

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 klikkemi). 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 klikkemi 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 carboxylsyrer 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 klikkemi).

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

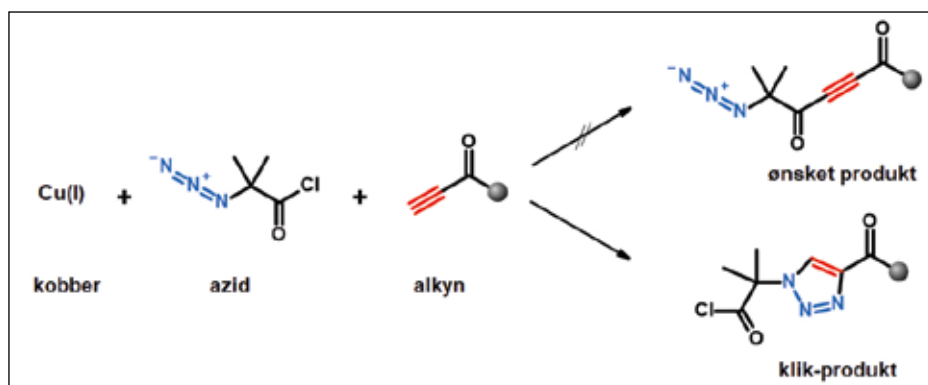
I sensommeren 1999 startede jeg som ph.d.-studerende hos Morten Meldal og brugte den første tid på at skrive min projektplan under kyndig vejledning. Planen blev tredelt, og skulle dække: 1) en ekspanderbar polymer, som både



Christian Wenzel Tornøe og Morten Meldal skåler i Stockholm for at fejre klikkemi (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 alkyner), 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 alkyner, katalyseret af kobber, og vi havde dannet en triazol.



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

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)-catalyzed 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).