

Klikchemie: liefde op het eerste gezicht!

Medicijnen, cosmetica en veel andere producten worden gemaakt met verschillende reacties. Prof. Barry Sharpless vroeg zich eind jaren negentig af of er niet één type reactie mogelijk was, zoals in de natuur bij de synthese van eiwitten. Hij ontdekte de 'klikchemie' en kreeg hiervoor in 2022 mede de Nobelprijs scheikunde.

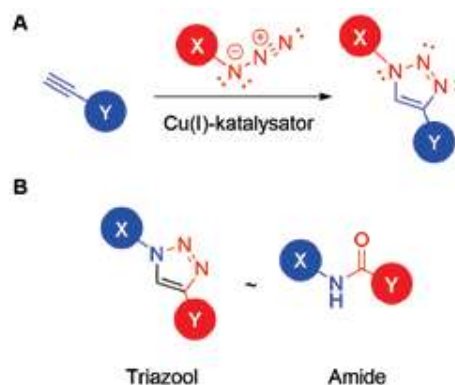
Eiwitten bestaan uit een set van slechts twintig fundamentele aminozuren die door één type binding, de amidebinding, met elkaar verbonden zijn. Dit leidt tot oneindig veel eiwitten die zeer verschillende functies hebben. Zou het mogelijk zijn een nieuwe eenvoudige reactie te ontwikkelen, die op eenzelfde modulaire manier gebruikt kan worden? En zou het daarmee mogelijk zijn om vervolgens met een beperkte set bouwstenen moleculen met uiteenlopende eigenschappen te synthetiseren?

Sharpless heeft jarenlang gezocht naar een reactie die altijd werkt, hoge opbrengsten geeft, het liefst in water (milieuvriendelijk) kan worden uitgevoerd en ook geen zuivering nodig heeft. 'Klikchemie' was de term die hij lanceerde, nog voordat hij zo'n klikreactie daadwerkelijk had ontdekt. Uiteindelijk leidde zijn zoektocht naar reacties tussen alkynen en aziden (moleculen die een N_3 -groep bevatten). Organische aziden hebben de structuur $R-N=N=N$.

De klik tussen alkynen en aziden

Vijftig jaar geleden is al ontdekt dat verwarmen van een mengsel van een alkyne en een azide bij 100 °C leidt tot een zogenaamde cyclo-additiereactie, waarbij een stabiele triazool-ring wordt gevormd. Door de hoge temperatuur worden echter twee isomeren gevormd. Sharpless heeft ontdekt dat door toevoeging van Cu^+ -ionen als $Cu(I)$ -katalysator deze reactie bij kamertemperatuur selectief verloopt (figuur 1, A) en dat slechts één

product ontstaat, het weergegeven 1,4-isomeer. Daarbij werkt de reactie goed voor zeer uiteenlopende substituenten X en Y en geeft deze reactie hoge opbrengsten in vrijwel alle mogelijke oplosmiddelen, inclusief water.



Figuur 1. A: Klikreactie tussen een alkyne (blauw) en een azide (rood); B: Triazool als 'isosteer' van een amide.

Zeer toevallig werd dezelfde reactie vrijwel tegelijkertijd in de groep van prof. Morten Meldal ontdekt, die onafhankelijk vergelijkbare condities had toegepast in zijn eigen onderzoek. Terwijl dit voor Meldal een toevallige ontdekking was, waar hij naderhand ook niet veel meer mee heeft gedaan, was dit voor Sharpless de reactie waar hij jaren naar had gezocht, waarvoor hij al allerlei toepassingen klaar had liggen en waarmee hij vervolgens een heel nieuw gebied binnen de scheikunde opende. Dit leidde in 2022 tot zijn tweede Nobelprijs voor de Scheikunde, overigens samen met Meldal.

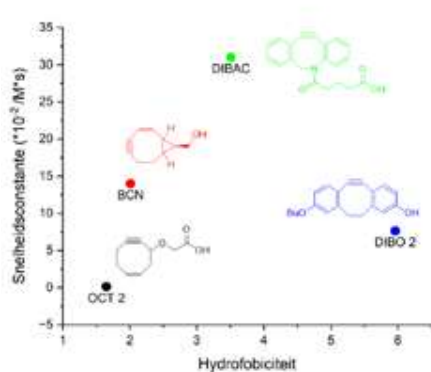
Waarom zo populair?

Waarom is deze specifieke reactie nu zo populair geworden onder scheikundigen? Allereerst is de reactie zeer betrouwbaar, geeft hij hoge opbrengsten en werkt hij onder vrijwel alle mogelijke omstandigheden. Het is een soort 'liefde op het eerste gezicht'. Daarnaast is de gevormde triazool-ring een zogenaamde 'isosteer' van een amidebinding, beide groepen hebben dezelfde ruimtelijke bouw en daarnaast ook nog eens sterk vergelijkbare eigenschappen (figuur 1, B). De triazool-ring en amide zijn beide vlak, zijn beide niet basisch en hebben ook een vergelijkbaar dipoolmoment. De amidebinding wordt traditioneel veel gebruikt om moleculen met elkaar te koppelen (conjugeren), maar dit vereist een omslachtige reactie tussen een amine en een carbonzuur, dat eerst geactiveerd moet worden. De azide-alkyn-klikreactie is veel eenvoudiger uit te voeren, werkt minstens zo goed en leidt tot een isostere functionele groep. Dit maakt dat veel scheikundigen niet langer amidebindingen maken om moleculen te koppelen, maar gebruik maken van deze klikreactie.

Metaalvrije klikreacties

Hoewel deze reactie nog steeds veel in gebruik is, heeft hij als groot nadeel dat er Cu^+ -ionen bij nodig zijn. Vooral voor toepassingen in biologische systemen is de aanwezigheid van deze metaalionen ongewenst. Dat heeft geleid tot het ontwikkelen van metaalvrije klikreacties, waarbij prof.

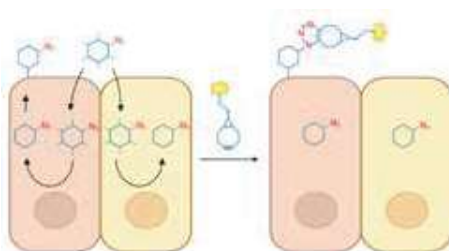
Carolyn Bertozzi een belangrijke rol heeft gespeeld. Deze metaalvrije klikreacties worden ook wel bio-orthogonaal genoemd doordat ze kunnen plaatsvinden zonder de biomoleculaire processen in een cel te verstoren. Dit maakte dat Bertozzi in 2022 als derde persoon de Nobelprijs voor de Scheikunde voor dit gebied is toegekend. In deze metaalvrije klikreacties is de activatie van de alkyngroep door Cu^+ -ionen vervangen door de alkyngroep in een ring in te bouwen. De koolstofatomen in een alkyne zijn sp -gehybridiseerd, wat ertoe leidt dat de bindingen lineair zijn (in elkaars verlengde liggen). Door een alkyne in te bouwen in een 8-ring (een cyclo-alkyne, het kleinste cyclische alkyne dat nog stabiel is) is het alkyne niet langer lineair. Hierdoor is het meer gespannen en veel reactiever dan een lineair alkyne. Dat maakt dat zodra een cyclo-alkyne een azide tegenkomt, de twee spontaan met elkaar reageren onder vorming van een stabiele triazool-ring. Wederom dus 'liefde op het eerste gezicht'. Een nadeel is dat beide isomeren worden gevormd. Dit is echter minder belangrijk als de reactie alleen maar wordt gebruikt om moleculen te koppelen (conjugeren).



Figuur 2. Verschillende cyclo-alkynen met de snelheidsconstante uitgezet tegen het hydrofobe karakter

Door de biomedische toepassingen die met deze metaalvrije klikreacties binnen handbereik kwamen, ontstond ook een mondiale competitie tussen verschillende onderzoeksgroepen om cyclo-alkynen met de best mogelijke eigenschappen te ontwikkelen, dat wil zeggen cyclo-alkynen met een hoge reactiesnelheid die tegelijkertijd ook oplosbaar in water (hydrofiel) zijn. In figuur

2 zijn een paar voorbeelden van cyclo-alkynen weergegeven, waarbij met name het aan de Radboud Universiteit ontwikkelde BCN gunstige eigenschappen heeft – heel reactief, niet te hydrofoob én symmetrisch, wat maakt dat klikreactie met een azide geen regio-isomeren geeft.



Figuur 3. Het metabool labelen en zichtbaar maken van cellulaire componenten

Toepassen in biologische systemen

Hoe kunnen deze reacties nu worden toegepast in biologische systemen, aangezien zowel alkyne als aziden niet in cellen voorkomen? Dat kan bijvoorbeeld door biomoleculen in een cel metabool te labelen. Wanneer cellen worden behandeld (geïncubeerd) met niet-natuurlijke moleculen die sterk lijken op natuurlijke moleculen die ze normaliter opnemen, bijvoorbeeld een H-atoom vervangen door een azide-groep, is de kans groot dat ze een dergelijk 'tracer molecuul' opnemen en metaboliseren, waardoor de azide-groep elders in de cel in grotere biomoleculen wordt ingebouwd (figuur 3). Door de cellen naderhand te behandelen met een cyclo-alkyne met daaraan een fluorescent label, waarbij beide componenten aan elkaar vastklikken, kan met fluorescentiemicroscopie zichtbaar gemaakt worden waar het metabole label in de cel is gelokaliseerd. Zo kan duidelijk worden waar het tracer-molecuul in de cel terecht komt en in wat voor type biomolecuul, wat informatie geeft over het metabole proces. Dit is slechts een van de vele manieren waarbij klikchemie kan bijdragen aan het leren begrijpen van metabole processen in de cel. In de afgelopen jaren zijn diverse toepassingen van klikreacties ontdekt, vooral in de biomedische wereld. Dit veld is nog steeds volop in beweging en zal ook in de nabije toekomst in verschillende vakgebieden tot nieuwe toepassingen leiden die we nu wellicht nog niet kunnen voorzien. ●

OVER DE AUTEURS:



Floris Rutjes promoveerde in 1993 aan de Universiteit van Amsterdam. Na postdoc-onderzoek aan The Scripps Research Institute (La Jolla, USA) en een kort verblijf aan de Universiteit van Amsterdam werd hij in 1999 hoogleraar organische synthese aan de Radboud Universiteit in Nijmegen. Momenteel is hij directeur van het Instituut voor Moleculen en Materialen van de Radboud Universiteit en vicevoorzitter van de European Chemical Society (EuChemS). LinkedIn: <https://nl.linkedin.com/in/floris-rutjes-117b325>



Gijs van den Dries behaalde zijn masterdiploma Science in 2023 aan de Radboud Universiteit Nijmegen. Tijdens zijn opleiding specialiseerde hij zich in (bio)organische chemie. Momenteel is hij werkzaam in de synthetisch organische chemie groep van Floris Rutjes aan de Radboud Universiteit. LinkedIn: www.linkedin.com/in/gijs-van-den-dries

BRONNEN

- Linzel, D. (2022, 5 oktober). *Nobelprijs scheikunde voor klikchemie*. Geraadpleegd op 29 januari 2024 van <https://www.sciencelink.net/nieuws-and-verdieping/nobelprijs-scheikunde-voor-klikchemie/20817.article>
- Linzel, D. & Thole, E. (2022, 5 oktober). *Bio-orthogonale klikchemie krijgt Nobelprijs Scheikunde 2022*. Geraadpleegd op 29 januari 2024 van <https://www.sciencelink.net/nieuws-and-verdieping/bio-orthogonale-klikchemie-krijgt-nobelprijs-scheikunde-2022/20818.article>.
- Van 't Hoog, A. (2021, 25 oktober). *Moleculair meccano in drie dimensies*. Geraadpleegd op 29 januari 2024 van <https://www.sciencelink.net/nieuws-and-verdieping/moleculair-meccano-in-drie-dimensies/20328.article>
- <https://www.sciencelink.net/searchresults?qkeyword=klikchemie>. Geraadpleegd op 29 januari 2024.