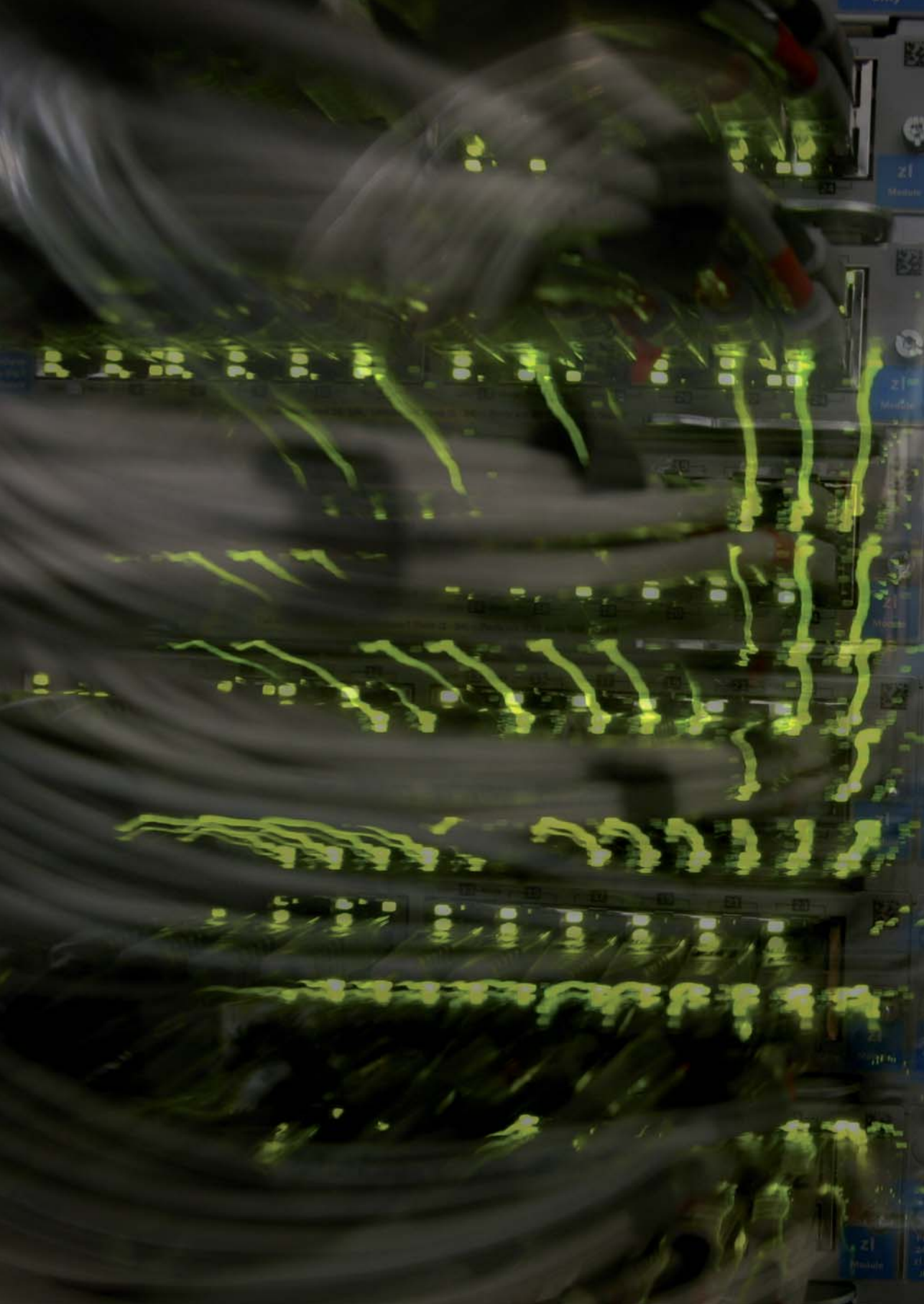






Computerkemi

- en opdagelsesrejse in silico

Når man forestiller sig, hvad en kemiker beskæftiger sig med, er det ofte noget med væsker, avanceret glasudstyr og nogle store apparater. Kemikeren har med garanti kittel og sikkerhedsbriller på. Med andre ord forbinder vi kemi med noget, der foregår i et laboratorium. Denne forestilling er dog kun en del af sandheden. Det er i dag svært at forestille sig, hvordan vores hverdag ville være, hvis ikke computeren var opfundet. Dette er måske i endnu højere grad gældende for en kemiker, hvor computeren spiller en stadigt voksende rolle i at optage, analysere og modellere kemiske reaktioner. I takt med computerens stigende regnekraft er det i dag muligt, at rejse dybere ind i det kemiske univers, ved at bruge computeren, som et laboratorium.

Den afgørende regnekraft

Kemi er læren om den vekselvirkning, der foregår mellem atomer. Atomer danner bindinger til hinanden og reagerer ved at elektronerne på ét atom vekselvirker med elektronerne på et andet atom. I et laboratorium kan man ikke direkte følge, hvordan elektronerne vekselvirker med hinanden, men med lidt kløgt og papir og blyant kan energien af elektronen i eksempelvis et hydrogenatom beregnes. Man får dog brug for en hel del mere kløgt og ikke mindst tid, hvis man ønsker at se på elektronerne i komplekse molekyler eller man vil følge deres bevægelser når bindingerne dannes. Det er netop her, at computeren for alvor demonstrerer sin værdi: Den kan regne for os! Hvis et menneske adderer to tocifrede tal med papir og blyant, tager det omkring 5 sekunder. Allerede verdens første elektroniske computer ENIAC (Electronic Numerical Integrator and Calculator) fra 1946 kunne gennemføre 25.000 udregninger på fem sekunder, og med nutidens computere er det muligt at lave 2,5 billioner (2.500.000.000.000) udregninger på den samme tid.

Antallet af transistorer på chippen (processoren) bestemmer hastigheden af den moderne computer. Transistorer er lavet af grundstoffet silicium, og det er dette grundstof, der har lagt navn til *in silico* som betegnelse for kemi udarbejdet på en computer, inspireret fra den medicinske verdens udtryk *in vitro* (eksperimenter udført i reagensglas) og *in vivo* (eksperimenter udført på levende celler).

Computeren fødes og trives

"Jeg tror der er et verdensmarked for ca. 5 computere" udtalte direktøren for IBM i 1943. ENIAC blev udtænkt under 2. verdenskrig til at beregne hvordan projektiler bevæger sig gennem luften på vej mod et mål, hvilket naturligvis var brugbar viden under krigen. Computeren nåede dog ikke at blive færdig inden krigens afslutning, og ENIAC blev i stedet anvendt til fredeligere formål såsom at forudsige vejret. Dengang var computerkapaciteten selvfølgelig en brøkdel af, hvad den er i dag. Det tog eksempelvis computeren 24 timer at lave en 24 timers vejrprognose, men det gik snart meget stærkt.

Tempoet gjorde det umuligt at forudsige udviklingen indenfor computere, og Bill Gates udtalte i starten af 1980'erne, at 640 Kb hukommelse ville være nok for de fleste. I dag har alle computere selvfølgelig væsentligt mere end 640 Kb hukommelse, og verdensmarkedet for computere er nærmere en milliard end 5.

Det har aldrig været let at spå om fremtiden, men det har vist sig helt umuligt inden for computerverdenen, hvor væksten indtil nu har overhalet selv de mest fabulerende visioner. En enkelt person har dog været i stand til at lave en forudsigelse, der nogenlunde holdt stik. Grundlæggeren af Intel, Gordon Moore påstod i 1965, at hastigheden af computeren ville blive fordoblet hver 18. måned. Dette har vist sig at passe helt op til nutiden, som vist på figur 1. Computere typisk for de respektive årstal er ligeledes angivet på figuren.

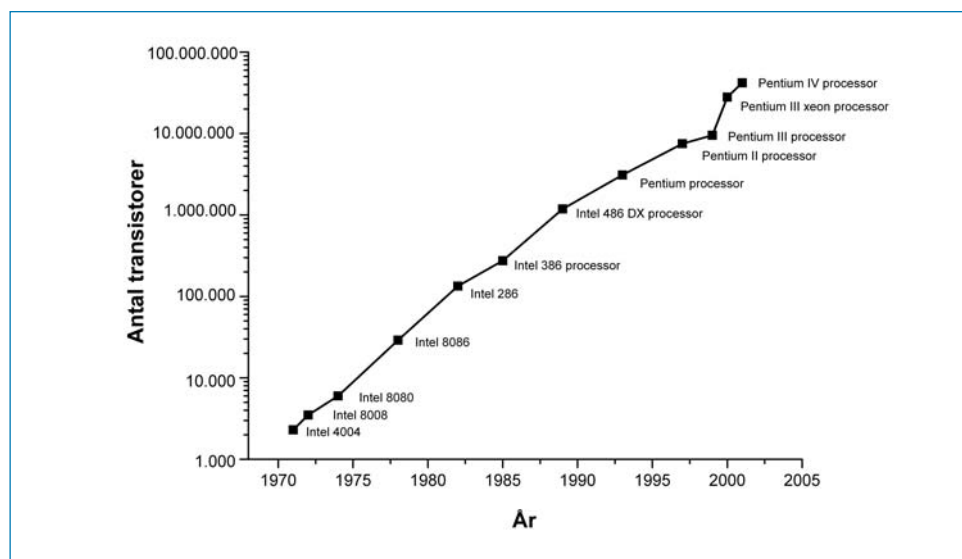
Computers hastighed afhænger som nævnt af, hvor mange transistorer der er plads til på processoren. Jo mindre transistorerne kan laves, des flere er der plads til. Indtil 1965 var det muligt at fremstille transistorer, der var

halvt så store omtrent hver 18. måned, og det er den indirekte årsag til at Moores lov kom til at passe.

Supercomputere til kemisk brug

In silico kemi kan i virkeligheden laves på en normal hjemmecomputer, men mange beregninger ville så tage uger eller måneder om at blive færdige. Derfor laves de avancerede kemiske beregninger på supercomputere med langt større kapacitet end almindelige PC'ere. Supercomputere anvendes typisk af universiteter, militæret og store private forskningscentre til alt fra vejrprognoser til simuleringer af atombombedetonationer.

Allerede i 1950'erne begyndte enkelte universiteter og det amerikanske militær at bruge supercomputere. I 1958 købte US Airforce en supercomputer der skulle beregne, hvordan vejret påvirkede fly, og i 1959 benyttede en forsker fra et universitet i England en supercomputer til at beregne strukturen af myoglobin ud fra krystallografiske data. Tidligere var struk-



Figur 1. Moores lov

turene blevet udregnet ”i hånden”, hvilket let kunne tage flere år. De første supercomputere var revolutionerende i deres samtid, selv om det er morsomt at tænke på, at en supercomputer fra 1971 kostede 53 millioner kroner, havde en tiendedel af hukommelsen og var 100 gange langsommere end en almindelig moderne PC. På samme måde vil man om få år sandsynligvis også være dybt forundrede over den ringe kapacitet og høje pris på nutidens computere.

Internettets betydning for supercomputeren

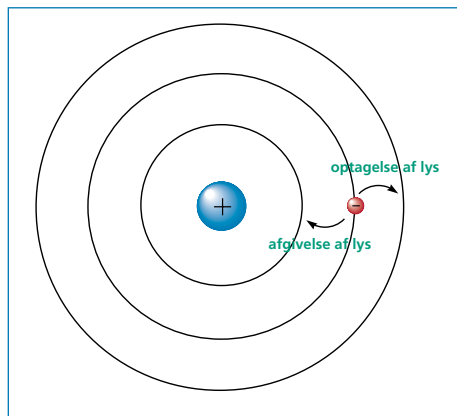
Internettet har haft enorm betydning for udviklingen af supercomputere. En af forløberne til vor tids Internet blev finansieret af det amerikanske forsvar i 1967 og gik under navnet ARPANET. Ideen var, at et netværk af fysisk adskilte computere ville være mindre sårbart overfor et eventuelt atomangreb fra Sovjetunionen. I 1971 var 31 computere koblet sammen, så man mellem disse 31 computere kunne udveksle oplysninger. Kort tid efter kom også de amerikanske universiteter på netværket, og de efterfølgende 20 år blev Internettet udbygget til at blive verdensomspændende.

Internettet har betydet, at langt de fleste supercomputere i dag er bygget op af mange enkelte computere, der er sat sammen i netværk. Disse enkeltcomputere kan være almindelige PC'er, men kan også være specialdesignede computere. Forskere på DTU anvender eksempelvis en supercomputer forbundet i et netværk bestående af 930 processorer med en hukommelse på over 1800 GB RAM, der udfører $5 \cdot 10^{12}$ simple beregninger pr. sekund. Programmerne, der er installeret på supercomputeren, er designet så beregningerne kan køre på flere processorer af gangen hvilket sparer megen tid. Internettet betyder desuden at brugeren ikke behøver befinde sig ved compu-

teren for at benytte den, men i princippet kan sidde hvor som helst i verden og sætte beregninger over på DTU's supercomputer, hvis det skulle være nødvendigt.

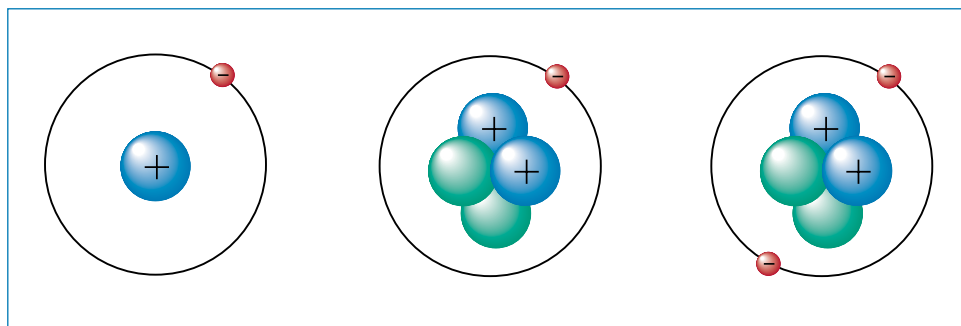
Computerkemiens historie

Som mange andre vigtige opfindelser, er også computerkemi et resultat af mange små fremskridt, der er blevet opnået af en række forskellige forskere samt en sideløbende udvikling af kemi og computerteknologi. En stor del af æren for vore dages computerkemi tilfalder dog Albert Einstein, og hans opdagelse af at lyset kan opfattes som indeholdende partikler. Denne opdagelse blev offentliggjort i 1905, samtidig med hans endnu mere berømte relativitetsteori, og førte til forklaringen af en række hidtil uforklarlige fænomener i fysikkens verden. Det næste store skridt blev taget af vores egen Niels Bohr i 1913. Inspireret af planeternes kredsløb omkring solen foreslog han, at elektroner bevæger sig omkring atomkernen i faste baner.



Figur 2. Illustration af Niels Bohr's model for hydrogenatomet. Modellen var i stand til at forklare nogle af de interaktioner med lys, der er mulige for elektroner.

Med dette fundament kunne Bohr løse de matematiske ligninger, der beskriver et atom



Figur 3: De to systemer, som kunne beskrives af Niels Bohr i 1913, hydrogenatomet (til venstre) og helium-kationen (i midten). Til højre ses et heliumatom hvilket er for kompliceret til at kunne beskrives præcist med Bohr's metode.

bestående af to legemer (kerne og elektron) – f.eks. hydrogenatomet eller helium-kationen (figur 2 og 3). Selvom Bohr's model kunne forklare visse linjer i solens og stjernernes absorptionsspektra, så kunne modellen ikke benyttes til systemer med mere end to legemer. Selv for noget så simpelt som heliumatomet (en kerne, to elektroner) kunne ligningerne simpelthen ikke løses (figur 3).

I årene 1925-1926 udviklede Erwin Schrödinger en matematisk ligning der danner grundlag for alt, hvad der handler om elektroners bevægelse og vekselvirkning. Elektronen betragtes som bølger og beskrives med en bølgefunktion. Udfra ligningen kan energien af hver enkelt elektron beregnes, og man kan finde egenskaberne for det pågældende molekyle. Schrödingers ligning ligger til grund for de fleste senere anvendelser af matematik til beskrivelse af fysiske, kemiske og biologiske systemer, men ligningen er så kompliceret, at man i starten ikke kunne anvende den på systemer større end hydrogenmolekylet.

Allerede i 1929 beskrev den teoretiske fysiker og senere Nobelprisvinder Paul Dirac således både det fantastiske ved Schrödinger-lignin-

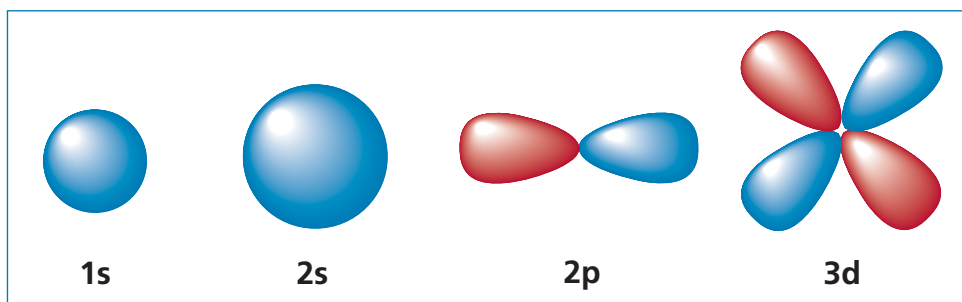
gen, og satte samtidig besværlighederne ved at løse ligningen i perspektiv:

De fysiske love, som er nødvendige for en matematisk beskrivelse af en stor del af fysikken og hele kemien, er således fuldstændigt opdagede, og det svære består kun i at anvendelsen af disse love fører til ligninger alt for komplicerede til at kunne løses.

Alligevel udgør ligningen et af de vigtigste fundament for at kunne beskrive elektronernes kemi. I den resterende del af det 20. århundrede skete en række fremskridt, både med hensyn til simplificering og effektivisering af de ligninger, som skal løses og ikke mindst udviklingen af computere der kunne foretage beregningerne.

Tilnærmede beregningsmetoder

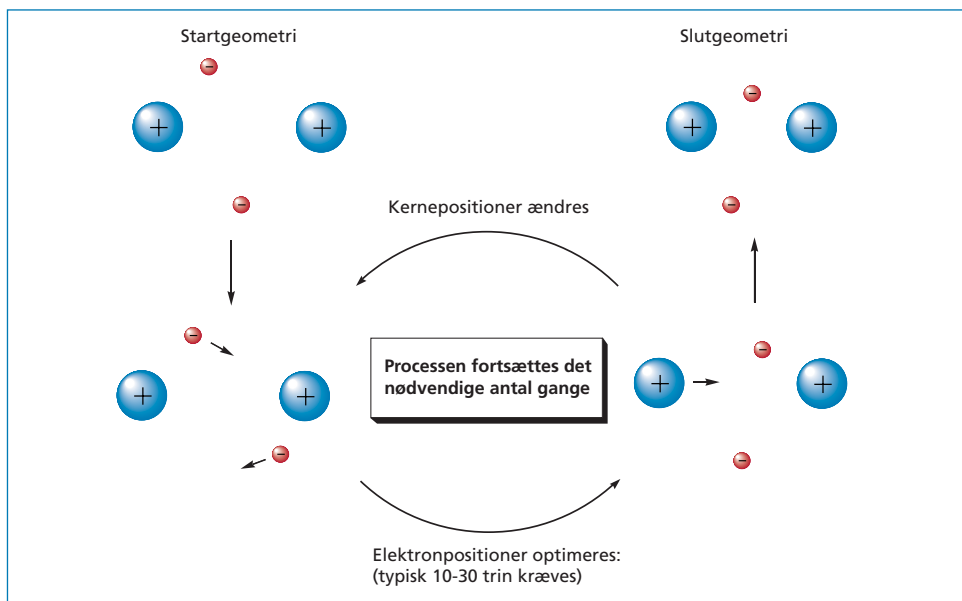
Dirac havde fuldstændigt ret i sin vurdering af vanskelighederne ved Schrödinger-ligningen. Selv i dag er det ikke muligt at løse Schrödinger-ligningen for systemer større end 10-20 atomer, da beregningstiden øges mange gange for hvert ekstra atom der skal beregnes på. Opmærksomheden blev derfor tidligt rettet mod at indføre tilnærmelser til den fuldstændige løsning af Schrödinger-ligningen for dermed at gøre beregningen praktisk mulig. Det er måden disse tilnærmelser indføres på, der adskiller de to vigtigste metoder indenfor computerkemi; *ab initio* og "Density Functional Theory" (DFT).



Figur 4: Skitser af nogle af de orbitaler som Schrödinger-ligningen resulterede i. Områderne er sandsynligheder for at finde elektronen.

Udtrykket *ab initio* betyder ”fra begyndelsen” og dækker i denne sammenhæng over at beregningerne kan gennemføres helt uden input fra eksperimenter. Denne beregningsform er den ældste de to, og består af en række af metoder der alle benytter matematiske funktioner til at beskrive de tredimensionelle områder, som elektronerne opholder sig i. Disse områder giver en mere korrekt beskrivelse end de tidlige ”planetbaner”, som blev foreslået af Bohr og kendes i dag af de fleste kemikere under navnet orbitaler (figur 4).

Denne beregningsmåde til at beskrive molekyler er løbende udviklet og forbedret, men metoden kan være særdeles ressourcekrævende for store molekyler, da hver elektron skal tillades et ”valg” mellem flere orbitaler (muligheder for eksitation). Først skal positionerne af alle elektroner optimeres i forhold til hinanden med én bestemt orientering af atomkernerne, hvorefter disse kan forsøges varieret indtil den bedste struktur (med laveste energi) er fundet. Figur 5 illustrerer en geometrioptimering af H_2 -molekylet. Fra den er det nemt at forestille



Figur 5: Skematisk angivelse af proceduren for geometrioptimering. H_2 -molekylet er benyttet som eksempel, men den samme metode benyttes også til større molekyler.

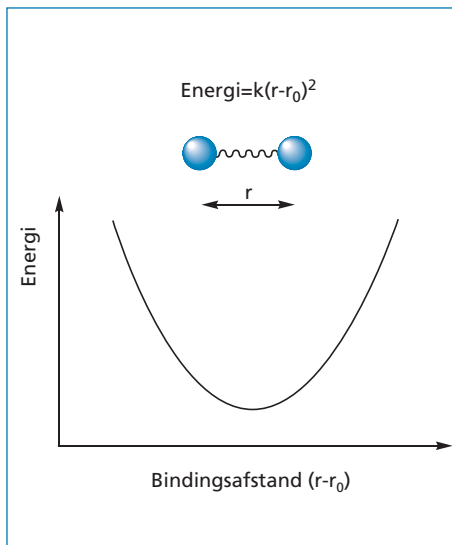
sig den øgede kompleksitet, når der er mange atomer og elektroner i molekylet, og det uoverskuelige scenarium når flere molekyler interagerer med hinanden, med metaloverflader eller med andre komplicerede men realistiske systemer.

Med mere end ca. 100 atomer og de tilhørende elektroner bliver *ab initio* beregningerne for store, og det vil da ofte være bedre at benytte den anden metode, kendt under navnet DFT. I stedet for at beskrive hver enkelt elektron med matematiske funktioner kan DFT beskrive den samlede elektrontæthed i molekylet. DFT blev opfundet af Pierre Hohenberg og Walter Kohn i 1964. Sidstnævnte fik i 1998 nobelprisen i kemi for hans arbejde. DFT er i dag en særdeles anvendt metode inden for computerkemi.

Valg af metode

Et vigtigt element i computerkemien ligger i at vælge den mest fornuftige metode til sine beregninger. Der er altid et dilemma mellem beregningens nøjagtighed og hvor lang tid den må tage. Til store molekyler, som f.eks. proteiner eller DNA, tillader selv vore dages computerkraft ikke, at beregningerne udføres med metoder der direkte er baseret på Schrödinger ligningen (hverken *ab initio* eller DFT). Dette har ført til udviklingen af den såkaldte molekylmekanik, hvor elektronerne i bindinger mellem atomer simpelthen erstattes af simple matematiske udtryk, eksempelvis Hooke's lov for en fjeder (figur 6), der beskriver energien som funktion af bindingsafstanden kvadreret. Det er umiddelbart en meget grov tilnærmelse til virkeligheden, men det har vist sig i mange tilfælde at give fornuftige resultater. Desværre giver metoden ikke mulighed for at studere reaktioner, som pr. definition kræver brydning af bindinger. Med et simpelt 2. grads polynomium vil energien bare vokse uendeligt, når

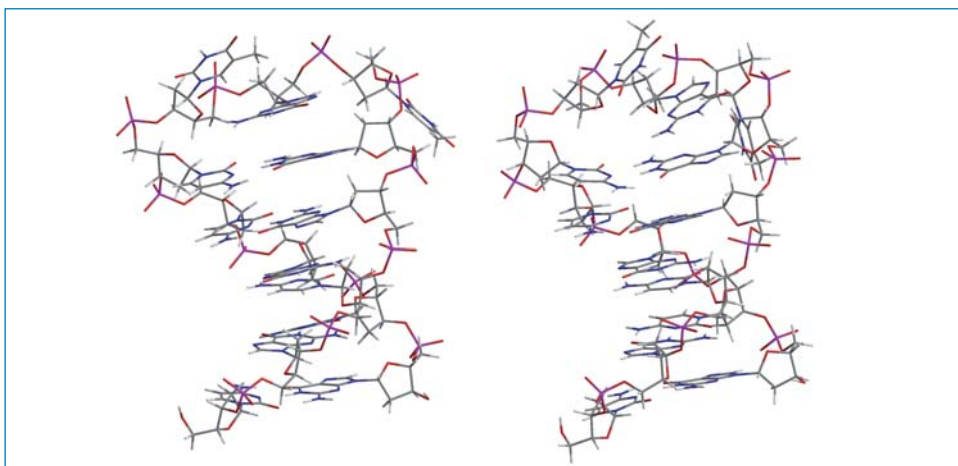
bindingen enten strækkes eller komprimeres, og den vil aldrig kunne brydes.



Figur 6: Her er illustreret beskrivelsen af binding mellem atomer i molekylmekanik, som kan klares med et simpelt 2. grads polynomium.

Som et eksempel på anvendelsen af molekylmekanik har vi valgt at kigge nærmere på dobbelt-helix strukturen for DNA, foreslået af Watson og Crick i 1953. For at have en "naturlig" struktur til sammenligning har vi hentet strukturen med koden 1LA8 fra "Protein Data Bank" (www.pdb.org), der indeholder i alt 13 nukleotid-enheder (figur 7).

Til venstre er den oprindelige struktur, som er blevet bestemt vha. kernemagnetisk resonans spektroskopi (NMR), mens strukturen til højre er beregnet ved brug af molekylmekanik. Der er mange ligheder mellem de to strukturer, og i det store hele er molekylmekanik en god metode til at beskrive strukturen af biologiske molekyler. Desværre er kemikere oftere interesseret i at kunne beskrive reaktioner mellem flere molekyler, og i disse tilfælde er det nødvendigt med en mere avanceret metode som f.eks. DFT.



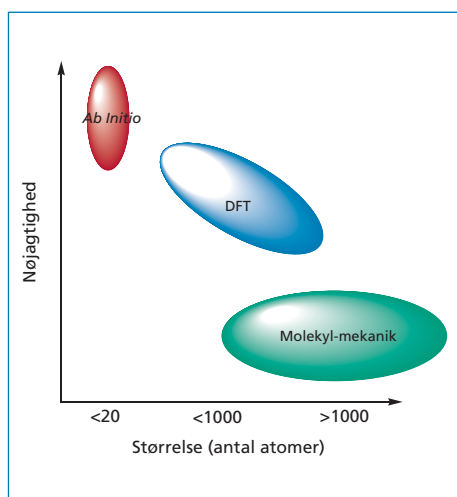
Figur 7. To DNA-fragmenter hvis struktur er blevet bestemt med henholdsvis NMR (til venstre) og molekyl-mekaniske beregninger (til højre)

Figur 8 illustrerer forskellene på de nævnte metoder ved at afbilde beregningsnøjagtigheden som en funktion af størrelsen på de molekyler, der kan behandles. DFT er utroligt effektivt til systemer i "mellemstørrelsen" (ca. 20-1000 atomer), og mange interessante problemstillinger kan beskrives med denne metode. Biologiske makromolekyler som DNA og proteiner

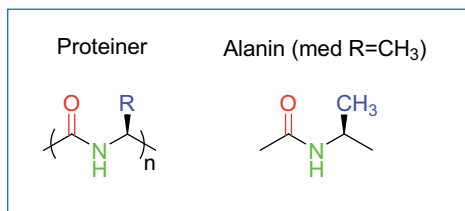
(ca. 10.000-100.000 atomer eller mere) er dog stadig alt for store til DFT, og for disse er det stadig kun den relativt simple molekylmekanik som kan benyttes.

Hvor lang tid tager en beregning?

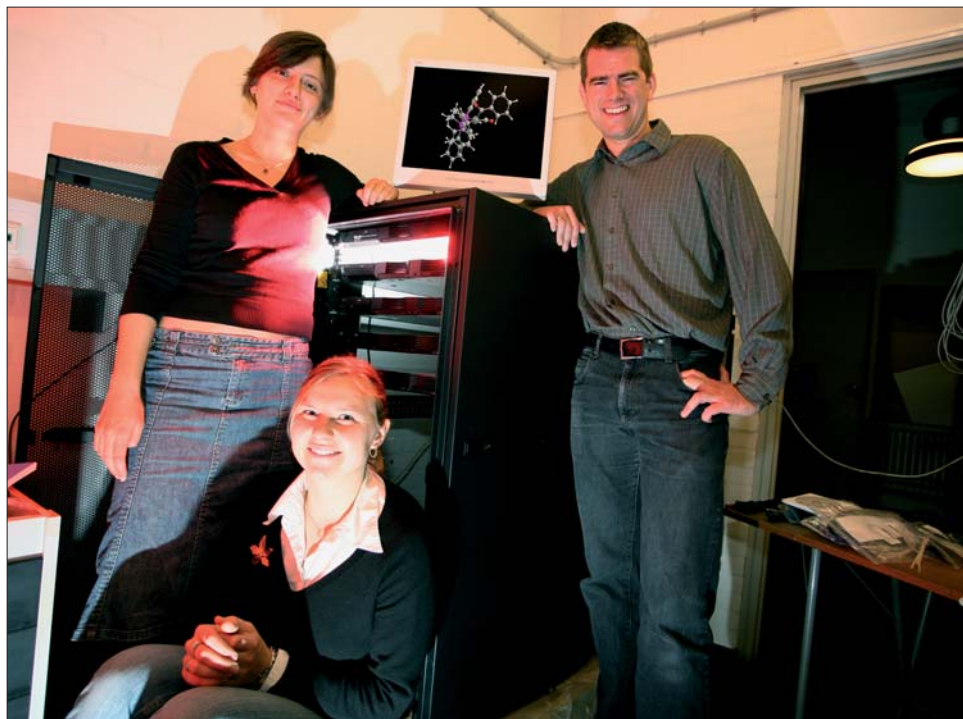
Efter at have set på forskellene på molekylmekanik og kvantemekanik har vi valgt at illustrere det med en række eksempler fra naturens verden. Først betragtes aminosyren alanin, der er den simpleste af de 20 forskellige aminosyrer, der fungerer som byggesten for proteiner. Aminosyrer er kende-tegnet ved at indeholde en amid-binding, og forskellen mellem aminosyrerne er udelukkende "R"-gruppen som sidder ved siden af NH-gruppen (figur 8).



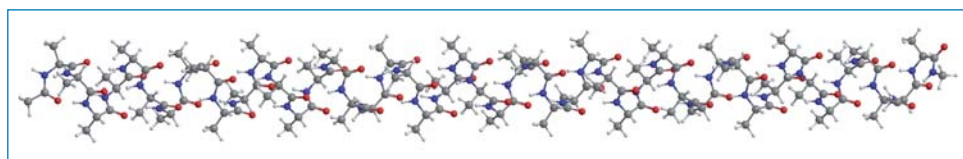
Figur 8: Illustrering af forholdet mellem beregningsnøjagtighed og størrelsen af de systemer, som kan behandles for nogle af de omtalte metoder.



Figur 9: Til venstre er illustreret den generelle form af proteiner, mens der til højre er vist et enkelt alaninmolekyle med endestillede methylgrupper.

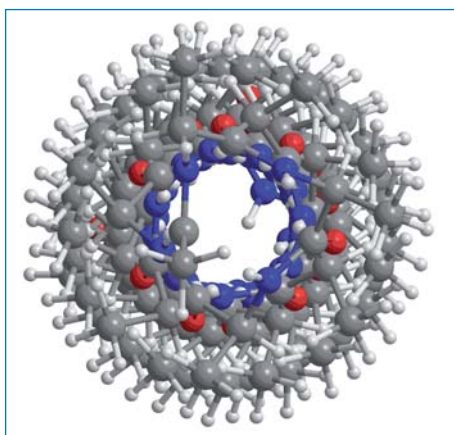


Kapitlets forfattere: Civilingeniør-studerende Marie Louise Dahl Thomsen, Ph.d. studerende Hanne Falsig og Forskningsadjunkt Peter Fristrup.

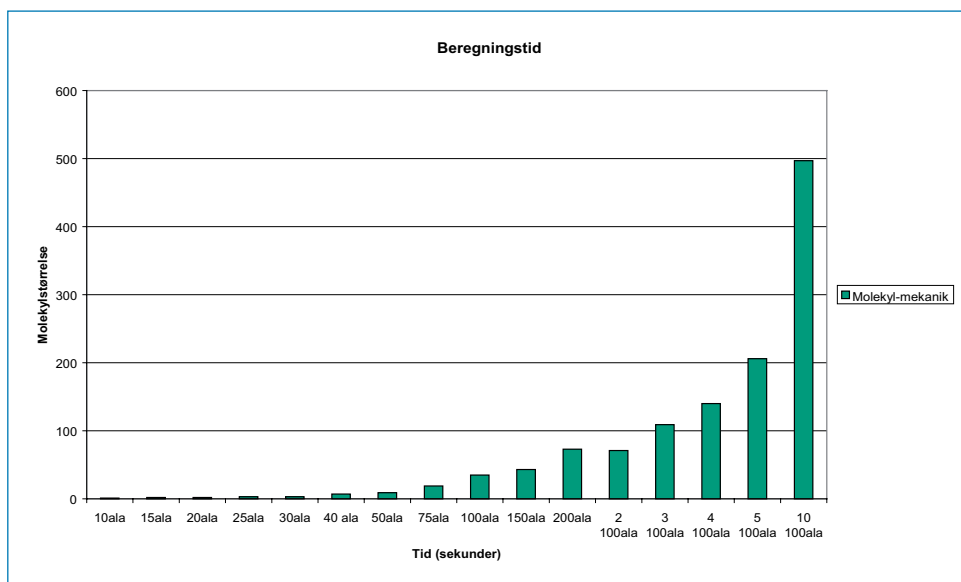


Figur 10: Strukturen af polyalanin med 50 monomerer i en alpha-helix.

Den simple alanin kan optimeres med molekylmekanik på et enkelt sekund, mens beregningen med kvantemekanik tager 17 minutter (helt præcist 1018 sekunder) på samme computer. Med molekylmekanik er det muligt at gå videre med større molekyler, og vi har derfor kigget på strukturen af polyalanin, en polymer sammensat af 50 alaninmolekyler. Polyalanin kan være lineær, men er væsentlig mere stabil når den er ”rullet op” som en såkaldt alpha-helix (figur 10 og 11).



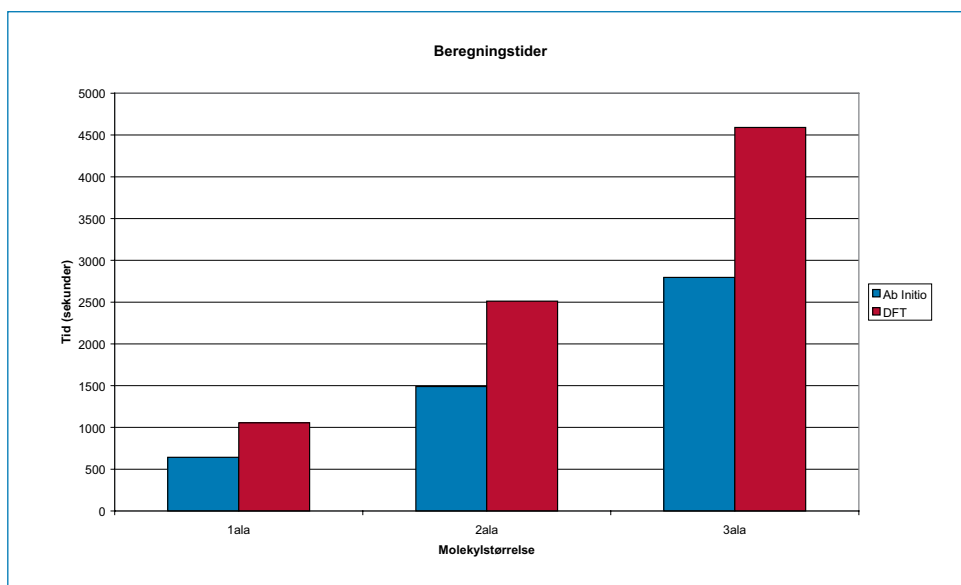
Figur 11: Fra den ene ende kan helix-strukturen tydeligt ses.



Figur 12. Illustration af beregningstider i forhold til molekylstørrelse.

For at vise hvordan beregningstiden øges med molekylstørrelsen, har vi gennemført en række beregninger med varierende antal alanin-enheder. Når den hurtige molekylmekanik benyttes, er alle beregninger med under 10 alanin-enheder gennemført på mindre end

1 sekund. Efterhånden som molekylet øges i størrelse begynder tiderne at være målbare. På figur 12 er dette vist for en række polyalanin-molekyler, hvor den største beregning er foretaget på 10 kæder med hver 100 alanin-enheder som tager ca. 500 sekunder.



Figur 13. Tider for beregning af små alanin-molekyler med enten ab initio eller DFT-metoden.

Vi har også gennemført nogle beregninger med DFT eller *ab initio* metoder, og her er det nogle helt andre beregningstider, som er resultatet. Nedenfor er vist beregninger gennemført med en, to eller tre alanin-enheder, og vi ser at selv for det mindste molekyle tager beregningen med disse metoder længere tid end for det største molekyle, som blev beregnet med molekyelmekanik.

At *ab initio* her er hurtigere end DFT skyldes, at det er den mest simple form for *ab initio* der benyttes, hvilket faktisk betyder at DFT-beregningen sandsynligvis er nærmest på det rigtige resultat.

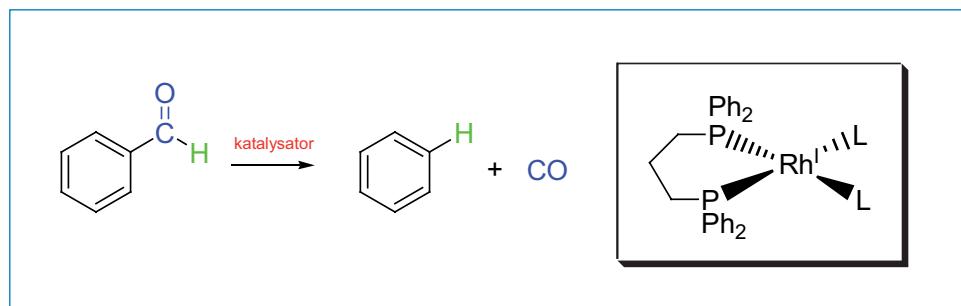
Decarbonylering med en Rhodium-katalysator

Computerkemiens helt store fordel er at det er muligt at beskrive interaktionerne mellem de enkelte atomer, mens de foregår. I Center for Bæredygtig og Grøn Kemi er vi interesseret i at kunne foretage en decarbonyleringsreaktion, hvor et CO-molekyle spaltes fra et aldehyd. (se figur 14). Reaktionen kan katalyseres med metallet rhodium, hvortil der på metallet er bundet en passende ligand. Som eksempel er på figur 14 vist en ligand der binder til rhodium med to fosforatomer, og desuden har to phenylringe på hvert fosforatom. Kulstofkæden, der holder de to fosforatomer

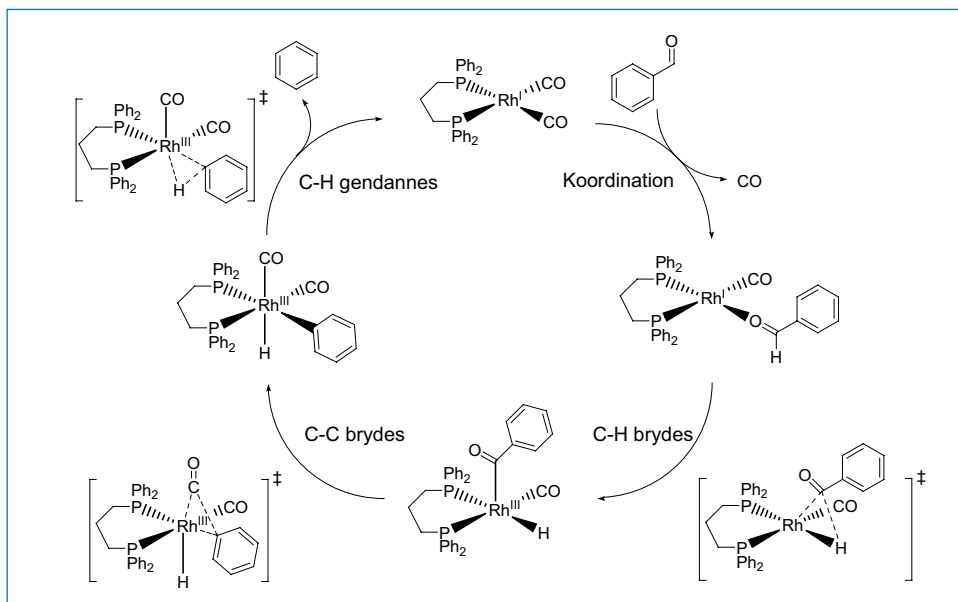


sammen, består af tre CH_2 -enheder. Phenylringene er blevet simplificeret til "Ph" og der er ikke vist nogle af hydrogen-atomerne på kulstofkæden.

Rhodium i oxidationstrin +1 vil normalt foretrække en plankvadratisk geometri, og der er således to ledige koordinationspladser ("L") på komplekset. Under typiske reaktionsbetingelser vil den ene af disse koordinationspladser sandsynligvis være optaget af carbonmonoxid (CO), da dette dannes under reaktionen.



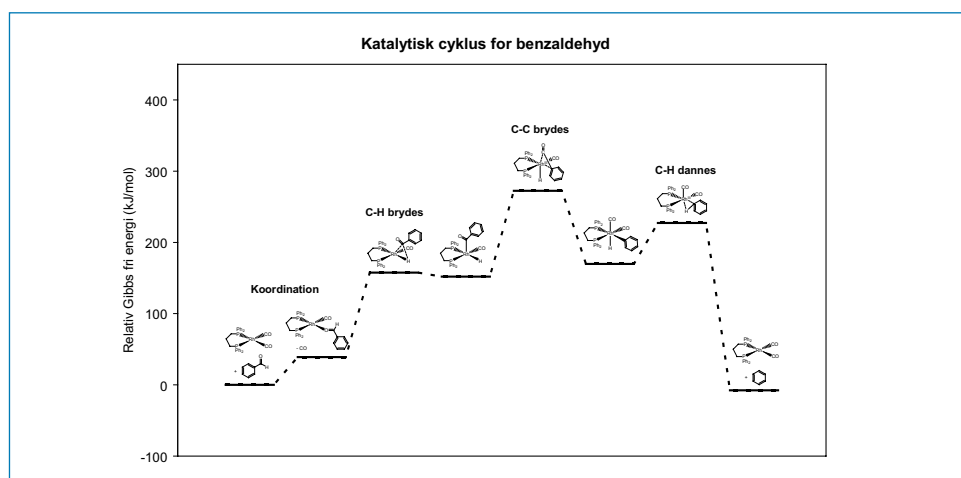
Figur 14. Som eksempel på decarbonylering er her vist reaktionen fra benzaldehyd til benzen (og CO). Til højre er vist en typisk rhodium-katalysator.



Figur 15. Oversigt over den katalytiske cyklus for dekarbonylering af benzaldehyd. Reaktionen består af fire trin, hvoraf de tre indebærer brydning og/eller dannelse af bindinger.

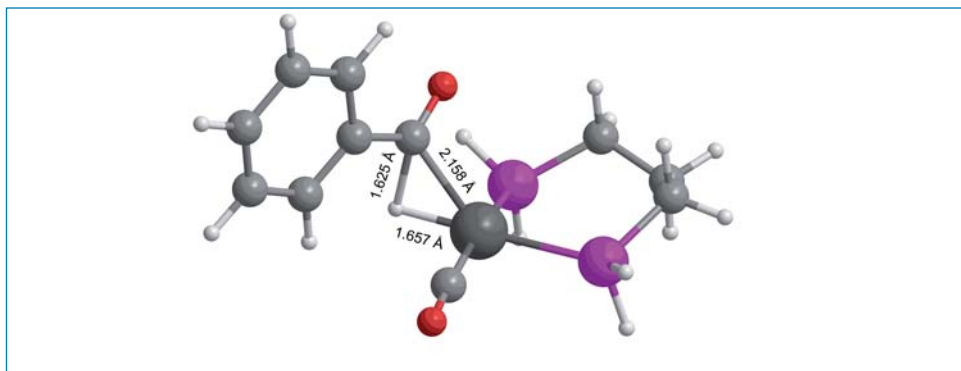
Typisk vil katalysatoren derfor have bundet to CO-molekyler, når den ikke er aktiv, og det første trin i reaktionen vil være udskiftning af et af disse CO-molekyler med aldehydet, hvorfra vi ønsker at fjerne et CO molekyle. (se figur 15, koordination). Vi har undersøgt hele reaktionen med DFT og energiprofilen er vist i figur 16.

Fordi benzaldehydet er en dårligere ligand end CO kræver koordinationen ca. 40 kJ/mol. Når aldehydet først er koordineret til rhodium-katalysatoren med dets oxygenatom kan brydningen af C-H bindingen finde sted, hvilket leder til dannelsen af et fem-koordineret Rh(III)-komplex. Reaktionen går via en såkaldt "overgangstilstand" (TS), hvilket er det højeste



Figur 16. Energi-profil for hele den katalytiske dekarbonylering med en rhodium-katalysator.





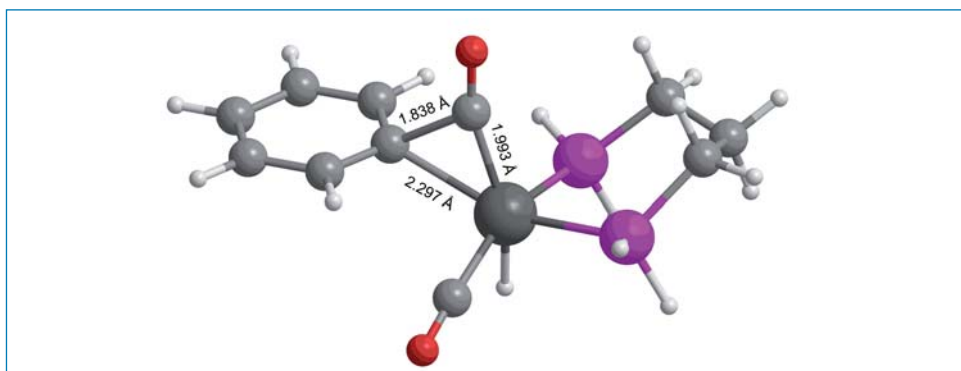
Figur 17. Her er vist TS-komplekset hvor C-H bindingen i aldehydet brydes mens der samtidig dannes en Rh-H og en Rh-C binding.

beliggende punkt på energi-kurven og som har en energi på 119 kJ/mol i forhold til komplekshøjsteset, hvor aldehydet er koordineret til rhodium. På figur 17 er vist den tre-dimensionale struktur af TS-komplekset, hvor C-H bindingen i aldehydet brydes.

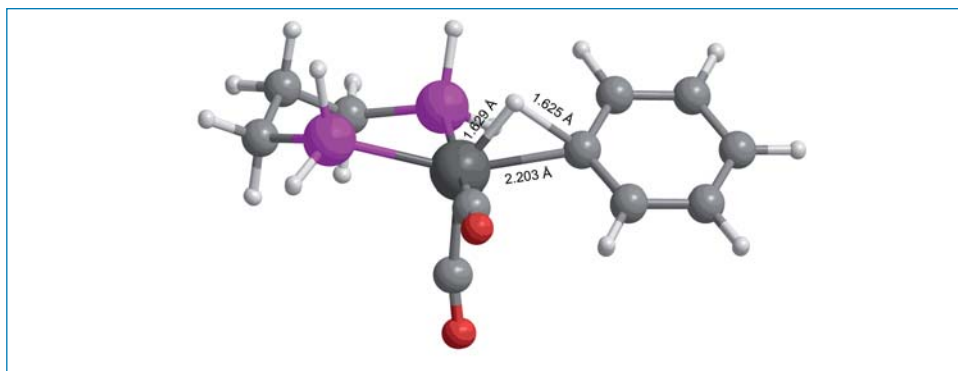
Efter dannelsen af et fem-koordineret rhodium-hydrid intermediat er det næste trin i reaktionen brydningen af C-C bindingen. Dette kræver yderligere 120 kJ/mol, hvilket betyder, at det er dette reaktionstrin, som skal forbedres for at den samlede reaktion forløber hurtigere. Strukturen af komplekset er vist i figur 18, hvor det tydeligt ses, hvilke bindinger er i færd med at blive brudt eller dannet.

Efter brydningen af C-C bindingen er der dannet et relativt stabilt seks-koordineret intermediat, hvor den CO, som oprindelig var en del af aldehydet, nu sidder som en ligand direkte bundet til rhodium. Dette muliggør dannelsen af en C-H binding, hvilket leder til dannelsen af slutproduktet, benzen. Figur 19 viser TS-komplekset for denne sidste bindingsdannelse, hvor energien er 57 kJ/mol højere end for det seks-koordinerede intermediat.

Samlet set er reaktionen kun netop exoterm (-8 kJ/mol), og de høje aktiveringsenergier undervejs gør at reaktionen kræver en høj temperatur (typisk 160-165 °C). Denne grundige opklaring af mekanismen har krævet en hel del beregningstid, og det er således stadig hurtigere



Figur 18. Ved brydning af C-C bindingen dannes der samtidig en Rh-C binding, hvilket er det sted i den samlede reaktion, hvor energien er højest.



Figur 19. Det sidste TS-kompleks er vist ovenfor, hvor der dannes ny C-H binding samtidig med at en Rb-H og en Rb-C binding brydes.

at finde nye ligander vha. en ”trial and error” tilgang, hvor de testes i laboratoriet. I fremtiden vil nye og endnu hurtigere computere sandsynligvis gøre *in silico* test af f.eks. ligander til lignende reaktioner mindst lige så hurtig som med den traditionelle metode. Allerede nu kan den øgede forståelse af de kemiske reaktioner give store fordele, når nye og mere effektive reaktioner skal opfindes.

***In silico* opdagelsesrejser og traditionel kemi**

Vi har i dette kapitel forsøgt at vise hvad kemi og kemisk forskning også kan være. Kemiens

mysterier kan opklares både i laboratoriet og i en computer, men fører til to forskellige niveauer af forståelse. Derfor skal de to metoder langt fra betragtes som konkurrerende. En kemiker i laboratoriet kan forklare os hvilke molekyler der reagerer med hinanden og hvilke kemiske forbindelser der dannes i reaktionen. Med computeren kan *in silico* kemi give os svar på, hvordan de enkelte reaktioner foregår og hvorfor en bestemt kemisk forbindelse bliver dannet frem for en anden. Ved at anvende begge metoder får vi altså det fuldstændige billede af de kemiske reaktioner.

Forfattere



Civilingeniør-studerende
Marie Louise Dabl
Thomsen



Ph.d. studerende
Hanne Falsig



Forskningsadjunkt
Peter Fristrup