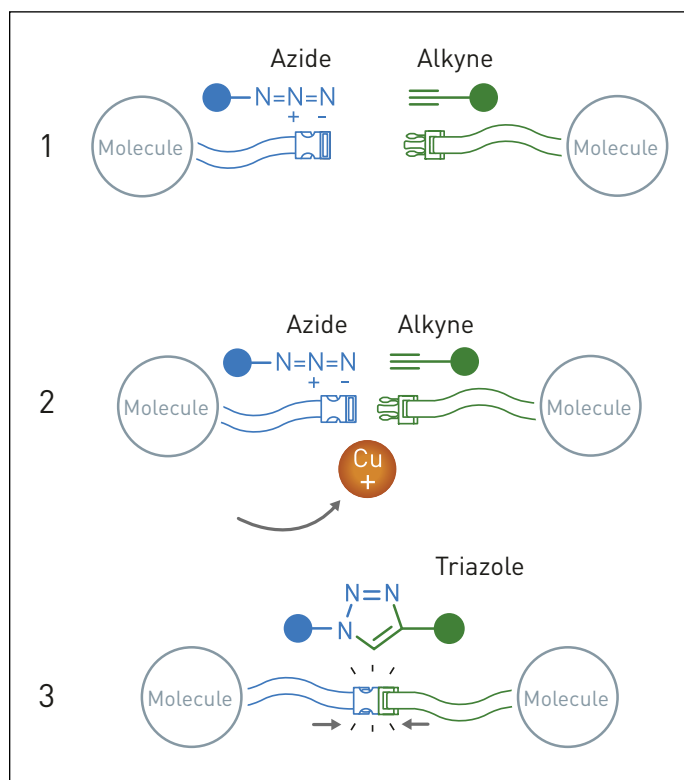
Baseret på de typiske udfordringer, definerede Barry Sharpless kriterier for, hvad en kemisk reaktion skal opfylde for at kunne kaldes klikkemi:

- Den skal kunne bruges mange steder, altså være bred i anvendelsesmuligheder.
- Den skal fungere under simple reaktionsbetingelser.
- Den skal give et højt udbytte.
- Den skal foregå uden brug af solvent eller ved brug af solventer, der er ufarlige og nemt kan fjernes.
- Den må kun generere skadelige biprodukter, der kan fjernes ved ikke-kromatografiske metoder.
- Den skal være stereospecifik og være selektiv for et enkelt produkt.
- Den skal være termodynamisk favorabel (>20 kcal/mol) og ske hurtigt.

## Triazol-dannelsen, som Tornøe og Meldal opdagede

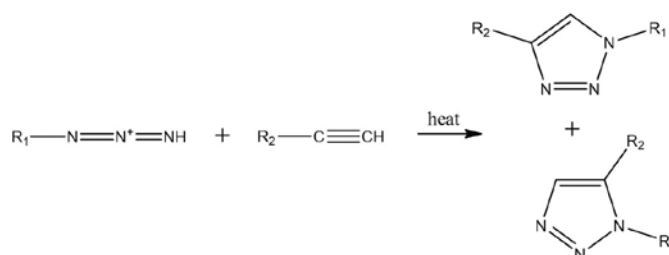
Den reaktion, som ligger til grund for Morten Meldals Nobelpris, er en kobberkatalyseret reaktion mellem azid og alkyne, hvor der dannes en triazol (figur 1).

Du kan læse mere om opdagelsen af reaktionen i artiklen af Christian Tornøe (side 6). Dannelsen af triazol ud fra en reaktion mellem azid og alkyne var som sådan ikke en ny og



Figur 1. Illustration af den kobberkatalyserede reaktion mellem azid og alkyne, som Christian Tornøe og Morten Meldal opdagede. I dag danner reaktionen basis for sammensætningen af mange forskellige molekyler. Illustrationen er fremstillet af Johan Jarnestad. Kilde: The Royal Swedish Academy of Sciences.

ukendt reaktion. Den havde tidligere været vist, hvor der blev brugt varme til at drive reaktionen, og altså ikke kobber som katalysator. En ulempe ved den varme-inducerede reaktion er desuden, at den ikke er stereospecifik:



Så mens den hidtil kendte varme-inducerede, energikrævende og ikke-stereospecifikke reaktion ikke kan leve op til klikkemis kriterier, så lever Tornøe og Meldals opdagelse af en kobberkatalyseret dannelse af triazol ud fra azid og alkyne fuldt op til kriterierne og kan anses som klassisk og ægte klikkemi.