

gov namen pa je bil ugotoviti zaporedje nukleotidov oziroma baznih parov haploidnega jedrnega genoma (sekvenciranje DNA) in z označitvijo izbranih mest izdelati referenčni »zemljevid« genoma za prihodnje študije. Zaporedje človeškega genoma je bilo objavljeno leta 2001 v obliki dveh osnutkov *Projekta človeški genom* in konkurenčne družbe *Celera Genomics*, dokončno, po razjasnitvi najbolj zapletenih območij, pa šele lani. Referenčni genom, ki je sedaj na voljo, je temeljni vir za razumevanje genetike človeške populacije in raziskovanje naše evolucijske preteklosti. Vendar pa odgovor na vprašanje, kako smo povezani z izumrlimi hominini, kot so neandertalci, zahteva mnogo več od sklepanja iz sodobne človeške DNA. Zahteva izločitev (ekstrakcijo) in sekvenciranje zelo stare DNA iz arheoloških ostankov iz-

umrle vrste, kar je bila orjaška naloga, ki se je zdela nedosegljiva.

Molekularna filogenetika, ki se je usmerila v preučevanje razvoja in medsebojne povezanosti človeških vrst, je naletela na dve težavi. Prva težava je bila izredno majhna navzočnost dovolj dobro ohranjenih vzorcev DNA v ostankih kosti oziroma kot sledi v drugem arheološkem materialu, drugo težavo pa je predstavljalo onečiščenje starodavne DNA s tujo DNA, izvirajočo iz okužb z mikroorganizmi ali iz stika z drugimi organizmi, na primer plenilci, mrhovinarji, drugimi osebkami iste vrste, v novejšem času pa tudi iz stika s sodobnimi ljudmi, ki ravnaajo z vzorci.

*Drugi del članka bo objavljen v sledeči številki.*

Nobelove nagrade za leto 2022 • *Ko kemija klikne*

## Ko kemija klikne Nobelova nagrada za kemijo za odkritje in razvoj »klik« kemije

*Martin Gazvoda, Janez Košmrlj*

Nobelovo nagrado za kemijo za leto 2022 so prejeli Carolyn Ruth Bertozzi, Morten Meldal in Karl Barry Sharpless (slika 1) za razvoj »klik« kemije in bioortogonalne kemije. Ob tem je odbor za podeljevanje nagrad podal obrazložitev, da je razvoj »klik« in bioortogonalne kemije kemijo popeljal v dobo funkcionalizma (<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2022/press-release/>).

### **Kemijske reakcije so orodja sinteznih kemikov**

Brez kemije si danes ne moremo več predstavljati vsakodnevnega življenja. Njen na-

predek v zadnjih sto letih je neposredno vplival na razvoj civilizacije na vseh področjih, vključno s pridelavo in predelavo hrane, pripravo čiste vode, razvojem zdravil, tekstilno industrijo, transportom in telekomunikacijo. Pri tem je vsako od področij kemije ponudilo nekoliko drugačne produkte in izume, odvisno od tega, s kakšno vrsto snovi in procesi se ukvarja.

Letošnja Nobelova nagrada za kemijo je bila podeljena za odkritje s področja organske kemije. Če bi bili natančnejši, bi jo umestili v sintezno organsko kemijo, če pa bi želeli poenostaviti, ne bi pretiravali, če bi rekli, da



*Slika 1: Nobelovi nagrajenci za kemijo za leto 2022 (z leve): Carolyn Ruth Bertozzi, Morten Meldal in Karl Barry Sharpless. Nobelovo nagrado so si razdelili enakovredno, vsak jo je prejel tretjino. Foto: Grace Science Foundation; University of Copenhagen; Scripps Research.*

je bila podeljena za dve kemijski reakciji. To se zdi precej nenavadno, saj se Nobelove nagrade običajno podelijo za razvoj novih konceptov (seveda tudi letošnja, vendar je njeno bistvo kljub vsemu mogoče omejiti na dve kemijski reakciji).

Preden se poglobimo v odkritja letošnjih Nobelovih nagrajencev, se spomnimo, kaj je za organskega kemika kemijska reakcija. Za boljše predstavo o področju in uporabnosti letošnje Nobelove nagrade za kemijo pa je smiselno narediti kratek zgodovinski pregled sintezne organske kemije in omeniti nekaj najpomembnejših odkritij na tem področju. Ena od glavnih nalog organskega kemika je razvoj novih kemijskih reakcij. To so nadzorovani kemijski procesi, pri katerih na primer dva reaktanta, **A** in **B** (slika 2a), spojimo v produkt **C** z novimi lastnostmi. Spajanje omogočajo reaktivni deli reaktantov, tako imenovane funkcionalne skupine. Reakcija poteka v nadzorovanih okoliščinah, kot so temperatura (*T*), tlak (*p*) in topilo ter potrebni čas (*t*) za reakcijo. Če je reakcijski čas predolg, ga z dovajanjem energije, na primer s povišanjem temperature, lahko skrajšamo, kar pa poveča možnost nastanka neželenih stranskih produktov (**D**, **E**, ...). Reakcijo je včasih mogoče pospešiti na bolj gospodarni in ekološko vzdržni način z dodatkom primerne pomožne snovi, ki jo imenujemo katalizator (**kat.**). Opis ustreza

večini kemijskih reakcij v sintezni organski kemiji, ki jih uporabljamo za pripravo tako imenovanih malih molekul, kot so na primer spojine **1-3** na sliki 2. Nekatere reakcije pa sčasoma postanejo uporabne tudi na drugih področjih, na primer pri materialih ter v biologiji in medicini.

### **Kratka zgodovina organske sintezne kemije ali kako smo gradili molekule**

Organska sintezna kemija ima svoje začetke pred približno stopetdesetimi leti in se pospešeno razvija zadnjih šestdeset let. Z razvojem novih sinteznih metod - to je, kemijskih reakcij - se povečujejo naše zmognosti priprave različnih snovi, ki jih uporabljamo v vsakodnevnem življenju. Napredek sintezne organske kemije je mogoče ponazoriti s strukturno zapletenostjo treh molekul: acetilsalicilne kisline (aspirina) **1**, penicilina **2** in paclitaxela (taxol) **3**, ki so pomembno zaznamovale zgodovino kemije in tudi človeštva. Vsaka je bila pripravljena v svojem obdobju in je v tistem času pomenila nov korak v razvoju kemije.

Leta 1897 je Felixu Hoffmannu uspela sinteza acetilsalicilne kisline, ki jo poznamo po tržnem imenu aspirin (slika 2b, **1**). Čeprav je z današnjega vidika molekula strukturno zelo preprosta, je to je za tisti čas predstavljala pomemben dosežek. Približno petdeset let kasneje, v letih od 1941 do 1945, torej med

drugo svetovno vojno, je potekal intenzivni projekt poskusa sinteze antibiotika penicilina V (slika 2b, 2). Cilj projekta je bil nadomestiti neučinkoviti postopek izločitve (ekstrakcije) te spojine iz naravnega materiala s kemijsko industrijsko proizvodnjo - v tistem času so ljudje še vedno množično umirali zaradi bakterijskih okužb, ki jih danes razmeroma preprosto zdravimo z antibiotiki. Izjemnemu trudu in sredstvom navkljub - vlada Združenih držav Amerike je izdatno podprla projekt, pri katerem je štiri leta delalo skupaj približno tisoč raziskovalcev (projekt je imel podobne razsežnosti kot bolj znani projekt razvoja atomske bombe Manhattan) - penicilin V do konca druge svetovne vojne ni bil sintetiziran. John C. Sheehan, ki je sodeloval pri projektu in je penicilin V kasneje leta 1957 kot prvi uspešno sintetiziral, je slikovito opisal, da so v letih od 1941 do 1945 imeli tako težko nalogo, kot bi jo imel urar, če bi moral z dletom popraviti mehanizem ure. Z drugimi besedami, takrat ni bilo na voljo orodij, s katerimi bi lahko pripravili penicilin V. In ta orodja so kemijske reakcije. Področje je v zadnjih letih izjemno napredovalo in okoli leta 2000 je več raziskovalnih skupin neodvisno poročalo o sintezi naravnega produkta paclitaxela **3**, protirakave učinkovine, bolj znane po imenu taxol. Taxol je strukturno zelo zapleten, njegova sinteza v laboratoriju pa pomeni pomemben mejnik v sintezni kemiji.

### **Preprosta in enostavna rešitev je najboljša, pot do nje pa je praviloma težavna**

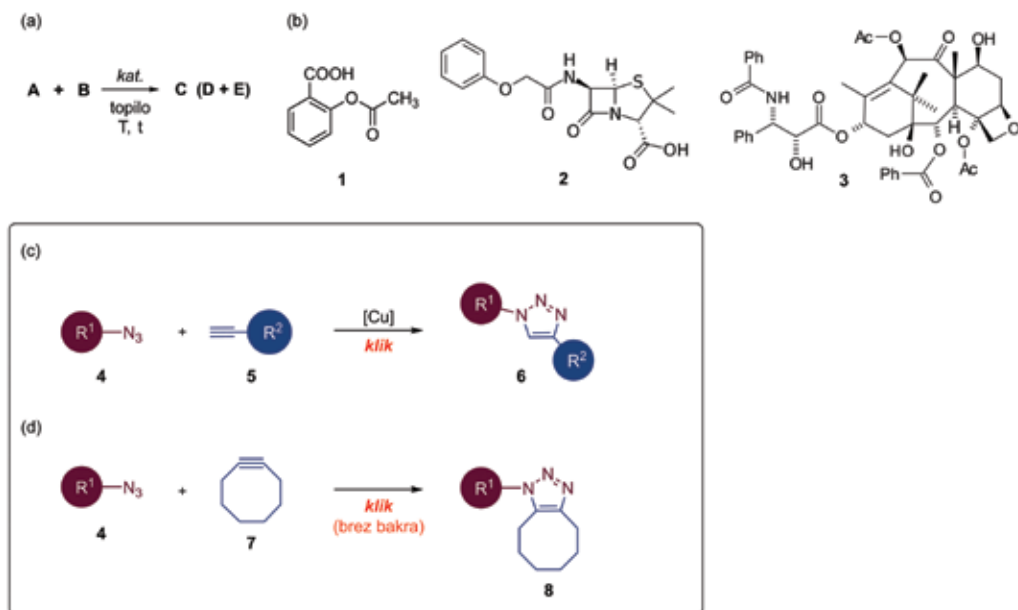
Kot velja na vseh področjih tehnologije in znanosti, velja tudi za kemijo: bolj izpopolnjena orodja imamo, bolj zapletene molekule lahko gradimo. Ampak letošnja Nobelova nagrada za kemijo nagrajuje prav nasprotno, nagrajuje preprostost. Leta 2001 je Barry Sharpless nekaj mesecev, preden je dobil svojo prvo Nobelovo nagrado za kemijo, in sicer za razvoj asimetričnih katalitskih oksidacij (sliši se zapleteno in tudi je), s sodelavci v osemnajststranskem eseju razmišljal, da

je razvoj sintezne kemije preveč usmerjen k posnemanju narave in tekmovanju z njo in da v tekmi z naravo pri izgradnji strukturno izjemno zapletenih molekul ne moremo zmagati, saj ima narava z milijardami leti evolucije neulovljivo prednost (Kolb, Finn, Sharpless, 2001). Sharpless je predlagal, da bi se kemiki morali bolj osredotočiti v razvoj reakcij, ki bi bile preproste za izvedbo, takšnih, ki bi vedno delovale in zanesljivo ter v čisti obliki vodile zgolj do zelenih produktov. Do takšnih reakcij torej, ki bi jih lahko izvajali tudi nekemiki, saj ne bi potrebovale nadzorovanih okoliščin, ki jih lahko dosežemo zgolj v laboratoriju, in bi delovale tudi v prisotnosti vode in kisika (ki pogosto moteče vplivata na potek). Tako je nastajal koncept »klik kemije«.

Z drugimi besedami, Sharpless je razmišljal o reakciji, ki je zelo hitra in izbirna, za kar je v reaktantih treba imeti primerno reaktivni funkcionalni skupini, ki reagirata izključno med seboj in ne glede na okoliščine, v katerih poteka reakcija (topilo, temperatura). Ni težko predvideti vrednosti takšne reakcije. Neimenovani organski kemik je koncept opredelil kot »zdravo pamet«, sam opis »klik kemije« pa ne moremo imeti za »idejo« (Krämer, 2022). Kar verjetno niti ni tako daleč od resnice, je pa očitno sam razvoj takšne reakcije izjemno težaven in vreden najvišjega priznanja, kar potrjuje tudi letošnja Nobelova nagrada. Z besedami Johana Åqvista, predsednika Nobelovega odbora za kemijo, »letošnja nagrada za kemijo nagrajuje koncept, pri katerem ne zapletamo, ampak stremimo k temu, kar je enostavno in preprosto. Očitno je, da lahko funkcionalne molekule zgradimo tudi po enostavni poti.«

### **Krovni dragulj »klik kemije«**

Vsem opisanim zahtevam ustreza z bakrom katalizirana cikloadicija med azidom in alkinom (angleško *Copper-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition* ali krajše tudi *CuAAC*). O reakciji sta neodvisno poročali skupini Barryja Sharplessa in Mortena Meldala le-



Slika 2: (a) Poenostavljeni prikaz kemijske reakcije med molekulama **A** in **B** v prisotnosti katalizatorja (kat.) in pri opredeljenih okoliščinah reakcije: topilo, temperatura (*T*) in čas (*t*), pri čemer nastanejo zeleni produkt **C** in neželena stranska produkta **D** in **E**. (b) Strukture molekul aspirina **1**, penicilina **V 2** in taxola **3**. (c) Z Nobelovo nagrado nagrajena z bakrom katalizirana reakcija med azidom in alkinom, ki sta jo neodvisno odkrila Morten Meldal in Karl Barry Sharpless. (d) Z Nobelovo nagrado nagrajena reakcija med azidom in ciklooktinom, ki jo lahko med drugim izvajamo tudi v živih organizmih in je vodila do tako imenovane ortogonalne kemije, za razvoj katere je Nobelovo nagrado prejela Carolyn Ruth Bertozzi.

ta 2002 in še danes velja za reprezentativni primer »klik kemije« (Rostovtsev, Green, Fokin, Sharpless, 2002; Tornøe, Christensen, Meldal, 2002). Gre za reakcijo med organskim azidom ( $R^1-N_3$ , **4**, slika 2c), molekulo, ki vsebuje azidno funkcionalno skupino  $-N_3$  ( $-N=N^+=N^-$ ), v kateri so linearno zaporedno povezani trije dušikovi atomi, in terminalnim alkinom  $R^2-C\equiv CH$  **5**, molekulo, ki vsebuje končno trojno vez med dvema ogljikoma. Pri tem se tvori 5-členski aromatski obroč triazole **6** z dvema poljubnima substituentoma (nadomestkoma)  $R^1$  in  $R^2$  (slika 2c). Baker ima pri reakciji vlogo katalizatorja in je ključen za njen potek. O tej isti pretvorbi med reaktantoma **4** in **5** je že leta 1961 prvi poročal Rolf Huisgen, le da pri tem ni uporabil bakra. Triazolni produkt **6** je dobil po dolgotrajnem osemnajsturnem segrevanju reakcijske zmesi pri

100 stopinjah Celzija, zeleni produkt **6** pa je nastal s približno petdesetodstotno čistostjo. Če pa to isto reakcijo izvedemo v prisotnosti bakra, nastane produkt **6** pri sobni temperaturi (22 stopinj Celzija) v zgolj nekaj sekundah v popolnoma čisti obliki. In prav baker je bil tisti, ki je po naključju, kot se to velikokrat zgodi v znanosti, omogočil, da sta Meldal na Danskem in Sharpless v Združenih državah Amerike odkrila to skoraj magično reakcijo. V obeh primerih je bil cilj njunih raziskav razvoj neke popolnoma druge reakcije – vendar je usoda želela, da so bile takrat na dveh straneh Atlantika v reakcijskih bučkah sočasno molekule, ki so vsebovale azidno funkcionalno skupino, trojno vez in baker – za ostalo so poskrbeli kemija oziroma pripravljene umi, ki niso spregledali očitnega. Do odkritja je namreč pripeljalo dejstvo, da se je v obeh primerih

v reakcijskih bučkah tvoril produkt (triazol), ki ga niso pričakovali, in to v popolnoma čisti obliki. Danes vemo, da je reakcija tako hitra, učinkovita in izbirna, da jo je zelo težko izvesti narobe in da jo težko prehititi kak drugi konkurenčni kemijski proces - z besedami Sharplessa, reakcija deluje v »sto odstotkih« primerov.

### Bioortogonalno ali ko kemijska reakcija nemoteno poteka v bioloških sistemih

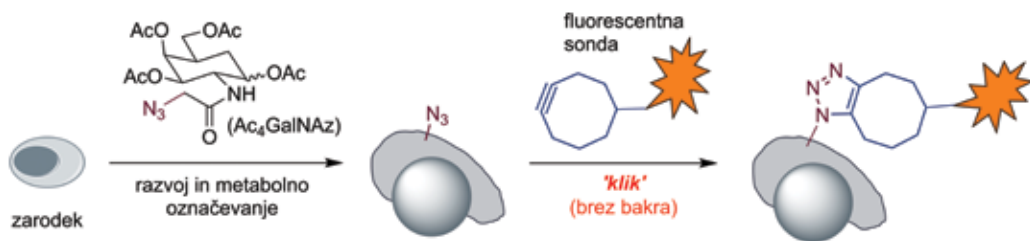
Opisano odkritje (reakcija), za katero sta Morten Meldal in Karl Barry Sharpless prejela Nobelovo nagrado, tako predstavlja dve tretjini letošnje Nobelove nagrade. Pot Carolyn Ruth Bertozzi do odkritja, ki ji je prineslo Nobelovo nagrado, pa je nekoliko drugačna. Konec devetdesetih let prejšnjega stoletja je kot mlada profesorica na Univerzi Berkeley s svojo ekipo raziskovala sladkorje na površini celic, natančneje glikane in glikoproteine, za katere se je predvidevalo (in kasneje pokazalo), da imajo pomembno vlogo pri imunskem odzivu celice. Vendar je bilo to zelo težko dokazati. Predvsem zato, ker teh sladkorjev ni bilo mogoče raziskovati v njihovem naravnem okolju, torej v celici, ampak je bilo celico treba najprej uničiti in šele nato ločeno raziskovati te strukturno zapletene molekule, ki pa so med postopkom izgubile svojo naravno strukturo in funkcijo. Bertozzi si je zadala cilj, »razviti zelo učinkovite kemijske reakcije, ki bi lahko potekale hitro in izbirno v fizioloških razmerah, ki ne bi vplivale na reakcijo, pri tem pa tudi reakcija ne bi vpliva na biološke procese v okolici«. Opisani koncept je danes definicija za tako imenovano bioortogonalno kemijo, za razvoj katere je Carolyn R. Bertozzi prejela Nobelovo nagrado.

Težko je najti ustrezno primerjavo za ponazoritev, koliko bolj zapleteno in potencialno moteče na želeni potek reakcije je okolje znotraj celice v primerjavi z raztopino v reakcijski bučki. Če bi kemijsko reakcijo med molekulama **A** in **B** opisali s stiskom rok dveh oseb, bi bila verjetno na mestu

primerjava, da je vpliv okolice na reakcijo med **A** in **B** v reakcijski bučki podoben mimoidočim sprehajalcem v parku, medtem ko **A** in **B** sedita na klopci drug poleg drugega in si podajata roki. Enak poskus reakcije med **A** in **B** v celici pa bi lahko primerjali s poskusom srečanja in stisku rok dveh ljudi na polnem trgu Tiananmen, pri čemer osebi vstopita na trg z različnih strani. Reakcija, ki jo je iskala Bertozzi, bi morala poleg hitrosti in izbirnosti ohraniti nemoteno delovanje bioloških procesov znotraj celice, tako da uporaba strupenih kemikalij ni prišla v poštev. Reakcija, ki sta jo razvila Meldal in Sharpless, bi bila popolna za ta namen, vendar baker zaradi svoje strupenosti ni primeren za izvajanje reakcij v živih organizmih.

### Del rešitve se je skrival v precej stari literaturi

Razviti takšno reakcijo je bil tako zelo velik izziv. Bertozzi je rešitev našla v starih zapisih o fizikalnih lastnostih organskih molekul in med poslušanjem predavanja na konferenci s področja fizikalne organske kemije. Predpostavila je, da bo imel majhni ciklični alkin dovolj notranje energije, da bo z azidom reagiral samodejno, brez dodatka katalizatorja. In ideja je delovala - ugotovili so, da je takšen ciklični alkin ciklooktin **7**, sicer najmanjši še obstojni cikel s trojno vezjo, ki je pri reakciji z azidom **4** vodil do triazola **8** (slika 2d) - najprej v reakcijski bučki, po nekaj izboljšavah pa tudi v celicah. Za dokaz koncepta je Bertozzi azidno sestavino vgradila v celice zarodkov rib zebrič, tako da je celice hranila z nenaravnimi sladkorji s pritrjenimi azidnimi skupinami ( $\text{Ac}_4\text{GalNAz}$ ). Azidne skupine so celice s svojo presnovo vključevale v glikane. Zarodke je nato v določenem razvojnem stadiju pustila reagirati s ciklooktinom s pritrjeno fluorescentno sondo, kar je omogočilo odkrivanje glikanov z metodami fluorescenčnega slikanja *in vivo* (v živem organizmu) med samim razvojem zarodka (slika 3) (Laughlin, Baskin, Amacher, Bertozzi, 2008).



Slika 3: Shematski prikaz fluorescenčnega označevanja glikanov v zarodku ribe zebrike v razvoju. Tako so po šestdesetih urah po oploditvi opazili povečanje biosinteze glikanov v območju čeljusti, prsnih plavuti in vohalnih organov.

### Kemijski reakciji, ki sta posegli na različna področja znanosti

V začetnih fazah razvoja so reakciji uporabljali predvsem v organski kemiji in biokemiji. Morten Meldal se spominja konference, na kateri so prvič predstavili odkritje, ki pa ni poželo pretiranega zanimanja. Polagoma je kemijska skupnost začela prepoznati uporabnost reakcij za različne namene. Reakciji sta postali zelo priljubljeni, tako v akademskih laboratorijih kot v industriji, predvsem zaradi svoje učinkovitosti in preproste izvedbe. Danes sta tako opisani »klik« reakciji razširjeni na različnih področjih znanosti in industrije. Če proizvajalec v začetnih fazah razvoja (proizvodnje) doda azidno sestavino v plastiko ali vlakno, je z uporabo opisane »klik« kemije v kasnejših fazah mogoče preprosto preoblikovati takšen material: povečamo mu lahko na primer elastičnost, topnost v vodi, naredimo njegovo površino temperaturno bolj odporno in tako dalje. Prav tako je v takšne materiale kot tudi v ustrezno preoblikovane biološke molekule na ta način mogoče preprosto vstaviti strukturne fragmente, ki lahko prevajajo elektriko, zajemajo Sončevo svetlobo, imajo protibakterijsko ali protirakavo delovanje, varujejo pred ultravijoličnim sevanjem ali imajo kakšne druge lastnosti, ki jih želimo vpeljati v preiskovano snov.

Kam vse bo »klik kemija« še posegla v prihodnje in v katero smer se bo razvijala, je težko napovedati. Z gotovostjo lahko zapišemo, da je že do sedaj pustila velik pečat na različnih področjih, o čemer priča tudi

razmeroma hitro podeljena Nobelova nagrada – odkritje, vredno Nobelove nagrade, mora biti namreč zelo prelomno, tako da spremeni razvoj področja, iz katerega izvira, poleg tega je običajno uporabnost odkritja široka in se pogosto dotakne tudi naših vsakdanjih življenj. Da se ti rezultati lahko ocenijo, mora preteči nekaj časa; na vsak način lahko podelitev Nobelove nagrade za »klik« in bioortogonalno kemijo dvajset let po njenih začetkih razumemo kot hitro.

#### Literatura:

- Castelvecchi, D., Ledford, H., 2022: *Chemists who invented revolutionary »click« reactions win Nobel*. *Nature*, 610: 242–243.  
<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2022/press-release/>. Dostop 3. 1. 2023.
- Kolb, H. C., Finn, M. G., Sharpless, K. B., 2001: *Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions*. *Angewandte Chemie International Edition*, 40: 2004–2021.
- Krämer, K., 2022: *The click heard round the world*. <https://www.chemistryworld.com/features/how-click-conquered-chemistry/4016366.article>. Dostop 3. 1. 2023.
- Laughlin, S. T., Baskin, J. M., Amacher, S. L., Bertozzi, C. R., 2008: *In vivo imaging of membrane-associated glycans in developing zebrafish*. *Science*, 320: 664–667.
- Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V., Sharpless, K. B., 2002: *A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective »Ligation« of Azides and Terminal Alkynes*. *Angewandte Chemie International Edition*, 41: 2596–2599.
- Tornøe, C. W., Christensen, C., Meldal, M., 2002: *(1,2,3)-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides*. *Journal of Organic Chemistry*, 67: 3057–3064.





***Martin Gazvoda** je leta 2013 doktoriral na Fakulteti za kemijo in kemijsko tehnologijo Univerze v Ljubljani. V sklopu podoktorskega usposabljanja je leta 2014 deloval v razvojnem oddelku za kemijo tovarne Sandoz v Kundlu v Avstriji, kjer se je ukvarjal s pripravo novih betalaktamov. Med letoma 2020 in 2021 je kot Fulbrightov štipendist na Tehnološkem inštitutu Massachusettsa (MIT) v Združenih državah Amerike razvijal nove metode za selektivne modifikacije strukturno zapletenih molekul, kot so to peptidi in proteini. Raziskovalno delo Martina Gazvode, ki kot docent raziskuje na Katedri za organsko kemijo na Fakulteti za kemijo in kemijsko tehnologijo Univerze v Ljubljani, je usmerjeno v razumevanje reakcijskih mehanizmov z namenom razvoja novih reakcij, ki bi bile uporabne za pripravo in modifikacije biomolekul. S sodelavci so nedavno poročali o razširitvi uporabe z bakrom katalizirane reakcije med azidom in alkinom (nagrajene z Nobelovo nagrado in opisane v prispevku v tej številki Proteusa) na najpreprostejši azid – vodikov azid (članek je dostopen v odprtem dostopu na povezavi: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c02775>).*



***Janez Košmrlj** je leta 1999 doktoriral na Fakulteti za kemijo in kemijsko tehnologijo Univerze v Ljubljani. V letih od 2000 do 2002 je bil na podoktorskem izpopolnjevanju, najprej na Univerzi v Antwerpnu in nato v ameriskem farmacevtskem podjetju Eli Lilly and Company – CPRD v Indianapolisu. V obdobju od leta 2003 do leta 2005 je bil glavni in odgovorni urednik revije Acta Chimica Slovenica. Od leta 2011 je zaposlen na Fakulteti za kemijo in kemijsko tehnologijo Univerze v Ljubljani kot redni profesor za področje organske kemije. Njegovo raziskovalno delo je interdisciplinarno in sega na različna področja znanosti, od organske do medicinske kemije. Usmerjeno je v ekološko sprejemljivo in učinkovito sintezo industrijsko in biološko pomembnih molekul s poudarkom na uporabi katalize. Precejšen del teh molekul je povezan s klik triazolom, navdih za ta del raziskav pa je dobil v pogovoru s profesorjem Sharplessom na simpoziju o heterociklični kemiji septembra leta 2003 na Dunaju. Košmrlj je za svoje delo prejel Nagrado Maksa Samca za popularizacijo študijev na Fakulteti za kemijo in kemijsko tehnologijo Univerze v Ljubljani, izbran je bil za učitelja leta, za inovativnost v razvoju novih trajnostnih katalitskih sistemov za sinteze zdravilnih učinkovin pa je prejel Zoisovo priznanje.*