

Dansk Kemi

Nummer 3 - Juni 2023 / 104. årgang

miingeniørgruppen

Bag om
Morten
Meldal og
Nobelprisen

Sådan blev
CuAAC-
reaktionen
opdaget

Hyldest til
klikkemien

LabDays 2023

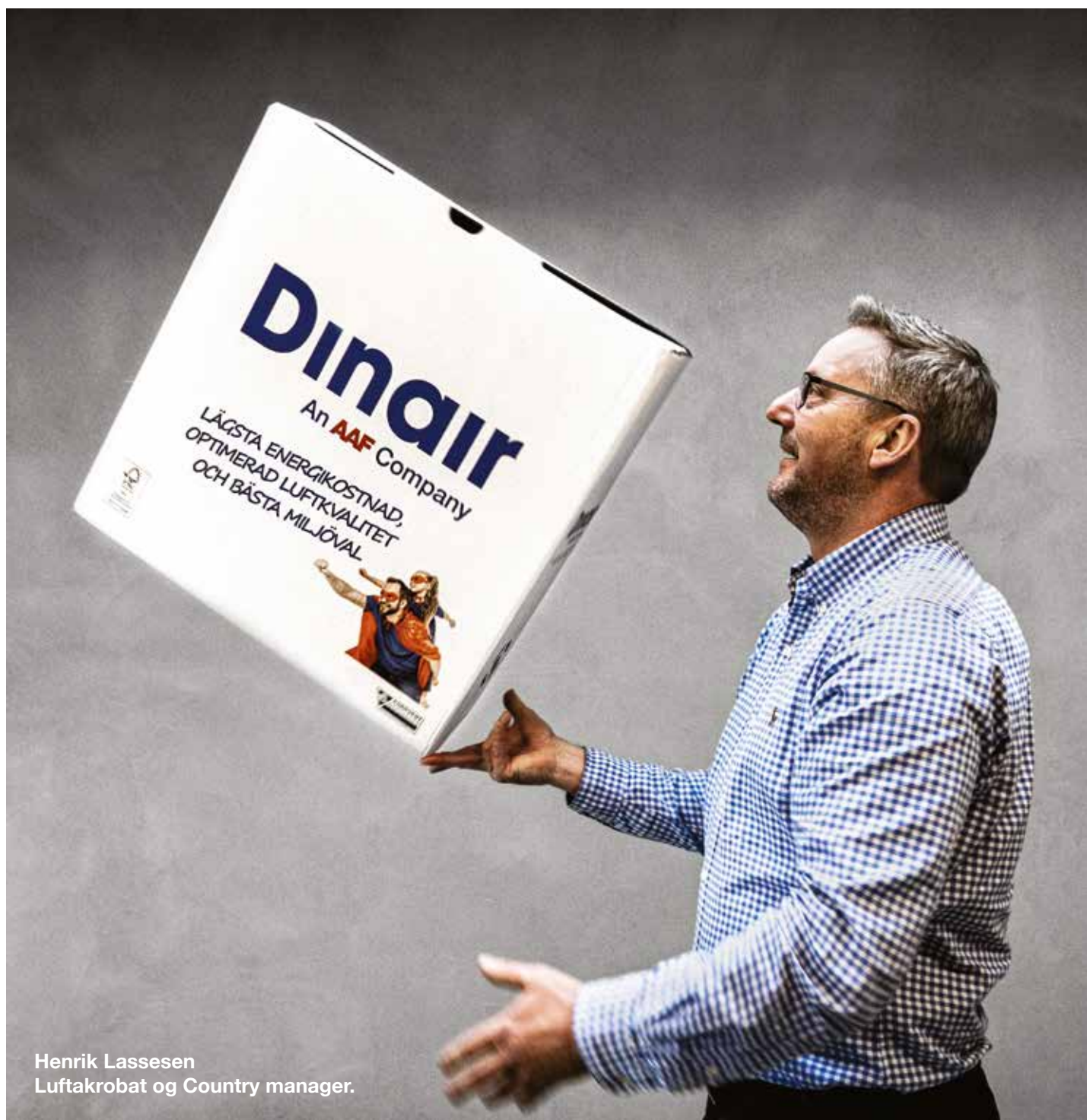
- trade fair for laboratory technology



AARHUS

13-14 SEPTEMBER

labdays.dk



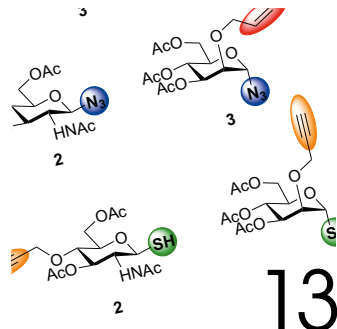
Henrik Lassen
Luftakrobat og Country manager.

Mød nogle af ventilationsbranchens mest erfarne luftakrobater.

AAF/Dinair er en af verdens førende producenter af luftfiltre. Koncernen har flere end 3.000 ansatte i 22 lande. Vi har over 100 års erfaring og en vision om til stadighed at være verdens førende inden for luftfiltre og luftfilterløsninger. Vores produkter produceres bæredygtigt med fokus på energibesparelser og effektivitet iht. ISO16890 og EN1822. Vores eFRM HEPA filtre (membran filtre) er godkendt til pharma og renrum m.m. og kan give besparelser på op til 50%. Disse historier og mange andre, uddyber vi gerne ved lejlighed.

Kontakt en af luftakrobaterne i AAF Danmark på tlf.: 70 26 01 66 eller check: aafeurope.dk





1 Forside
Nobelprisvinder Morten Meldal og hans kone Phaedria St. Hilaire ved Nobelprismiddagen. Hun er iklædt en designerkjole, der illustrerer Morten Meldals bidrag til klikkemien: en kobberkatalyseret reaktion. Foto: Nobel Attaché Essie Persson.

16 Klikkemi - et drømmeredskab i materialefremstilling
Cu(I)-katalyseret azid-alkyn cycloaddition såvel som thiol-en er klikreaktioner, der er vigtige i fremstillingen af polymerer.

6 Det kikkede på Carlsberg Laboratoriet
Christian Tornøe beretter om opdagelsen af klikreaktionen, som førte til Morten Meldals Nobelpris, men som i virkeligheden var en fejlslagen reaktion.

20 SNAr-reaktioner klikker klikkemien videre
Lektor Frederik Diness, der havde Morten Meldal som ph.d.-vejleder i Carlsberg Laboratoriet, videreudvikler på SNAr, en ny type af klikkemi.

8 Morten Meldal - en original problemknuser
Morten Meldals ph.d.-vejleder og tidligere leder af Carlsberg Laboratoriet, professor Klaus Bock, beskriver Morten Meldals karriere gennem årene.

24 Nobelprisvinderen, der rummer meget mere end klikkemi
Læs om Nobelprisvinder Morten Meldals tre mantraer, og hvordan han blandt andet gerne ser en reformation af grundskolens kemiundervisning.

11 Morten Meldals Nobelpris i perspektiv
Professor Knud J. Jensen giver tre vinkler på Morten Meldals Nobelpris.

30 C-vitamin: skyr, yuzu, sumak, sorbosonolacton ... !?
Der dykkes ned i navngivningen af C-vitamin.

13 (Klikkemi)² - fremstilling af ikke-naturlige oligosaccharider
Kombination af to klikreaktioner baner vejen for syntese af unikke oligosaccharider.

31 Foreningsnyt fra IDA

TechMedia

Naverland 35
2600 Glostrup
Telefon 43 24 26 28
info@techmedia.dk
www.techmedia.dk

Redaktion:
Professor Hanne Christine Bertram
(ansvarshavende)
hcb@techmedia.dk
Professor Søren Kiil
sk@kt.dtu.dk
Ph.d. Kristian B. Krogh
kbb@novozymes.com
Professor Henrik Skov
hsk@envs.au.dk
Maria Bech Poulsen
mabp@envs.au.dk

Ledelse:

Adm. direktør Peter Christensen
Direktør Rikke Marott Schelde

Redaktionskomité:

Professor Anne S. Meyer (formand)
Professor, dr. scient. Mikael Bols
Professor Morten J. Bjerrum
(Kemisk Forening)
Lektor, ph.d. Peter Szabo
(Kemiingeniørgruppen)
Lektor, civilingeniør, ph.d.
Merete Norsker Bergsøe
Vibeke Richter Foersom
(Næstformand, Kemilærerforeningen)
Chefkonsulent Helle Westphal
Gruppeleder, EHS, FMC site Rønland
Inge Margrethe Jensen
Fagkonsulent Mette Malmqvist

ISSN 0011-6335 (tryk)
ISSN 1902-360x (online)

Bladsekretær:

Heidi Thode
Tlf. 43 24 26 62, ht@techmedia.dk

Annoncer:

Tanja Wulff Dühring
Tlf. 43 24 26 06, twd@techmedia.dk

Annonceproduktion:

Marianne Dieckmann
Tlf. 43 24 26 82, md@techmedia.dk

Layout:

Trine Plass

Tryk:

PE Offset A/S

Oplag: 4.190

Online læsere: 1.279

Abonnement:

Bestilling og ændring/opsigelse
sendes til abonnement@techmedia.dk

Trykt på
miljøvenligt papir
med vegetabiliske
miljøfarver.



Citater fra artikler i Dansk Kemi skal ske med tydelig kildeangivelse. Enhver form for gengivelse af artikler, herunder illustrationer, forudsætter udgiverens skriftlige tilladelse. Redaktionen kan ikke påtage sig ansvaret for materiale, der indsendes uopfordret.

Læs bladet online:
www.danskkemi.dk

Se også: www.kemifokus.dk

Eller find
Dansk Kemi på:



Scan og hent Dansk Kemis
medieinformation 2023 her!
Scan med kameraet
på din smartphone.



Hvad er det, vi vil med den statslige forskningsfinansiering?

Nobelprisen i kemi til Morten Meldal - sammen med Carolyn R. Bertozzi og K. Barry Sharpless er en fantastisk og meget fortjent anerkendelse af Mortens forskning. Den nye kemi, som de har udviklet, har utroligt mange anvendelser og bliver anvendt i biologisk grundforskning, udviklingen af lægemidler, nye materialer og meget mere. Det er der kommet en lang række af nye produkter ud af. I bredere forstand er det også en anerkendelse af bioorganisk kemi i Danmark.

Vi er så heldige i Danmark, at vi har en lang række af private fonde. Der er i den offentlige debat i perioder en del fokus på, hvilken styrende rolle disse private fonde kan have gennem deres fondsuddelinger. Det gælder særligt for store bevillinger fra den største fond, Novo Nordisk Fonden. Det er en rimelig diskussion. Men realiteten er også, at det ville være *meget* tungt for akademiske

forskere uden de private fonde. Det er mit eget indtryk, at de private fonde ofte er mindre ”styrende” end de statslige. Selvfølgelig kan de store fonde have satsningsområder, som er bestemt af deres fundatser, men det er mit indtryk, at de forsøger at favne bredt.

I denne sammenhæng er det relevant, at det var en privat fond, Villum Fonden, som gav Morten Meldal en bevilling i sommeren 2022, lige inden han fik Nobelprisen. Det er også tankevækkende, at det var en bevilling af typen *Villum Experiment*. Denne art af bevilling, hvor første del af bedømmelsen er

anonym, er en del af de mange nyskabelser i de private fonde. Et andet interessant tiltag er, at Novo Nordisk Fonden for nogle bevillinger har sat en konkret øvre grænse for, hvor mange forskningsmidler ansøgeren kan have.

Den statslige forskningsfinansiering har en række forskellige strenge, som omfatter Danmarks Frie Forskningsfond, Danmarks Grundforskningsfond og Innovationsfonden. Den forskning, som førte til Mortens Nobelpris, blev udført i den periode, hvor Morten havde en centerbevilling fra Danmarks Grundforskningsfond. Mortens anden store bevilling kom direkte fra Københavns Universitet, efter at han vendte tilbage til KU. Det må være tankevækkende, at Morten ellers ikke havde mange bevillinger.

Jeg tænker, det er sundt regelmæssigt at spørge sig selv, hvad det er, vi vil med den *statslige* forskningsfinansiering? Overordnet set er det vel spørgsmålet om målrettet styring af forskning vs. den frie forskning, hvor forskere selv kommer med bud på forskningsemner. For mig at se er der for meget fokus på kortsigtet, målrettet forskning, hvor forskningsemnerne er bestemt i forvejen. Det er mit indtryk, at de private fonde ofte er meget åbne for at støtte fri forskning, hvor forskningsemnerne ikke er givet i forvejen.

Må vi ønske os mindre styring fra de statslige fonde, flere midler til Danmarks Frie Forskningsfond og gendannelsen af Det Strategiske Forskningsråd?

Knud J. Jensen, ph.d., professor
Kemisk Institut, Københavns Universitet

For mig at se er der
for meget fokus på
kortsigtet, målrettet forskning,
hvor forskningsemnerne er
bestemt i forvejen

Intelligent Chemistry

Biolab A/S Automation Specialist

Biolab A/S Custom Solutions

Liquid dispensing - Vial handling - Measurement of weight- pH - and a lot more...

JASCO

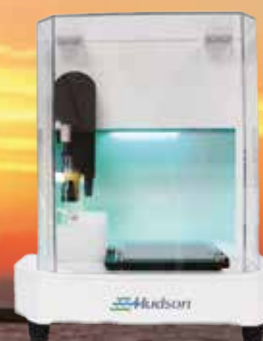
Advanced Spectroscopic & Purification Solutions

SP Scientific

Automated Sample Concentration - Freezedrying

Gilson and Hudson Robotics Inc.

Advanced Automation solutions.



The only limitation is your imagination

Biolab A/S
Sindalsvej 29
DK-8240 Risskov
+45 8621 2866
sales@biolab.dk
www.biolab.dk

Det klikkede på Carlsberg Laboratoriet

- alt kan ske, når der er højt til loftet.

Af Christian Wenzel Tornøe,
principal scientist,
Novo Nordisk A/S

Hvis ikke der var plads til at fejle, så havde vi ikke haft en dansk vinder af Nobelprisen i kemi sidste år. På Carlsberg Laboratoriet i 2001 undersøgte Morten Meldal og jeg en fejlslagen kemisk reaktion, hvor vi havde fået dannet en triazol ud fra azid og alkyn katalyseret af kobber (nu også kendt som klinkkemi). Det har siden vist sig at være et af de bedste værktøjer til at bygge eller samle komplekse biomolekyler, lægemidler og nye materialer.

Stærke forskningstraditioner

Der har altid været højt til loftet på Carlsberg Laboratoriet siden dets grundlæggelse i 1875 af brygger J.C. Jacobsen, som ønskede at styrke grundforskning inden for maltning, brygning og gæring. Utallige forskere har arbejdet på laboratoriet siden dengang og store opdagelser er blevet gjort, blandt andet rendyrkning af gær (Emil Chr. Hansen), nitrogenbestemmelse (Johan Kjeldahl)



Figur 1. S.P.L. Sørensen (i midten) med kollegaer på Carlsberg Laboratorium, ukendt årstal (www.carlsberg.com/da-dk/fremskridt-siden-1847/artikel-1909/).

og pH-skalaen (S.P.L. Sørensen) [1]. Til denne ufuldstændige liste af skelsættende forskning skal nu tilføjes klinkkemi og Morten Meldal, som i efteråret 2022 blev hædret med Nobelprisen i kemi for en opdagelse gjort på Carlsberg Laboratoriet 21 år tidligere.

Center for Fastfase Organisk Kom-

binatorisk Kemi blev etableret i 1998 med Morten Meldal som centerleder og finansieret af Grundforskningsfonden, og det var rammen for en spændende tid på Carlsberg Laboratoriet, som jeg var en del af fra 1998 til 2002. Der var ph.d.-studerende, postdocs og fastansatte, og vi arbejdede med organiske reaktioner på fastfase med frie rammer og stort selvansvar. Morten Meldals kontor lå ved siden af det oprindelige og velbevarede laboratorium (se figur 1), og man kunne mærke historiens vingesus, hver gang man kom forbi. Det stinkske, som ses i baggrunden, havde jeg fornøjelsen af at bruge til mine eksperimenter i forbindelse med mit kemispeciale, hvor Morten Meldal var min vejleder. Emnet var α -azido carboxylsyre og deres brug i fastfase peptidsyntese [2,3] og det skulle senere vise sig at være den første brik (azid) i opdagelsen af den kobberkatalyserede azid-alkyn cycloaddition (i dag bedre kendt som klinkkemi).

Ph.d.-projekt dannede basis for opdagelsen af klinkkemi

I sensommeren 1999 startede jeg som ph.d.-studerende hos Morten Meldal og brugte den første tid på at skrive min projektplan under kyndig vejledning. Planen blev tredelt, og skulle dække: 1) en ekspanderbar polymer, som både



Christian Wenzel Tornøe og Morten Meldal skåler i Stockholm for at fejre klinkkemi (privat foto).

kunne bruges til organiske reaktioner og enzym-assays, 2) en kemisk reaktion, som skulle anvendes på en polymer, og 3) et kombinatorisk bibliotek med brug af denne kemiske reaktion til identifikation af enzym-inhibitorer. Reaktionen mellem syrechlorider og terminale alkyner ved hjælp af kobberkatalyse [4] var den kemiske reaktion, jeg ville bruge til mit ph.d.-projekt. Jeg var fascineret af produktet og dets muligheder for at skabe nye kemiske strukturer. Hvad jeg ikke vidste var, at denne kemiske reaktion indeholdt de to sidste brikker til klikkemi (kobber og alkyn), men det skulle Morten Meldal og jeg tidsnok finde ud af.

Efter et års tid som ph.d.-studerende startede jeg med anden del af min projektplan, og i januar 2001 lavede jeg det afgørende forsøg (kobber-katalyseret acylering af alkyner), som desværre ikke gav det ønskede produkt (se skema 1). Der var ikke noget galt med litteraturforskriften, men jeg havde med vilje ændret syrechlorid-reagenset til et α -azidosyrechlorid af to grunde: 1) jeg havde disse reagenser tilovers fra mit speciale med Morten Meldal, og 2) så ønskede jeg at bruge azid-gruppen til at lave peptidkemi på. Min planlagte reaktion mellem syrechloridet og alkyneren fejlede, og i stedet for at starte forfra, undersøgte Morten Meldal og jeg, hvad der var sket. Det havde sagt klik imellem azid og alkyn, katalyseret af kobber, og vi havde dannet en triazol.

Skelsættende posterpræsentation

Min projektplan blev ændret til klikkemi og i sommeren 2001 var jeg klar til at præsentere opdagelsen til hele verden på en konference i San Diego (American Peptide Symposium, 2001). Der var utrolig stor interesse for min poster, og jeg endte med at sende over 300 kopier (reprints) på mail, da jeg kom hjem, og jeg sørgede samtidig for, at Mortens og min opdagelse efterfølgende blev trykt i konferencebogen [5]. Det skulle vise sig at være meget vigtigt, for det dokumenterede sort på hvidt, at vi var de første i verden til at beskrive den kobber-katalyserede azid-alkyn cycloaddition (klikkemi). Vores videnskabelige klikkemi-artikel [6] udkom i foråret 2002 i *Journal of Organic Chemistry* og blot tre måneder senere udkom en artikel [7] fra Barry Sharpless' gruppe om præcis den samme reaktion med reference til vores artikel.

Hvis ikke Morten Meldal havde bedt mig arbejde med azider under mit speciale, så havde vi aldrig opdaget klikkemi under mit efterfølgende ph.d.-arbejde [8]. Hvis ikke der var højt til loftet på Carlsberg Laboratorium, så var min fejlslagne reaktion blevet kasseret. Heldigvis undersøgte vi det nærmere, og det endte med at danne grundlaget for Nobelprisen i Kemi 2022, som blev delt mellem Carolyn Bertozzi, Barry Sharpless og Morten Meldal.

Min karrieres stolteste øjeblik var i december 2022, da Morten Meldal fik

overrakt Nobelprisen i Stockholm med ordene: "a truly great achievement for the benefit of humankind" [9] - en henvisning til klikkemi og dens betydning for samfundet. Klikkemi bruges dagligt i forskningslaboratorierne på Novo Nordisk, hvor jeg arbejder som kemiker, og det er et uundværligt værktøj, når vi skal producere komplekse biomolekyler og fremtidens lægemidler.

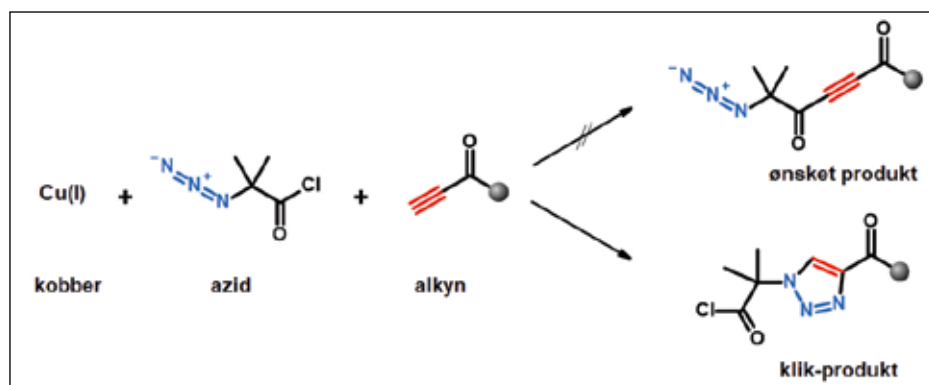
Det klikkede på Carlsberg Laboratoriet i 2001 ved en tilfældighed, og det er helt fantastisk at se klikkemi og Morten Meldal hædret med den fineste pris, Nobelprisen i kemi, 21 år senere.

E-mail:

Christian Wenzel Tornøe:
cwet@novonordisk.com

Referencer

- Holter, H. & Max Møller, K. *The Carlsberg Laboratory 1876-1976*, (Rhodos Publishing House, København, 1976).
- Meldal, M., Juliano, M.A. & Jansson, A.M. Azido acids in a novel method of solid-phase peptide synthesis. *Tetrahedron Lett.* **38**, 2531-2534 (1997).
- Tornøe, C.W., Sengeløv, H. & Meldal, M. Solid-phase synthesis of chemotactic peptides using alpha-azido acids. *J. Pep. Sci.* **6**, 314-320 (2000).
- Chowdhury, C. & Kundu, N.G. Copper(I)-catalysed acylation of terminal alkynes. *Tetrahedron Lett.* **37**, 7323-7324 (1996).
- Tornøe, C.W. & Meldal, M. Peptidotriazoles: Copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions on solid-phase. in *Peptides: The wave of the future* (eds. Lebl, M. & Houghten, R.A.) 263-264 (Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2001).
- Tornøe, C.W., Christensen, C. & Meldal, M. Peptidotriazoles on solid-phase: [1,2,3]-Triazoles by regioselective copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *J. Org. Chem.* **67**, 3057-3064 (2002).
- Rostovtsev, V.V., Green, L.G., Fokin, V.V. & Sharpless, K.B. A stepwise Huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **41**, 2596-2599 (2002).
- Tornøe, C.W. Solid phase regioselective cycloadditions providing novel peptidotriazoles as protease inhibitors. Ph.D. Thesis, Royal Danish School of Pharmacy, Copenhagen, Denmark (2002).
- Ramström, O. Award ceremony speech. (Nobel Prize Outreach AB, 2022).



Skema 1. Den planlagte/ønskede kobber-katalyseret acylering af alkyner fra min ph.d. projektplan, samt det overraskende resultat, klikproduktet.

Morten Meldal

- en original problemknuser

Af professor Klaus Bock

I begyndelsen af 1980 kom en ung, nyuddannet akademiingeniør til Institut for Organisk Kemi på Danmarks Tekniske Højskole (nu DTU) og ønskede at erhverve en civilingeniørgrad, en overbygning på akademiingeniøruddannelsen, som krævede en række faglige kurser og et eksamensprojekt. Efter dette blev bestået med glans henvendte Morten sig og ønskede at gennemføre et ph.d.-studie hos mig.

Dengang, ligesom nu i dag, var det ikke så let at få et stipendie, så det lykkedes os at skaffe nogle løse midler til at holde Morten i live økonomisk, samtidig med at Morten tog et studiejob hos Niels Clauson Kaas' laboratorium i Farum. Niels Clauson Kaas har senere fortalt, at Morten var en af de få midlertidigt ansatte, der faktisk havde tjent sin løn gennem det arbejde, han udførte. Så vidt jeg erindrer, involverede det syntese af et nitrofenyl glycosid til analyse af nogle enzymreaktioner.

Ph.d.-projekt om syntese af vigtige trisakkarider

I slutningen af året lykkedes det at skaffe et ph.d.-stipendie til Morten, som dermed kunne starte på sit projekt, der involverede syntese af komplekse kulhydratstrukturer relateret til overfladeantigenerne på salmonellabakterier. I disse år var det lykkedes at fastslå, at vores blodtyper A, B og O var relateret til de komplekse kulhydratstrukturer, som sidder på overfladen af vores røde blodlegemer. Det var derfor en naturlig forlængelse af dette arbejde at syntetisere de strukturer, der sidder på overfladen af salmonellabakterier. Disse strukturer var netop blevet identificeret i årene før og bestod af en række trisakkarider bestående af nogle specielle di-deoxy kulhydrater, som gav nogle specielle kemiske udfordringer. Det lykkedes Morten over al forventning at gennemføre disse synteser, som ledte til en række imponerende videnskabelige publikationer og international anerkendelse for hans videnskabelige arbejde.

Ophold ved et unikt internationalt forskermiljø

Det lykkedes derfor Morten i 1983 at få



Morten på mit kontor på kemisk afdeling på Carlsberg Laboratorium, efter vi i begyndelsen af 1990'erne havde anskaffet et nyt digitalt kamera.

et (ud af i alt fem) seniorstipendie fra DTU, som gav ham forskningsfrihed i tre år. Morten fortsatte i den tid sit arbejde med at syntetisere komplekse kulhydratstrukturer, men stipendiet tilfaldt også, at man kunne tage til udlandet på et studieophold. Det udnyttede Morten sig af og tog til MRC ved Laboratory of Molecular Biology (LMB) ved Cambridge Universitet i England. Her samarbejdede han med professor Robert Sheppard omkring automatisk peptidsyntese, altså et helt andet forskningsfelt end det, han havde beskæftiget sig med på DTU.

LMB var etableret i begyndelsen af 1960'erne som et laboratorium til at studere specielt molekylærbiologi, som



Morten foran Carlsberg Laboratorium med Brygger Jacobsen i baggrunden.

i de år var i en rivende udvikling. At Morten her blev inspireret af verdens førende forskere, kan man ikke være i tvivl om. LMB har i sin eksistens haft 16 nobelprismodtagere blandt sine ansatte og 12 af de midlertidige ansatte har også modtaget nobelpriser, heriblandt den seneste som gik til Morten. Nok en verdensrekord.

Da Morten i 1986 vendte tilbage til Danmark, forsøgte jeg at overtale DTU til at give ham en fast stilling baseret på hans enestående videnskabelige arbejde. Det lykkedes desværre ikke.

Imidlertid havde den daværende undervisningsminister Bertel Haarder oprettet forskerrekrutordningen, hvor unge forskere kunne få et tre-årigt stipendie for at kvalificere sig til senere fastansættelser, som blandt andet forskerprofessorordningen, som Bertel Haarder indførte sidst i 1980'erne. Morten fik en sådan forskerrekrutstilling ved Kemisk Laboratorium II på Københavns Universitet sammen med fire andre unge lovende forskere, hvor han kunne fortsætte sit arbejde med peptidsyntese.

Carlsberg Laboratoriet

Da jeg blev ansat som forstander for Kemisk Afdeling på Carlsberg Laboratorium i september 1988 var en af de første ting, jeg besluttede at tilbyde Morten en fast stilling som seniorforsker ved afdelingen. Heldigvis sagde Morten hurtigt ja tak og startede 1. december 1988 ved afdelingen. Efter min vurdering var det en af de bedste beslutninger, som jeg har taget fagligt og det resulterede i et meget frugtbart og originalt forskningsmiljø i Danmark i de efterfølgende mere end 20 år.

I begyndelsen bestod arbejdet i at transformere et biokemisk laboratorium til et mere kemisk laboratorium med stinkskebe og lignende faciliteter. Her kom Mortens helt specielle evner til at designe og konstruere videnskabeligt apparatur os til gode, idet han var instrumentel i denne transformation.

Fagligt kunne vi også nu specielt koncentrere os om de to fagområder, som Morten mestrede, nemlig både kulhydrat- og peptidkemi. Vi etablerede derfor en gruppe, der specielt kunne fremstille glyco-peptider; en stofgruppe



Foto: Nobel Prize Outreach - Nando Adachi.

Morten får overrakt Nobelprisen af den svenske konge den 10. december 2022.

som tidligere havde været syntetisk vanskeligt tilgængelig. Det lykkedes over al forventning og ledte til en lang række internationalt højt anerkendte videnskabelige publikationer.

Morten modtog også i de år en lang række anerkendelser for sine forskningsmæssige talenter:

- 1988 Kirstine Meyers Award, Kirstine Meyers Foundation, Denmark.
- 1990 The Danish Chemistry Award, Denmark.
- 1992 Research Award from the EU-Science Program, Belgium.
- 1992 NATO Travel Award.
- 1995 Research Award from the Mitzutani Foundation, Japan.
- 1996 The NKT-Award, NKT and The Chemical Society of Denmark.
- 1996 The Leonidas Zervas Award of the European Peptide Society.
- 1997 The Niels Bjerrum Gold Medal in Chemistry.

Grundforskningscenter og Nationalt NMR Instrumentcenter etableres

Den største anerkendelse af Mortens videnskabelige arbejde på det tidspunkt blev tildelingen af et Center of Excellence fra Danmarks Grundforskningsfond i 1997. Her fik Morten en bevilling på indledningsvis fem år til at arbejde med kombinatorisk kemi, Solid Phase Organic Combinatorial Chemistry (SPOCC). Senere blev denne bevilling forlænget i yderligere fem år. Dette var det andet center udenfor universitetsverdenen, som fik en sådan bevilling og alle var meget begejstrede og stolte.

Da laboratoriet samtidig havde vundet en offentlig konkur-

ET CENTRALT VAKUUMSYSTEM. UTALLIGE FORDELE.

Afhængigt af applikationen kan energibesparelser på op til 70 % opnås med et centralt vakuumssystem. Dette er ikke den eneste fordel. Sammen med dig kan vi identificere mange andre fordele, du kan opnå baseret på dine krav.

Lad vores eksperter rådgive dig!

Busch Vakuumenteknik A/S
87 88 07 77
info@busch.dk
www.buschvacuum.com

**U
BUSCH**
VACUUM SOLUTIONS

rence om værtskabet for et Nationalt NMR Instrumentcenter, der dengang bestod af 800 MHz udstyr, henvendte jeg mig til direktionen og argumenterede for et forhøjet budget for afdelingen og forskningscentret på baggrund af, at vi havde dokumenteret vores internationale styrke forskningsmæssigt. Det gik, som ofte med den slags forslag, ikke glat igennem og krævede en del argumentation. Men til sidst lykkedes det, men med den bemærkning, at så måtte vi også levere en nobelpris fra Laboratoriet! (Det første jeg gjorde den 5. november 2022 efter at have lykønsket Morten, var derfor at ringe til den nu pensionerede tekniske direktør Sven G. Petersen, hvor jeg glædestrålende kunne meddele, at nu havde vi/Morten leveret varen, 25 år senere, men det er vel en meget rimelig tid for originale opfindelser).

Forskergruppe med fremgang

Med Grundforskningscentret begyndte en ny gylden periode for kemisk afdeling på Carlsberg Laboratorium med stor international bevågenhed og tiltrækning af en lang række unge både danske og udenlandske forskere, både som ph.d.-studerende og postdocs. I sin velmagtsperiode var Mortens forskningsgruppe på godt over 20 personer med mange forskellige faglige specialer inkluderet. Dette medførte blandt andet også, at Carlsbergfondet i 2005 besluttede at udnytte sin ret til at udnævne professorer yderligere end forstanderne for afdelingerne til også at inkludere seniorforskerne ved forskningscentret. Morten fik således derfor en formel professorstitel på laboratoriet.

Det var også i denne periode, at opdagelsen af klikkemi blev gjort af ph.d.-studerende Christian Tornøe. Men interessant nok, så synes Morten selv i den periode, at hans væsentligste bidrag til den videnskabelige verden var mange andre end lige klikkemi. Da han i 2009 fik en meget højt profileret peptidpris, Ralph F. Hirschmanns Award, lavede han en slide over de bidrag, han selv syntes havde være banebrydende:

- 1988 Multiple Column synthesis technique.
- 1991 Fluorescence quenched substrates.
- 1992 PEG-based polyamide resins.
- 1993 Immobilised enzyme assays.
- 1995 Immobilised inhibitor assays.
- 1996 PEG-only based resins for organic synthesis.
- 1996 Solid-phase organic combinatorial Chemistry.



Morten og Klaus Bock ved Nobelkoncerten i Stockholm den 8. december 2022.

Morten var også i de år aktivt involveret i stiftelse af et par spinout-virksomheder fra Carlsberg Laboratorium. I 2000 etableredes firmaet Combio A/S på baggrund af Mortens indsats inden for kombinatorisk kemi, og i 2004 firmaet Versamatrix på baggrund af Mortens arbejde med polymerbaserede resiner blandt andet til organisk syntese. Begge blev senere afhændet til andre investorer med overskud for både Carlsberg og Morten.

Kulminationen på en enestående forskers karriere

I slutningen af 2007 besluttede Carlsberg at fokusere mere på bryggerirelaterede aktiviteter som ledte til afhændelsen af ovenstående investeringer, men også for de mere grundvidenskabelige aktiviteter på Laboratoriet. Morten blev

her blandt andet involveret i et projekt omkring en polymerbaseret bionedbrydelig ølflaske baseret på cellulose fra halm. Imidlertid blev Morten i 2011 overtalt til at fortsætte sine mere grundfaglige aktiviteter ved Kemisk Institut på Københavns Universitet.

At Morten i 2022 blev anerkendt for sin mangesidede forskningsaktiviteter med Nobelprisen i kemi sammen med Barry Sharpless og Carolyn Bertozzi er måske en overraskelse for mange mennesker, men for mig, som har kendt Morten i over 40 år, har det kun været kulminationen på en fremragende forskers karriere. Morten er en af de mest originale tænkere, jeg har mødt gennem min tid som forsker.

E-mail:
Klaus Bock: klaus.bock@privat.dk

Morten Meldals Nobelpris i perspektiv

Tre vinkler på Morten Meldals Nobelpris.

Af Knud J. Jensen, professor, Kemisk Institut, Københavns Universitet

Jeg var så heldig at få Morten Meldal som min specialevejleder på Københavns Universitet (KU). Her følger min personlige beretning om samarbejdet med Morten, tiden i Carlsberg Laboratorium og dens betydning, hvordan jeg har anvendt klikkemi samt nogle videnskabssteoretiske betragtninger.

Forskerspire hos Morten

Da jeg vendte tilbage til kemi og startede på mit speciale, var jeg så heldig at få Morten Meldal som min specialevejleder på KU. Morten var kort tid forinden vendt tilbage fra et ophold som postdoc hos Robert (Bob) C. Sheppard (1932-2019) på *MRC Laboratory of Molecular Biology* i England. På KU etablerede Morten en forskningsgruppe i peptidkemi i samarbejde med lektor Arne Holm. Mortens forskning var i denne fase stadig meget inspireret af emner, som han havde arbejdet med hos Sheppard. Centralt var Fmoc-baseret fastfase-syntese af peptider, herunder ny kemi til peptidkoblinger, dvs. dannelse af amider. Som kandidatstuderende fulgte jeg et kursus i NMR-spektroskopi, hvor Morten var med til at undervise. Kurset var meget krævende! Morten underviste sikkert ud fra devisen, at det kunne vi da sagtens lære og det passede mig fint. Imidlertid var Morten måske ikke altid den mest tålmodige pædagog, når han senere i laboratoriet for eksempel skulle forklare fortolkningen af 2D NMR-spektre.

Da Mortens ph.d.-vejleder på DTU, Klaus Bock, blev leder af Kemisk Afdeling på Carlsberg Laboratoriet, tilbød han Morten

at etablere sin forskningsgruppe der. Nogle måneder efter at Morten var flyttet til Carlsberg Laboratoriet, fulgte jeg i 1988 efter som studerende.

I starten var Mortens gruppe under opbygning og vi var ikke særligt mange. Det havde den positive effekt, at jeg tit var i laboratoriet med Morten og lærte meget af ham. Morten er en meget dygtig eksperimentel kemiker. Derudover havde han evnerne til at bygge instrumenter. Det er en evne, som jeg ikke selv har. Men det var en inspiration, da jeg siden startede et samarbejde med en virksomhed omkring udviklingen af instrumenter til peptidsyntese.

Efter specialet fortsatte jeg som ph.d.-studerende hos Morten. Forventningerne var nok, at man var selvdreven, hvilket passede mig godt. På det tidspunkt var Mortens forskningsinteresser stadig i nogen grad præget af inspirationen fra Sheppard, men nu definerede Morten også nye projekter som syntesen af glykopeptider, konstruktionen af instrumenter til peptidsyntese samt senere udviklingen af PEGA resinen til peptidsyntese. Gradvist voksede Mortens gruppe og han opbyggede flere internationale samarbejder. Morten havde også stor gavn af interaktionen med kollegaer på Carlsberg Laboratoriet, hvilket blandt andet førte til udviklingen af nye assays for proteaser. Om forskningen på Carlsberg Laboratoriet herfter skriver Christian W. Tornøe andet steds i denne udgave.

Carlsberg Laboratorium var dengang et meget spændende sted, hvor der foregik interdisciplinær forskning på højt niveau på grænsefladerne mellem kemi og biologi. Morten havde ingen formelle undervisningsforpligtigelser. Klaus Bock, som først var leder af Kemisk Afdeling og siden hele Carlsberg Laboratorium var administrativt meget kompetent, sørgede for meget gode rammer for Mortens forskning og etablerede avancerede NMR-faciliteter. En vittig sjæl omtalte engang - med henvisning til Boc beskyttelsesgruppen - Klaus Bock som Mortens Boc(k) beskyttelsesgruppe. Klaus fortjener anerkendelse for dels at have set, at Morten var værd at satse på, dels for at have skabt gode og stabile rammer for Mortens forskning.

Carlsberg Laboratorium, som dengang havde stor fokus på grundforskning, har ændret karakter og er nu snævert fokuseret på industriel forskning i relation til bryggeri. I 2011 flyttede Morten, på opfordring af daværende institutleder Mikael Bols, fra Carlsberg Laboratoriet tilbage til Kemisk Institut på Københavns Universitet. Da jeg selv kom til Kemisk Institut i 2012, oprettede vi en sektion for kemisk biologi, som jeg blev sektionsleder for og Morten blev en del af. Så både før og efter at Morten var på Carlsberg Laboratoriet, var han på Københavns Universitet.

Hvordan vi har brugt klikkemi i min forskningsgruppe

Som Christian W. Tornøe beskriver andetsteds, så opdagede han og Morten, at Cu(I) katalyserer reaktionen mellem terminale alkyner og azider og kun giver en regioisomer, 1,4-triazolen (CuAAC-reaktionen) [1].

Selve begrebet "click" kemi (på dansk klikkemi) går tilbage ►



Foto: Gørth G. Døhrty.

To storsmilende kolleger: Prof. Knud J. Jensen og Nobelprisvinder Morten Meldal.

Det er svært at finde en egnet metafor for klikkemi, men det kan sammenlignes med låsen på en halskæde, der meget selektivt og effektivt klikkes sammen et bestemt sted, nemlig ved låsen.

Foto: Wikimedia.

til et review af K. Barry Sharpless, som delte Nobelprisen med Morten og Carolyn R. Bertozzi. Begrebet - eller måske snarere ønsket - om klikkemi blev fremsat, inden CuAAC blev opdaget. Klikkemi betegner reaktioner som er meget effektive, atom-økonomiske, "one-pot", kan tåle tilstedeværelse af vand og oxygen, har få eller ingen biprodukter i reaktionen, og kobler to molekyler sammen.

Hvilken metafor skal man bruge for at forklare klikkemi? Legoklodser er blevet nævnt en del gange og leg med lego er selvfølgelig altid en kærlig metafor. Men dels kan hver legoklod sættes sammen på mange forskellige måder, dels sættes den sammen med en bred overflade. I modsætning til det er klikkemi netop mere selektivt. Så måske er det bedre med en analogi, hvor klikkemi svarer til låsen på en halskæde, der meget selektivt og effektivt klikkes sammen et bestemt sted, nemlig ved låsen.

I min egen forskningsgruppe har vi anvendt meget selektive koblingsreaktioner i over 15 år. Et af vores fokusområder er biokonjugater, dvs. store molekyler hvor mindst en komponent er et biomolekyle, som peptider, proteiner, kulhydrater eller RNA/DNA. Vi har været interesseret i dels, hvordan disse komplekse molekyler kan syntetiseres, dels hvilke nye egenskaber der kan skabes.

Dannelsen af oximer og hydrazoner ud fra aldehyder eller ketoner samt aminoxy-grupper eller hydrazider er meget selektive reaktioner, som kun har vand som biprodukt. Vi har anvendt denne klassiske reaktion til syntesen af kulhydratkonjugater (glykokonjugater), specielt kulhydrat oximer, og har undersøgt reaktionen i detaljer. Et vigtigt element heri var opdagelsen, at anilin kan katalysere dannelsen af kulhydrat oximer. Forståelsen af denne reaktion og anvendelsen af anilin-katalysen tillod fremstillingen af komplekse glykokonjugater, som var vigtige for vores samarbejde med Jens Stougaards forskningsgruppe (AU) og indgik i publikationer i *Nature* og *Science* [2,3]. I den katalytiske udgave af oxim-dannelse en meget nyttig reaktion, selvom den som regel er langsommere end CuAAC.

Et andet eksempel er syntesen og studiet af peptid-oligonukleotid konjugater

i samarbejde med Jesper Wengel og Chenguang Lou (SDU). Vi var interesseret i at designe og syntetisere biokonjugater, som kombinerede to ortogonale selvansamlingsmåder fra peptider og oligonukleotider. Her benyttede vi os af den meget selektive reaktion mellem et azid og en cyclooctyn, som på grund af ringsspændingen reagerer med azidet uden behov for katalyse af Cu(I). Princippet i denne reaktion blev udviklet af Carolyn Bertozzi, hvilket var en vigtig grund til, at hun fik en velfortjent del af nobelprisen. Det er en fantastisk reaktion, som imidlertid har den ulempe, at den danner en hydrofob linker, som kan påvirke konjugatets egenskaber. Det så vi netop i den første generation af vores peptid-oligonukleotid konjugater, som, udover at have den ønskede selvansamlende struktur, også havde en tilbøjelighed til at dimerisere [4].

Et tredje eksempel er udviklingen af autokatalytiske peptidsegmenter, som katalyserer deres egen selektive *N*-acylering. Baseret på en kendt og irriterende sidereaktion i fremstillingen af proteiner med et såkaldt His-tag, udviklede vi autokatalytiske peptidsegmenter og dertil hørende reagenser, som meget selektivt reagerer med dette peptidsegment. Dette tillader den meget selektive kemiske modifikation af proteiner til brug i for eksempel udviklingen af nye terapeutiske proteiner [5]. Dette er ikke klikkemi i en snæver forstand, men udviklingen af meget selektive reaktioner på en anden måde.

Videnskabsteoretiske betragtninger

Morten Meldals Nobelpris i kemi 2022 er en fantastisk anerkendelse af Morten som forsker. Den nye kemi, som de har udviklet, har utroligt mange anvendelser og bliver anvendt i biologisk grundforskning, udviklingen af lægemidler, nye materialer og til meget mere. Men det er også en anerkendelse for kemisk forskning i Danmark og i særdeleshed bioorganisk forskning.

Der kan gå mode i forskning og også "hype". Der er forskningssmer, som dyrkes meget i perioder og mindre intensivt i efterfølgende perioder. Det kan for eksempel være fordi, alle udfordringer er klaret, fordi de ikke er så videnskabeligt givtige mere, eller fordi forskningsfeltet tager en drejning i en anden retning [6]. Men CuAAC og de reaktioner som fulgte efter, bliver brugt i mange videnskabelige discipli-

ner, ikke kun kemi, men også biokemi, biologi, biomedicin, materialevidenskab og meget mere. Jeg tror, at tildelingen af Nobelprisen i 2022 også i fremtiden vil finde anerkendelse inden for kemi.

Men tidens tand har også en anden side. Hvor mange kan mon på stående fod huske, at Niels Kai Jerne fik Nobelprisen i medicin i 1984? Den dansksvenske videnskabshistoriker Thomas Söderqvist har skrevet en meget fornem og meget læseværdig bog om Niels Kai Jerne [7]. Jeg håber, at der vil være forskere inden for videnskabshistorie, også danske, som om nogen tid vil beskæftige sig med opdagelsen af CuAAC og Mortens liv som forsker ud fra et videnskabshistorisk perspektiv.

Nu hvor Morten er Nobelpristager, så har hans ord en anden vægt. Nobelpristageren Rutherford bliver også stadig citeret for mange kommentarer. Når Meldal siger:

"Fysik og kemi er de to fundamentale videnskaber, som tilsammen beskriver hele virkeligheden. Der er ikke noget omkring os, som ikke er kemi og som ikke kan forstås kemisk", så det er kun rimeligt, at det gennemgår en videnskabsteoretisk granskning [8]. Taler Morten her for en reduktionisme i stil med den gamle, positivistiske skole?

Stort tillykke med prisen, Morten! Det har været en spændende rejse at følge og det bliver også interessant at følge med i dit nye liv som nobelpristager.

En stor tak til forskningsstøtten fra Novo Nordisk Fonden og Villum Fonden.

E-mail:

Knud J. Jensen: kjj@chem.ku.dk

Referencer

1. C.W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 3057-3064.
2. Y. Kawaharada et al., 2015, *Nature*, 523 (7560), 308-12.
3. Z. Bozsoki, et al., *Science*, 2020, 369, 663-670.
4. C. Lou, M.C. Martos-Maldonado, C.S. Madsen, R.P. Thomsen, S.R. Midtgaard, N.J. Christensen, J. Kjems, P.W. Thulstrup, J. Wengel, K.J. Jensen, *Nature Communications*, 2016, 7:12294.
5. M.C. Martos-Maldonado, C.T. Hjuler, K.K. Sørensen, J.E. Rasmussen, M.B. Thygesen, K. Villadsen, S.R. Midtgaard, S. Kol, S. Schoffelen, K.J. Jensen, *Nature Communications*, 2018, 9, 3307.
6. H. Chang, *Reductionism and the Relation Between Chemistry and Physics*, Chap 13 in T. Arabatzis et al. (eds.), *Relocating the History of Science*, Boston Studies in the Philosophy and History of Science 312, DOI 10.1007/978-3-319-14553-2_13.
7. T. Söderqvist, *Hvilken kamp for at undslippe. En biografi om immunologen og nobelpristageren Niels Kai Jerne*. Valby: Borgens forlag, 1998.
8. M. Giessing, *Weekendavisen*. 31. marts 2023.

(Klikkemi)²

– fremstilling af ikke-naturlige oligosaccharider

Klikkemi er skræddersyet til at fusionere modulære molekyl-fragmenter. Normalt anvendes én bestemt klikreaktion, men kombineres i stedet to forskellige klikreaktioner bliver det muligt at reagere videre uden mellem-liggende oprensning og derved tilgå et større rum af molekyler.

Af Henrik Helligsø Jensen,
Institut for Kemi, Aarhus Universitet

Det skulle jo ske - og det gjorde det heldigvis også. Morten Meldal fik vel-fortjent Nobelprisen i 2022 på baggrund af opdagelsen af nok en af de mest anvendelige organisk kemiske reaktioner til sammenkobling af to molekylære fragmenter. Stort tillykke til Morten, til Christian for at være med til at opdage reaktionen og til kemifaget i Danmark for den fornemmeste pris.

Den omtalte reaktion finder sted mellem en endestillet alkyne-funktionalitet og en azid-gruppe ved behandling med en kobber(I)-katalysator under dannelse af en såkaldt 1,2,3-triazol (skema 1A) [1-2]. Den refereres ofte til som CuAAC (kobberkatalyseret azid-alkyn cycloaddition). Transformationen fandt hurtigt mange anvendelser og vi har endnu langt fra set alt til anvendelserne af denne kobling. Den er blevet synonym med et koncept introduceret kort forinden af K.B. Sharpless, der kaldte sådanne robuste og effektive reaktioner, som kan foregå under milde betingelser (eksempelvis vand ved stuetemperatur) for klikreaktioner [3].

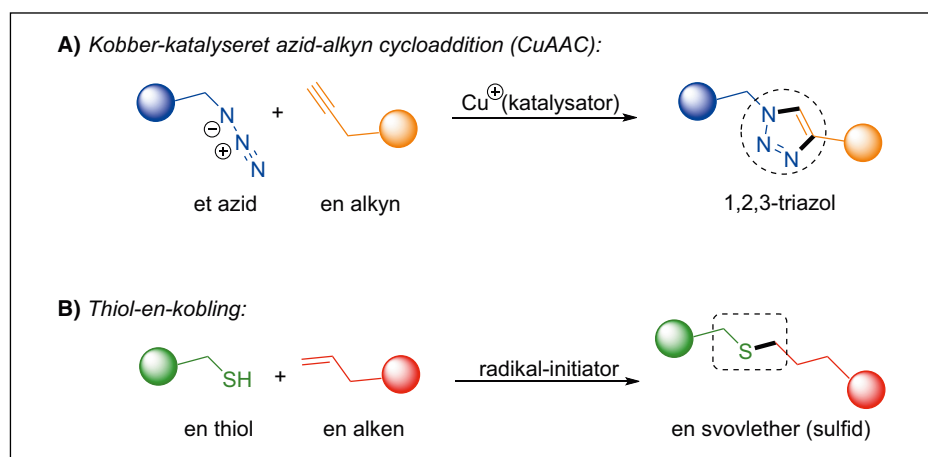
Ifølge den oprindelige definition er Mortens og Christians reaktion vel nok prototypen på en klikreaktion, men der findes andre af slagsen. Et eksempel herpå er thiol-en-reaktionen, der, som navnet antyder, finder sted mellem en svovlbaseret alkohol (en thiol) og en alken (skema 1B) [4]. Denne reaktion foregår gennem en radikalproces, hvor en uparret elektron på svovl-atomet først dannes med en substøkiometrisk mængde af en initiator. Senere reagerer svovl-radikalet med en alken og danner herved et koblet sulfidprodukt.

Det har ikke været kutyme at bruge mere end én klikreaktion til at løse den kemiske udfordring, man har haft, hvilket sætter en begrænsning på, hvor mange

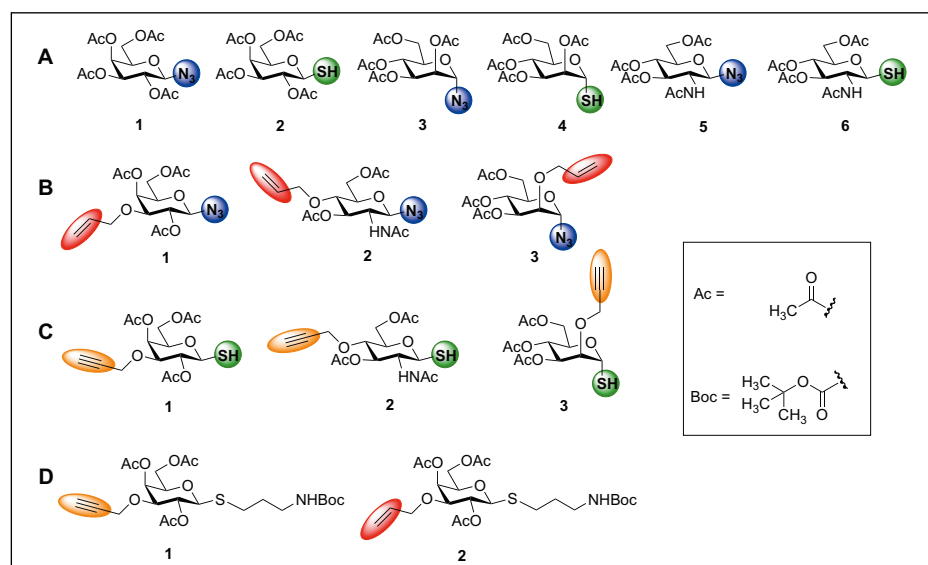
strukturer man kan fremstille. Kombinerer man derimod to klikreaktioner, og antages disse at være orthogonale, og dermed ikke påvirke hinanden, ville man kunne udspænde et todimensionalt rum af mulige produkter frem for det et-dimensionale rum kun én reaktion udspænder.

Klikkemi til fremstilling af ikke-naturlige oligosaccharider

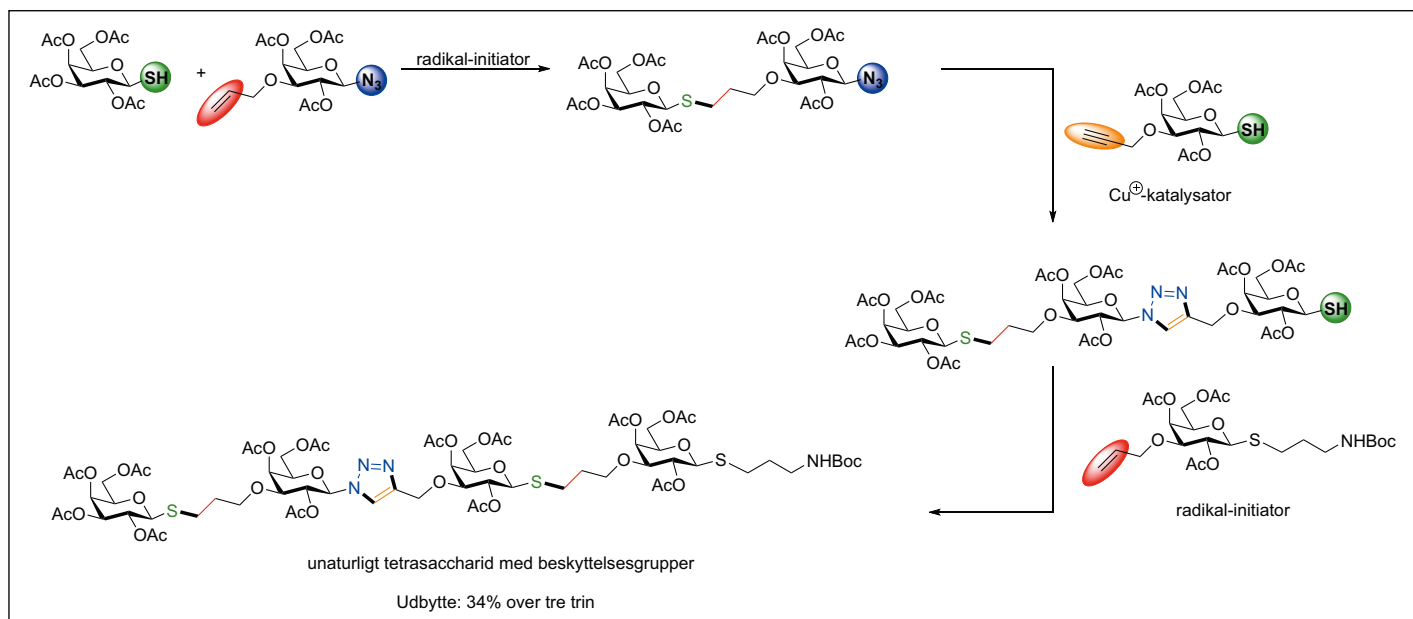
Igennem en årrække har vi været fascinerede af kulhydraters rolle i biologien. Denne eksemplificeres måske bedst ved den genkendelsesproces, der finder sted mellem en ægcelle og en sædcelle, før en befrugtning kan ske. Her skal



Skema 1. Fire funktionelle grupper (azid, alkyne, thiol og alken) og deres klikreaktioner.



Figur 1. Struktur over forskellige monosaccharid-byggestene opdelt i grupper A til D.



Skema 2. Syntese af ikke-naturligt tetrasaccharid.

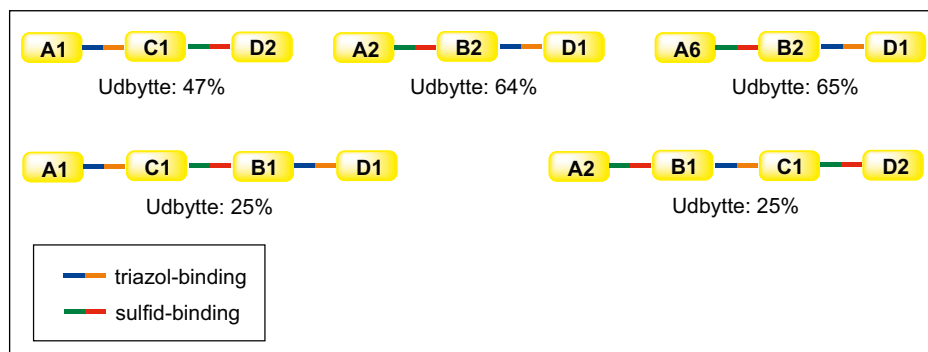
et protein på den ene side og et kulhydrat (et oligosaccharid) på den anden side [5]. Naturen rummer mange eksempler på lignende genkendelser mellem protein og oligosaccharid og kan således bruges til at påvirke biologiske processer.

Selvom de gængse metoder til fremstilling af de naturlige oligosaccharider ligger vores hjerte nært som specialister, er kemisk syntese af disse ofte meget krævende og måske unødigt komplicerede i forhold til at opnå et biologisk respons. Vi ville undersøge, om der fandtes en lettere vej til protein-genkendelse ved at bygge ikke-naturlige efterligninger af oligosaccharider [6]. Med baggrund i de to klikreaktioner designede vi en række byggesten ud fra naturens mest anvendte monosaccharider, således at disse kunne indgå i en reaktionssekvens, hvor azid reagerer med alkyne og thiol reagerer med alken. Positionen og orienteringen af de reaktive grupper blev valgt til at stemme overens med dem, der anvendes mest ofte i naturen [7].

Byggestenene blev inddelt i fire grup-

per: Elementer fra Gruppe A bruges som den første enhed og bærer kun én reaktiv gruppe (azid eller thiol). Elementer fra Gruppe B og Gruppe C bærer to reaktive grupper. Disse er enten alken/azid-parret eller alkyne/thiol-parret og bruges til forlængelse af kæden. Elementer fra Gruppe D er afsluttende enheder, der ligesom Gruppe A-elementerne kun bærer én reaktiv gruppe (alken eller alkyne) (figur 1, side 13).

Gennem en succesfuld række af eksperimenter lykkedes det at vise: 1) at den sekventielle strategi virkede, og 2) at det var muligt at udføre klikreaktionerne i vilkårlig rækkefølge (skema 2). Her blev forskellige A-elementer reageret i den første reaktion med eksempelvis et B-element i en thiol-en-kobling, hvorefter reaktionssekvensen kunne fortsættes ved et C-element og udføre en CuAAC-kobling og til sidst et D-element og lave den sidste thiol-en-kobling. Resultatet i det nævnte eksempel var et tetrasaccharid, hvor monosaccharid-enhederne var bundet sammen med kemiske bindinger, der ikke findes naturligt i oligosaccharider (figur 2).



Figur 2. Udbytte for syntese af ikke-naturlige tri- og tetrasaccharider med to klikreaktioner.

Binding til protein og biologisk betydning

Reaktionerne blev udført i en blanding af alkohol og vand med 1:1 støkiometri mellem reaktionens koblingspartnere, da de blev vurderet til at være lige dyrebare. De mange alkohol-grupper på monosaccharid-enhederne var esterificerede med estre af eddikesyre for at gøre den endelige kromatografiske oprensning lettere, men det viste sig også muligt at udføre en tilsvarende reaktionssekvens helt uden beskyttelsesgrupper i tilstedeværelse af frie alkoholer.

De estergrupper, der var installeret til at gøre oprensningen af reaktionsproduktet lettere, blev slutteligt fjernet og de frie, ikke-naturlige tri- og tetrasaccharider blev undersøgt for deres evne til at binde til proteiner.

En af de proteiner, der blev undersøgt, var galactin-3. Dette er et humant kulhydratbindende protein og et potentielt terapeutisk mål molekyle, der er impliceret i en lang række af vigtige biologiske processer. Data har vist, at tilstedeværelsen af galactin-3 kan hjælpe til kræftcellers overlevelse, men også at stoffer der binder kraftigt til galactin-3, kan øge virkningen af en kræftbehandling [8].

I studiet fandt vi en nogen grad af binding mellem de fremstillede ikke-naturlige oligosaccharider og galactin-3. Bindingsstyrken steg med øgede antal saccharid-enheder (figur 3).

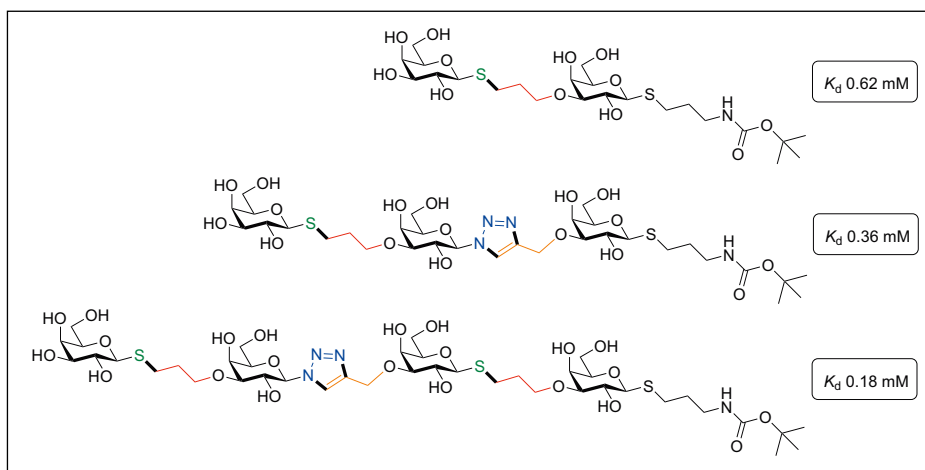
Hurtigt efter Morten og Christians banebrydende opdagelse af den kobber-katalyserede azid-alkyn cycloaddition til dannelsen af triazoler blev den anvendt i en række vigtige sammenhænge. Klikreaktionerne og den bio-orthogonale kemi, som er temaet

for Nobelprisen i kemi (2022) (Meldal, Sharpless og Bertozzi) har udgjort grundlaget for utallige videnskabelige opdagelser over de sidste 20 år. Som vist i denne artikel kan reaktionerne bruges til sammenkobling af to små molekyler, men de kan også bruges til at koble små molekyler sammen med store molekyler (eksempelvis proteiner) og sågar til at koble store molekyler sammen med andre store molekyler. Brugen og anvendelserne af klikreaktioner har givetvis endnu ikke kulmineret.

E-mail:
Henrik Helligsø Jensen:
hhj@chem.au.dk

Referencer

1. C.W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, "Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides" *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.
2. M. Meldal, C.W. Tornøe, "Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition", *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015.
3. H.C. Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless "Click Chemistry : Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.
4. C.E. Hoyle, C.N. Bowman, "Thiol-Ene Click Chemistry" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1540-1573.
5. S. Benoff "Carbohydrates and fertilization: an overview", *Hum. Reprod.* **1997**, *3*, 599-637.
6. A. Brinkø, C. Risinger, A. Lambert, O. Blixt, C. Grandjean, H.H. Jensen "Combining Click Reactions for the One-Pot Synthesis of Modular Biomolecule Mimetics", *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7544-7548.
7. D.B. Werz, R. Ranzinger, S. Herget, A. Adibekian, C.-W. von der Lieth, P.H. Seeberger, "Exploring the Structural Diversity of Mammalian Carbohydrates ("Glycospace") by Statistical Databank Analysis" *ACS Chem. Biol.* **2007**, *2*, 685-691.
8. N. Martínez-Bosch, A. Rodríguez-Vida, N. Juanpere, J. Lloreta, A. Rovira, J. Albanell, J. Bellmunt, P. Navarro "Galectins in prostate and bladder cancer: tumorigenic roles and clinical opportunities" *Nat. Rev. Urol.* **2019**, *16*, 433-445.



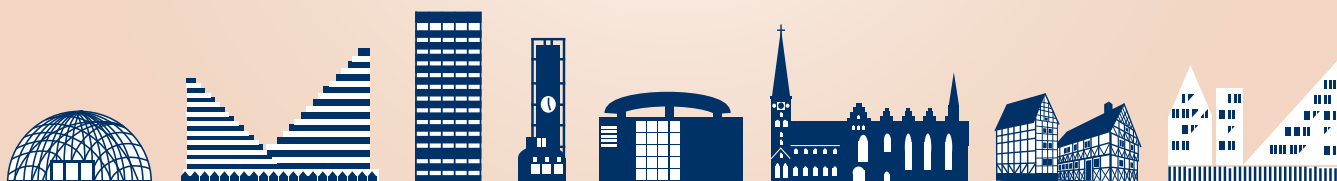
Figur 3. Binding af ikke-naturlige oligosaccharider til human galectin-3.

LabDays 2023

- trade fair for laboratory technology

AARHUS 13 - 14 SEPTEMBER

Be inspired – FREE to attend
Two days of inspiration, networking,
and products you can touch



labdays.dk

Klikkemi – et drømmerejskab i materialeforskning

Klikkemi har været særdeles nyttig i materialeforskningen, specielt hvor polymerer eller polymerlignende strukturer spiller vigtige roller eller er nøglekomponenter.

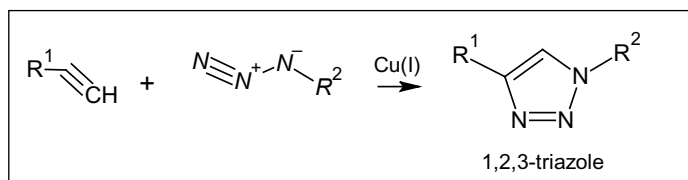
Af Søren Hvilsted, Hvilsted Consult

Skønt klikkemi kun har været kendt i de sidste to dekader, baserer den sig på Huisgens 60 år gamle termiske 1,3-cycloaddition [1] mellem en azid og en alkin, der resulterer i 1,4-linkede 1,2,3-triazoler. Det skal her bemærkes, at Huisgens reaktion foregår ved relativt høje temperaturer (omkring 150°C) uden at opnå stereospecificitet. Dette udelukker således også anvendelser, hvor biologiske cellematerialer eller biokonjugation indgår.

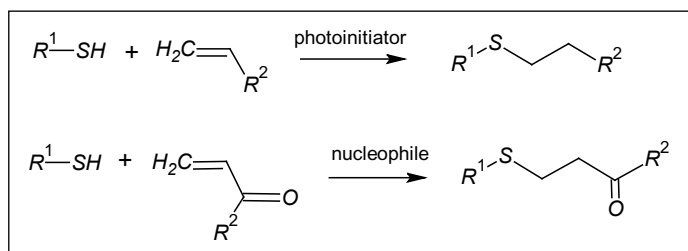
Nøgleordet ved optimeringen af den unikke og særdeles nyttige koblingsreaktion er Cu(I) katalyse. Meldal og Tornøe [2] opdagede på Carlsberg Laboratorium i 2001, at Huisgens termiske 1,3-cycloaddition kan katalyseres af Cu(I) ved stuetemperatur til regiospecifikke produkter med næsten kvantitative udbytter (figur 1). Sharpless et al. [3] introducerede den Cu(I)-katalyserede 1,3-cycloaddition mellem en azid og en alkin som *click chemistry* (klikkemi), der nu forkortes CuAAC.

Potentialet for denne effektive Cu(I)-katalyserede koblingsreaktion blev efterfølgende elaboreret af såvel Meldal et al. [4] som Sharpless et al. [5]. Det kan tilføjes, at også andre reaktioner som thiol-en reaktioner (figur 2) nu betragtes som klikreaktioner.

Denne artikel fokuserer på eksempler, hvor klikkemi har været uundværlig eller særdeles nyttig, specielt hvor polymerer eller polymerlignende strukturer spiller vigtige roller eller er nøglekomponenter.



Figur 1. Cu(I)-katalyseret 1,3-cycloaddition mellem en azid og en alkin (CuAAC).



Figur 2. Thiol-en klikreaktioner.

Polymerer og makromolekylære materialer

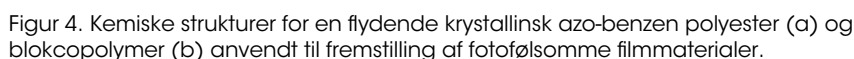
Klikkemi har været kreativt anvendt til at facilitere fremstillingen af komplekse makromolekyler og har således udvidet sortimentet af brugbare og værdifulde polymere materialer. I denne polymersektion er fokus og diskussion organiseret efter de forskellige polymertyper.

Polymerer med terminal- og sidekædefunktionalitet

Klikbar funktionalitet kan inkorporeres i polymerer på forskellige måder. Terminal funktionalitet kan stamme fra polymerisation med en funktionel initiator (F1, figur 3), ved hjælp af en *chain transfer agent* (CTA), eller ved post-polymerisations modifikation af endegruppen (F2, figur 3). Eksempelvis er den heterofunktionelle poly(caprolakton) (PCL) initieret af hexyn-1-ol og esterfiseret med 4-pentensyre til en α -alkynyl- ω -alkenyl-PCL, som har orthogonale klikmuligheder, der kan udnytte både CuAAC og thiol-en koblinger. Dette er udnyttet ved først at klikke en azid BOC-beskyttet L-lysin dendron til alkynyl-terminalen for derefter at klikke en thiokolesteryl til alkenyl-terminalen til en *rod-coil* dendron med mulig interaktion til cellemembraner, der kan facilitere celledvedhæftning [6]. Præcis det samme PCL-koncept blev senere udnyttet i en en-pot photo-induceret sekventiel CuAAC og thiol-en klik til at producere bioaktive copolymere, der efter passende derivatisering udviste celleproliferation [7]. Disse terminalstrategier er også specielt velegnede til kontrolleret radikal polymerisationsteknikker og ring-åbningspolymerisation (figur 3). For eksempel kan den terminale brom i en polymer fremstillet ved *atom transfer radical polymerization* (ATRP) nemt transformeres til en azidgruppe ved nukleofil substitution. På samme måde kan en CTA anvendt i *reversible addition-fragmentation transfer* (RAFT) polymerisation syntetiseres til at introducere forskellig funktionalitet.

Den termisk initierede thiol-en kobling blev desuden eftervist at være fuldstændig orthogonal med den traditionelle azid/alkyn klikreaktion og således muliggøre, at de individuelle kædeender kan funktionaliseres kvantitativt uden behov for beskyttelses-/debeskyttelsesstrategier [8]. Thiol-en kemiens påviste effektivitet og orthogonalitet er således yderligere et redskab til gruppen af klikreaktioner, der kan anvendes ved funktionalisering af polymerer.

Hver strategi har særlige fordele og udfordringer, så det bedst egnede valg af en funktionaliseringsteknik afhænger af systemkrav og den påtænkte anvendelse. Det er desuden påvist, at lysinducerede klikreaktioner kan tilvejebringe både



(Multi)blok copolymerer og miceller

Et eksempel er kobling af alkyntermineret poly(methyl methakrylat) (PMMA) til en azid termineret flydende krystallinsk polyester, der indeholder azobenzen sidekæder (figur 4 (a)). Efter blanding af denne copolymer (figur 4 (b)) i en PMMA-matrix kunne milimetertykk film udstøbes. Sådanne film viser sig at være outstanding materialer til multiplexing holografi, der kan anvendes til lagring af information ved anvendelse af en grøn cohærent laser. Copolymerblandingen tillader stabile og overskrivbare polarisationsgratings at blive optaget ved brug af 488 nm lyspulser. 20 gratings kan multiplexes ved brug af 2 ms pulser af lav energy (4 mJ/cm^2) med ligevægtsværdier for diffraktionseffektiviteten større end $5 \cdot 10^5$ [12].

Blokcopolymerer med to ioniske *junctions* for nanomønstring blev fremstillet ved klikkobling af homopolymerer og anvendt til fremstilling af veldefinerede sub-10 nm linjestrukturer, der kan anvendes til tyndfilm litografi [13]. Disse reaktioner foregår typisk med kvantitativ effektivitet og kan derfor nemt udvides til fremstilling af multisegmenterede blokcopolymere ved at koble difunktionelle homo- eller blokcopolymere. I tilgift kan klikkemi anvendes som en tværbindingsreaktion med henblik på fremstilling af kerne eller tværbundne miceller fra *self-assembled* amfifile blokcopolymere. Skaltværbundne miceller er en lovende teknologi til målrettet levering af terapeutiske forbindelser.

Komplekse polymerarkitekturer

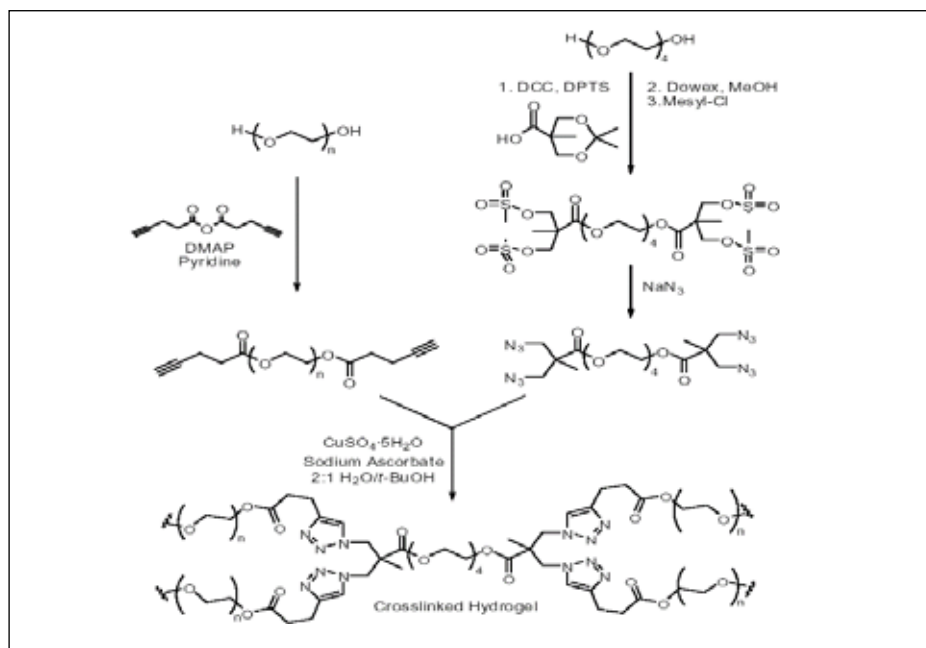
Denne sektion omfatter anvendelsen af klikkemi til succesrig fremstilling af komplekse arkitekturer som stjernepolymerer, børste- og podningscopolymerer såvel som dendritiske og hyperforgrenede polymere. Dette opnås generelt via kobling-til (eller podning-til) metoden, som forbinder præfabrikerede kæder til en multifunktionel kerne med stjernepolymerer som resultat; eller ved at konjugere sidekædepolymerer til en funktionaliseret hovedkæde for at syntetisere børste- eller podningspolymere. Et eksempel på en funktionel podningspolymer er den alkyn-terminerede poly(pentafluorostyren) (PFS-A), der var podet til azidhåndtag på polysulfonkæden (PSU-N) som illustreret i figur 5, side 17 [14]. Efter fosfonerings af para-fluoro i pentafluorostyren enhederne kunne tynde film af den fremstillede copolymer udstøbes. Disse film viste proton ledningsevner op til 134 mS/cm ved 100°C under fuldt nedsænkede betingelser [15]. Dette gør disse podningscopolymerer til realistiske kandidater som membraner for proton ledende brændselsceller specielt velegnede ved lave temperaturer.

Geler og netværk

Klikkemi har vist sig at være en effektiv tværbindingsteknik ved fremstilling af geler og netværk. Disse reaktioners kompatibilitet med vand og diverse forskellige funktionelle grupper er specielt brugbar for fremstilling af hydrogeler, der kan anvendes som responsive leveringsystemer, biosensorer og platforme for vævs fremstillingsteknikker. Et eksempel med den totale syntese af en perfekt poly(ethylen glycol) PEG med betragteligt forbedrede mekaniske egenskaber er vist i figur 6 [16]. Her skal også bemærkes, at selektiviteten azid/acetylen koblingsreaktionen også tillader inkorporering af forskellige additiver og funktionelle grupper, der muliggør kemisk skræddersyning af hydrogelerne. Dette felt har stor nytte af den strukturelle kontrol og fravær af biprodukter, der forbindes med klikreaktionerne. Det kan derfor forventes, at klikkemi fortsat vil spille en vigtig og fortsat voksende rolle ved fremstillingen af materialer til biomedicinske anvendelser.

Polymer konjugation til nanomaterialer og overflader

Nanomaterialer har potentialet til at revolutionere en bred vifte af teknologier som eksempelvis solceller, cancerbehandling, grundvandsrensning, samt



Figur 6. Syntese af PEG hydrogeler med veldefineret struktur ved CuAAC.

ultrastærk og let plastik. Imidlertid er syntese og processering af nanomaterialer ofte kompliceret grundet disse højoeverflade speciers tendens til hurtig aggregering. Klikkemi tilbyder en ligefrem og alsidig måde at introducere forskellige overflademodifikationer (inklusive polymere), med henblik på forbedring af dispersitet, processerbarhed og stabilitet af en lang række nanopartikler. Et udfordrende aspekt af denne strategi er reproducerbar og velkontrollerbar introduktion af klikbar funktionalitet på nanomateriale-overflader om end skønt adskillige reaktioner allerede er tilgængelige for praktisk modifikation af materialer så som carbon nanorør og silica nanopartikler. Klikkemi har med succes været anvendt til vedhæftning af polymere til nanopartikler og plane overflader ved at benytte både podning-fra og podning-til teknikker.

Et særligt interessant eksempel på klik-på polymeroverflader er den mulige dannelse af nye ledende tynde film baseret på poly(3,4-ethylthiophen) (PEDOT) fra en ny azid-funktional monomer. Denne overflade kan koble alkynerede korte fluorkarbon kæder eller poly(ethylen glycol) (MW 5000) til den ledende polymer [17]. Desuden kan komplekse overfladekoncentrationsgrader blive skabt ved hjælp af denne "elektro klikkemi" som vist i figur 7 [18]. Biologisk aktive ligander, der indeholder et RGD-holdigt peptid, som fremmer celledvedhæftning, kan kobles til disse grader, uden at de mister deres biologiske funktion eller polymerens ledningsevne.

I et andet eksempel er poly(ioniske

væsker) (PILs) kovalent bundet ved klikkemi til glas- og silikoneoverflader, der afstedkommer en ændring af overfladehydrofilicitet og en mulighed for at opnå forskellig funktionalitet på overfladen [19]. Dette blev opnået ved at pøde azid- og thiol-termineret PILs på alkyn og alken modificeret glas/Si wafers ved henholdsvis termisk azid-alkyn cycloadditions og fotoinitieret thiol-en reaktioner.

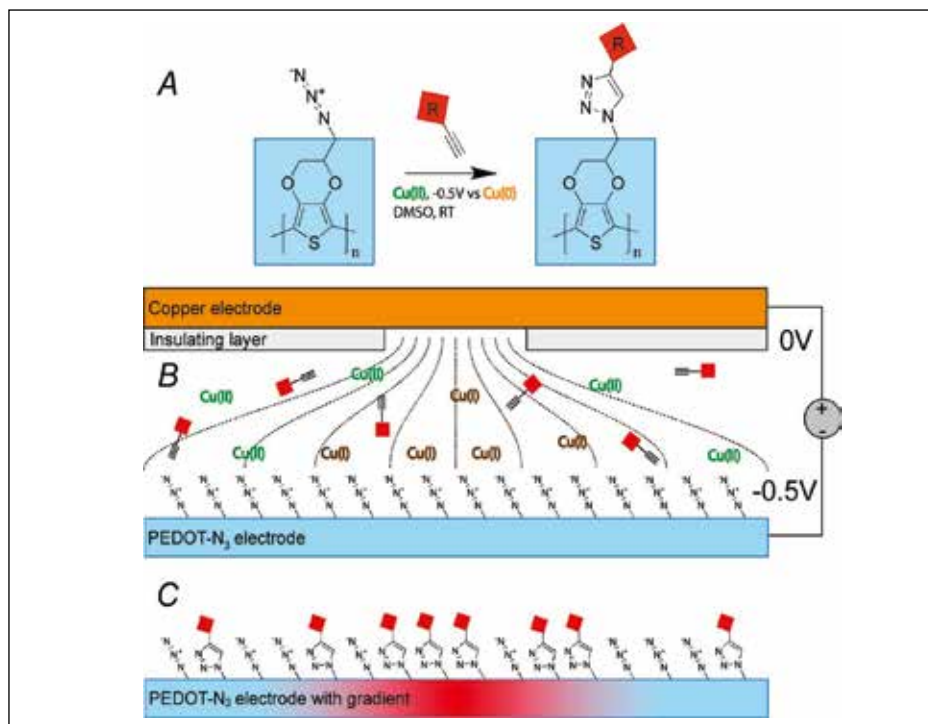
Klikkemi har også været anvendt til at fremstille forstadier til nanopartikler som illustreret i figur 8, hvor macromonomerer, der indeholder biofunktionelle bestanddele klikket ved CuAAC til en PCL, er tværbundet ved ATRP [20]. I øvrigt er den viste funktionelle makromonomer oprindeligt syntetiseret ved den strategi, der er skitseret i figur 3, side 17.

Yderligere anvendelser af klikkemi

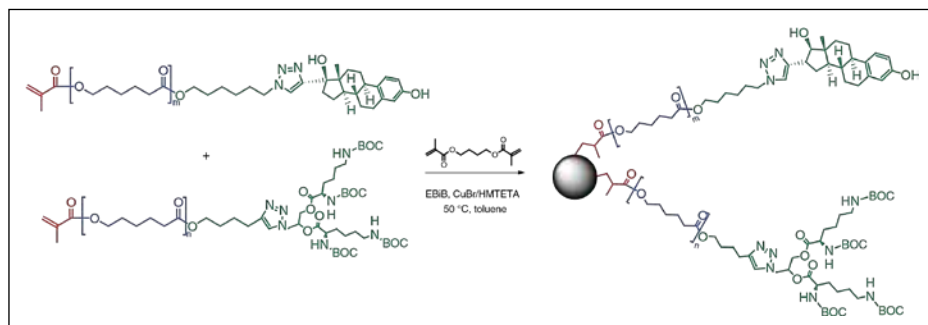
Det skal tilføjes, at en lang række andre områder, der ikke er omtalt her, har haft stor nytte af klikkemi. Her tænkes på modifikation af naturprodukter og farmaceutiske præparater, udvikling af ny medicin og naturprodukter, todimensionel elektroforetisk adskillelse, såvel som supramolekylær kemi, der involverer calixarener, rotaxaner og catenaner for blot at nævne nogle få områder. De omtalte forskningsfelter har alle på forskellig vis med fordel anvendt klikkemi.

Opsummering og perspektiver

Anvendelsen af den Cu(I)-katalyserede azid-alkyn cycloaddition såvel som thiol-en koblingen er her detaljeret demonstreret til syntese af polymerer



Figur 7. Skema for stencil elektro klikkemiprocessen. (A) Azid/alkyn klikkemi-reaktionen beror på elektrokemisk genereret Cu(I) fra opløst Cu(II). (B) En kobberelektrode med en mønstret isolerende coating danner en "stencil" for de udsprængende elektriske feltlinjer til den klikreaktive PEDOT-N₃ elektrode. Anvendelse af en negativ bias til PEDOT-N₃ vil føre til lokal generering af Cu(I) på en strøm afhængig måde. (C) Den lokale strøm og derved hastigheden for Cu(I) dannelsen afhænger af afstanden til den eksponerede kobberelektrode, der derved forårsager en gradvis ændring af mængden af alkyner klikket på aziderne.



Figur 8. Fremstilling af kerne tværbundne stjernecopolymerer med β -estradiol og di-BOC-L-lysine på overfladen.

med en lang række forskellige sammensætninger, funktionaliteter, arkitekturer, tilsigtede formål og anvendelser.

Disse klikreaktioner i kombination med de kontrollerede radikal-polymerisationer har været særdeles frugtbare til fremstilling af komplekse materialer, hvor en sidegevinst ofte er en langt simplere procedure. Andre reaktioner, der kan profitere af klikkemi undersøges intensivt, som for eksempel ringåbning af epoxider. Klikreaktionerne øger mængden af funktionelle grupper, der kan indgå i meget effektive og simple kemiske transformationer. Klikkemi har sammen med kombinatorisk kemi, højkapacitet screeninger, samt opbygning af kemiske biblioteker væsentligt øget

udviklingen af nye stoffer til medicinsk brug ved at øge hastigheden, effektiviteten og forudsigeligheden for hver reaktion i en multistep syntese.

Da anvendelsen af klikkemi generelt stiger, må det forudsiges, at også polymermaterialer og deres anvendelse vil yderligere drage nytte af konceptet. I tillæg til den fortsatte udforskning med identifikation af yderligere reaktioner, der møder klikkriterierne, kan allerede etablerede reaktioner forbedres for at minimere associerede begrænsninger. Eksempelvis hvis simple modifikationer af substrat eller eksperimentel opsætning tillader en klikreaktion uden katalysator eller ved stuetemperatur, vil det blive en yderligere stor fordel for feltet.

De grundlæggende principper for klikkemi omfatter reaktionseffektivitet, selektivitet, minimal produktoprensning, lave reaktionstemperaturer og vand som opløsningsmiddel. Disse er mange af de samme principper for grøn kemi, hvorfor klikreaktionerne har en prominent placering i det voksende felt, der fokuserer på renere og mere effektive procesdesigns. Hvis klikkemi skal betragtes som en integreret del af et effektivt procesdesign, må atomøkonomi og det nødvendige energiforbrug ved fremstilling af klikfunktionen på substratet, før den yderligere modifikation også tages i betragtning. Det skal dog også betænkes, at ofte kan det ønskede produkt ikke laves ved andre metoder.

E-mail:
Søren Hvilsted:
soren@hvilstedconsult.dk

Litteratur

- Huisgen R, *Angew Chem Int Ed* 2:565-632 (1963).
- Meldal M and Tornøe CW, in *Proc. 2nd International and 17th American Peptide Symposium*, 263-264 (2001).
- Kolb HC, Finn MG, Sharpless KB, *Angew Chem Int Ed* 40:2004-2021 (2001).
- Tornøe CW, Christensen C and Meldal M, *J Org Chem* 67:3057-3064 (2002).
- Rostovtsev VV, Green LG, Fokin VV and Sharpless KB, *Angew Chem Int Ed* 41:2596-2599 (2002).
- Javakhishvili I, Binder WH, Tanner S, Hvilsted S, *Polym Chem* 1:506-513 (2010).
- Doran S, Murtezi E, Barlas FB, Timur S, Yagci Y, *Macromolecules* 47:3608-3613 (2014).
- Campos LM, Killops KL, Sakai R, Paulusse JM, Damiron D, Drockenmüller E, Messmore BW, Hawker, CJ, *Macromolecules* 41:7063-7070 (2008).
- Tasdelen MA, Yagci, Y, *Angew Chem Int Ed* 52:5930-5938 (2013).
- Hvilsted S, *Polym Int* 61:485-494 (2012).
- Uygun M, Tasdelen MA, Yagci Y, *Macromol Chem Phys*, 211:103-110 (2010).
- Berges C, Javakhishvili I, Hvilsted S, Sanchez-Somolinos C, Alcalá R, *Appl Phys Lett* 102:193303 (2013).
- Luo Y, Montarnal D, Treat NJ, Hustad PD, Christianson MD, Kramer EJ, Frederickson GH, Hawker CJ, *ACS Macro Lett.* 4:1332-1336 (2015).
- Dimitrov I, Takamura S, Jankova K, Jannasch P, Hvilsted S, *Macromol Rapid Commun* 33:1368-1374 (2012).
- Dimitrov I, Takamura S, Jankova K, Jannasch P, Hvilsted S, *J. Membrane Sci.* 450:362-368 (2014).
- Helms B, Mynar JL, Hawker CJ, Frechet JMJ, *J Am Chem Soc* 126:15020-15021 (2004).
- Daugaard AE, Hvilsted S, Hansen TS, Larsen NB, *Macromolecules* 29: 4321-4327 (2008).
- Hansen TS, Lind JU, Anders E. Daugaard AE, Hvilsted S, Andresen TL, Larsen NB, *Langmuir* 26:16171-16177 (2010).
- He H, Averick S, Roth E, Luebke D, Nulwala H, Matyjaszewski, *Polymer* 55:3330-3338 (2014).
- Javakhishvili I, Hvilsted S, *Polym Chem* 1:1650-1661 (2010).

SNAr-reaktioner klikker klikkemien videre

SNAr (Substitution Nucleophilic Aromatic) er en substitutionsreaktion, der med den seneste udvikling kan betragtes som en ny type af klikkemi, og som blandt andet kan bruges til fremstilling af komplekse benzen-forbindelser.

Af Frederik Diness, lektor,
Roskilde Universitet

Klikkemien fik sit startskud i 2001 med oversigtsartiklen "Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions" [1] og blev så for alvor fløjet op i de højere luftlag med opdagelse af den arketypiske CuAAC klikreaktion samme år [1,2]. Som beskrevet andetsteds i dette særnummer var det på Carlsberg Laboratoriet, at Christian W. Tornøe og Morten P. Meldal opdagede reaktionen. Selvom de havde beskrevet reaktionen allerede i en proceeding i 2001, kender de fleste nok kun hovedpublikationen fra 2002 [1,2].

Samme år startede jeg som ph.d.-studerende med Morten som vejleder samme sted og overtog Christians stinkskab på tagetagen med træbjælker og skråvægge ved siden af det gamle bibliotek i hovedbygningen (figur 1). Interessant nok blev det til meget lidt CuAAC-kemi i den efterfølgende periode, for Morten var som altid hurtigt videre og i gang med de næste nye projekter. I mit tilfælde blev det videreudvikling af Pictet-Spengler kemien (INIAC-kemien), melanocortin receptor agonister og fastfase baseret celleassays.

Opdagelsen (eller genopdagelsen) af SNAr-reaktionen

Fascinationen af meget effektive reaktioner var dog vagt og under min efterfølgende postdoc på det Farmaceutiske Universitet (nu en del af SUND på KU), faldt jeg over en anden reaktionstype, som har været en tro følgesvend siden. Som med CuAAC-reaktionen skete (gen-)opdagelsen ved et forsøg, hvor planen var en anden reaktion. Projektet omhandlede blandt andet arylering af polybenzimidazol og for at kunne analysere den funktionaliserede poly-

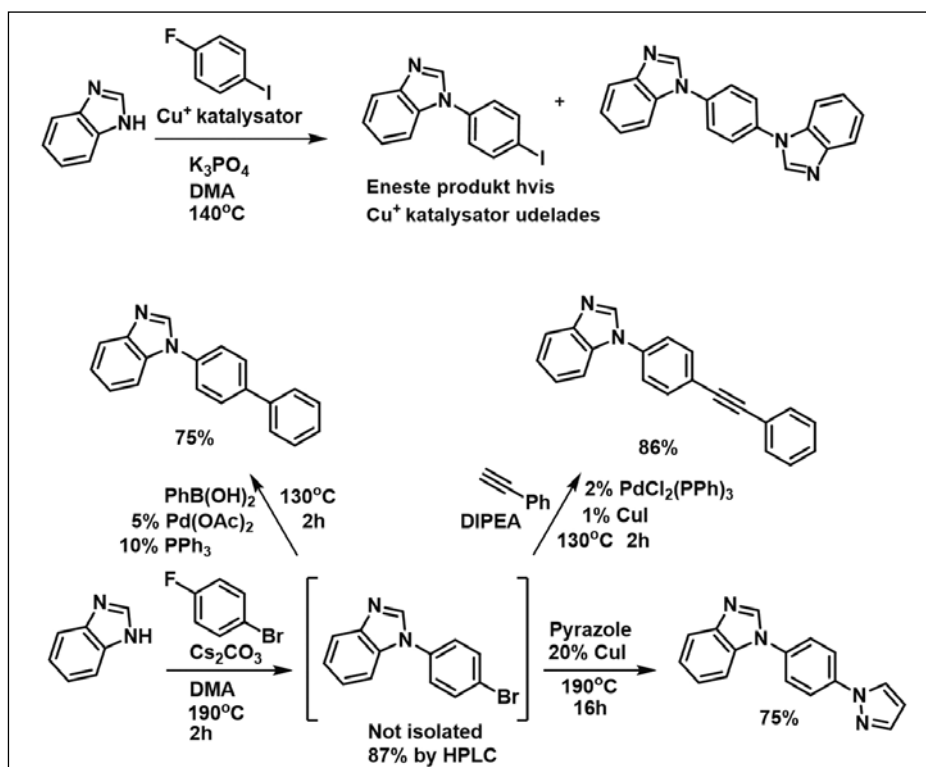


Figur 1. Billeder fra laboratoriet på Carlsberg Laboratoriet, hvor CuAAC klikreaktionen blev opdaget og Christian W. Tornøe, og efterfølgende jeg, arbejdede.

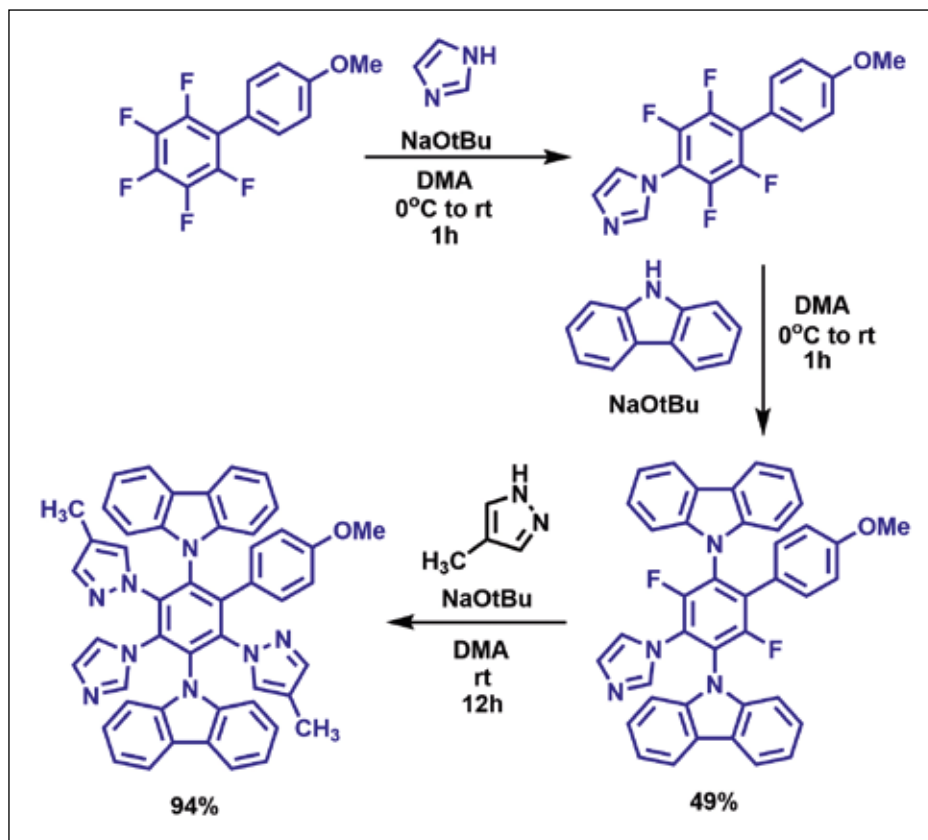
mer med ^{19}F -nmr, blev der introduceret en fluorsubstituent i det iodobenzen substrat, der blev anvendt til udvikling af reaktionen.

Planen var en kobberkatalyseret

reaktion af Ullmann-typen, så der blev tilsat rigeligt med katalysator, en simpel base og så varmet godt op i dimetylacetamid (DMA) (figur 2). ^{19}F -NMR viste dog mod forventning ingen aromatiske



Figur 2. SNAr arylering af benzimidazol med monofluorobenzenere.



Figur 3. SNAr aryleringsreaktioner med perfluorobenzener.



Figur 4. Billede af Center for Evolutionær Kemisk Biologi på Kemisk Institut, KU.

fluorsignaler og efterfølgende testreaktion med benzimidazol selv gav et højt overraskende resultat. Benzimidazol havde udskiftet fluor fuldstændigt, men kun delvist iod. Undlod man kobber, viste det sig, at kun fluor blev skiftet ud. Et kig tilbage i kemibogen gav ingen god forklaring og her står der i øvrigt stadig i seneste udgave (2014):

"Nucleophilic aromatic substitution occurs only if the aromatic ring has an electron-withdrawing substituent in a position ortho or para to the leaving group to stabilize the anion intermediate through resonance" [4].

Graver man dog i en del artikler fra 70'erne og 80'erne, er det faktisk

beskrevet, at man kan lave nukleofil aromatisk substitution på perfluorbenzen med blandt andet deprotonerede alkoholer [5]. Kemien viste sig hurtigt at være utrolig robust og alsidig, hvorfor videreudvikling af denne blev et fast sideprojekt i de efterfølgende år.

SNAr-reaktionens fordele

Et af de aspekter, der især er interessant i forhold til de traditionelle aryleringsreaktioner (som for eksempel Ullmann eller Buchwald-Hartwig koblinger) er, at reaktionen ikke kræver katalysator og man derfor undgår at skulle bruge dyre oxygenfølsomme overgangsmetaller, samt have rester af disse i produkterne.

Desuden er reaktionerne ortogonale til krydskoblingskemien (aryleringsreaktioner, der blev anerkendt med Nobelprisen i kemi 2010) og de kan derfor udføres i vilkårlig rækkefølge (endda samtidig), så de komplimenterer hinanden perfekt [6].

De fuldt fluorsubstituerede benzener er væsentligt mere reaktive, og mono-substitution på de fleste af disse er fuldstændt på få minutter selv ved stuetemperatur. Et velkendt fænomen for denne type SNAr-reaktioner er, at de øvrige fluorsubstituerer virker aktiverende, når de er placeret i orto- eller meta-positionen i forhold til det fluoratom, der bliver udskiftet. Forklaringen er balancen mellem fluors induktive (sigma) elektrontiltrækkende egenskaber og dets frie elektronpars donerende egenskaber ind i det aromatiske π -system [7]. Dette tillader sekventiel udskiftning af alle fluoratomer, hvilket giver mulighed for fremstilling af meget komplekse fuldt substituerede benzener (figur 3) [8].

Yderligere udvikling af SNAr-kemien

I 2013 mødtes Morten Meldals og mine veje igen med etablering af Center for Evolutionær Kemisk Biologi på Kemisk Institut, KU. Med en generøs femårs fyrtårnsbevilling fra KU var der lagt i kakkelloven til, at der skulle ske noget. Vi startede i efteråret 2013 med helt tomme lokaler og fik så bygget laboratorier og kontorer op frem til sommeren 2014. De efterfølgende to år fik vi så i gennemsnit ansat en ny centermedarbejder hver måned (ph.d.-studerende eller postdoc).

I perioden arbejdede vi på mange forskellige typer af projekter inden for kemi og biologi med blandt andet CuAAC klikkemien som en af de centrale teknikker. Et par supplerende postdocbevillinger fra Villum Fonden gav dog mulighed for at videreudvikle SNAr-kemien sammen med Christian Borch Jacobsen og Daniel S. Nilsen. En retning blev nitrogen arylering af alifatiske aminer. Nøglen til succes med disse reaktioner viste sig at være reversibel deprotonering af aminerne med en sterisk hindret stærk base. LiHMDS-basen viste sig at have den helt rigtige styrke og steriske hindring. Mindre stærke baser gav enten ingen reaktion eller sideprodukter og meget stærke baser gav eliminationsprodukter via deprotonering af fluorbenzenerne (figur 5, side 22). Vi navngav de tre ruter "the good, the bad and the ugly", hvilket blev accepteret i artiklen [9]. Metoden blev blandt andet brugt til udvikling af en totrins-syntese

af Vortioxetine, der på det tidspunkt var det nyeste lægemiddel fra Lundbeck A/S. Dette førte efterfølgende til et patent på teknologien, etablering af virksomheden AAA Chemistry ApS og en licensaftale med Lundbeck A/S.

Anvendelse på biomolekyler

Kemien kan også anvendes på biomolekyler. Det første eksempel blev cyklisering af peptider via arylering af svovl på sidekæden af aminosyren cystein, der

blev udviklet i 2010 under min postdoc på University of Queensland Brisbane, Australien [10]. Som med Christians og Mortens klikreaktion blev denne pudsigt nok også uafhængigt udviklet i USA af en anden forskningsgruppe, der rapporterede metoden i 2013 [11]. Et interessant aspekt ved denne metode er, at den kan udføres på naturlige (ubeskyttede) peptider, hvilket ikke er tilfældet for langt de fleste andre cykliseringsmetoder.

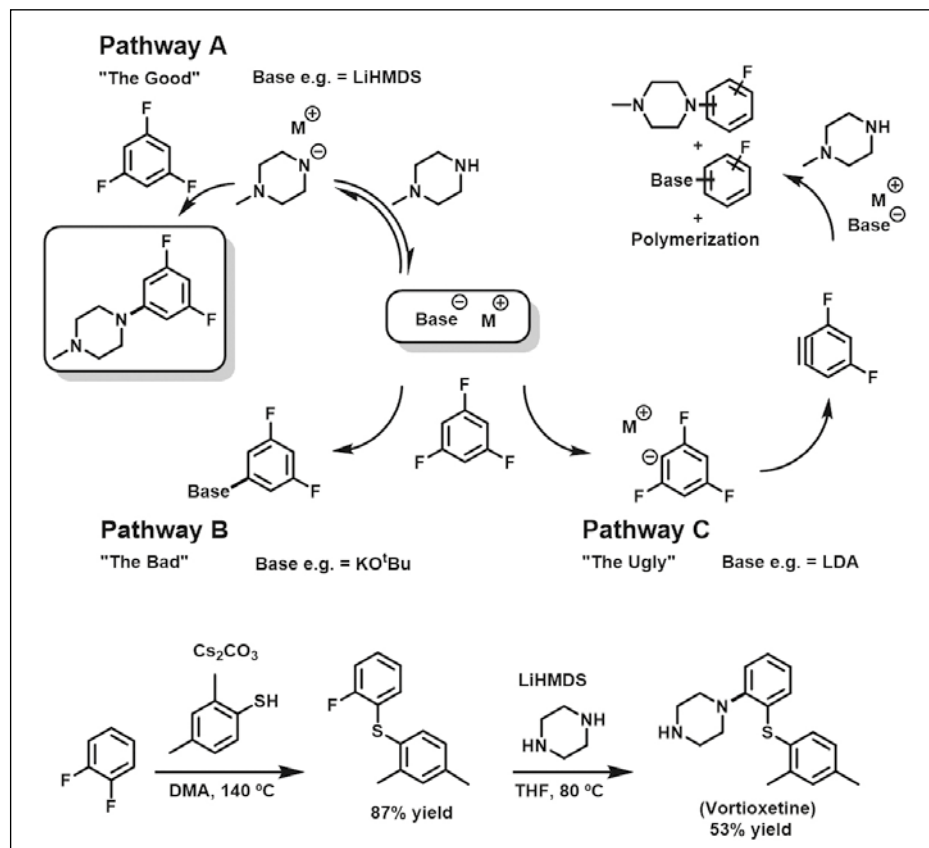
Ved Center for Evolutionær Kemisk Biologi blev kemien også videreudviklet af ph.d.-studerende Ahmed M. Embaby til effektiv protein konjugering, kovalent enzym inhibering og identifikation af aktive proteiner [12]. Ved kombineret af forskellige elektrontiltrækkende grupper var det muligt at finjustere reaktiviteten til netop det ønskede formål. I 2018 bevilligede Novo Nordisk Fonden to ph.d.-stipendier til videreudvikling af SNAr-kemien på proteiner. Under disse udvidede ph.d.-studerende Niklas Fischer cykliseringsmetoden til at omfatte cykliske melanocortin receptor agonister [13]. Desuden blev det demonstreret, at SNAr-kemien er orthogonal til endnu en anden klikreaktion, nemlig IEDDA-reaktionen, samt at dette kunne benyttes til at mærke proteiner med radioaktive isotoper [14].

Materialefremstilling

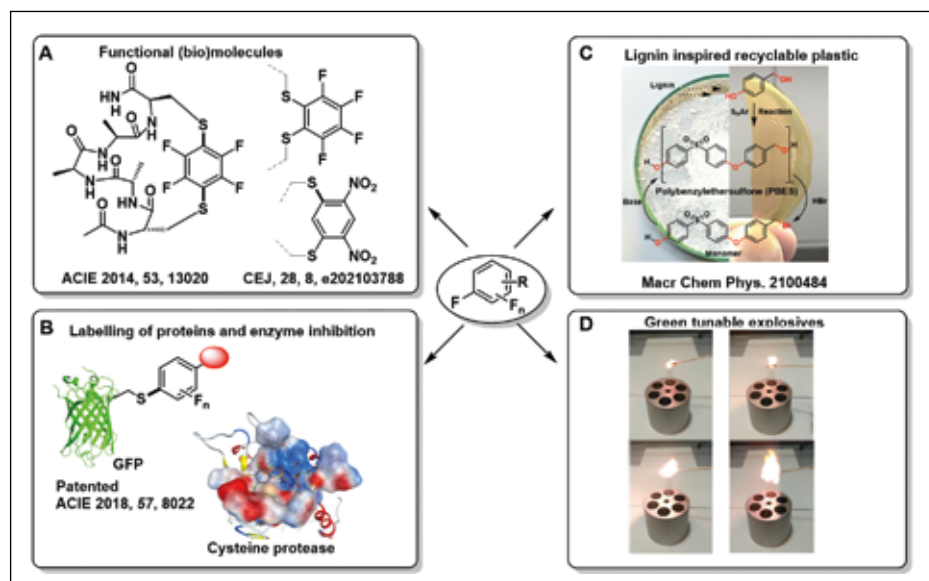
Materialefremstilling er et af seneste nye områder, hvor vi har anvendt SNAr-kemien, blandt andet til fremstilling af aromatiske polymerer inspireret af det naturlige fenolpolymer-lignin, der blev udviklet af ph.d.-studerende Sergei Nikitin (figur 6) [15]. Et aspekt ved den udviklede polymer, som vi fandt særligt spændende, var muligheden for at foretage kemisk depolymerisering og genanvende de dannede monomerer til nye polymerer. Det seneste skud på SNAr-kemien er udvikling af miljøvenlige sprængstoffer, hvor SNAr-kemien tillader, at deres sensitivitet og energiuadning kan finjusteres.

Udviklingen fortsætter

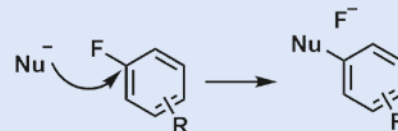
Klikkemien er på mange måder stadig et ungt forskningsfelt, og definitionen af en klikreaktion er ikke helt entydig [16]. Vores SNAr-teknologi har dog vist sig at være ekstremt effektiv og



Figur 5. SNAr arylering af alifatiske aminer.



Figur 6. Biomolekylær og materialeanvendelser af SNAr-kemi.



■ SNAr-kemi

SNAr (Substitution Nucleophilic Aromatic) reaktion er en type af aromatisk substitutionsreaktion, hvor en negativt ladet gruppe (nukleofilen) angriber et aromatisk system og fortrænger en anden gruppe (afgående substuent). I tilfældet af fluorbenzener sker angrebet på den floursubstituerede ipso position, men de eksakte reaktionsmekanismer rummer stadig en del åbne spørgsmål.



Figur 7. Institut for Naturvidenskab og Miljø på Roskilde Universitet.

ortogonal til mange andre kemiske transformationer. Især mulighederne for at bruge SNAr-reaktioner til at sætte flere molekyler sammen, krydsbinde dem og styre deres orientering i forhold til hinanden, er unik inden for feltet af klikreaktioner. Desuden giver det centrale aromatiske system mulighed for at fintune reaktiviteten til det ønskede formål.

Københavns Universitet og Center for Evolutionær Kemisk Biologi har været gode rammer for udvikling af området. Fra starten af 2022 er udviklingen dog flyttet lidt vest på, da jeg fik tilbud om

at flytte min forskningsgruppe til helt nye laboratorier på Roskilde Universitet (figur 7). Her er fokus nu på bionedbrydelig plastik og protein-lægemiddelkonjugater. Både SNAr-kemien og samarbejdet med Morten fortsætter dog. Det har været inspirerende og utroligt lærerigt at arbejde sammen med Morten over de mange år. Der skal lyde en stor tak til alle dem, der har bidraget til udvikling af SNAr-kemien over årene med forskningsarbejde eller finansiering.

Afslutningsvis endnu engang stort tillykke til Morten Meldal med Nobelprisen i kemi 2022.

E-mail:

Frederik Diness: diness@ruc.dk

Referencer

1. Kolb, H.C., Finn, M.G., Sharpless, K.B. (2001). *Angewandte Chemie International Edition*, 40(11), 2004-2021.
2. Tornøe, C.W., Meldal, M. (2001). In *Peptides: The Wave of the Future: Proceedings of the Second International and the Seventeenth American Peptide Symposium, June 9-14, 2001, San Diego, California, USA* (pp. 263-264). Springer Netherlands.
3. Tornøe, C.W., Christensen, C., Meldal, M. (2002). *The Journal of organic chemistry*, 67(9), 3057-3064.
4. McMurry, J.E. (2014). *Organic chemistry with biological applications*. Cengage Learning.
5. Bolton, R., Sandall, J.P.B. (1982). *Journal of Fluorine Chemistry*, 21(4), 459-467.
6. Diness, F., Fairlie, D.P. (2012). *Angewandte Chemie*, 124(32), 8136-8140.
7. Diness, F., Begtrup, M. (2014). *Organic letters*, 16(11), 3130-3133.
8. Chambers, R.D., Seabury, M.J., Williams, D.L.H., Hughes, N. (1988). *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (2), 255-257.
9. Borch Jacobsen, C., Meldal, M., Diness, F. (2017). *Chemistry-A European Journal*, 23(4), 846-851.
10. de Araujo, A.D., Hoang, H.N., Kok, W.M., Diness, F., Gupta, P., Hill, T.A., Fairlie, D.P. (2014). *Angewandte Chemie International Edition*, 53(27), 6965-6969.
11. Spokoyny, A.M., Zou, Y., Ling, J.J., Yu, H., Lin, Y.S., Pentelute, B.L. (2013). *Journal of the American Chemical Society*, 135(16), 5946-5949.
12. Embaby, A.M., Schoffelen, S., Kofoed, C., Meldal, M., Diness, F. (2018). *Angewandte Chemie*, 130(27), 8154-8158.
13. Fischer, N.H., Fumi, E., Oliveira, M.T., Thulstrup, P.W., Diness, F. (2022). *Chemistry-A European Journal*, 28(8), e202103788.
14. Fischer, N.H., van den Broek, S.I.L., Herth, M.M., Diness, F. (2022). *RSC advances*, 12(54), 35032-35036.
15. Nikitin, S., Lie, Y., Diness, F. (2022). *Macromolecular Chemistry and Physics*, 223(13), 2100484.
16. Meldal, M., Diness, F. (2020). *Trends in Chemistry*, 2(6), 569-584.

dPOFLEX fyldesystem med høj præcision



Det nye fyldesystem fra LONGER er en præcis doseringsløsning til brug i forskning, udvikling og mindre batchfyldninger.

Leveres med PFC controller til individuel kontrol af op til 32 kanaler

- Doseringsnøjagtighed bedre end $\pm 1\%$
- Præcisionsfyldning ned til 30 μL
- Overholder 21 CFR Part 11 og GMP

NYHED

DRIFTON
THE SCIENCE OF DISPENSING

KONTAKT OS PÅ 3679 0000 ELLER INFO@DRIFTON.DK – SE MERE PÅ DRIFTON.DK

Nobelprisvinderen, der rummer meget mere end klikkemi

I december 2022 modtog professor Morten Meldal Nobelprisen i kemi for hans opdagelse af en reaktion, der er blevet et grundlæggende redskab i klikkemien. Men Morten Meldal er en bredtfavnende forsker, og hans forskning rækker langt ud over hans bidrag til klikkemien.

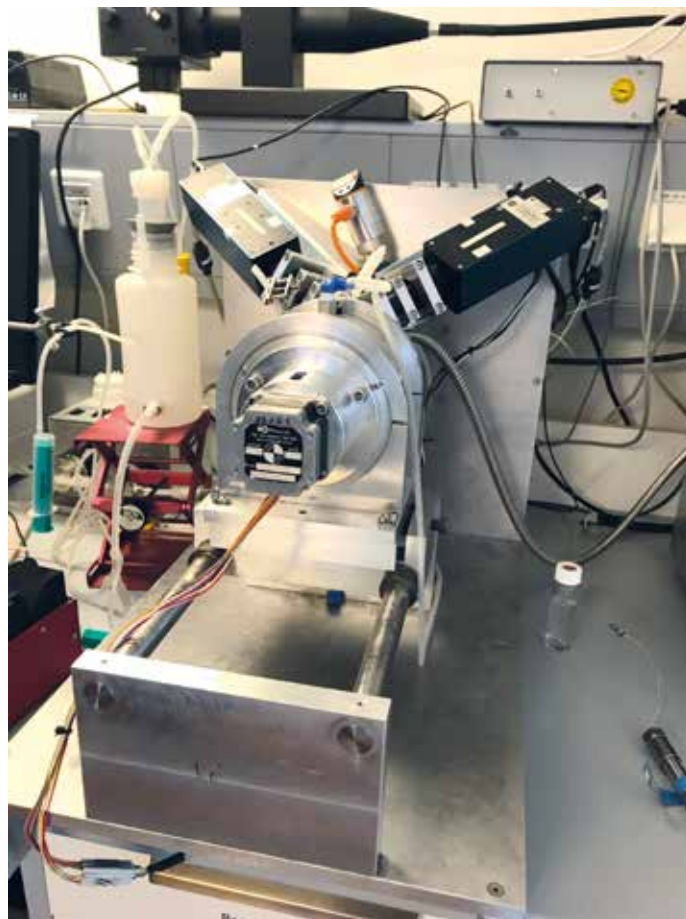
Af Hanne Christine Bertram, hcb@techmedia.dk

Hvem er personen, der netop har sikret Danmark en Nobelpris i kemi? Jeg var så heldig at få mulighed for en snak med professor Morten Meldal om hans forskning, hvad der driver ham, og hans tanker om unges interesse for kemi. Og jeg kan skrive under på en ting: Man er ikke i tvivl, når man møder den nyligt kårede Nobelprisvinder professor Morten Meldal: Det er tydeligt, at han inderligt brænder for kemi, forskning og har markante holdninger til, hvordan der skal skabes interesse for kemi hos børn og unge.

Laboratoriet er kernen

Det første Morten Meldal gør under mit besøg hos ham på Københavns Universitet, er at vise mig rundt i laboratoriet. Der hersker masser af aktivitet i laboratoriet, hvor vi støder på adskillige studerende, der er i gang med laboratoriearbejde. Morten Meldal forklarer begejstret om det forskellige udstyr, som inkluderer adskillige instrumenter, som Morten Meldal selv har udviklet og designet. Vi støder blandt andet på et enestående instrument, som han selv har bygget og som kan aflæse en slags bittesmå stregkoder i polymerkugler, der indeholder information om de dannede reaktionsprodukter, og som også via fluorescens kan afsløre, om dannede peptider binder sig til proteiner. Morten Meldal fremviser også udstyr, han har udviklet til fastfase peptidsyntese, og som har dannet fundament for betydelige mængder af anerkendt forskningsarbejde. På trods af udstyrets vigtighed er Morten Meldal dog ikke bange for at lade studerende benytte udstyret:

- Nej, det skal da selvfølgelig bruges af alle, svarer han, da jeg spørger ind til, hvem der får adgang til sådant særligt udstyr. Morten Meldal fremviser også HPLC-udstyr af ældre dato, som i de fleste laboratorier nok var blevet kasseret som noget, der ikke længere var tidssvarende. Men for Morten Meldal er udstyret en spændende udfordring og i stedet for at kassere udstyret, har han skrevet og udviklet sin egen programmering til computeren, der bruges til at operere HPLC'en. Turen rundt i laboratoriet med Morten Meldal har ikke kun været spændende - den bekræfter helt klart hans passion for at nørkle i laboratoriet og hans helt særegne evner til at udvikle unikke instrumenter og udstyr.



Dette udstyr, som Nobelprismodtager Morten Meldal har konstrueret, kan aflæse små stregkoder, der indeholder information om de dannede reaktionsprodukter. Der er også indbygget et device med fluorescens, der kan afsløre, om dannede peptider binder sig til proteiner.

- Det er, når man selv får fingrene i suppen, at det bliver interessant, forklarer han. Morten Meldal lægger heller ikke skjul på, at han mener, at netop lidenskab for laboratoriearbejde er afgørende.

- Alle opdagelser gøres i laboratoriet ved observationer - der kommer aldrig nogen stor forsker ud af at sidde bag et skrivebord, fastslår han.

Morfars gård og naturen var katalysator

På spørgsmålet om, hvordan Morten Meldals interesse for kemi og naturvidenskab opstod, har professoren hurtigt et svar parat. Morten Meldal svarer nemlig spontant, at det skete på morfars gård, hvor han i sin barndom tidligt blev fascineret og optaget af naturen, evolutionen, som førte til, at han begyndte at filosofere over, hvordan det hele hænger sammen.

- Jeg husker tydeligt en af de første gange, hvor det begyndte at dæmre for mig. Det var i en bygemark - det var som et lille univers med valmuer, græshopper, biller og meget mere. Og først og fremmest var det jo smukt, men det fik også en til at tænke over, hvorfor det er, som det er, forklarer Morten Meldal. Denne tidlige erkendelse har haft betydning for Morten Meldals senere valg, og dette var også arnestedet til, hvad der senere blev det første af hans tre mantra: alting er kemi.

Senere havde Morten Meldal dog en afstikker, hvor han under sin ingeniøruddannelse på DTH kastede sig over computerscience. Et eksamensprojekt, der mislykkedes, fordi Morten Meldal uheldigvis tabte et program med 1.000 hulkort på gulvet, var dog formentlig medvirkende til, at Morten valgte at kaste sig over kemien. En anden bevæggrund var nok også Morten Meldals egen erkendelse af, at han motiveres af at skulle finde løsninger på komplicerede problemer. Og kemien ser han som den mest udfordrende videnskabelige disciplin:

- Kemi indebærer hele tiden at lave noget nyt, som ingen andre har gjort før. Der er hele tiden nye kemiske reaktioner, nye stoffer, nye egenskaber, som ikke har eksisteret før, som man går efter. Der er ingen andre videnskaber, hvor man på samme måde hele tiden skal skabe noget helt nyt, som man gør i kemien, forklarer Morten Meldal med begejstring i stemmen.

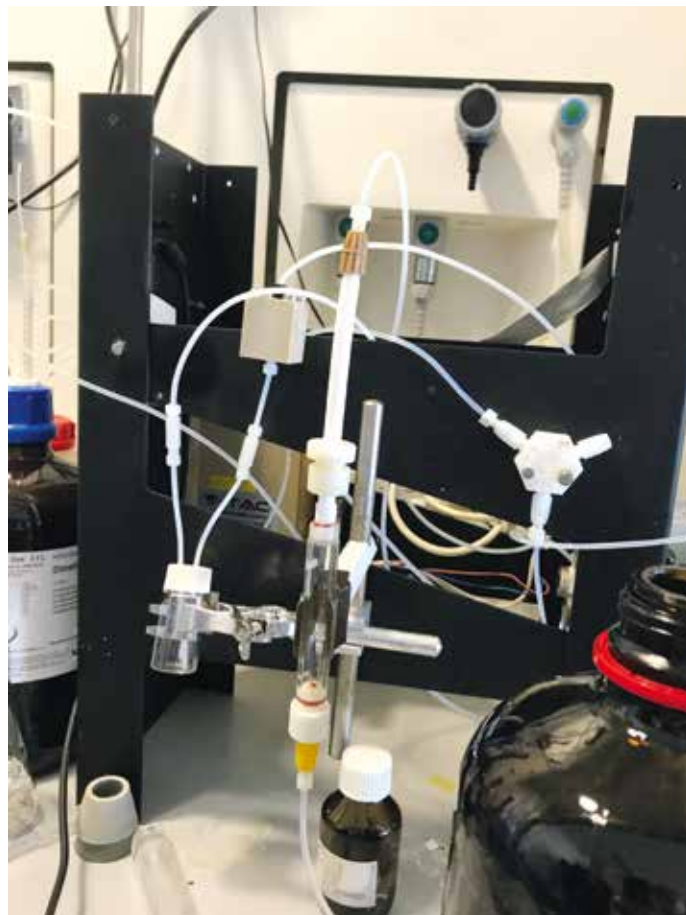
Vigtige elementer i etableringen af en succesrig forsker

Ph.d.-studiet er ofte det forløb, hvor mange finder ud af, om de for alvor skal være forskere. Det samme gjorde sig tilsyneladende gældende for Morten Meldal. Morten Meldal havde under sin ph.d. professor Klaus Bock som vejleder og mentor, som han fremhæver som en stor inspirationskilde. Professor Klaus Bock var foregangsmand i strukturel analyse ved hjælp af NMR, som blev et centralt redskab i Morten Meldals ph.d.-projekt, hvor det lykkedes at finde strukturerne af nogle komplekse trisakkarider, og ved hjælp af beregninger lykkedes det at simulere, hvordan disse trisakkarider vil sidde i antistofferne. Ph.d.-projektet mundede ud i syv videnskabelige publikationer, og dermed var grundlaget for en lovende forskerkarriere etableret.

Efterfølgende tog Morten Meldal under en postdoc-periode et seks måneders ophold ved Cambridge, Laboratory of Molecular Biology (LMB). Målet med opholdet var meget klart: At få udviklet en metode til automatisk fastfase peptidsyntese, der skulle fungere med feedback-mekanisme fra kemi. Dette var en ny og mere effektiv måde at lave peptider på, og det lykkedes Morten Meldal at nå i mål med projektet. Hvad Morten Meldal især tog med sig fra opholdet ved Cambridge, var oplevelsen af et helt særligt forskningsmiljø.

- Der var utrolig stor fokus på at give frihed til forskningen. Du kom ind klokken 8 om morgenen og gik ikke hjem før klokken 11 om aftenen og du lavede ikke andet end at forske i den tid, du var der, forklarer Morten Meldal og fortsætter:

- Det var også helt særligt med deres værksted. Du fandt måske ud af, at du skal lave den her flowsyntese, du skal detektere



Udstyr til fastfase peptidsyntese, der er designet og udviklet af Nobelprismodtager Morten Meldal.

noget, så lavede du lige en hurtig tegning over et instrument, du gerne skulle bruge. Så gik du ned til værkstedet, og to dage senere kom så apparatet, som du kunne bruge. Og det er jo den hastighed, du gerne vil gå fremad, når du laver forskning. Ikke noget at sidde og vente et halvt år på et dårligt instrument, som ikke fungerer.

Selve opdagelsen af den skelsættende klikkemi-reaktion

Opdagelsen af klikkemi-reaktionen, som Morten Meldal gjorde, skete i Carlsberg Laboratorium. Som beskrevet i artiklen af Christian Tornøe på side 6, så var målet med de eksperimenter, der endte med at danne basis for Nobelprisen, slet ikke at opnå den reaktion mellem acyl og alkyn, som reelt opstod. Derimod var målet med eksperimenterne at få en reaktion mellem et syrechlorid og alkyn, men det skete ikke.

Når Morten og Christian endte med at begynde at granske i, hvad det så var for en reaktion, der så blev katalyseret af kobber, så hænger det sammen med, at syrechlorid normalt er ekstremt reaktivt, så nysgerrigheden blev vækket i forhold til at forstå, hvilken reaktion der i stedet forløb. Ved efterfølgende reaktion med en nukleofil lykkedes det at få det dannede stof isoleret rent, og opdagelsen af en unik reaktion, der opfylder klikkemi-kriterierne var gjort. Dette skete på et tidspunkt, hvor der inden for kemien var stor bevågenhed og et slags udviklingsræs inden for "smarte reaktioner" til at kombinere molekyler mere elegant og det ledte også til, at Barry Sharpless beskrev og definerede et nyt begreb inden for kemien kaldet klikkemi. Morten Meldal og Christian Tornøe endte altså med at komme Sharpless' forskergruppe, som netop ledte efter denne type klikkemi-reaktioner, lidt i forkøbet. I dag, 22 år

efter at klikkemi blev defineret, findes der tre veldefinerede reaktioner, der helt sikkert opfylder kriterierne for klikkemi, og i alt fem reaktioner, hvis man er lidt mindre kritisk i forhold til de meget eksakte krav til klikkemi.

Meget mere end klikkemi

Professor Morten Meldal's forskningsarbejde omfatter meget mere end hans opdagelse af en central reaktion i klikkemien, der førte til Nobelprisen i 2022. Først og fremmest er han anerkendt for sit store bidrag inden for syntese af glykopeptider. Ydermere har hans bidrag til udvikling af resiner, der fungerer som fastfase-supporter, opnået stor videnskabelig bevågenhed. Hver resin kan fungere som en kemisk mikroreaktor med et begrænset volumen, hvor enten organiske reagenser eller enzymer kan virke. Dette princip kan blandt andet benyttes til fremstilling af kombinatoriske biblioteker på fastfase. De udviklede resiner har optimerede egenskaber for organisk syntese og enzymatiske studier. Nogle af de egenskaber, der er vigtige for disse resiner, er, at de er kompatible med alle solventer, således at både organiske reagenser og enzymer har mulighed for at gennemtrænge det polymere netværk.

Et andet forskningsområde, hvor professor Morten Meldal er særdeles anerkendt for hans skelsættende og originale opdagelser, er inden for et område, der betegnes med termen "Intramolecular N-Acyliminium Cascade reactions" (INAIC). INAIC er faktisk en entropidrevet reaktion, der opfylder klikkemi-kriterierne, og den indebærer en kaskadereaktion, hvor et aldehyd, placeret i et peptid, indledningsvist reagerer med et nærliggende og svagt nukleofilt amidnitrogen for via hydroxylactam og en reaktiv N-acyl iminium ion, så reagerer med interne C-N- eller O-nukleofiler. Via INIAC-reaktioner kan der dannes adskillige forskellige heterocykliske scaffolds ("stilladser").

Undervisning som inspiration

Som Nobelprisvinder kunne professor Morten Meldal sikkert godt slippe for sine undervisningspligter på Københavns Universitet, men når jeg spørger ind til undervisning, får jeg helt klart det indtryk, at Morten Meldal ikke kunne drømme om at overveje at opgive sine undervisningspligter. For Morten Meldal er det at undervise både en vigtig pligt for at sikre generationsskifte inden for kemien, men også noget som han vurderer, at han får stort udbytte af.

- Undervisning giver mig inspiration. At skulle forklare andre detaljeret om, hvordan tingene hænger sammen, tvinger en til at sætte sig ind i alle de grundlæggende og fundamentale aspekter, og dette er utrolig vigtigt for at have det store overblik, når man skal lave forskning, siger Morten Meldal og fortsætter:

- Undervisning og forskning går hånd i hånd. Jeg er i øjeblikket i gang med at skrive en artikel, hvor jeg i høj grad har fået inspiration fra undervisningen.

Morten Meldal har tidligere været ansvarlig for det indledende kursus i organisk kemi på bachelordelen, og i dag er han ansvarlig for introduktionskurset i organisk kemi på masterniveau.

Tidligere og forbedret undervisning i kemi

Da vi kommer ind på årsager til, at interessen for kemi er faldende hos unge, vender Morten Meldal tilbage til undervisningen.

- Det bliver værre og værre - det er catch 22 situation mellem lærere og elever, forklarer Morten Meldal og fortsætter:

- Lærerne er for dårligt udrustede til at undervise i kemi; så bliver eleverne også dårligere til kemi, så kommer der mindre dygtige lærere i kemi, og det bider sig i halen og vi er inde i



Nobelprismodtager Morten Meldal har en passion for at spille musik. På hans kontor hænger to elguitarer, som han selv har konstrueret. Der ligger også en historie bag. I forbindelse med at Morten Meldal hjalp en skovbesidder med at få hans skov registreret elektronisk, modtog Morten Meldal noget egetræ. I det lokale byggemarked havde Morten Meldal set en fræser, som han ikke havde særligt kendskab til, men hans nysgerrighed og problemløserinstinkt fik ham til at kaste sig over at finde ud af, om en sådan fræser kunne bruges til at skabe elegante musikredskaber. Som fotoet bevidner, var projektet succesfyldt.

en ond spiral. Morten Meldal mener, det er svært at løse, men ikke umuligt. Det, der skal til, er at sørge for, at kemien får en positiv indgang hos eleverne.

- Der, hvor vi skal hen, det er den visuelle verden. I øjeblikket er kemien sådan noget med streger og en masse ligninger, og det er en helt forkert indgangsvinkel til at få eleverne interesserede i kemien. Eleverne skal trænes i mentalt at lave den tredimensionale (3D) verden, som kemien er. Og det kan du kun gøre ved at animere, forklarer Morten Meldal, der håber, at man i fremtiden vil kunne lave et animeringsinstitut, der udvikler redskaber til kemiundervisningen.

Morten Meldal kommer nu ind på sit andet mantra, som går på, at børn skal introduceres for kemi tidligt - allerede fra 1. klasse:

- Vi skal lave kemiundervisningen, så den gør de unge interesserede. Vi skal udvikle undervisning, hvor eleverne introduceres for kemi i 3D. Allerede fra 1. klasse skal eleverne have fem minutters undervisning i kemi om ugen, hvor de introduceres for kemien i superflot animation, og for hver årgang, skal undervisningen udvides med fem minutter. Det skal være udgangspunktet for undervisningen. Morten Meldal forklarer endvidere, at det er vigtigt, at det er nysgerrighed, der skal drive indlæringen.

- Glem alt om at eksaminere eleverne - det skal være "pleasure driven learning", understreger Morten Meldal, der også tilføjer, at det som regel netop er en manglende tredimensionel forståelse, han oplever som værende det største problem for de studerende, som han møder.

Man fornemmer, at netop dette med undervisning og intro-

duktion af kemi i starten af grundskolen er et emne, som Morten Meldal ønsker at bruge sin stemme som Nobelprismodtager på at skabe fokus omkring. Morten Meldal har således også haft dialog med uddannelses- og forskningsminister Christina Egelund omkring disse emner, ligesom han forsøger at skabe vej for, at Novo Nordisk Fonden og Lego skal bakke op om udvikling af 3D-animeret undervisningsmateriale, der tager udgangspunkt i strukturen af atomerne for at give eleverne en solid forståelse for den basale og grundlæggende del af kemien.

Grundforskning uden begrænsninger

Professor Morten Meldals tredje mantra lyder, at man skal have forskning uden begrænsninger. Morten Meldal mener, at man har lavet en uheldig sammenblanding af grundforskningen og den anvendte forskning.

- Forskningsmidler bør deles op i to helt separate poser med penge - en, der udelukkende går til grundforskning, og en anden der går til anvendt forskning, forklarer Morten Meldal, som mener, at midlerne til grundforskning skal uddeles uden nogen krav til, hvad forskningen skal indeholde, og at det har været en katastrofal brøler fra politikernes side, at de er begyndt at blande grundforskningen og den anvendte forskning sammen. Da jeg spørger ind til, hvilke kriterier der skal bruges til at uddele forskningsmidlerne, er Morten Meldal ikke et øjeblik i tvivl:

- Forskningsmidler til grundforskning bør uddeles ud fra forskernes performance, der beror på, hvor meget man har publiceret de sidste tre år og hvor meget ens videnskabelige artikler citeres. Morten Meldal synes, det er ærgerligt, at den bibliometriske forskningsindikator (forkortet BFI) blev nedlagt.

- Jeg er sikker på, at der findes en bedre algoritme end at sende et blue-sky forskningsprojektforslag ud til nogle bedømmelsespaneler, forklarer Morten Meldal og fortsætter:

- Ikke et ondt ord om disse forskellige bedømmelsespaneler, der gør et stort arbejde i at evaluere forskningsansøgninger så godt som muligt, men det er sjældent, at medlemmerne, der sidder i disse evalueringspaneler, ved tilstrækkeligt om de specifikke fagområder til at kunne lave en fair evaluering på tværs af forskningsprojektforslagene. Morten Meldal mener, det vil være langt bedre at lade forskerne selv bestemme, hvad de vil

forske i, end at man begynder at diktere dem. Han fremhæver også, at der vil være en stor besparelse ved at reformere uddelingen af forskningsmidlerne med en model uden forskningsprojektansøgninger, da det vil fjerne et stort administrativt kontrolapparat. Samtidig vil man undgå at spilde en masse af forskernes tid, når forskerne ikke længere skal bruge oceaner af tid på at skrive bunkevis af forskningsansøgninger.

Nobelprismodtager i kemi - hvad skal der til

Afslutningsvis har jeg planlagt, at jeg i vores samtale skal spørge Nobelprisvinder Morten Meldal om, hvordan han mener, vi bedst sikrer os, at Danmark får flere Nobelprisvindere i kemi fremover. Men jeg må erkende, at spørgsmålet er blevet overflødigt. Morten Meldal har allerede på en understøttende måde forklaret mig, at vi skal have reformeret kemiundervisningen i grundskolen, så den introduceres før. Og ydermere skal vi have reformeret strategien inden for tildeling af forskningsmidler til grundforskningen, så de tildeles uden krav eller begrænsninger i forhold til forskningens præcise indhold. Man kan sige, at det er påfaldende, at Morten Meldal faktisk har samme budskab til forskningspolitikken, som professor Jens Christian Skou, der modtog Nobelprisen i kemi i 1997 (for hans bidrag til opdagelsen af natrium-kalium pumpen), da Jens Christian Skou også forsøgte at bruge sin stemme til at give udtryk for, at man skal være påpasselig med at tvinge for meget anvendelsesorienteret fokus ned over forskningen. Med andre ord, lytter man til Nobelprismodtagerne, så er røsten den samme: mere fri grundforskning vil skabe de bedste rammer. Men hvad skal der mere til? Betragter man Nobelprisvinder Morten Meldal er der ingen tvivl: faglighed, kreativitet og ihærdighed er kendetegnende.

■ Nobelprisvinder Morten Meldals tre mantraer:

1. Alting er kemi
2. Kemi fra du er helt ung - det er lige så vigtigt som at lære at læse og regne
3. Forskning uden begrænsninger - forskeren skal beslutte, hvad han/hun skal forske i.

HUSK

Dansk Kemi kan også læses online

Få besked hver gang en ny udgave er tilgængelig.

Tilmeld dig eller læs på TechMedia.dk

Nyttig viden fra TechMedia



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 reaktionsskemaer

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

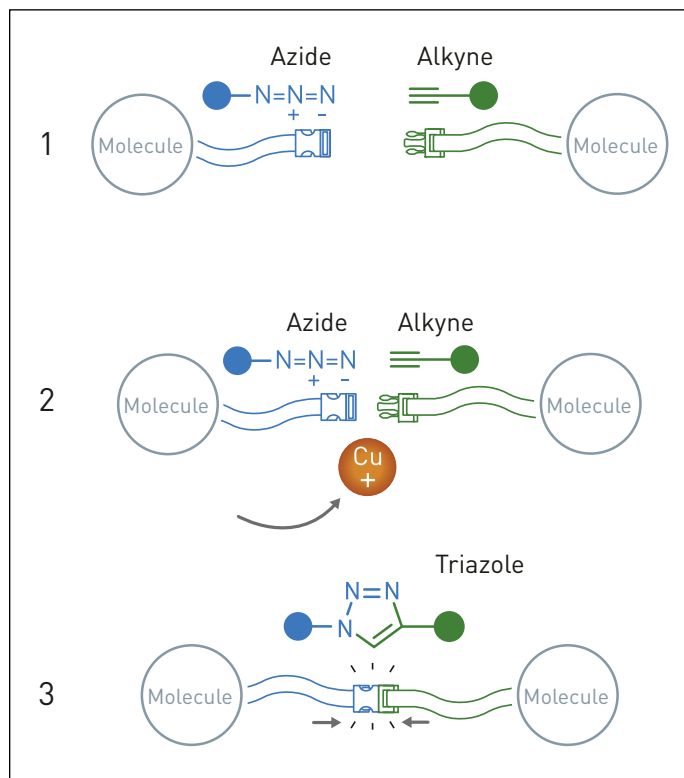
Baseret på de typiske udfordringer, definerede Barry Sharpless kriterier for, hvad en kemisk reaktion skal opfylde for at kunne kaldes klikkemi:

- 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

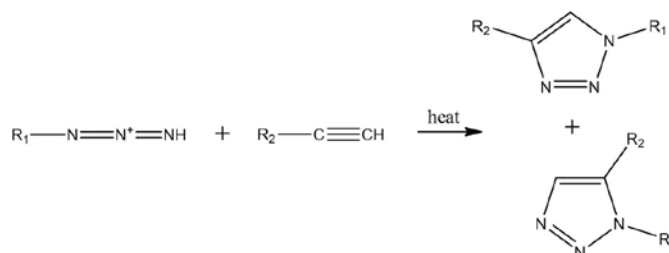
Den reaktion, som ligger til grund for Morten Meldals Nobelpris, er en kobberkatalyseret reaktion mellem azid og alkyne, hvor der dannes en triazol (figur 1).

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.

Ændring af ISO 8655

Af Ole Bach Dahl,
Dansk Pipette Service ApS

ISO 8655, omhandlende brug og kalibrering af pipetter, blev revideret ganske omfattende i 2022. Den tidligere revision 8655:2002 er fra 2002, så det var vel på tide med en opdatering.

Helt kort kan man sige, at den nye ISO 8655:2022 er langt mere beskrivende og konkret end tidligere. En del specifikationer og tolerancer er ændret, for eksempel skal der nu anvendes en 6 decimalers vægt ved volumen mindre end 20 uL. Tidligere var dette krav først gældende ved 10 uL og derunder.

Det er nu også udtrykt helt specifikt, at anvender man flere typer af pipette-spidses på en pipette, skal pipetten kalibreres med ALLE de anvendte typer spidses, og der skal desuden skiftes spids minimum to gange ved 10 bestemmelser. Spidstypen skal desuden fremgå af kalibreringscertifikatet.

Referencemetoden beskrives stadig i part 6, men hvor der i den gamle er



Foto: Wikimedia

angivet, at det er op til brugerne at finde alternative metoder, for eksempel ved on-site service, er der nu i part 7, angivet

alternative metoder som hhv. part 7 og part 7 A.2. Part 7 kan anvendes ved for eksempel årlig on-site kalibrering og part 7 A.2 ved rutinecheck.

Specifikationer er gjort mere anvendelige forstået således, at man selvfølgelig vil møde en højere usikkerhed ved afpipettering af 100 uL med en 1.000 uL pipette end ved brug af en 100 uL pipette. Dette er der nu taget højde for.

ISO 8655 er et meget detaljeret sæt standarder, metoder og kontroller, som en pipettekalibreringsudbyder skal følge korrekt og præcist for at kalibrere stempepipetter. ISO 17025 akkreditering siger intet om, hvordan man udfører pipettekalibreringer, men det gør derimod ISO 8655:2022 helt konkret.

Derfor bør ISO 8655:2022 ligge til grund for pipettekalibrering, og ikke ISO 17025.

E-mail:
Ole Bach Dahl:
info@danskpipetteservice.dk

Afsnit	Part 6	Part 7	Part 7 A.2
<i>Kan f.eks. anvendes som</i>	<i>Referencemetoden</i>	<i>"Årlig" kalibrering</i>	<i>Rutine check</i>
Specifikationskrav	Producentens eller ISO-specifikationer	Normalt op imod ISO-specifikationerne eller brugerens egne specifikationer	Normalt op imod ISO-specifikationerne eller brugerens egne specifikationer

Klima

Lufttemperatur variation under test	Maks 0,5°C	Maks 0,5°C	Maks 0,5°C
Luft temperatur	20 ±3	Registreres	Registreres
Luftfugtighed	45%-80%	Registreres	Registreres
Vandtemperatur	±0,5°C af luft temperatur	Registreres	Registreres
Lufttryk	Registreres	Registreres	Registreres

Tests

Antal voluminer	≥3	≥3	≥1
Test voluminer	Nominal (maks.) volumen, 50%, 10% (eller minimum)	Nominal (maks.) volumen, 50%, 10% (eller minimum)	Efter kundens ønske
Antal målinger pr. volumen	≥10	≥10	≥4
Skift af spidses	1 skift for hver 5 målinger	1 skift for hver 5 målinger	Ikke defineret

Oversigt over centralt indhold af ISO 8655:2022.

C-vitamin: skyr, yuzu, sumak, sorbosonolacton ... !?

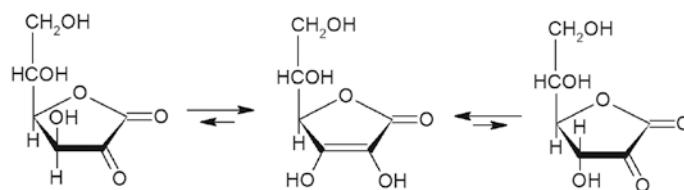
Vi ved alle, at mangel på C-vitamin giver skørbug, men hvad kommer skørbug af, og hvad er C-vitamin?

C-vitamin kaldes også ascorbinsyre. Søger man på et af disse navne på Dansk Kemisk Nomenklatur-siden [1], får man at vide, at vitamin C eller C-vitamin er L-ascorbinsyre, som igen er, hold fast: L-*threo*-hex-2-enono-1,4-lacton med de tautomere former L-*xylo*-hex-2-ulosono-1,4-lacton og L-*lyxo*-hex-2-ulosono-1,4-lacton. (!! Pause.) Man får også det systematiske navn (5*R*)-5-[(1*S*)-1,2-dihydroxyethyl]-3,4-dihydroxyfuran-2(5*H*)-on.

Uha. Men lad os starte med det sidste. Det er, hvad mange nok vil identificere som et typisk IUPAC-navn. Man behøver ikke at kende noget til konventionerne for navngivning af carbohydrater for at forstå det. Furan har fået en oxogruppe ved siden af sit ring-oxygenatom og har derfor måttet skubbe dobbeltbindingen og addere et hydrogenatom, som så ender i position 5. Så har vi forstået furan-2(5*H*)-on. Der er endvidere to hydroxygrupper i position 3 og 4 og en sidekæde 1,2-dihydroxyethyl i position 5. Absolutkonfigurationen efter *R,S*-konventionen er givet for position 1 i sidekæden og position 5 i ringen, der begge er asymmetriske carbonatomer og dermed chiralitetscentre. Man kan se, at strukturen er som vist i midten af figur 1. Vi skal spare læseren for tilsvarende navne for de to tautomere diketonformer, der også er vist, men blot konstatere, at der her er tale om et systematisk navn baseret på stamhydrider (furan og i sidekæden ethan) og substitutiv nomenklatur (substituenterne er hydroxy og dihydroxyethyl).

Der findes imidlertid en anden og meget veludbygget systematik for carbohydrater og derivater af dem, som også er udgivet under IUPAC's auspicer [2]. Lad os først dissekere navnet for den midterste forbindelse. Stamforbindelser i carbohydratnomenklatur er udvalgte oligohydroxyalkaner (alditoler) og oligohydroxyalkanoner (aldoser og ketoser) med tilhørende stamnavne, som derefter kan modificeres – nogle gange næsten til ukendelighed – med præfikser, infikser og suffikser. I vores tilfælde her er der tale om hex-2-enitol, HOCH₂[CHOH]₂CH(OH)=CH(OH)CH₂OH (med '2-en' refereres til dobbeltbindingen), som ved oxidation i 1-stilling bliver til carboxylsyren hex-2-enonsyre, som derefter ved esterdannelse med hydroxygruppen i 4-stilling bliver til hex-2-enono-1,4-lacton. Absolutkonfigurationen ved carbonatomerne nr. 4 og 5 i den oprindelige hexenkæde (som ovenfor blev specificeret ved hjælp af *R* og *S*) specificeres her på carbohydratvis ved at referere til den chirale stamforbindelse L-threitol (en butan-1,2,3,4-tetrol) via præfixet L-*threo*.

I de to tautomere former er der ingen dobbeltbinding; navnet hex-2-ulose signalerer hexose med oxogruppen i 2-stilling, og ved oxidation i 1-stilling får man så hex-2-ulosonsyre, som danner lacton osv. Præfikserne specificerer konfigurationen af de nu tre asymmetriske carbonatomer i position 3, 4 og 5 i den oprindelige carbonkæde ved reference til stamforbindelserne L-*xylo*-hexose og L-*lyxo*-hexose.



Figur 1. Ascorbinsyres tre tautomere former. Frit efter [2]. Det er *xylo*-tautomerer til venstre og *lyxo*-tautomerer til højre.

Navnet sorbose er et accepteret trivialnavn for *xylo*-hex-2-ulose, hvorfor ascorbinsyre (modulo tautomerien) også kan siges at være L-sorbosono-1,4-lacton.

Der arbejdes i øvrigt netop nu på kraft i IUPAC's Division VIII på at færdiggøre en ny udgave af carbohydratnomenklaturen. Der vil dog næppe ske ændringer af betydning for ovenstående.

Navnet ascorbinsyre kan måske undre, da det er en lacton; men det er den ene hydroxygruppe i endiolformen, der er sur [3].

Og så den med ascor-: latin *scorputus* er skørbug, og ascorbinsyre kan være med til at forhindre skørbug, så det er logisk nok. Forbindelsen fik vist dette navn i 30'erne efter at være blevet isoleret af Szent-Györgyi i 1928 [3]. Erkendelsen af, at frisk frugt og grøntsager kan forhindre skørbug, går formentlig langt længere tilbage end til den engelske 1700-talslæge, der normalt får æren. Med hensyn til oprindelsen af ordet *scorputus* kan man finde flere forskellige forklaringer; lad os her nøjes med den, Alexander Senning valgte at give i [4]: *scorputus* er *nyere* latin afledt af oldnordisk *skyr* (koaguleret mælk, som vi kender det i dag) og *bjugr*, væskeansamling. Man troede, at skørbug skyldtes de søfarendes indtag af gammelt skyr.

Vi har tidligere omtalt Carl Th. Pedersens bog om krydderier [5]. Bogen er rundhåndet med definitionen af krydderier, og der omtales en række kilder til C-vitamin (citrusfrugter, kvan, peberrod mfl.), det navn, Carl Th. oftest brugte. Navnet ascorbinsyre kommer ind ved omtalen af to mere eksotiske kilder, der til gengæld kun indeholder lidt af forbindelsen, nemlig *yuzu* og *sumak*. (Er de mon på vej ind i de danske køkkener?)

TD, Nomenklaturudvalget

Referencer

1. <https://www.kemisknomenklatur.dk>.
2. IUPAC: *Carbohydrate Nomenclature, 1996 Recommendations* (<https://iupac.qmul.ac.uk/2carb/>; se afsnit 2-Carb-21).
3. *Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology* [Revised Ed., R. Cammack et al. (Eds.), Oxford University Press 2006].
4. A. Senning: *The Etymology of Chemical Names – Tradition and Convenience vs. Rationality in Chemical Nomenclature* [De Gruyter 2019]. P. 70.
5. C. Th. Pedersen: *Krydderier fra A til Z* [Turbine 2021]. Anmeldt i *Dansk Kemi* **103** #1 (2022) 21.

Et nyt syn på landbrugets CO₂-bidrag

Dansk Landbrug bebrejdes at udlede en stor mængde drivhusgasser. Men her medregnes ikke den kultvejte, som optages i etårige afgrøder. Under foredraget vil foredragsholderen fokusere på nogle konkrete løsningsforslag i forhold til artiklens påstand.

8. juni 2023, København V

Læs mere:
ida.dk/arrangementer/349254

Når kemien klikker

I 2022 modtog den danske forsker Morten Meldal Nobelprisen i kemi for sit arbejde med klikkemi. Mød Mogens Brøndsted Nielsen fra KU, som til daglig bruger klikkemien i sin forskning i syntese af molekulære fotokontakter.

4. september 2023, København V

Læs mere:
Fysisk tilmelding: ida.dk/arrangementer/348876
Online tilmelding: ida.dk/arrangementer/349363

Interessegruppe for Gasanalyse afholder i samarbejde med IDA Kemi temamøde om Anvendelse af remote sensing til måling af gasser og partikler

Tirsdag den 20. juni 2023 kl. 13:00 -16:30

Auditoriet, NFA (Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø), Lersø Parkallé 105, DK-2100 København Ø

IGAS afholder møde om anvendelse af remote sensing-teknikker til at undersøge den atmosfæriske sammensætning af gasser og partikler, ikke kun på jorden, men også på andre planeter. Vi vil få et overblik over forskellige teknikker samt deres anvendelsesområder og begrænsninger. Der bliver præsenteret

konkrete eksempler på anvendelse af remote sensing, herunder måling af menneskabte forureninger, men også meteorologi på Nordpolen samt karakterisering af exoplaneters atmosfæriske sammensætning. Vel mødt til en spændende dag med mulighed for en god debat!

13:00	Velkomst og introduktion	<i>Jakob Klenø Nøjgaard, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø (NFA)</i>
13:10	Overblik over remote sensing-metoder	<i>Christian Pedersen, Danmarks Tekniske Universitet (DTU)</i>
13:30	Spørgsmål fra deltagerne	
13:35	Eksempel på brug af remote sensing i arktisk meteorologi	<i>Sven-Erik Gryning, DTU</i>
13:55	Spørgsmål fra deltagerne	
14:00	Remote sensing of gaseous emissions	<i>Fabrizio Innocenti, National Physical Laboratory (NPL)</i>
14:20	Questions from the participants	
14:25	Kaffe/te	
14:55	Study of the composition of the lower levels of the atmosphere using optical remote sensing methods	<i>Johan Mellqvist, Chalmers University of Technology</i>
15:15	Questions from the participants	
15:20	Detecting and characterizing the atmospheres of distant worlds	<i>Hannah Diamond-Lowe, DTU Orbit</i>
15:50-16:30	Spørgsmål, opsamling og afslutning	<i>Jakob Klenø Nøjgaard, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø (NFA)</i>

Alle er velkomne. Der er ingen mødeafgift.

Tilmelding foretages senest den 13. juni 2023 til:

Jacob Mønster, Force Technology, e-mail: JMN@forcetechnology.com eller IDAs mødetilmelding: <https://ida.dk/arrangementer-og-kurser> - søg på arr. nr.: <https://ida.dk/arrangementer/349740>

Afsender: TechMedia A/S, Naverland 35, DK-2600 Glostrup

Holm & Halby

TIL LABORATORIER I UDVIKLING



PRODUKTER

- LAF kabinetter
- Cytostatika kabinetter
- Sterilkabinetter
- Medicinblandeskabe
- Partikeltællere

RENRUMSARTIKLER

- Desinfektionsmidler
- Handsker
- Aftørningsklude
- Swabs og lab tips
- Klæbemåtter
- Masker
- Håndcreme

INDESLUTNINGER OG BARRIERESYSTEMER

- AIR showers
- RABS
- Isolatorer
- Sluser
- Gennemrækningsmoduler

YDELSER

- Rådgivning
- Projektledelse
- Service
- Installation
- Test
- Kvalificering
- Seminarer og undervisning

Den komplette leverandør
inden for renrum

Tel.: 4326 9400
www.holm-halby.dk
info@holm-halby.dk



Hvis du vil vide mere:
Kontakt team Cleanzone
www.holm-halby.dk/cleanzone/