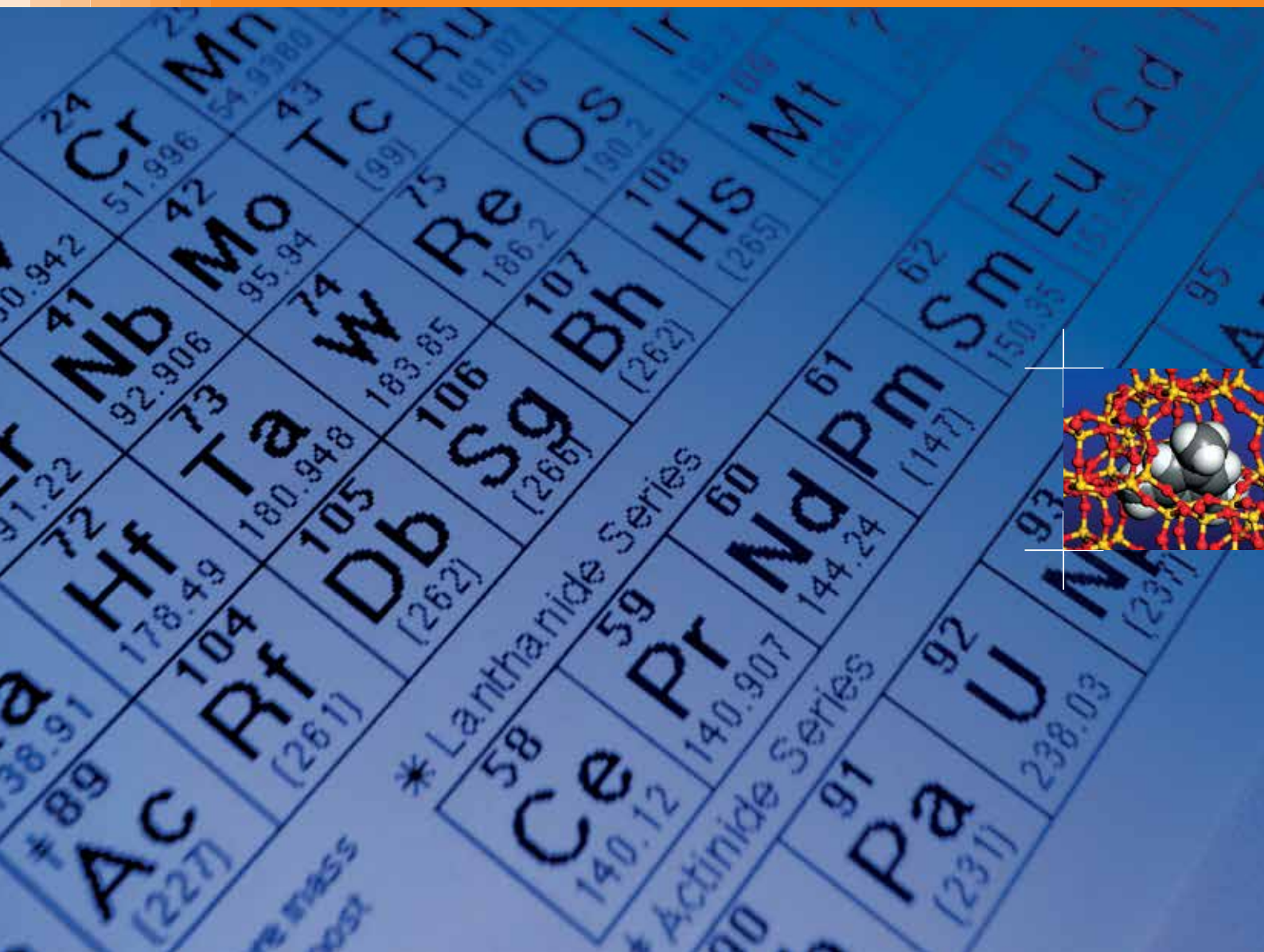


Grunnleggende forskning for bedre miljø og økt verdiskaping

Sluttrapport

Program
Katalyse og organisk syntetisk kjemi – KOSK II



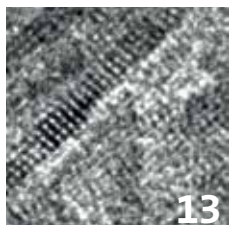
Om programmet

Katalyse og organisk syntetisk kjemi – KOSK II

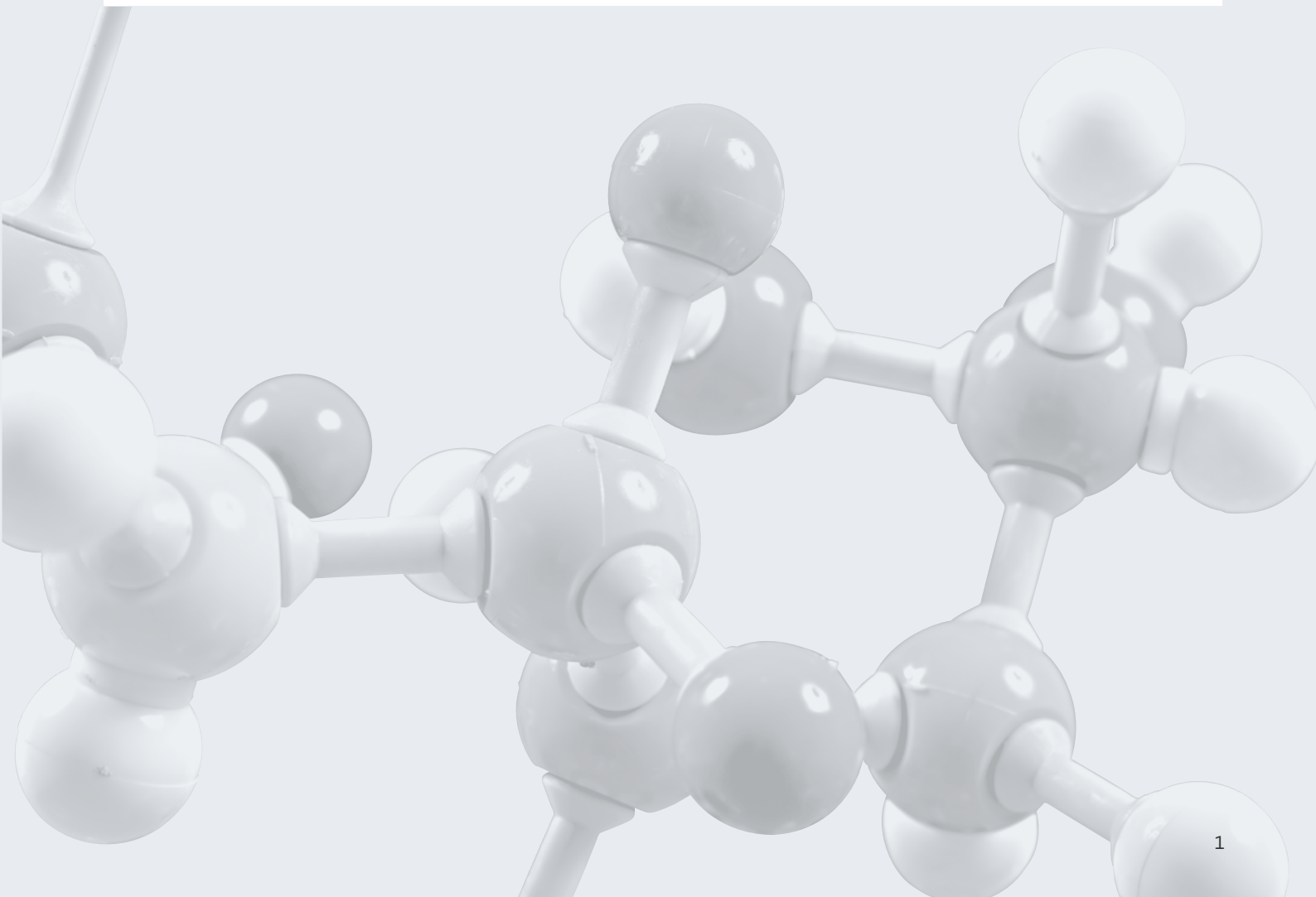
Programmets hovedmål har vært å bidra til miljøvennlig og bærekraftig utnyttelse av norske naturgassressurser og til økt verdiskaping i norsk kjemisk industri. Det har vært lagt vekt på redusert bruk og produksjon av giftige og miljøskadelige forbindelser. Norge er en av verdens ledende olje- og gassnasjoner. For videreforedling av våre gassressurser til petrokjemiske produkter og til drivstoffer er katalyse en nøkkelteknologi.

Finkjemikalier og legemidler er produkter med meget høy foredlingsverdi. Norsk industri er framgangsrik på disse områdene, men omfanget er ikke særskilt stort. Her finnes et potensial for betydelig ekspansjon. Utdanning av kandidater innenfor katalyse og organisk syntese har vært sentralt. En målsetning har vært å øke samvirket mellom forskningsgrupper i Norge og å øke det internasjonale samarbeidet.

Innhold



Bedre miljø med renere prosesser	02
Kjemi er over alt	04
Suksess med tungregning før labforsøk	07
Kjemikere tar rotta på tuberkulosebakterier	11
Grønnere gasskjemi	13
Finner de gode reaksjonene raskere	18
Utnytter naturressurser bedre	20
Ny gullalder i kjemien	24
Møysommelig medisinjakt	27
Prosjektoversikt	30



Bedre miljø med renere prosesser

KOSK II har finansiert mye grunnforskning. Dette har gitt bedre grobunn for en mer miljøvennlig kjemi enn programmer med sterkt fokus på anvendelse gjør, mener programstyrelederen Mats Tilset, professor ved Universitetet i Oslo. Det er mye å hente ved å gjøre de kjemiske produksjonsprosessene renere.

– Både katalyse og organisk syntetisk kjemi handler i bunn og grunn om hvordan vi bruker råmaterialer og framstiller kjemiske stoffer som kommer alle til gode. Det er stoffer som finnes i blant annet klær, mat, kosmetikk, legemidler og elektroniske duppeditter, forteller Tilset.

Hovedmålet med KOSK II har vært å bidra til miljøvennlig og bærekraftig utnyttelse av norske naturgassressurser og til økt verdiskaping i norsk kjemisk industri. Det har også vært et mål å bidra til å redusere bruk og produksjon av giftige og miljøskadelige forbindelser.

– For å opprettholde den levestandarden vi har i dag, må vi finne ut hvordan vi skal lage kjemiske stoffer på mest mulig forsvarlig måte. Det handler både om å lage nye produkter, som ny medisin og nye materialer, og å lage eksisterende produkter på en bedre måte, det vil si mer effektivt, mer miljøvennlig og rimeligere, sier Tilset.

Kreativ forskning

Mange av forskerne som har hatt støtte fra KOSK II, har også midler fra andre forskningsprogrammer. En spesielt viktig side ved KOSK er etter Tilsets mening at programmet har tillatt finansiering av fri grunnforskning, der anvendelse av forskningen på kort sikt ikke har vært en viktig del av argumentasjonen for å få støtte.

– Dette er et hjertebarn for meg. Fri forskning er veldig viktig. Realfag er en veldig kreativ prosess. I likhet med musikere og kunstnere, må forskere være kreative og skapende for å flytte grenser og gjøre nye, spennende oppdagelser. Jeg tror store vitenskapelige skaperverk oppstår uten stramme rammer, understreker Tilset.

– Historien har utallige eksempler på at selv grunnleggende forskning som i utgangspunktet synes å ha kun akademisk interesse, likevel fører til viktige anvendelser i et lengre perspektiv – ofte på områder som ingen forventet da forskningen ble utført.

Bedre uten stramme rammer

Tilset ser overhodet ingen grunn til bekymring om vi ikke ser konturen av anvendelser av grunnforskningsresultater innen

«For å opprettholde den levestandarden vi har i dag, må vi finne ut hvordan vi skal lage kjemiske stoffer på en mest mulig forsvarlig måte.»

Mats Tilset, professor ved Universitetet i Oslo og programstyreleder for KOSK II

et fem- til tiårsperspektiv. Noen resultater blir anvendt på kort sikt, noen på lang sikt, mens alle resultater tilføres den generelle kunnskapsbasen som ny forskning bygger på.

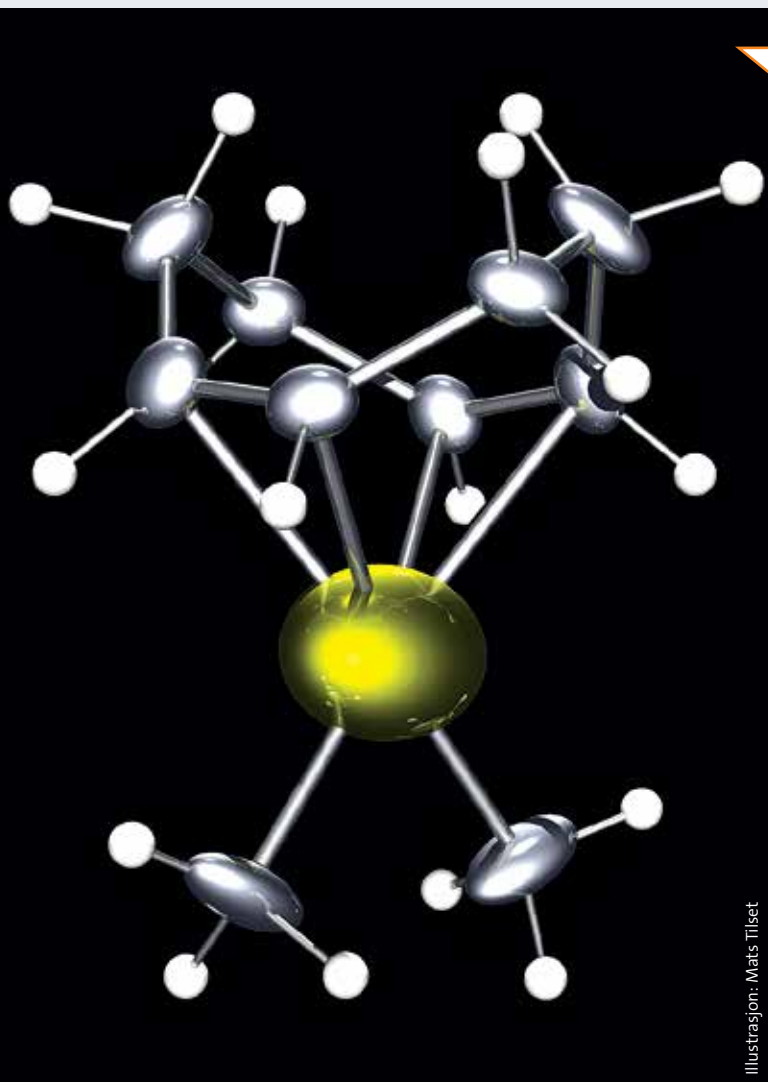
Han er helt klar på at fri forskning er viktig for å nå målet om en renere kjemi. Visjonen om en avfallsfri kjemisk industri deles av de som jobber med organisk syntese, og de som jobber med katalyse.

Tilset påpeker at denne visjonære målsettingen ikke nødvendigvis nås innenfor forskningsprogrammer som baserer seg på bruk av dagens teknologi og de begrensningene det gir. Han mener det er viktig å skape muligheter for uforutsette, banebrytende oppdagelser gjennom allsidig og fri forskning.

Viktig med nasjonal kompetanse

Tilset mener at KOSK og KOSK II har vært veldig bra for de norske, kjemiske forskningsmiljøene og at det har skjedd mye spennende i programperioden.

– Det som har vært umåtelig viktig med KOSK-programmene, er at de har gitt støtte til grunnleggende forskning og støtte til nye og yngre forskere. Alle forskningsgrupperingene som har fått midler, har dessuten bidratt med forskning som påvirker det kjemiske forskningsmiljøet internasjonalt, sier han.



Illustrasjon: Mats Tilset

Gullforbindelsen som er vist her er nylig fremstilt i Tilsets gruppe ved UiO. Den har vakt stor oppsikt fordi den er det første eksemplet på en fullstendig karakterisert gull(III) forbindelse som er bundet til et alken. Det blir nå undersøkt hvordan denne kan benyttes til å katalysere nye kjemiske reaksjoner.

Professor Mats Tilset

- » Professor ved Kjemisk institutt, UiO siden 1994, førsteamanuensis samme sted fra 1989.
- » Doktorgrad i organometallisk kjemi fra University of California, Berkeley, fra 1985.
- » Har vært veileder for ca. 20 MSc studenter, 20 PhD studenter, og 10 postdocs.
- » Underviser i organisk kjemi (begynnernivå og avansert nivå) og metallorganisk kjemi.
- » Medlem av Det Norske Vitenskapsakademi, DNVA, fra 2008.
- » Har vært leder av programstyret for KOSK II siden 2007.



Foto: Universitetet i Oslo

– Det er viktig at vi bidrar med forskning på dette feltet og ikke bare sitter og ser på. Selv om industrien i dag flytter utenlands, noe som allerede har skjedd i stor grad innen organisk syntetisk kjemi, må vi ikke ta for gitt at det alltid vil være slik at andre vil lage livsviktige og samfunnsviktige kjemiske produkter for oss. Det er sunt å ha kunnskap i eget land, spesielt når folk starter noe nytt og trenger forskning å høste av.

Tilset understreker at organisk kjemi og katalyse utgjør hovedstrømninger i kjemiens verden og at effektiv utvikling av om-

råder som livsvitenskap og materialvitenskap er utenkelig uten et solid fundament i organisk kjemi og katalyse. Nå som KOSK avsluttes må forskerne finne nye finansieringskilder.

– Det er opp til hver enkelt forskningsgruppe å manøvrere og se om de finner sin plass i større forskningsprogrammer innen for eksempel klima, energi, havbruk og bioprospektering eller de etter min mening altfor begrensede midlene som finnes til fri prosjektstøtte, avslutter Tilset.

Kjemi er over alt

Kjemien står ifølge kjemikere selv, bak de mest verdifulle produktene vi har. I årene som kommer, er det en hovedoppgave for kjemikere å utvikle produkter på en mer bærekraftig måte.

– Alt, både i naturen og det som er menneskeskapt, er laget ved hjelp av kjemi. Uten kjemi ville det ikke vært noe liv, sier den tyske kjemiprofessoren Matthias Beller.

Beller påpeker at det meste innen teknologisk innovasjon er basert på nye materialer som lages ved hjelp av kjemi. Han mener kjemikere har et ansvar for å produsere produkter på en renere måte. De kjemiske prosessene som brukes i dag er ofte verken bærekraftige eller effektive.

Renere kjemi

Katalyse er en helt sentral teknologi for produksjon av kjemikalier, men bruken av katalyse for å kontrollere kjemiske reaksjoner kan ifølge Beller forbedres.

– Vi trenger for eksempel å finne mer effektive katalysatorer for legemiddelindustrien der vi bruker flertrinnsyntese. For dyre kjemikalier som legemidler, har man kort tid på seg til å optimalisere produksjonsprosessen fordi tiden det tar å komme på markedet er den viktigste faktoren for økonomisk suksess, forteller Beller.

– En titrinns farmasøytisk produksjonsprosess kan i dag produsere 100 ganger mer avfall enn ønsket produkt. Med færre reaksjonstrinn, mindre løsningsmiddel, mindre avfall og færre edelmetallbaserte katalysatorer, vil prosessene bli mer bærekraftige.

I årene som kommer mener Beller at vi også i større grad må bruke fornybare kilder for å produsere både kjemikalier og energi.

– Vi må helt klart bruke fornybare kilder for å produsere energi, kanskje ikke i Norge på grunn av all oljen og gassen, men globalt vil disse kildene bli mangelvare.

Kan lage hva som helst

En annen utfordring for kjemikerne er ifølge Beller å forstå hvordan de kan lage molekyler med bestemte egenskaper og ikke bare bestemte molekylstrukturer.

«Alt, både i naturen og det som er menneskeskapt, er laget ved hjelp av kjemi. Uten kjemi ville det ikke vært noe liv.»

Matthias Beller, kjemiprofessor

– Vi har helt klart gjort store framskritt innen kjemien de siste hundre årene. Vi har utviklet teknologier og metoder på molekylnivå, og i dag kan vi syntetisere alle tenkelige molekylstrukturer, sier Beller.

– Vi vet imidlertid ennå ikke hvordan vi skal syntetisere molekyler med bestemte egenskaper. Vi vet for eksempel ikke hvordan vi skal lage kjemikalier med bestemte elektroniske egenskaper, materialer med en viss robusthet eller et legemiddel som hemmer en bakterie eller en reseptor på cellene våre, forklarer Beller.

Han mener at i den ideelle verden ville kjemikere laget molekyler med fornuftige egenskaper og ikke bestemte strukturer. I framtida vil kjemikere derfor jobbe mer med egenskaper til molekyler og mindre med struktur.

Brobygger mellom akademia og industrien

– Beller selv prøver å utvikle metoder som er nyttige for industrien. Han har blant annet utviklet en ny katalysator som vil gjøre produksjonen av hydrogen lettere og billigere. Katalysatoren er basert på lett tilgjengelig jern. Hydrogenet



Foto: Shutterstock

som lages, er en miljøvennlig energikilde som kan brukes som drivstoff. Det eneste avfallet som dannes i prosessen, er vann.

– Ved instituttet har vi en formålsparagraf som sier at vi skal ta minst én katalytisk prosess til pilotstadiet hvert år. Vi prøver å realisere dette målet ved å jobbe sammen med industripartnere på forskjellige områder, sier han.

Norske fortrinn

Beller mener Norge har naturlige fortrinn som gjør det mulig å drive forskning på høyt nivå innen petrokjemi, men han undrer seg over at Norge ikke foredler større andel av oljen og gassen for å selge mer høyverdi produkter.

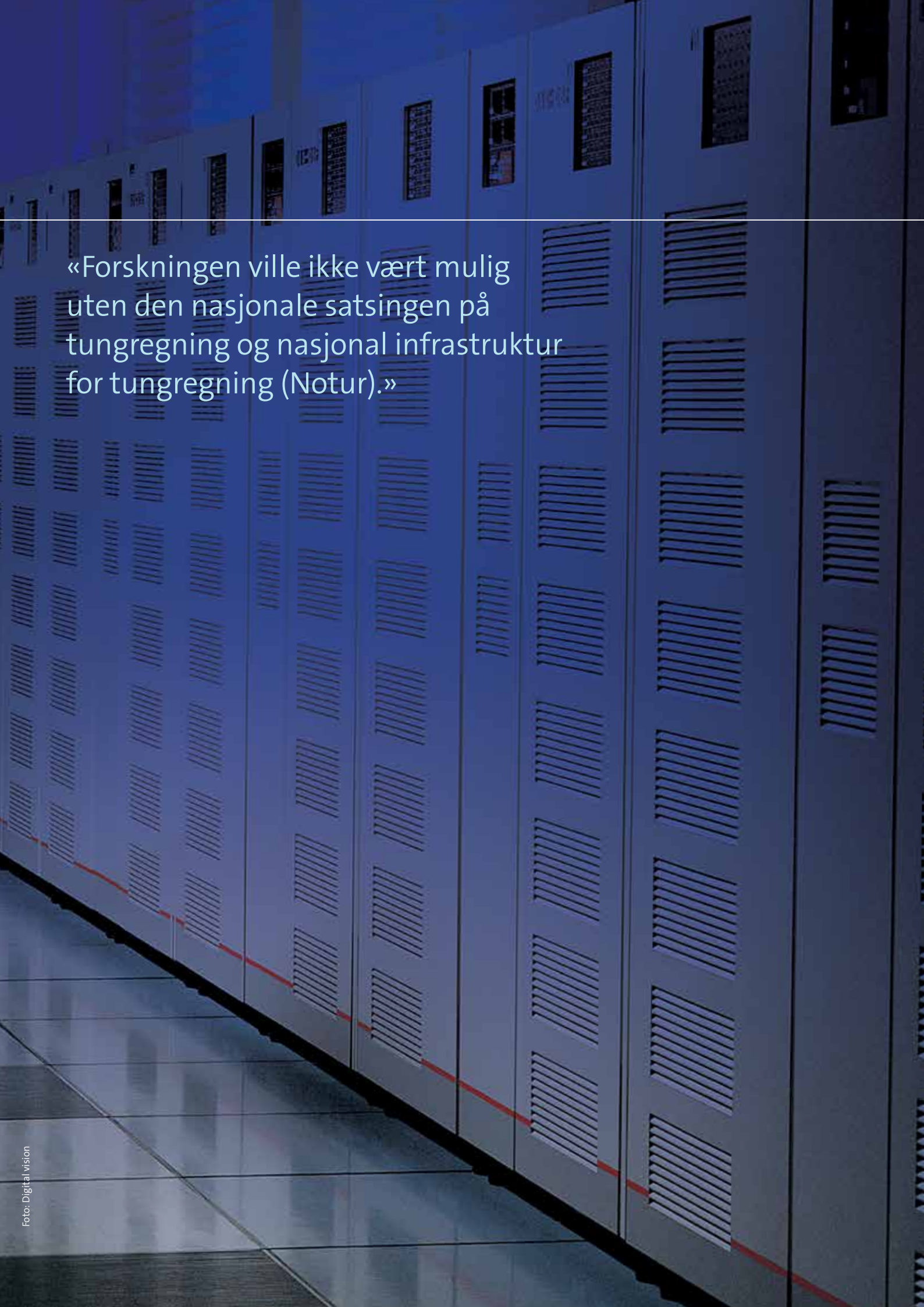
Han trekker også fram at Norge har høyt kvalifisert arbeidskraft og kan gjøre fremragende kjemi og konkurrere på internasjonalt nivå. Han mener KOSK IIs mål om mer internasjonalt samarbeid er bra. Det vil bidra til å gjøre norske kjemikere mer synlige i Europa.

Professor Matthias Beller

- » Direktør ved Leibniz-Institut für Katalyse ved universitetet i Rostock, som ble grunnlagt i 1952. Siden 2003 har det tilhørt Leibniz-stiftelsen som er én av fire store forskningsorganisasjoner i Tyskland.
- » Doktorgrad i grunnleggende organisk syntese. Etter denne jobbet han seks år i industrien før han gikk tilbake til akademia for å kombinere industriell utvikling og organisk kjemi.
- » Talsmann for bærekraftig kjemi og fornybar energi. I 2010 var han den første som ble tildelt European Sustainable Chemistry Award.
- » Hovedinnleder på Forskningsrådets sluttkonferanse for KOSK II i februar 2013.



Foto: Leibniz-Institut für Katalyse



«Forskningen ville ikke vært mulig uten den nasjonale satsingen på tungregning og nasjonal infrastruktur for tungregning (Notur).»

Suksess med tungregning før labforsøk

Avanserte beregninger har vært avgjørende for at forskere i Bergen har klart å utvikle en ny klasse katalysatorer som gjør det mulig å lage nye typer plast, legemidler og naturprodukter. I tillegg kan produksjonen av eksisterende produkter bli mer miljøvennlig og mer lønnsom.

I kjemiske reaksjoner trengs det ofte katalysatorer som hjelper molekylene med å reagere med hverandre. For kjemiske industribedrifter er det viktig å ha katalysatorer som er selektive, det vil si katalysatorer som sørger for at det i hovedsak bare er det ønskede produktet som blir dannet i reaksjonene.

Med professor Vidar R. Jensen i spissen har forskere ved UiB løst en utfordring kjemikere har slitt med i over femten år. Sammen med blant andre forsker Giovanni Occhipinti har Jensen laget selektive katalysatorer til bruk i produksjon av spesielle typer plast, legemidler og naturprodukter.

Det unike og sentrale med forskningen deres er at de utfører avanserte beregninger på superdatamaskiner før de gjør eksperimenter i laboratoriet.

Sparer tid

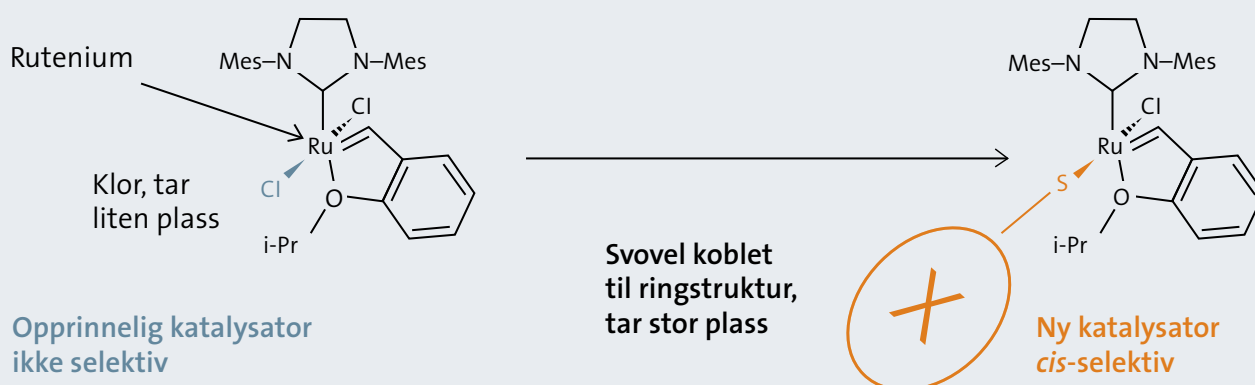
– Vi er ikke de eneste i verden som forsker på denne måten, men det er ikke så mange som lar beregningene styre eksperimenteringen i så ekstrem grad som det vi gjør, sier Jensen.

Forskningen ville ikke vært mulig uten den nasjonale satsingen på tungregning og nasjonal infrastruktur for tungregning (Notur).

– Vi beregner slike ting som molekylstruktur og hvor reaktive og selektive katalysatorene er. Slik kan vi prøve ut ville ideer ved hjelp av datasimulering og se hva som har størst sjanse for å fungere i praksis. Det sparer oss for tid, forklarer han.

Mange andre forskere gjør beregninger, publiserer dem og lar andre ta seg av det praktiske. Jensen på sin side synes noe av det de kommer fram til med beregninger, er så interessant at det bør følges opp av hans egen forskningsgruppe eller grupper de samarbeider med. Dette har vist seg å være en svært vellykket strategi.

– Katalysatorene vi har laget, er selektive. De gir oss nesten bare det produktet vi ønsker. De katalysatorene du får kjøpt i dag for den typen kjemiske reaksjoner vi jobber med, er ikke det, påpeker Jensen.



Ulike egenskaper

Jensen og Occhipinti jobber med en type reaksjoner som kalles olefinmetatase. Her bruker de alkener som er umetta, organiske molekyler som kan framstilles fra naturgass, til å lage ulike typer produkter. Når to alkener reagerer med hverandre i en olefinmetatase, er at det alltid to mulige produkter – to såkalte geometriske isomere, cis og trans. De har samme kjemiske formel, men har ulike egenskaper.

– Å ha kontroll på hva slags isomere vi får, er viktig for egenskapene til det vi lager. For naturprodukter er det gjerne bare cis-isomeren som er biologisk aktiv, forteller Jensen.

Kjemikere har prøvd å finne selektive katalysatorer for olefinmetatase i årevis. Jensen forteller at selv ikke de som fikk nobelprisen i kjemi i 2005 for sitt arbeid med olefinmetatase, hadde fått dreis på dette.

Høy selektivitet

Forskerne ved UiB har gjort beregninger på mange ulike katalysatorer. De mest lovende av disse har de laget og testet.

De tok utgangspunkt i en kjent type katalysator som var basert på en katalysator som en av nobelprisvinnerne fra 2005 hadde laget. Den består av et molekylkompleks bygget opp rundt det sjeldne metallet rutenium.

– Vi har gjort en vri som gir høy selektivitet, ved å bytte ut et kloratom som tar liten plass, med en kjemisk gruppe som tar større plass. Dette ser trivielt ut på papiret, men mange hadde forgjeves prøvd liknende strategier da vi, ved hjelp av beregninger, fant en type kjemisk gruppe basert på svovel, som gir stabile, aktive og selektive katalysatorer, forteller Jensen.

– Den beste vi har laget så langt gir opptil 95 prosent av cis-isomeren istedenfor overvekt av trans-isomeren som er det typiske resultatet om en bruker dagens kommersielle katalysatorer. Når vi får så mye av cis-isomeren, er det mye lettere og mindre kostbart å rense den, men målet vårt er å få katalysatoren til å bli tilnærmet 100 prosent selektiv.

«Vi er ikke de eneste i verden som forsker på denne måten, men det er ikke så mange som lar beregningene styre eksperimenteringen i så ekstrem grad som det vi gjør.»

Vidar R. Jensen, professor ved Universitetet i Bergen

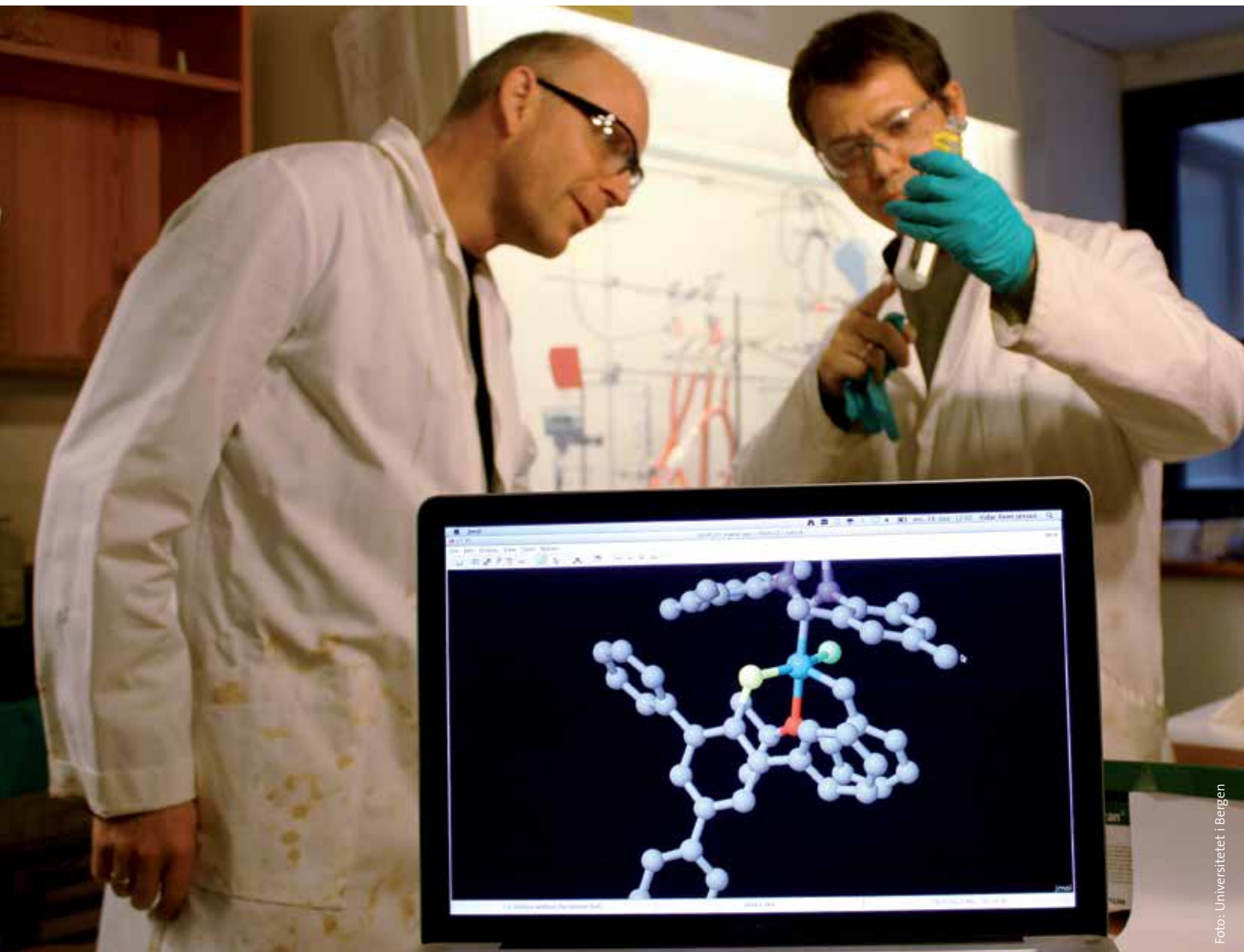
Professor Vidar R. Jensen sammen med forskerkollega Giovanni Occhipinti. Skjermen viser en molekylmodell av én av katalysatorene de har laget.

Skal ut på markedet

Bergensforskerne har fått midler fra Forskningsrådet til å videreutvikle katalysatorene, og forhåpentlig også kommersialisere dem.

– Ingen hadde rapportert om en selektiv katalysator for olefinmetatase før vi utviklet vår. Parallelt fikk imidlertid også et par av nobelprisvinnerne fra 2005 dreis på det, så i dag finnes tre klasser selektive katalysatorer, sier Jensen.

– Det er for tidlig å si hvilken av disse tre som er best. Sannsynligvis vil det etter hvert vise seg at alle tre har ulike bruksområder der de er fordelaktige, tror han.



«Tuberkulose er på fremmasj igjen. Sykdommen kan «sees» på røntgenbilder.»

Kjemikere tar rotta på tuberkulosebakterier

Nye stoffer som er utviklet av forskere i Tromsø, tar knekken på tuberkulosebakterier. Forskerne håper kommersielle aktører vil utvikle ny medisin fra stoffene.

Nye medisiner og vaksiner på 1900-tallet førte til at tuberkulose nesten ble utryddet. Nå smittes imidlertid flere igjen. I dag er ifølge Verdens helseorganisasjon WHO én tredjedel av verdens befolkning infisert med mykobakterier som kan gi tuberkulose.

Mange vet ikke om at de er smittet og vil aldri få symptomer på tuberkulose, men sykdommen dreper fortsatt to millioner mennesker hvert år.

Nye stoffer gir resultater

Stadig flere mykobakterier utvikler resistens mot antibiotikene som brukes til å behandle infeksjonen. Nye stoffer som kan få bukt med mykobakterier, er derfor svært tiltrengt. Professor John Sigurd Svendsen og professorkollega Tore Lejon ved Universitetet i Tromsø har laget en helt ny gruppe kjemiske stoffer som ser ut til å kunne gjøre nettopp dette.

– Vi har laget en helt ny stoffklasse som kalles borpeptider. Borpeptidene har nye, unike egenskaper, forteller Svendsen.

– Målet var egentlig å se om disse stoffene kunne brukes til behandling av soppinfeksjoner, men da det viste seg at de virket mot mykobakterier, til og med mot de resistente, var det mer interessant.

Sammensatte erfaringer

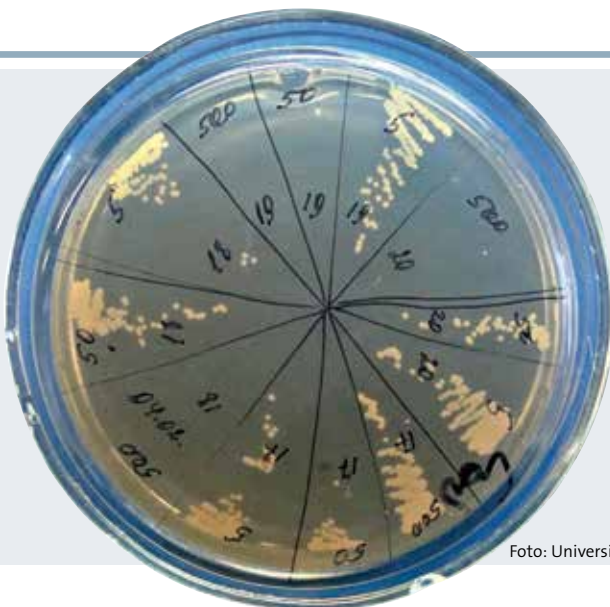
Det var kombinasjonen av Svendsens og Lejons erfaringer innen syntetisk kjemi som gjorde at akkurat de framstilte den nye stoffklassen.

Svendsen har lang erfaring med forskning på såkalte mikropeptider. Peptider er korte kjeder av aminosyrer som er byggesteinene i proteiner. Mikropeptidene Svendsen har utviklet, består av bare tre aminosyrer. Det som gjør dem interessante, er at de dreper bakterier i løpet av sekunder. Svendsens forskning har bidratt til at de kan brukes som legemidler mot bakterielle infeksjoner og kreft.

Lejon på sin side har jobbet med det som kalles boraminsyrer. Dette er aminosyrer som har fått koblet på seg en borsyre og ligner på forbindelser som er blitt laget av Donald S. Matteson ved Washington State University der Lejon jobbet tidligere. Ingen har imidlertid undersøkt om boraminsyrer har noen effekt på bakterier eller andre celler.

Overraskende funn

Ut fra erfaringene med hvordan vanlige mikropeptider oppfører seg, forventet forskerne at de nye borpeptidene ville ta knekken på vanlige bakterier som tarmbakterien *E. coli* og gule stafylokokker. De laget en rekke ulike borpeptider som de prøvde ut på disse bakteriene. Det viste seg imidlertid at de ikke virket.



Borpeptider testes på tuberkulosebakterier i laboratoriet. Her ser vi tuberkulosebakterier som vokser på en petriskål.

Foto: Universitetet i Tromsø

– Vi var først i villrede. Men takket være en av våre russiske studenter som kunne sette oss i kontakt med tuberkuloseforskere i St. Petersburg, bestemte vi oss for å teste stoffene våre på mykobakterier, forteller Svendsen.

– Overraskende nok virket det. Vanligvis er det nemlig slik at det som virker på mykobakterier virker på andre, mer vanlige bakterier, men ikke vice versa.

Det meste overraskende og beste av alt: Stoffene virket også på antibiotikaresistente mykobakterier.

Unike egenskaper

– Når vi fester boraminosyrer på mikropeptidene gir det dem helt nye egenskaper. De gjør at mikropeptidene ikke lenger virker mot vanlige bakterier, men isteden virker mot mykobakterier, forklarer Svendsen.

Karolinska Institutet i Sverige har bistått med å undersøke effekten av borpeptidene på flere stammer av mykobakterier og med å finne ut hvilke av borpeptidene som dreper bakteriene mest effektivt.

Toksikologistudier på celler som dyrkes i laboratorieskåler, viser at borpeptidene er harmløse mot våre celler.

Nå er det Norinova Technology Transfer i Tromsø som jobber videre med saken.

– De har med midler fra Forskningsrådets FORNY-program utarbeidet en patentsøknad. De prøver også å skaffe kommersielle aktører som vil satse på teknologien, forteller Svendsen.

Selv er Svendsen travelt opptatt med å jobbe videre med de vanlige mikropeptidene gjennom firmaet Lytix Biopharma, som ble etablert for ti år siden på grunnlag av hans mikropeptidforskning. Mikropeptidene er nå utprøvd på hudinfeksjoner som brennkopper. Firmaet tester også om de kan brukes mot sykehusinfeksjoner der pasientene smittes med gule stafylokokker fra sin egen nese.

Hvordan virker det?

Tromsø-forskerne har nå også funnet ut hvorfor noen mikropeptider dreper bakterier effektivt, mens andre ikke gjør det. Kunnskapen kan brukes til å designe ny og bedre antibiotika.

De har studert samspillet og brukt datasimuleringer for å vise hvordan ulike mikropeptider kryper ned i celledmembranene. Den romlige plassering av atomene i mikropeptidene er avgjørende. De som binder seg til membranene slik de er, uten å måtte bruke mye energi på å endre form for å kunne binde seg, får ikke like sterkt binding til membranen og klarer derfor ikke å drepe bakteriene.



Foto: WHO



Foto: WHO

I dag er iflg Verdens helseorganisasjon WHO en tredjedel av verdens befolkning infisert med mycobakterier som kan gi tuberkulose.

Grønnere gasskjemi

Tre tiår med statlig finansiert forskning for å få bedre og mer miljøvennlig utnyttelse av naturgass, bærer nå frukter. De siste årene har forskerne blitt godt hjulpet av nye analysemetoder som gjør at de kan «se» hva som skjer underveis i kjemiske reaksjoner.

Naturgassen metan som pumpes opp sammen med olje eller fra egne naturgassreservoar, kan blant annet brukes til å lage en mengde ulike plastprodukter og drivstoff.

På verdensbasis brennes imidlertid store deler av gassen fra oljereservoar av på stedet og bidrar til store miljøutslipp istedenfor økonomisk vekst. Bedre utnyttelse av naturgass er derfor viktig både av miljøhensyn og økonomiske hensyn.

Norge er i dag en ledende forskningsnasjon på feltet og bidrar til at industriprosesser verden over har blitt mer energi-effektive og mer miljøvennlige.

– Forskingen startet på 1980-tallet da oljeprisene var høye, fordi man da måtte vurdere alternative og rimeligere kilder til produksjon av drivstoff. Da oljeprisen sank igjen, sluttet de fleste andre med naturgassforskning, men Norge så muligheten for å tjene penger på naturgass på lang sikt og satset videre, forteller professor Unni Olsbye ved UiO.

Sammen med forskerkolleger jobber hun med å finne katalysatorer som gjør at de kan omdanne naturgass til ønskede produkter mer målrettet og energieffektivt.

Skreddersyr katalysatorer

UiO-forskerne jobber blant annet med zeolitter som er en gruppe porøse katalysatorer som finnes i naturen. De kan også lages i laboratoriet, og ved å endre på porestørrelse kan kjemikerne styre hva slags produkter som blir laget, og levetiden til katalysatoren. Små porer gir små produkter som eten og propen, når metanol diffunderer gjennom porene og reagerer på overflaten av katalysatoren.

– Vår jobb er å lage råstoffet, det vil si monomerene eller byggesteinene, som kan brukes videre til å lage plast. Vi prøver å forstå det helt grunnleggende i hvordan katalysatorene virker når vi lager disse byggesteinene fra metanol, sier førsteamanuensis Stian Svelle.

Unni Olsbye og Stian Svelle ved en forsøksreaktor på UiO. Her bruker de isotopmerking av stoffene som skal reagere. Det vil si at noen av atomene har et annet antall nøytroner enn de andre atomene uten at de kjemiske egenskapene påvirkes, slik at de kan følge hvordan ulike deler av stoffene bygges inn i produktet. På den måten kan de oppnå en grunnleggende forståelse som de senere kan bruke til å forbedre eksisterende katalysatorsystemer.



Foto: Norunn K. Torheim

Bruk av katalysatorer ved omdanning av naturgass

Naturgass består hovedsakelig av metan. Gassen kan brukes som energikilde direkte eller omdannes til andre produkter som plast, bensin og diesel.

Katalysatorer er helt sentrale for at de kjemiske reaksjonene skal gå. De øker reaksjonshastigheten og påvirker dessuten hva slags produkt og biprodukt man får.

Kjemikerne prøver å finne katalysatorer som gjør at reaksjonene bruker minst mulig energi, gir mest mulig av ønsket produkt, minst mulig biprodukt og lavest mulig utslipp til naturen og som varer lenge.

En type katalysatorer som brukes mye innen petroleumsindustrien, er en gruppe materialer som kalles zeolitter. Dette er faste stoffer, såkalte oksider, som inneholder silisium og aluminium. De har bittesmå hull og kanaler med diameter 0,3 til 1,4 nanometer som molekyler som skal reagere, for eksempel metanol, kan gå gjennom.

Porene øker overflaten til katalysatorene, og det er på denne overflaten at de kjemiske reaksjonene foregår. En typisk katalysator har flere hundre kvadratmeter indre overflate per gram materiale.

Denne innsikten kan kjemikerne bruke til å endre på katalysatoren slik at de får andre byggesteiner og kan lage nye plastprodukter med andre egenskaper, for eksempel ulik mykhet eller hardhet.

– Vi kan tilpasse katalysatoren for å produsere den typen monomere markedet etterspør. Vi har jobbet mye med modellsystemer for å forstå hva som skjer i enkle katalysatorer, deretter har vi sett på mer komplekse katalysatorer, utdyper professor Karl Petter Lillerud.

Katalysatorer med flere variasjoner

Ved UiO jobber de også en del med en annen type katalysatorer, såkalte MOF-er, metal organic framework, eller metallorganisk gitterstruktur. MOF-ene består av både organiske og uorganiske byggesteiner, kan lages i mange flere varianter enn zeolittene og gir dermed kjemikerne flere valgmuligheter.

– Arbeidet med denne typen hybridmaterialer krever et høyt faglig nivå innen både uorganisk materialkemi og organisk syntetisk kjemi. Katalysegruppen i Oslo er unik med tanke på at denne kompetansen faktisk finnes i én og samme forskningsgruppe, framhever professor Mats Tilset.

– Ofte er det slik at de mest spennende oppdagelsene gjøres i skjæringspunktet mellom veletablerte disipliner.

Tilset jobber med metallbaserte katalysatorer som brukes i organisk syntese for å lage kjemikalier, for eksempel legemidler. Disse katalysatorene er bygget opp rundt et metallatom slik som palladium eller platina. Det geniale er at disse katalysatorene også kan bygges inn i hjørnene på MOF-er. På

«Vår jobb er å lage råstoffet, det vil si monomere eller byggesteinene, som kan brukes videre til å lage plast.»

Stian Svelle, førsteamanuensis



den måten blir kunnskap om katalysatorer som er laget for andre formål, nyttig også for dem som skal omdanne naturgass til ulike typer byggesteiner.

Svelle påpeker at den termiske og kjemiske stabiliteten til MOF-ene kan være en utfordring ved bruk. Lillerud har laget materialet UiO-66, oppkalt etter Universitetet i Oslo. Det er en av de mest stabile MOF-ene som er kjent.

Høyteknologiske metoder

Håndverket katalyse har ifølge Olsbye forandret seg mye de siste tiårene.

– Tidligere var feltet dominert av ingeniører med prosess-teknologisk tankegang. Man prøvde å optimalisere prosessene ved systematisk å variere prosessbetingelser, heller enn å ta utgangspunkt i hva som skjer på atomnivå i de kjemiske reaksjonene, sier hun.

– Nå har vi fått metoder til å studere katalysatorene mens prosessen skjer, så nå bruker vi stadig flere typer kjemiske analyseteknikker til å undersøke prosessene.

En av disse nye metodene innbefatter bruk av synkrotronen i Grenoble i Frankrike. Denne partikkelakseleratoren kan gi veldig intens røntgenstråling og er et viktig forskningsverktøy for fysikere og kjemikere over hele Europa.

Elektronmikroskopibilde av katalysatorflak sett ovenfra (til venstre) og fra siden (til høyre). De små lyse feltene (hullene) tilsvarer kanalåpningene i modellen som Svelle viser fram.

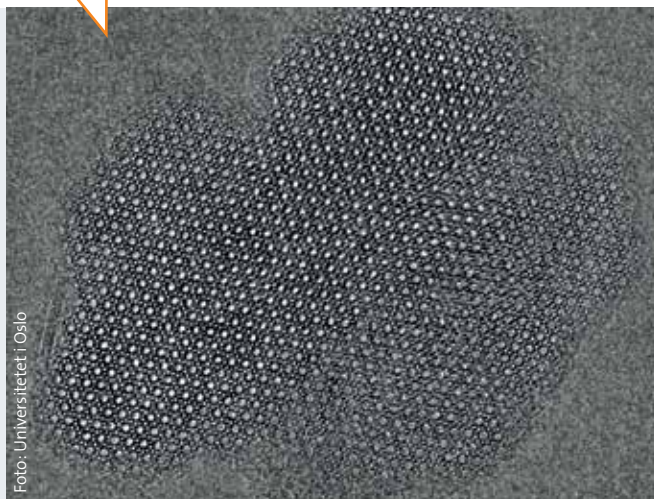


Foto: Universitetet i Oslo

– Strålingen kan brukes til å studere blandingen av gass og katalysator mens reaksjonen foregår. Katalysatoren er plassert inni en liten laboratoriereaktor på ca. én centimeter i diameter. Vi får ut signaler som vi kan analysere for å finne ut hva som skjer med katalysatoren og produktet underveis, forteller Olsbye.

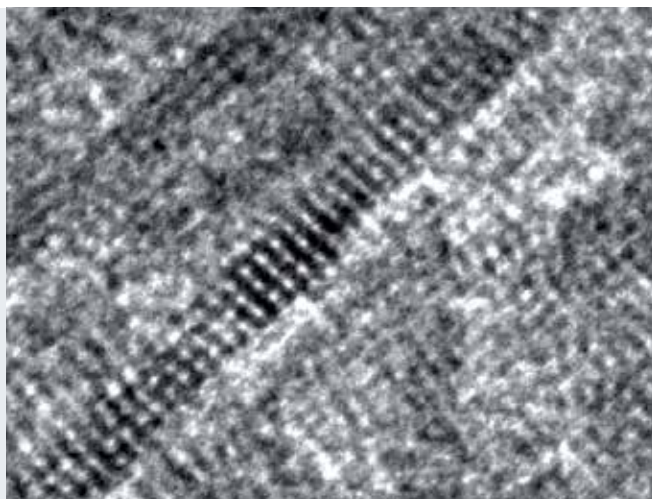
– Dette er svært tidkrevende og kostbare eksperimenter, men de gir helt ny innsikt i hvordan katalysatorene virker. For fem år siden, før vi hadde denne metoden, antok vi hvordan katalysatoren vekselvirket med stoffene som skal reagere. Nå vet vi hvordan mellomprodukter og sluttprodukter bygges opp og hvordan katalysatoren forringes ved deaktivering.

Forskerne er i Grenoble tre til fire ganger i året med ulike forsøk. Bak hvert forsøk ligger måneder med forberedelser. Forsøkene kjøres døgkontinuerlig i tre til fire dager, til en pris på 80 000 norske kroner per time. Deretter gjenstår det gjerne ett år med analysearbeid.

Syltynne katalysatorer virker bedre

Lokalene til kjemikerne ved UiO er fulle av plastmodeller som viser den atomære strukturen til ulike katalysatorer. Mange er nesten kubiske og er tredimensjonale nettverk med sideflater på omtrent 30 centimeter. Men de er forstørret enormt: 100 millioner ganger.

– En virkelig katalysatorkrystall er satt sammen av veldig mange slike repeterende enheter. Porene er bare akkurat store nok til at molekylene som skal reagere, går gjennom. I en slik kubisk katalysator blir det langt for små molekyler å komme



«Det at den norske stat har vært forutseende nok til å investere i tide og har satset langsiktig og kontinuerlig på katalyse, gjør at vi i dag ligger i front internasjonalt.»

Unni Olsbye, professor ved Universitetet i Oslo

seg til kjernen av katalysatoren, og den innerste kjernen blir ikke utnyttet effektivt, forteller Svelle.

Derfor har forskerne isteden laget mer todimensjonale katalysatorkrystaller som er veldig tynne i en av retningene, bare fire nanometer. Til sammenlikning er et hårstrå ca. 50 000 nanometer i diameter.

– Med så tynne katalysatorer blir det lett for metanol å komme inn til kjernen der den kan reagere og omdannes til eten og propen, påpeker Svelle.

Internasjonalt samarbeid viktig

Olsbye sier at enorme framskritt innen elektronmikroskopi har vært veldig viktig for arbeidet deres. Gjennom internasjonalt

samarbeid har forskerne ved UiO fått muligheten til å ta bilder med så god oppløsning at de nesten kan se på katalysatoren på atomnivå.

UiO-forskerne forteller at katalysatorforskningen blir mer og mer krevende. Derfor jobber de i team med kjemikere med ulike spesialiteter. De må hele tiden bygge på tidligere erfaringer for å komme opp med nye løsninger, og det gjelder å være årvåken nok til ikke å overse viktige tilfeldigheter. Lillerud påpeker at det kan ta noen år mellom hver gang arbeidet deres genererer de store overskriftene.

De bygger stein på stein forsiktig, og de går langsomt, men systematisk framover. Mange små steg kan føre til store framskritt når de har langsiktig og forutsigbar finansiering.

– Det at den norske stat har vært forutseende nok til å investere i tide og har satset langsiktig og kontinuerlig på katalyse gjennom ulike forskningsprogrammer i Forskningsrådet, gjør at vi i dag ligger i front internasjonalt og er etterspurte samarbeidspartnere og foredragsholdere, sier Olsbye.

– Den møysommelig oppbygde kompetansen som er muliggjort gjennom blant annet KOSK og KOSK II har vært en vesentlig faktor for etableringen av senteret inGAP.

I inGAP-senteret (Innovative naturgassprosesser og produkter) som ledes av Olsbye, jobber de tett med internasjonale industripartnere.

Tilset påpeker at KOSK II har vært viktig for at katalysegruppa ved UiO har fått mulighet til å drive med grunnleggende forskning innen felter som ikke har vært omfattet av inGAP.

Svelle med en plastmodell av en katalysator. Zeolittkatalysatorer har kanaler, eller porer, som er omtrent like store som molekyler der de kjemiske reaksjonene skjer. – Omtrent en tredjedel av alle molekylene i vanlig bensin har sett innviden av en slik kanal – det er noe å tenke på neste gang du fyller tanken, sier Svelle.





«Naturgass består hovedsakelig av metan. Gassen kan brukes som energikilde direkte.»

Finner de gode reaksjonene raskere

Godt metodisk arbeid er avgjørende for at legemiddelindustrien skal vite at de kjemiske reaksjonene de bruker er pålitelige og gode. Her slurves det mye, mener professor Rolf Carlson ved Universitetet i Tromsø. Han utvikler metoder for å finne gode reaksjonsbetingelser på en systematisk, men effektiv måte.

I en kjemisk reaksjon er det mye som kan variere, slik som temperatur, pH, trykk og valg av løsemiddel og katalysator. Kombinasjonsmulighetene er mange, og parameterne kan også påvirke hverandre.

Så hvordan finner en industribedrift som framstiller organiske stoffer, de reaksjonsbetingelsene som gir størst mulig utbytte, renest mulig produkt og lavest mulig kostnader når de har begrenset med tid?

Carlson er en pioner på dette feltet og har skrevet flere bøker om emnet. Han jobber med det som kalles statistisk forsøksplanlegging.

Begrenset med tid

– Prosessindustrien jobber med problemstillinger de skulle ha løst i går. Derfor har de ikke tid til å gjøre eksperimenter med alle mulige kombinasjoner av parametere for å finne de optimale reaksjonsbetingelsene, forklarer Carlson.

Da han begynte med statistisk forsøksplanlegging for 30–40 år siden, fantes det ingen andre som jobbet med det. Han har derfor banet vei og har måttet utvikle metoder og hjelpemidler selv.

Metoder han utviklet for noen år tilbake, har gjort at en kjemikaliebedrift kan redusere antall kombinasjoner av reaksjonsbetingelser de tester ut, fra for eksempel 600 til 35. Men selv det kan være uoverkommelig dersom de har dårlig tid.

Carlson har derfor jobbet videre med statistisk forsøksplanlegging for å finne gode, om enn ikke optimale, reaksjonsbetingelser enda raskere.

Systematisk utprøving

– Dersom kjemikerne ikke kan gjøre ordentlig statistisk forsøksplanlegging fordi de ikke har tid, kan de bruke en enklere variant, såkalte ortogonale eksperimenter, for å få ut nødvendig informasjon fra færre eksperimenter. Og det fungerer, forteller Carlson.

For å finne de beste reaksjonsbetingelsene med den nye metoden, må kjemikerne kjøre en serie med eksperimenter

der de styrer parameterne og varierer dem helt uavhengig av hverandre.

– De gjør da først ett forsøk, og så kjører de en ny runde med forsøk med helt ulike, det vil si ortogonale, parametere, utdypet Carlson.

– Når de har gjort forsøk én og to, gjør de det tredje som er helt ulikt begge disse. De får da en variasjon og kan se hva som er viktig. Selv om det er mange parametere er det gjerne bare noen få som betyr noe. Slik må kjemikerne holde på til de ser et mønster for å finne ut hva som er de viktige parametere.

– Vi utførte for eksempel elleve eksperimenter da vi testet en reaksjon, men vi så mønsteret allerede etter fem.

Brukes av bedrifter

En av dem som har tatt i bruk metodene hans, er Chambrex, som lager kjemikalier for legemiddelindustrien og har en fabrikk i Sverige.

– Chambrex kan typisk få et molekyl og en oppskrift på hvordan det er gjort tidligere og bestilling på levering av 20 kilo av et kjemikalium i løpet av tre uker, sier han.

«Prosessindustrien jobber med problemstillinger de skulle ha løst i går. Derfor har de ikke tid til å gjøre eksperimenter med alle mulige kombinasjoner av parametere for å finne de optimale reaksjonsbetingelsene.»

Rolf Carlson, professor ved Universitetet i Tromsø



Foto: Shutterstock

Ulike reaksjonsbetingelser må testes ut før storskalaproduksjon av kjemikalier.

– Dersom de bruker den nyeste metoden vår, holder det å gjøre tre eksperimenter først for å finne ut hva som er de viktigste parameterne i den kjemiske reaksjonen.

Sammen med blant andre stipendiat Alexandre Descomps har Carlson selv brukt metoden for å lage nye molekyler som ingen andre har laget før, og forbedret reaksjonsbetingelsene betraktelig.

– En av disse forbindelsene, 1-brom-3-buten-2-on, er en byggestein for å lage større molekyler som kan testes for biologisk aktivitet. Vi håper denne forbindelsen kan brukes til å lage finkjemikalier til farmasøytisk industri, forteller Carlson.

Mye dårlig arbeid

Gode kjemiske metoder er en hjertesak for Carlson, som mener det er mye dårlig metodearbeid. Når man skal utvikle en

kjemisk reaksjon til en prosedyre som kan brukes industrielt, hjelper det ikke bare å se på reaksjonen for å forstå hva som er viktig. Her er det mange fallgruver, mener han.

Mye av det som publiseres i vitenskapelige tidsskrifter som nye og optimaliserte metoder for organisk syntese som gir høyere utbytte, er ifølge Carlson dårlig dokumentert.

– Det er gjort uten at det ligger godt metodisk arbeid bak der de har testet reaksjonsbetingelser systematisk og kjenner robustheten til metodene. Systematisk testing er helt nødvendig for å få økt innsikt i reaksjonene, understreker han.

– Tidsskriftet *Organic Synthesis* krever at to andre forskningsgrupper tester metoden som blir publisert. Slik blir metoden validert. Dette er viktig for blant annet farmasøytisk industri.

Utnytter naturressurser bedre

Naturgass, kull og biomasse kan bli til både diesel og hydrogengass. Forskere ved NTNU jobber med å utvikle katalysatorer som gjør den industrielle produksjonen av disse drivstoffene mer effektiv.

Hovedaktiviteten til katalyseforskerne ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU) konsentrerer seg omkring den såkalte Fischer-Tropsch-syntesen (FT-syntesen, se faktaboks). Her lages diesel fra syntesegass som består av karbonmonoksid (CO) og hydrogen (H₂).

Syntesegassen kan lages fra metan (CH₄) som det er store mengder av i naturgass, og det har vi god tilgang på her i Norge. Den kan også lages fra kull eller, mer framtidrettet, fra biomasse, noe NTNU-forskerne jobber med i økende grad. De bruker da avfall fra skogsindustrien.

FT-syntesen krever bruk av katalysatorer, og det er katalysatorer, først og fremst metalliske katalysatorer, NTNU-forskerne har konsentrert seg om. De undersøker i detalj katalysatorene og reaksjonene de inngår i, for å forstå hvordan katalysatorene virker slik at de kan forbedre dem. Pore- og partikkelstørrelser hos katalysatorene er viktige stikkord.

Katalysatoren bestemmer produktet

Når kjemikerne har laget syntesegass fra for eksempel metan, vil det som skjer videre med gassen avhenge av hvilken katalysator de bruker.

– Katalysatorene er aktive og selektive og bestemmer produktet. Uten katalysator sitter du fortsatt igjen med karbonmonoksid og hydrogen ved 200–300 grader. Med nikkel (Ni) som katalysator får du metan, med kobberoksid og sinkoksid (CuO/ZnO) får du metanol (CH₃OH) og med kobolt (Co) eller jern (Fe) får du lange karbonkjeder som kan brukes til å lage bensin og diesel, forklarer professor Anders Holmen.

– Når vi skal lage diesel, må vi se hva som gir mest mulig av de lange karbonkjedene med over tjue karbonatomer. Vi har jobbet mye sammen med Statoil for å optimalisere denne prosessen. Produktet er rett og slett voks, som i prinsippet kan brukes som skismøring, som videreføres til diesel, sier Holmen.

Fischer-Tropsch-syntesen

Fischer-Tropsch-syntesen (FT-syntesen) brukes for å lage drivstoff (flytende hydrokarboner). Utgangspunktet kan være naturgass, biomasse eller kull som kjemikerne først lager syntesegass av. Syntesegassen består av karbonmonoksid (CO) og hydrogen (H₂). I FT-syntesen omdannes syntesegassen til langkjedede hydrokarboner (>C₂₀) som kan videreføres til diesel.

Omdanning av naturgass til diesel kalles GTL – gas-to-liquid. I denne prosessen brukes kobolt som katalysator. Omdanning av kull til diesel kalles CTL – coal-to-liquid, mens omdanning av biomasse til diesel kalles BTL – biomass-to-liquid.

FT-syntesen er oppkalt etter de to tyske forskerne som tok den i bruk industrielt rundt 1930. De brukte kull for å lage syntesegass, og denne måten å lage drivstoff på ble mye brukt i Tyskland under andre verdenskrig. Andre hadde for øvrig beskrevet prosessen tidlig på 1900-tallet.

Interessen for FT-syntesen falt etter at råolje ble oppdaget på 1950-tallet. Sør-Afrika har imidlertid hatt anlegg for produksjon av hydrokarboner fra kull. Økte oljepriser har gitt fornyet interesse for FT-syntesen. Diesel framstilt ved FT-syntese er renere enn tradisjonelle fossile drivstoff. Den inneholder verken svovel, nitrogen eller aromatiske forbindelser.

Selv om FT-syntesen har vært brukt i mange tiår, er reaksjonsmekanismen fortsatt ukjent. Forskerne i Trondheim er blant mange forskere verden over som prøver å finne ut hva som skjer med molekylene helt eksakt underveis i reaksjonen, men de har fortsatt ikke svaret. For den som løser denne oppgaven vil en nobelpris i kjemi være nærliggende.



Foto: Norunn K. Torheim

Professor Anders Holmen, professor Magnus Rønning og post-doktor Ingeborg Helene Svenum i en av de nye forsøkshallene ved Institutt for kjemisk prosess teknologi ved NTNU.

«Fischer-Tropsch-syntesen (FT-syntesen) brukes for å lage drivstoff (flytende hydrokarboner). Utgangspunktet kan være naturgass, biomasse eller kull som kjemikerne først lager syntesegass av.»

Må ikke være for små

Kjemikerne vil ha mest mulig av ønsket produkt, de lange karbonkjedene, når de utfører en FT-syntese, slik at det blir økonomisk lønnsomt. I tillegg bør reaksjonene være miljøvennlige, rimelige og sikre.

En av de tingene katalyseforskerne studerer, er hvordan størrelsen på katalysatorpartiklene påvirker reaksjonen. I jakten på hva som er de beste reaksjonsbetingelsene, er det vist at reaksjonshastigheten i FT-syntesen synker dersom koboltpartiklene er under ti nanometer.

Forskerne ved NTNU har prøvd å forklare hvorfor det er slik. De har blant annet brukt isotoper for å studere i detalj hvor mye karbonmonoksid og metan som binder seg til overflaten av kobolt, og hvor lenge disse molekylene sitter på overflaten.

– Det viser seg at små koboltpartikler fører til at det blir for sterk binding, og da går reaksjonshastigheten ned. Når man bruker kobolt som katalysator, må altså ikke partiklene være for små. Denne kunnskapen er viktig for den industrielle utnyttelsen, understreker Holmen.

Krever riktig tilbehør

Katalysatorene som brukes i FT-syntesen, trenger porøse støttematerialer, såkalte bærere, som de festes til slik at de får stor overflate og blir mer stabile.

Holmens professorkolleger De Chen og Magnus Rønning har jobbet med å lage nanofibre av karbon som kan være bærere for koboltkatalysatorer. De har testet ut nanofibre som har ulik form og størrelse, og sett hvordan det påvirker katalysatorene.

Rønning har i tillegg prøvd å finne promotorer som øker aktiviteten til katalysatoren. Han har undersøkt hvordan rhenium (Re) og nikkel (Ni) påvirker aktiviteten til kobolt. Han har vist at rhenium senker aktiveringstemperaturen og øker selektiviteten til kobolt slik at de får mer av ønsket produkt. Nå jobber han videre med å undersøke hvordan rhenium gjør det.

Rensing av hydrogen

Syntesegass kan også brukes til å framstille ren hydrogengass som kan brukes som drivstoff i brenselceller. Både Chen og Rønning jobber med å karakterisere katalysatorer som kan brukes til å fjerne karbonmonoksidet fra syntesegassen.

Rønning bygger blant annet opp nye mikrostrukturreaktorer med katalysator for å oksidere karbonmonoksidet slik at det fjernes fra hydrogenet som karbondioksid (CO₂). Han har funnet ut at kobbercesiumoksid (Cu-CeO₂) på et tredimen-



I Fischer-Tropsch-syntesen (FT-syntesen) lages diesel fra syntesegass. Syntesegassen kan lages fra biomasse, noe NTNU-forskerne jobber med i økende grad. De bruker da avfall fra skogsindustri.

sjonalt nettverk av karbonnanofibre som igjen er festet på karbonfilt, egner seg godt for dette formålet. Når metoden er forbedret, kan den brukes til å fjerne karbonmonoksid fra prosesser som produserer hydrogen til brenselceller.

Chen på sin side har sett nærmere på produksjon av hydrogen fra naturgass og biomasse.

Tungregning

Også professor Hilde Venvik jobber med å utvikle teknologi som skal gi ren hydrogengass. I denne forskningsaktiviteten inngår både eksperimentering og matematisk modellering. Venvik prøver blant annet å forstå hvordan palladiumlegeringer (Pd) virker som katalysatorer i palladiumbaserte membraner.

– Slike membraner kan brukes til å skille hydrogengass fra hvilke som helst gassblandinger, for eksempel fra syntesegass som produseres fra naturgass, kull eller biomasse. Slik kan vi produsere klimavennlig drivstoff, sier postdoktor Ingeborg Helene Svenum som jobber sammen med Venvik.

Det er viktig at karbonmonoksidet (CO) i syntesegassen ikke binder seg til membranen og blokkerer den.

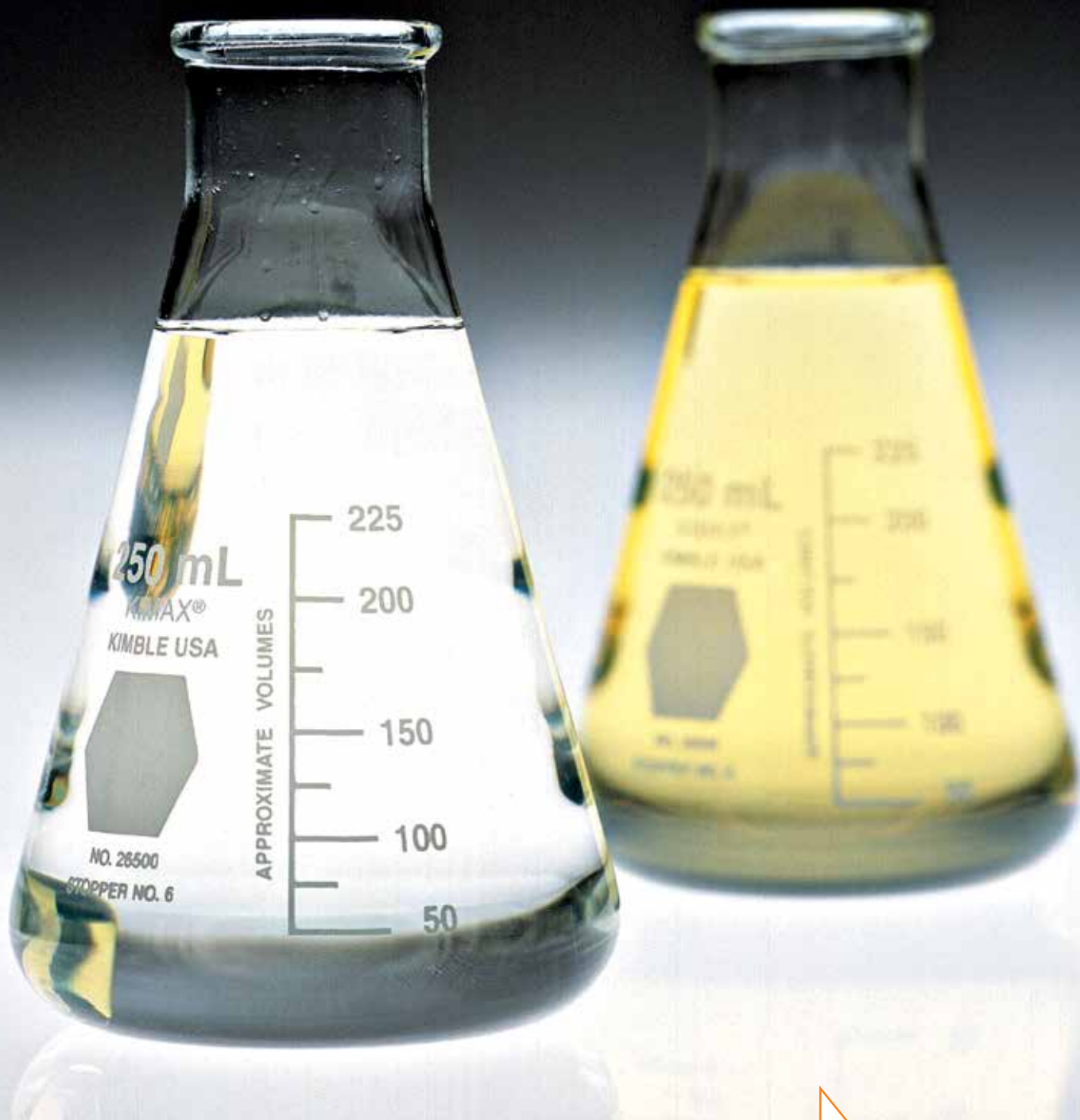
– Membraner av palladium- og sølvlegering (Pd-Ag) blir mer robuste mot CO-blokkering etter at de er behandlet med oksygen. Vi prøver å forstå hvorfor det er slik. Det gjør vi ved å studere hvordan overflaten på palladiumlegeringen samspiller med hydrogen, karbonmonoksid og oksygen, forteller Svenum.

– Vi bruker blant annet avanserte beregningsmodeller for å modellere hva som skjer på overflaten og hvordan disse molekylene er organisert i forhold til membranen. Målet er å finne den mest optimale katalysatoren. Dersom vi finner en god membran, kan den bli nyttig for industrien, sier hun.

Samarbeid

NTNU-forskerne jobber tett sammen med SINTEF i Geminisenteret KinCat. I tillegg er de med i Senter for innovative produkter og naturgassprosesser (Innovative Natural Gas Processes and Products – inGAP) der katalyseforskere fra hele Norge jobber sammen.

De jobber også tett med olje- og gassindustrien, spesielt Statoil som har et par professor II-stillinger i katalysegruppa. Mange av dem som jobber i Statoils egen forskningsavdeling i Trondheim er dessuten utdannet ved instituttet.



FT-diesel (til venstre) versus vanlig diesel.

«Katalysatorene er aktive og selektive, og bestemmer produktet. Med jern får du lange karbonkjeder som kan brukes til å lage bensin og diesel.»

Anders Holmen, professor ved NTNU

Ny gullalder i kjemien

Ved å bruke gull som katalysator får kjemikere dannet helt nye organiske forbindelser. Slik står de bedre rustet når det er behov for å lage nye kjemikalier som for eksempel skal brukes som legemidler.

Mens forhistoriens kjemikere, alkymistene, prøvde å lage gull av mindre edle metaller, noe de som kjent ikke lyktes med, spiller gull nå en viktig rolle for dagens kjemikere.

– Bruk av metaller som katalysatorer innen organisk kjemi er i en rivende utvikling. Mange metaller har vært brukt som katalysatorer i over hundre år, men inntil nylig holdt vi som jobber med organisk kjemi, oss unna gull, forteller professor Anne Fiksdahl ved NTNU.

– Det skyldtes delvis fordommer om at gull var for dyrt og delvis at gull er et såkalt edelmetall som vi har sett på som ikke-reaktivt. Vi trodde derfor ikke at gull kunne virke aktivt som katalysator.

Da forskerne undersøkte saken nærmere, viste det seg imidlertid at noen av de andre metallene de bruker som katalysatorer, er dyrere enn gull. Det viste seg dessuten at gull kan påvirke bindingene mellom atomer i organiske forbindelser og gjøre dem tilgjengelige for reaksjoner med andre stoffer. Gullkatalyse er derfor nå et felt i rask vekst, ifølge Fiksdahl.

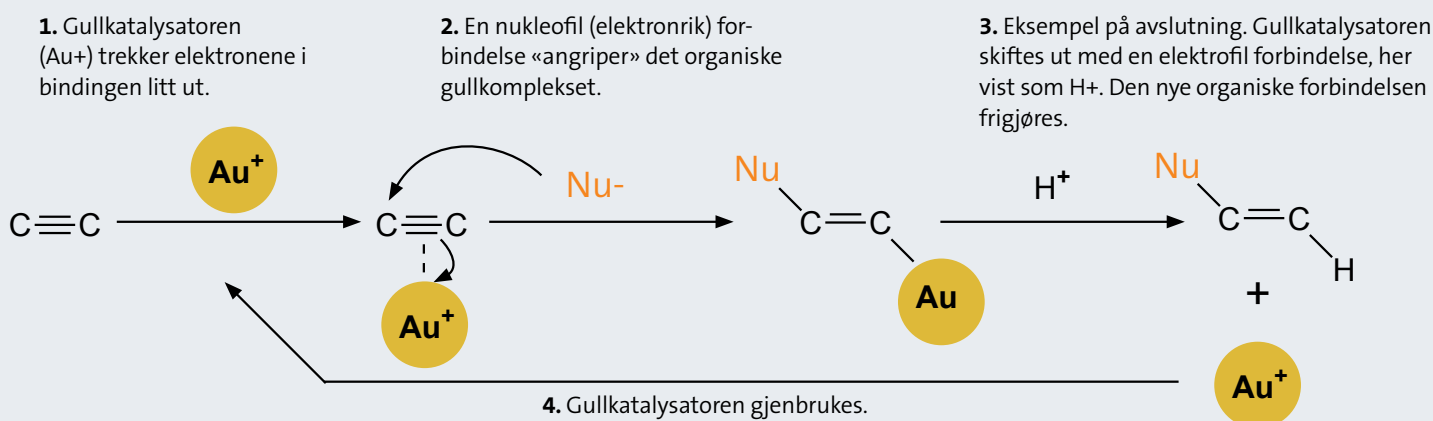
Utvidet verktøykasse

Når det gjelder de andre metallene kjemikerne bruker som katalysatorer, slik som palladium, nikkel og platina, utnytter forskerne det faktum at metallene kan ha ulikt antall elektroner i det ytterste elektronskallet. Dette gjør at metallene kan utveksle elektroner med de organiske forbindelsene. På den måten aktiverer de forbindelsene slik at de endrer karakter og kan reagere på måter de ellers ikke ville gjort og danner nye interessante stoffer. For gull er dette annerledes.

– Gull er mer stabilt og det er ikke enkelt å endre antall elektroner i det ytterste skallet. Vi bruker hovedsakelig bare gull som «mangler» ett elektron, forklarer Fiksdahl.

– Slike gullkatalysatorer aktiverer organiske forbindelser som har to eller tre bindinger mellom karbonatomene ved å trekke elektronene i disse bindingene litt ut.

Fiksdahl forteller at de først får et organisk gullkompleks som er aktivert og tilgjengelig for nukleofile, det vil si elektronrike, forbindelser. Når det organiske gullkomplekset reagerer med de nukleofile forbindelsene, kan gullet spaltes av. Produktet



som frigjøres er en ny organisk forbindelse. Gullkatalysatoren brukes om igjen og aktiverer nye molekyler.

– Gull binder seg selektivt til ulike deler av en organisk forbindelse og aktiverer hittil ukjente, spesifikke reaksjoner. Vi får dannet svært komplekse forbindelser ut fra enkle forbindelser ved milde reaksjonsbetingelser, utdyper Fiksdahl.

Gullkatalyse er nå i ferd med å bli et kraftig synteseverktøy i verktøykassa til kjemikere som skal lage nye organiske forbindelser.

Fiksdahl ble oppmerksom på gullkatalyse for ca. fem år siden da hun hørte et foredrag om temaet på en internasjonal konferanse. Med bakgrunn i egen forskning blant annet med de tradisjonelle metallkatalysatorene, så hun raskt potensialet for å ta i bruk gull som katalysator.

Tilbake i Trondheim leste hun seg opp på temaet og satte så i gang med gullkatalyse i sin egen forskningsgruppe.

Ren grunnforskning

Forskningen til Fiksdahl og medarbeiderne er ren grunnforskning. De forsker ikke for å finne nye stoffer som kan brukes til noe bestemt, men kunnskapen de får, bidrar til å gjøre fagfeltet organisk kjemi bedre rustet til å løse utfordringer som dukker opp innen organisk syntese.

– Vi ønsker å finne ut hvordan ulike organiske forbindelser reagerer og søker å forstå hva som skjer i hvert trinn av reaksjonene, forteller Fiksdahl.

– Det er veldig viktig at vi vet hvilke organiske stoffer og hvilke reaksjonsbetingelser vi skal bruke for å lage bestemte organiske stoffer. Da kan vi for eksempel mer målrettet planlegge syntese av spesifikke legemidler.

Bioprospektering

Fiksdahl ser for seg at samarbeid med blant annet forskere som driver med bioprospektering, er en mulig vei videre. Disse forskerne leter etter biologiske aktive stoffer i planter og dyr og undersøker om stoffene kan egne seg som legemidler.

Når de har funnet lovende og interessante forbindelser, må stoffene lages syntetisk for å unngå at naturressursene tømmes for organismen som inneholder stoffet.

Det er her den type kunnskap som Fiksdahl bygger opp i sitt laboratorium, er svært nyttig. Hun kan nemlig fortelle hvilke stoffer man må ta utgangspunkt i og hvilke reaksjonsbetingelser man må ha for å få laget akkurat de stoffene man ønsker.

– Arbeidet med gullkatalyse har gitt oss utvidet kunnskap om dette og har gitt oss et enda bedre grunnlag for å syntetisere nye stoffer, understreker Fiksdahl.

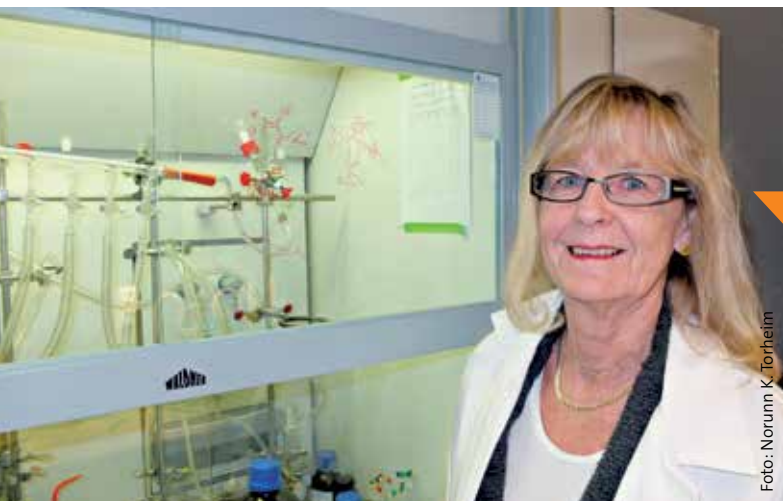


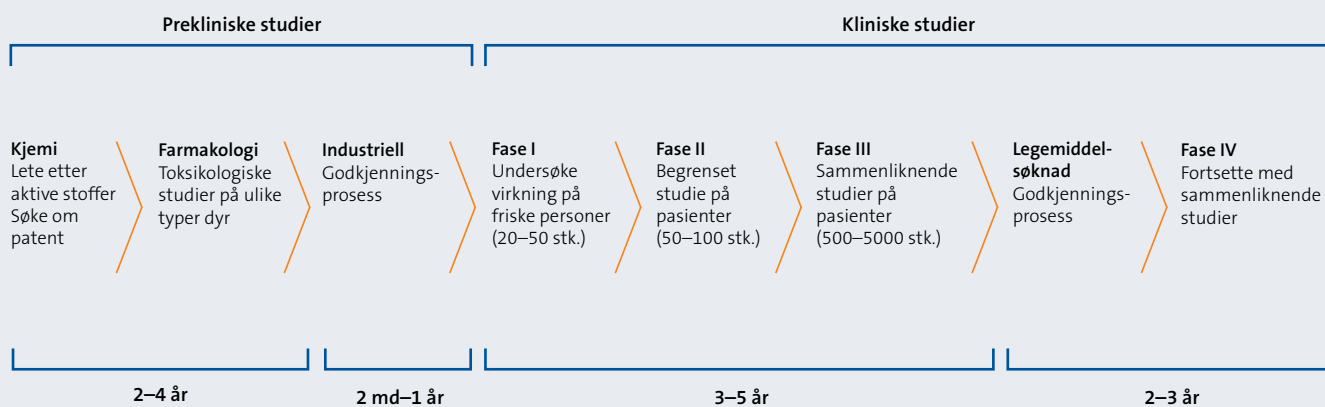
Foto: Norunn K. Torheim

«Bruk av metaller som katalysatorer innen organisk kjemi er i en rivende utvikling.»

Anne Fiksdahl, professor ved NTNU



Foto: Shutterstock



Møysommelig medisinjakt

Ved Universitetet i Oslo jobber flere forskere med å lage nye stoffer som de håper vil egne seg som medisiner mot ulike sykdommer som kreft, astma, tuberkulose, Alzheimers sykdom og Parkinsons sykdom. De må teste mange stoffer før de finner noe som kan brukes.

Å lage en ny medisin tar vanligvis ti til tjue år. Et viktig trinn på veien er å finne ut hvordan man skal framstille virkestoffene i medisinen i laboratoriet.

Både professor Lise-Lotte Gundersen ved Kjemisk institutt og professor Trond Vidar Hansen ved Farmasøytisk institutt ved Universitetet i Oslo (UiO) jobber med denne innledende fasen av utviklingen av en ny medisin (se figur). Begge har hatt støtte fra Forskningsrådets program for katalyse og organisk syntetisk kjemi – KOSK II – til flere prosjekter.

Bare en brøkdel av stoffene som lages og testes, ender opp som medisiner. Gundersen har for eksempel allerede testet ca. 600 stoffer som likner på hverandre, på tuberkulosebakterier.

– Av 20 000 molekyler som testes i rotter, mus og hunder, vil kun ti molekyler bli testet i mennesker. Av disse ti vil normalt ett nytt legemiddel bli resultatet, forteller Hansen.

Han påpeker at tallene kan variere for ulike sykdommer og ulike typer legemidler. De avhenger også av når analysene er foretatt fordi kravene til dokumentasjon endrer seg og ny teknologi kommer til.

Ulike innfallsvinkler

Hvordan bestemmer så forskerne hvilke stoffer de skal lage og hvilke sykdommer de skal teste dem på?

– I ett av prosjektene jobber vi med å lage stoffer som inneholder ringstrukturer som kalles puriner, som vi håper skal kunne brukes som legemidler mot tuberkulose, forteller Gundersen.

– Det er litt tilfeldig at vi begynte å jobbe med tuberkulose. Vi hadde egentlig tenkt å undersøke om disse stoffene kunne ha noen effekt mot hiv/aids og kreft, men så fikk vi tilbud om å være med på et screeningprosjekt. Der fikk vi helt uventet flere treff på tuberkulose, så da jobbet vi isteden videre med det.

På verdensbasis dør årlig rundt to millioner mennesker av tuberkulose.

Lager flere liknende stoffer

I et annet prosjekt jobber Gundersen med såkalte adenosinantagonister, det vil si stoffer som motvirker effekten av adenosin.

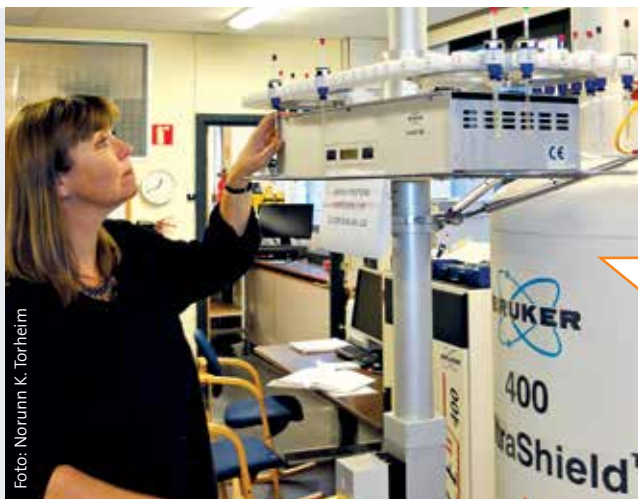


Foto: Norunn K. Torheim

Professor Lise-Lotte Gundersen inspisering prøver som analyseres med kjernemagnetisk resonans (NMR).

Koffein som finnes i blant annet kaffe, te og sjokolade, og teofyllin som finnes i te, er eksempler på adenosinantagonister.

Kjemikerne ved UiO begynte å interessere seg for adenosinantagonister etter at andre kjemikere hadde fått gode resultater med stoffer som liknet på de stoffene de jobbet med i tuberkuloseprosjektet. Parkinsons sykdom, astma og kreft er eksempler på sykdommer der adenosin spiller en rolle.

Gundersen og hennes kolleger lager flere varianter av stoffene de har sett virker, for å prøve å finne stoffer som virker enda bedre enn de stoffene de allerede har.

– For adenosin vet vi mye om virkningsmekanismen til stoffene og kan modellere og tenke oss hvordan stoffene kan endres for at de skal fungere bedre. For tuberkulose derimot vet vi ikke sikkert hva som gjør at stoffene virker. Der må vi prøve oss fram og sette sammen et puslespill basert på mange testresultater, forklarer Gundersen.

Tester utenlands

Ved Kjemisk institutt lager de stoffene og bestemmer strukturen på dem. De må vise at stoffene er rene og at de kjemiske reaksjonene har gitt dem det de prøvde å lage. Selve testingen av stoffene foregår i andre land.

– For tuberkulose sender vi stoffene til for eksempel USA der de tester dem på tuberkulosebakterier. De tester også på andre bakterier for å se om stoffene virker spesifikt mot tuberkulose, sier Gundersen.

– For adenosin er reseptoren kjent og vi tester hvordan den binder til stoffene vi har laget. Dette gjøres i Tyskland. En postdoktor herfra har deltatt i noe av det arbeidet.

Tar utgangspunkt i stoffer fra naturen

Gundersen prøver også å framstille såkalte asmariner i laboratoriet. Dette er stoffer som produseres i marine organismer. De er funnet av andre som har screenet ekstrakt fra disse organismene i jakten på stoffer som kan egne seg som legemiddel.

Forskerne ser for seg at asmariner kan brukes mot kreft og som antibiotika. Men for å få store nok mengder av stoffene til å gjøre større forsøk, må de ifølge Gundersen framstille dem syntetisk i laboratoriet. I laboratoriet kan de dessuten lage stoffer som likner, det de kaller analoger, som kan være lettere å lage og som kan virke bedre.

Også Hansen på Farmasøytisk institutt jobber med stoffer vi finner i naturen, nærmere bestemt sunne, flerumetta omega-3-fettsyrer som finnes i blant annet feit fisk.

Tester på dyr og mennesker

Forskere jobber nå med å vise hvorfor det er sunt å spise omega-3-fettsyrer. De bruker også fettsyrene til å lage stoffer som de håper vil egne seg som legemidler.

– I fisk og fiskeoljeprodukter som tran finner vi omega-3-fettsyrene eikosapentaensyre (EPA) og dokosaheksaensyre (DHA). I kroppen omsettes disse til metabolitter, forteller Hansen.



Forskere jobber nå med å vise hvorfor det er sunt å spise omega-3-fettsyrer. De bruker også fettsyrene til å lage stoffer som de håper vil egne seg som legemidler.



– I løpet av de siste ti årene har forskere vist at disse metabolittene har gunstig effekt på inflammasjoner, altså betennelser. Det er vist at inflammasjon ikke er en passiv prosess i kroppen. EPA og DHA er aktive regulatorer som gjør at vi kommer raskere tilbake til normal tilstand.

Høsten 2013 reiser Hansen over til USA for å jobbe i laboratoriet til professor Charles N. Serhan ved Harvard Medical School. Serhan er den som har gjort det meste av arbeidet med å vise den positive effekten omega-3-fettsyrenes metabolitter har på mennesker. Han har gjort forsøk på dyr og ett av stoffene er kommet langt i klinisk testing på mennesker.

Hansen tar med seg stoffene de har laget ved UiO, over til USA. – Vi har brukt våre kjemikunnskaper til å lage varianter av EPA og DHA og metabolittene deres for å bekrefte Serhans funn. Når EPA oksideres uten enzymer til stede, får vi dannet ugunstig, harsknet fett. I nærvær av enzymer får vi sunne metabolitter, blant annet prostaglandiner, forklarer han.

– Vi syntetiserer og finner den kjemiske strukturen til metabolittene her ved UiO og viser at stoffene er kjemisk rene og har riktig tredimensjonal struktur. Vi kan dessuten bruke kunnskapen vår til å lage analoger som er mer stabile enn de naturlige metabolittene.

Utfordringen er å lage stoffene slik at de få en tredimensjonal struktur som er eksakt lik de naturlige metabolittene. Dette må være på plass for at analogene skal få samme biologiske aktivitet som de naturlige stoffene.

Hansen jobber med metabolitter av EPA og DHA som kalles resolviner og protektiner, som er interessante for behandling av Alzheimers sykdom og kreft.

Ferdige medisiner?

Dersom testingen med et stoff gir gode resultater, tar forskerne kontakt med universitetets eget kommersialiseringsselskap Inven2 som bistår med patentsøknader og å finne kommersielle samarbeidspartnere.

– For tuberkulose har ikke stoffene gitt gode nok resultater i dyreforsøk så der må vi finne nye stoffer å teste. Det er dessuten viktig å jobbe med å finne virkningsmekanismen for disse stoffene. Det kan være noe vi tar opp igjen senere, forteller Gundersen.

– Testingen av adenosinantagonistene er ikke ferdig ennå. Det finnes ulike undergrupper av adenosinreseptorer ulike steder i kroppen som alle binder adenosin, men som hver binder bare noen av analogene vi lager av adenosinantagonistene. Hvor analogene binder blir avgjørende for hva slags sykdommer vi ser på videre.

Hun legger til at de ennå ikke vet om analogene binder spesifikt nok til en bestemt undergruppe av reseptoren til at de kan gå videre med de stoffene de har nå.

Det norske legemiddelfirmaet Pronova er en viktig samarbeidspartner for Hansen og Farmasøytisk institutt. De gir dem DHA og EPA gratis og deltar i faglige diskusjoner.

– Pronova som tidligere var en del av Norsk Hydro, framstiller etylestere av EPA og DHA med høy kjemisk renhet som de bruker i legemiddelet Omacor. Omacor reduserer innholdet av triglyserider, en type fettstoffer, i blodet, noe som er gunstig for personer med hjerte- og karsykdommer, forteller Hansen.

– Det at vi får EPA og DHA fra dem, gjør at vi mye raskere kan lage de stoffene vi vil. Som motytelse får Pronova tilgang på resultatene først og får mulighet til å kommersialisere stoffene.

Han understreker at de må finne analoger av metabolittene til EPA og DHA som ikke er patentert av andre for å kunne patentere dem. De stoffene de får patent på, vil de lage mer av og teste på mus hos Serhan i USA som har gode musemodeller.



Prosjektoversikt KOSK II

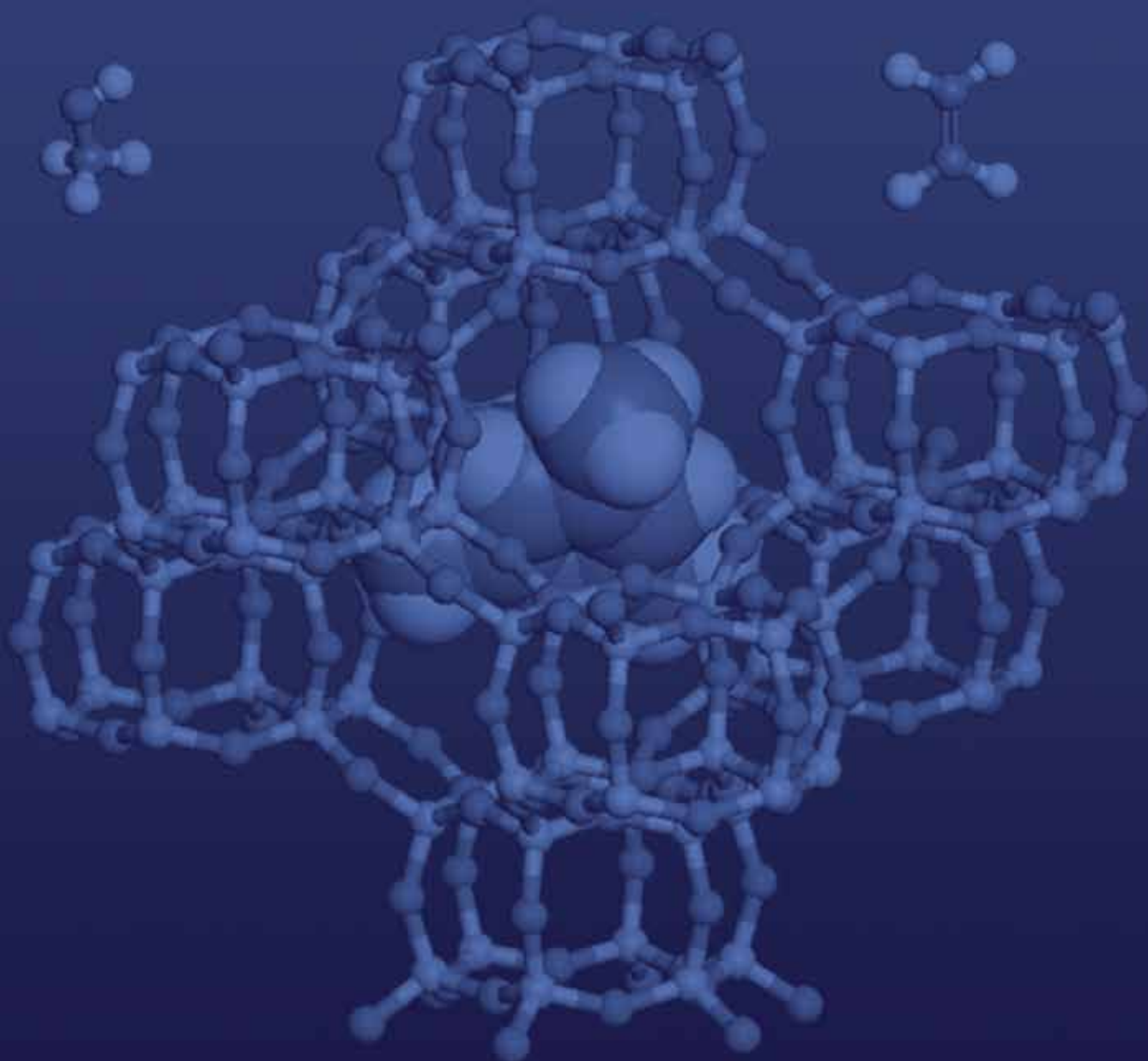
I tillegg til prosjektene på listen har KOSK II gitt støtte til nasjonale fagmøter.

PROSJEKTTITTEL


A new generation of catalysts for activation and functionalization of alkanes: Homogeneous catalytic testing.
Design and optimisation in organic synthesis: Methodologies for the optimisation of multi-step one-pot batch processes.
Deactivation mechanisms for SAPO-34 MTO catalysts.
Theory-assisted design of functional group-tolerant catalysts for olefin conversion.
Heterogeneous catalysts based on coordination polymers.
Catalysis with Pd complexes that have chelating N-heterocyclic carbene ligands.
Integrated process for hydrogen production with CO ₂ capture using sorption enhanced reactions.
Partial oxidation of methane. Studies on mechanism and kinetics.
Catalytic dehydrogenation of NGL components. Application of in situ spectroscopic techniques for studying dehydrogenation catalysts.
Synthetic applications of nitropyridine derivatives.
Carbocation mediated hydrocarbon reactions over acidic zeotype catalysts.
Synthesis directed towards development of potential antituberculosis drugs with novel mechanism of action.
MICROPEP II - Design and synthesis of antimicrobial peptides targeted against pathogenic fungi.
Synthetic studies directed towards asmarines and other purines with fused heterocyclic systems.
Design and synthesis of novel aspartic protease inhibitors.
Transient kinetic studies (SSITKA) of catalytic reactions.
Novel microstructured reactors for selective oxidation of CO.
Quantum chemical modelling of metal-support interactions in metal-based catalysts.
Design and chemical synthesis of membrane active peptidomimetics as novel anticancer agents.
Fundamental understanding of novel Co catalysts on carbon nanofibers in F-T synthesis.
Rare-earth metal-promoted C-H bond activation.
Synthesis of novel activators for procaspase-3: an approach to a personalised cancer treatment.
C-H Activation reactions at neutral cyclometalated Pt complexes.
Advanced characterisation of local coordination of T-atoms in microporous materials with CHA topology.
Design, synthesis and biological evaluation of selective antagonists for the various adenosine receptors.
Design and optimisation in organic synthesis: Optimisation of telescope reactions and methodologies base on orthogonal experiments.
Structure-activity relationship and binding mode for cyclopentapeptide antagonists of CXCR4, a therapeutic target in HIV/AIDS and oncology.
Engineering of Pt nanoparticles in propane dehydrogenation.
Synthesis of two polyunsaturated natural products using EPA as starting material.
The state of rhenium in cobalt-rhenium Fischer-Tropsch catalysts.
Gold catalysis and new chiral NHC ligands.
IUPAC 18th International Conference on Organic Synthesis.
Novel carbenoid chemistry.
Quantum modelling studies of local coordination of T-atoms in zeolites.
Synthesis, molecular modelling and biological evaluation of protectin D1 and analogs.
Understanding catalytic effects in Pd alloy model systems and membranes through advanced characterization and modelling.
Design and synthesis of chiral aminophosphonates: from biomimetic catalysis to phosphapeptides.
Fundamental understanding of catalyst nanoparticles by atomic scale chemical imaging.
Fundamental understanding of the controlling factor for the C ₅ + selectivity for Co/CNF catalysts in Fischer Tropsch synthesis.
Gold catalysis and new chiral NHC compounds.
Synthesis of resolvin D1 and analogs as potential anti-angiogenetic agents.

PROSJEKTLEDER	ANSVARLIG INSTITUSJON
Forsker Richard H. Heyn	SINTEF Materialer og kjemi, avd. Trondheim
Professor Rolf E. Carlson	Fakultet for naturvitenskap og teknologi, Universitetet i Tromsø
Professor Poul Norby	Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet, Universitetet i Oslo
Professor Vidar Remi Jensen	Kjemisk institutt, Universitetet i Bergen
Forsker Pascal D. C. Dietzel	SINTEF Materieler og kjemi, avd. Oslo
Professor Mats Tilset	Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet, Universitetet i Oslo
Professor De Chen	Fakultet for naturvitenskap og teknologi, NTNU
Professor Anders Holmen	Fakultet for naturvitenskap og teknologi, NTNU
Professor Anders Holmen	Fakultet for naturvitenskap og teknologi, NTNU
Professor Anne Fiksdahl	Institutt for kjemi, NTNU
Professor Unni Olsbye	Senter for Materialvitenskap og Nanoteknologi, Universitetet i Oslo
Professor Lise-Lotte Gundersen	Kjemisk Institutt, Universitetet i Oslo
Professor John Sigurd Svendsen	Fakultet for naturvitenskap og teknologi, Universitetet i Tromsø
Professor Lise-Lotte Gundersen	Kjemisk institutt, Universitetet i Oslo
Førsteamanuensis Bengt Erik Haug	Kjemisk Institutt, Universitetet i Bergen
Professor Anders Holmen	Institutt for kjemisk prossteknologi, NTNU
Professor Magnus Rønning	Institutt for kjemisk prossteknologi, NTNU
Forsker Ole Swang	SINTEF materialer og kjemi, avd. Oslo
Førsteamanuensis Morten Bøhmer Strøm	Institutt for farmasi, Universitetet i Tromsø
Professor De Chen	Institutt for kjemisk prossteknologi, NTNU
Professor Reiner Anwander	Kjemisk institutt, Universitetet i Bergen
Førsteamanuensis Trond Vidar Hansen	Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo
Professor Mats Tilset	Kjemisk institutt, Universitetet i Oslo
Førsteamanuensis Stian Svelle	Kjemisk institutt, Universitetet i Oslo
Professor Lise-Lotte Gundersen	Kjemisk institutt, Universitetet i Oslo
Professor Rolf E. Carlson	Institutt for kjemi, Universitetet i Tromsø
Førsteamanuensis Jon Våbenø	Institutt for farmasi, Universitetet i Tromsø
Professor De Chen	Institutt for kjemisk prossteknologi, NTNU
Førsteamanuensis Trond Vidar Hansen	Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo
Professor Magnus Rønning	Institutt for kjemisk prossteknologi, NTNU
Professor Anne Fiksdahl	Institutt for kjemi, NTNU
Professor Leiv Kristen Sydnes	Kjemisk institutt, Universitetet i Bergen
Førsteamanuensis Tore Hansen	Kjemisk institutt, Universitetet i Oslo
Forsker Ole Swang	Senter for Materialvitenskap og Nanoteknologi, Universitetet i Oslo
Førsteamanuensis Trond Vidar Hansen	Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo
Professor Hilde Johnsen Venvik	Institutt for kjemisk prossteknologi, NTNU
Førsteamanuensis Mohamed Amedjkouh	Kjemisk institutt, Universitetet i Oslo
Professor Magnus Rønning	Institutt for kjemisk prossteknologi, NTNU
Professor De Chen	Institutt for kjemisk prossteknologi, NTNU
Professor Anne Fiksdahl	Institutt for kjemi, NTNU
Førsteamanuensis Trond Vidar Hansen	Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

«Hovedmålet for KOSK II har vært å bidra til miljøvennlig og bærekraftig utnyttelse av norske naturgassressurser og til økt verdiskaping i norsk kjemisk industri.»







Publikasjonen kan bestilles på
www.forskningsradet.no/publikasjoner

Norges forskningsråd
Stensberggata 26
Postboks 2700 St. Hanshaugen
N0-0131 Oslo

Telefon: +47 22 03 70 00
Telefaks: +47 22 03 70 01
post@forskningsradet.no
www.forskningsradet.no

Utgiver:
© Norges forskningsråd
Katalyse og organisk
syntetisk kjemi – KOSK II
www.forskningsradet.no/KOSK

Februar 2013
ISBN 978-82-12-03167-8 (trykk)
ISBN 978-82-12-03168-5 (pdf)

Foto forside:
Bakgrunnsbilde Shutterstock,
lite bilde Universitetet i Oslo
Tekst: Opinion Perduco AS
Design: Fete typer
Trykk: 07 Gruppen
Opplag: 250