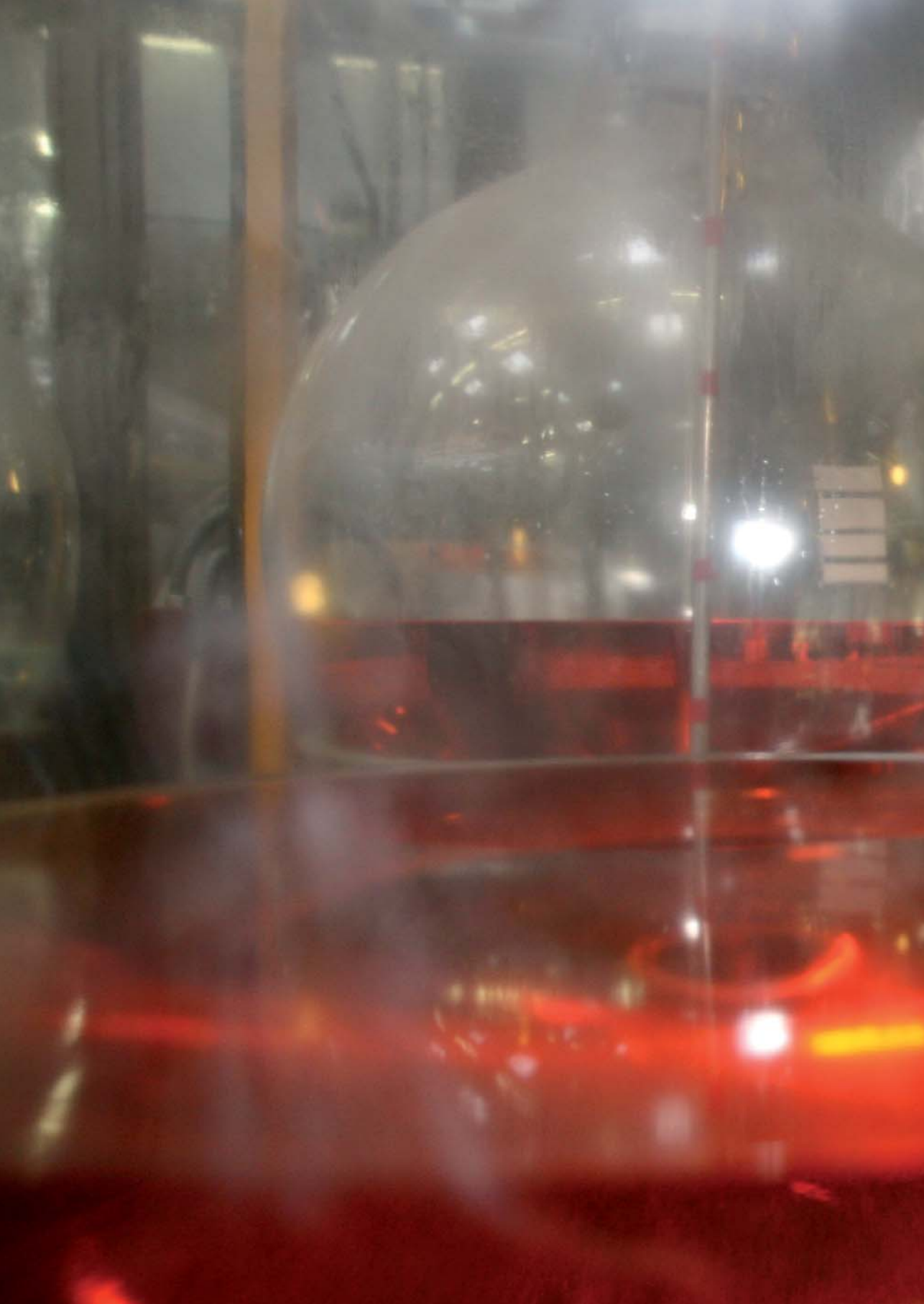
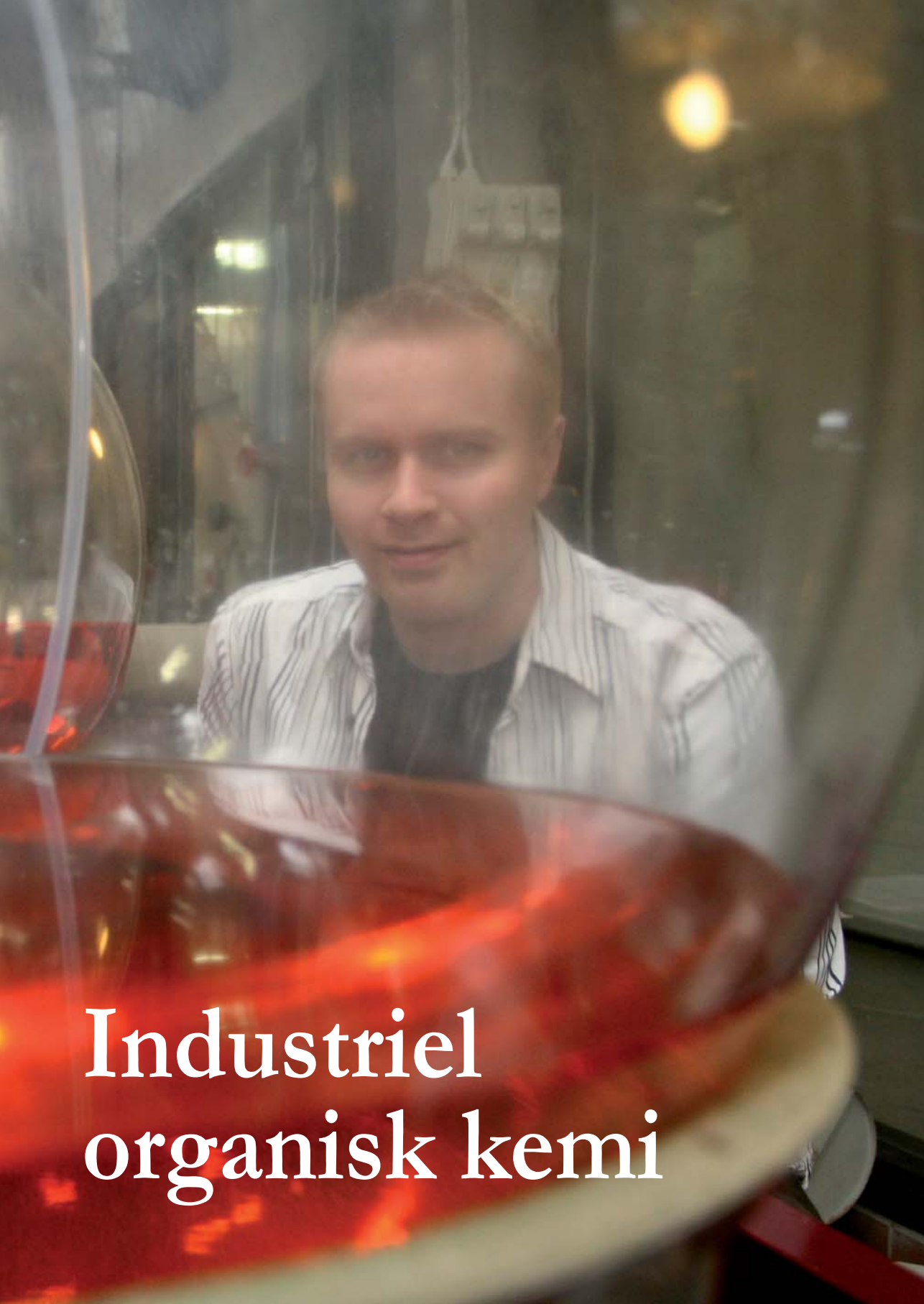






Industriel organisk kemi

Af ph.d. studerende Johan Hygum Dam, ph.d. studerende Esben Taarning, ph.d. studerende Thomas Jensen og Professor Robert Madsen



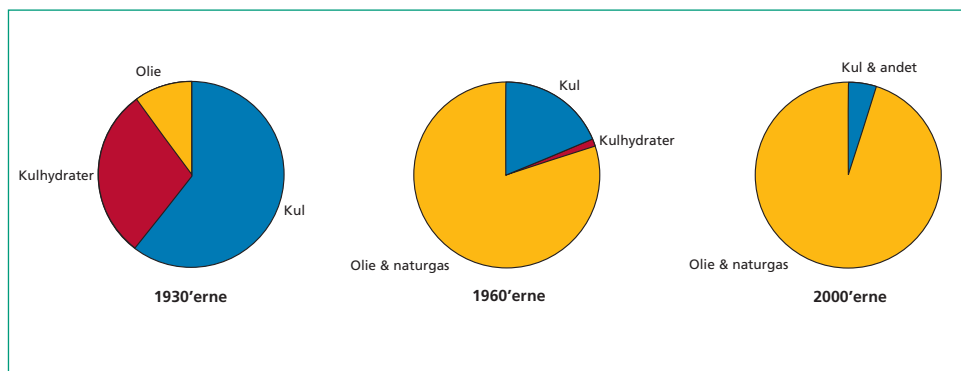
Det er de færreste, som tænker dybere over, hvordan den kemiske industri gør vores dagligdag nemmere. Tag f.eks. det lokale supermarked. Her er det svært at finde et område, hvor den kemiske industri ikke på den ene eller anden måde spiller ind. Lige fra plastikemballagen, der gør det let at håndtere varer hygiejnisk, konserveringsmidler, der sikrer frisk frugt og grønt om vinteren, til billigt tøj produceret af kunststoffer. For slet ikke at nævne den enorme fødevarerproduktion, der får supermarkedets hylder og kølebokse til at bugne. Denne produktion er kun mulig pga. kemisk fremstillet gødning og pesticider. Næsten alle de ting vi forbinder med bekvemmeligheder i et forbrugssamfund har således sit udspring i den kemiske industri.

Forbrugssamfundet er dog meget resursekrævende, og hver eneste danske husholdning producerer eksempelvis over ét ton affald om året. Hertil skal lægges endnu mere affald fra de industrielle sektorer i samfundet. Der er således et konstant behov for at fremstille alle de produkter, som forbrugssamfundet er afhængig af, med et så lille resurseforbrug som muligt. Den kemiske industri beskæftiger sig med at bruge minimal energi til at omdanne billige råstoffer til værdifulde produkter.

Fra råstof til storkemikalier

Der fremstilles kemikalier i enorme mængder på verdensplan. De kemikalier der produceres flest af, kaldes storkemikalier. Ethen er det største storkemikalie, som der alene i USA blev fremstillet ca. 100 kg af pr. indbygger i år 2000. Dette skal ses i forhold til, at der ”kun” forbruges ca. 1.600 kg brændstof pr. amerikaner. For at producere de mange milliarder tons kemikalier samfundet behøver, er der behov for voldsomme mængder af billigt råstof. Dette behov opfyldes af olie og naturgas, hvorfra 95

% af alle organiske kemikalier fremstilles i dag. I 1930’erne var hovedkilden til organiske kemikalier derimod kul og kulhydrater. Kul er dog forholdsvis dyrt at anvende som råstof, og billige leverancer af olie i efterkrigstiden betød, at den kemiske industri fremover kunne benytte olie som råstof. Det er dog meget muligt, at den kemiske industri i fremtiden vil vende tilbage til kul, da kulreserverne kan række op til 400 år endnu, betydeligt længere end oliereserverne.



Figur 1. Fordeling af råstøfkilder i den kemiske industri i 1930'erne, 1960'erne og nu.

Den primære årsag til at olie benyttes som kilde til storkemikalierne er, at der er en enorm produktion af oliebaseret brændstof. Nogle af stofferne i råolien egner sig ikke specielt godt til brændstof, enten pga. regulatorer, der forbyder dem (som benzen), eller fordi de er mere værdifulde som byggesten i den kemiske industri.

Storkemikalier

Syv af de vigtigste storkemikalier i den kemiske industri er ethen, propen, C_4 -olefiner (butadien og butener), benzen, toluen, xylener (dimethylbenzen, *ortho*, *meta* og *para*) og methan. Disse kemikalier fremstilles direkte på raffinaderierne i kæmpe mængder. De er derfor meget billige og bruges som byggesten til mange andre, mere komplicerede og værdifulde kemikalier.

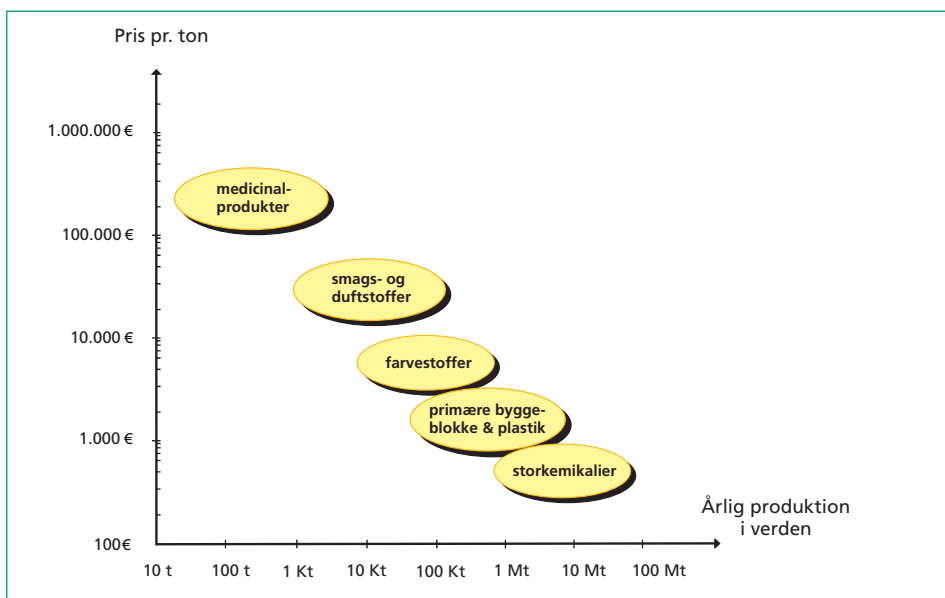
De største kemikalier ethen, propen, benzen og xylen ender hovedsageligt som polymerer (polystyren, PVC, polyethylen, polypropylen og PET) og finder anvendelse i mange plastikprodukter, vi kender fra hverdagen.

Methan anvendes primært som kilde til *syntese-gas*, som er en blanding af CO og H_2 , der kan omdannes til methanol vha. en katalysator. Methanol er meget billigt at fremstille, hvorfor det er et meget benyttet kemikalie i den kemiske industri. Størstedelen af den fremstillede methanol omdannes videre til methyl

tert-butylether (MTBE) ved at reagere methanol med isobutylen (2-methyl propen). MTBE fremstilles i stor mængde og bruges næsten udelukkende som additiv i benzin, hvor det øger oktantallet. Byggeblokkene til MTBE kommer fra naturgas, og på denne måde kan billig naturgas omdannes til dyr benzin.

Prisen på storkemikalier som benzen, ethen og propen afhænger meget af prisen på råolie og naturgas, hvorimod prisen på kemikalier, der syntetiseres gennem mange reaktionstrin, hovedsageligt afhænger af prisen på reaktionsvejen. En tommelfingerregel er, at hver gang et kemikalie omdannes til et nyt, bliver det dobbelt så dyrt. Det er denne omdannelse af billige kemikalier til værdifulde kemikalier, der er det økonomiske grundlag for hele den kemiske industri. Den kemiske industri beskæftigede i år 2000 ca. 10 millioner mennesker globalt, og producerede salg for 1700 mia. €, fordelt med 1/3 i Nordamerika, 1/3 i Europa og 1/3 i Asien.

Den kemiske industri dækker over alt lige fra storkemikalier til parfumestoffer og medicinalprodukter. Volumenmæssigt udgør storkemikalierne langt størstedelen af alle producerede kemikalier, men tegner sig kun for omkring 20 % af den samlede omsætning i den kemiske industri. Medicinalkemien, der kun producerer en



Figur 2. Sammenhæng mellem pris og volumen på kemikalietyper.

meget lille del af alle kemikalier, har til gengæld ca. 1/3 af omsætningen. I den kemiske industri er volumen og pris på et kemikalie omvendt proportionale (figur 2).

I det resterende kapitel gennemgås fremstillingen af forskellige kemiske produkter.

Nylon

Den amerikanske kemivirksomhed Du Pont oprettede i 1927 et forskningslaboratorium med et enormt budget, hvor der primært blev forsket i polymerer. Du Pont havde givet pengene godt ud, for allerede i 1930 opfandt forskningslaboratoriet den syntetiske gummi, der i dag går under handelsnavnet *Neopren*, og i 1934 fremstillede man samme sted for første gang nylon. Det blev hurtigt klart, at nylon besad en række eftertragtede egenskaber, og samtidig kunne stoffet produceres billigt. I de følgende år fokuserede Du Pont på at udvikle tekstilenet nylon og på at udvikle en metode til at fremstille nylon på industriskala.

Efter næsten 5 års hemmeligholdelse, annon-

cerede vicedirektøren for Du Pont, Charles Stine, den 27. oktober 1938, at nylon var opfundet. Tilhørerne var ikke en kreds af videnskabsfolk, men derimod 3.000 kvinder, som var samlet foran stedet hvor New York World Fair 1939 skulle afholdes. Annonceringen af den første kunstfiber fremstillet ud fra ”kul, luft og vand” der var ”stærkt som stål og fint som edderkoppespind” skabte enorm interesse. Du Pont valgte at fokusere på at producere strømper, da nylonstrømper kunne laves meget billigere end silkestrømper. Da de første nylonstrømpeleverancer var klar i maj 1940, var interessen så stor, at Du Pont satte prisen 10 % højere end prisen på de silkestrømper, som nylon var erstatningsstof for. På mindre end to år havde Du Pont erobret 30 % af strømpemarkedet i USA.

Da USA blev involveret i anden verdenskrig i december 1941, stoppede Du Pont produktionen af nylonstrømper. Alt produceret nylon blev nu anvendt i den amerikanske krigsproduktion. Nylon spillede her en vigtig rolle, f.eks. erstattede nylon asiatisk silke i faldskærme og

nylon blev ligeledes brugt i fremstillingen af bl.a. reb, telte og dæk.

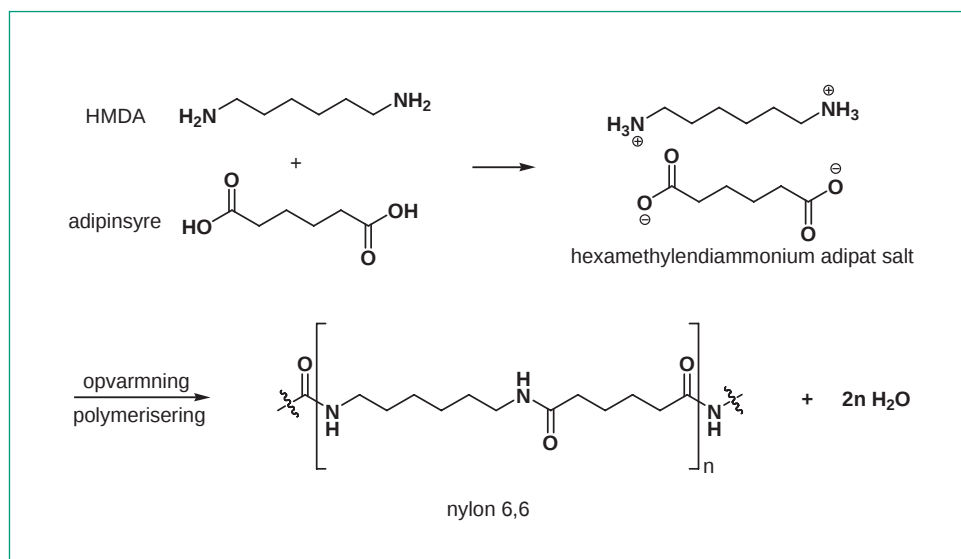
Struktur og fremstilling af nylon

Nylon besidder mange af de samme eftertragtede egenskaber, som naturproduktet silke har. Silke dannes af en silkeorm, og det består af aminosyrer bundet sammen af amidbindinger i en proteinfiber. En amidbinding er både meget stærk og meget stabil over for nedbrydning, og nylon består af kulstofkæder, der også er bundet sammen af amidbindinger. På mole-

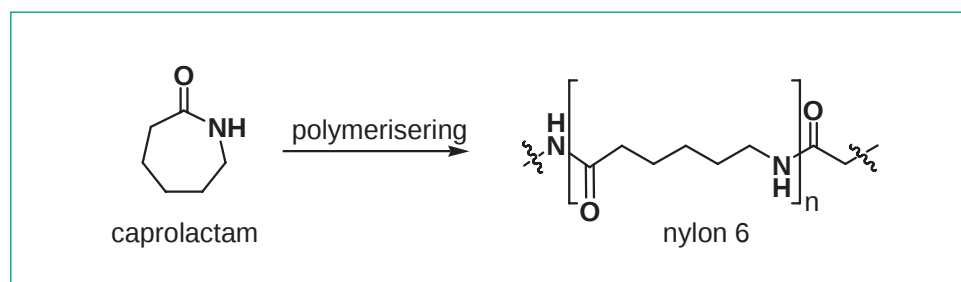
kylært niveau er der derfor en del ligheder mellem nylon og silke, hvilket er med til at forklare stoffernes lignende fysiske egenskaber.

Der findes to slags nylon: Nylon 6,6 og nylon 6. Der er en mindre strukturel forskel på de to typer, men denne forskel betyder, at der er stor forskel på fremstillingsformen. De kemiske og fysiske egenskaber er dog næsten identiske.

Nylon 6,6 er den nylon, der oprindeligt blev fremstillet af Du Pont. Den produceres ved at blande lige dele hexamethyldiamin (HMDA) og adipinsyre. Aminen og syren danner et salt, som ved opvarmning polymeriserer og fra-



Figur 3. Fremstilling af nylon 6,6. HMDA og adipinsyre blandes og danner et salt. Ved opvarmning af dette salt, sker der en polymerisering og nylon 6,6 dannes.



Figur 4. Fremstilling af nylon 6 fra caprolactam.

spalter vand (figur 3). For nylon 6,6 kan de polymere enheder skrives som $-\text{[A-A-B-B]}_n-$.

Nylon 6 blev i 1938 fremstillet af den tyske kemikoncern I.G. Farben. Nylon 6 laves ved at polymerisere det cykliske amid caprolactam (figur 4). Det skaber en polymer, der består af de polymere enheder $-\text{[A-B]}_n-$.

Denne type polymer laves således ud fra ét udgangsstof, nemlig caprolactam. Opdagelsen af nylon 6 gav I.G. Farben en mulighed for også at komme ind på nylonmarkedet. Du Pont var ikke beskyttet af patenter på dette område, fordi nylon 6 kemisk set er anderledes end nylon 6,6. Du Pont havde faktisk i de tidlige dage forsøgt at polymerisere caprolactam, men uden held. Det fik Du Pont til, lidt arrogant, at konkludere, at det ikke kunne lade sig gøre.

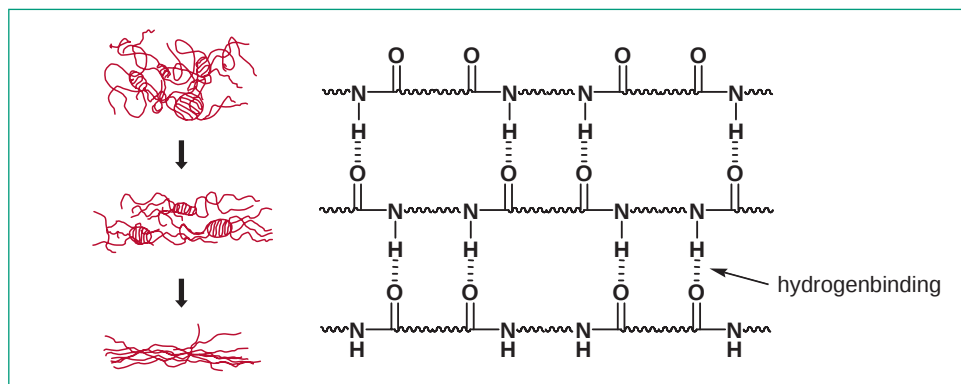
Efter polymerisationen opnås en meget tyktflydende masse bestående af polymere enheder med en molarmasse mellem 14.000 og 20.000 g/mol. Polymeren har et smeltepunkt på 200-250 °C. Før polymeren kan anvendes i tekstiler, skal den laves om til tråde. Dette gøres ved at presse den smeltede masse gennem et antal huller med meget lille diameter. Når massen passerer gennem hullerne og ud i kold luft, størkner den til fine tråde. Trådene,

der frembringes på denne måde, har dog ikke karakteristiske nylon-egenskaber fordi de polymere enheder for en stor del er tilfældigt orienteret. Først når de polymere enheder er orienteret, så de ligger parallelt med hinanden, bliver tråden stærk. De polymere enheder orienteres ved at trække nylontråden ud til omkring 4 gange dens oprindelige længde (figur 6).

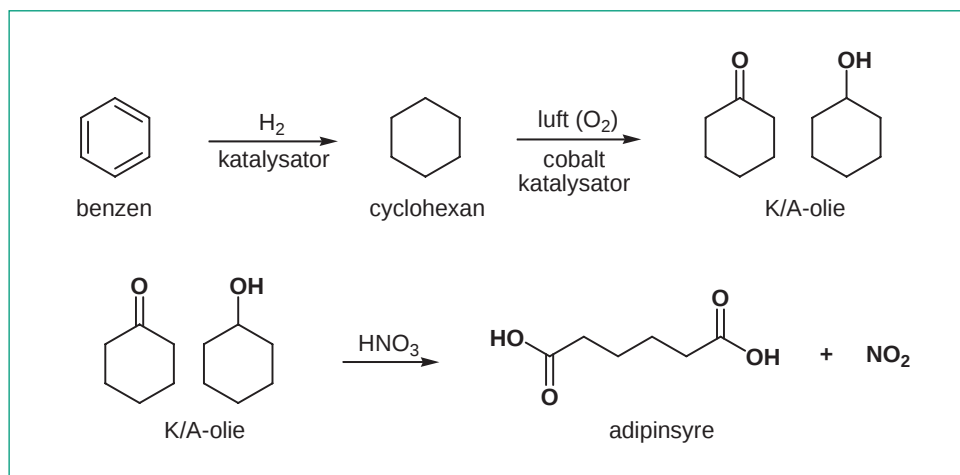
At polymeren bliver stærkere, når de polymere enheder ligger parallelt skyldes, at der opstår hydrogenbindinger mellem amid-funktionaliteterne i naboliggende kæder. Disse hydrogenbindinger er med til at låse kæderne sammen og skabe en stærkere polymer.

Fra råstof til polymer

Charles Stine proklamerede som bekendt, at nylon er lavet af ”kul, luft og vand”. Det er ganske vist korrekt, men også en grov forenkling af den kemiske proces. Produktionsvejen til adipinsyre, HMDA og caprolactam har ændret sig en smule siden 1934. I dag anvendes i højere grad katalytiske processer, der gør brug af de simplest mulige støkiometriske reagenser som brint, ilt, hydrogenperoxid og ammoniak. Når kemisk produktion foregår på stor skala, er det nemlig alt for dyrt at anvende støkiometriske mængder reagenser som CrO_3 eller KMnO_4 .



Figur 5. Tilfældigt orienterede polymere enheder kan orienteres ved at trække i polymeren. Når de polymere enheder ligger parallelt, bindes de sammen af hydrogenbindinger mellem amidgrupperne.



Figur 6. Adipinsyre, den ene byggesten i nylon 6,6 fremstilles ud fra K/A-olie fra cyclohexan, der kommer fra benzen.

Adipinsyre

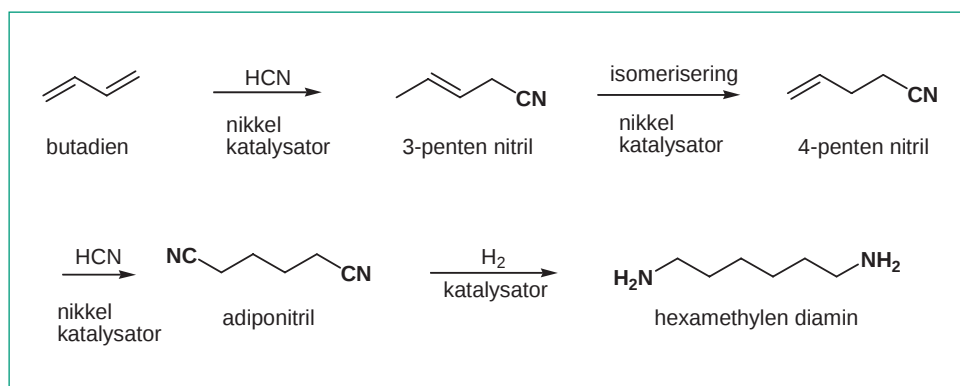
Det første trin i fremstillingen af adipinsyre er hydrogenering af benzen til cyclohexan. Benzen kommer i dag fra olie, men i 1930'erne fik man den fra kul. Cyclohexan oxideres over en cobaltkatalysator med luft til en blanding af cyclohexanon og cyclohexanol (også kaldet K/A-olie). Denne K/A-olie oxideres herefter med salpetersyre til adipinsyre (figur 6).

Den sidste del af processen er dog ikke miljøvenlig, da der her anvendes en støkiometrisk mængde salpetersyre til at oxidere K/A-olien. For hvert kg adipinsyre fremstillet

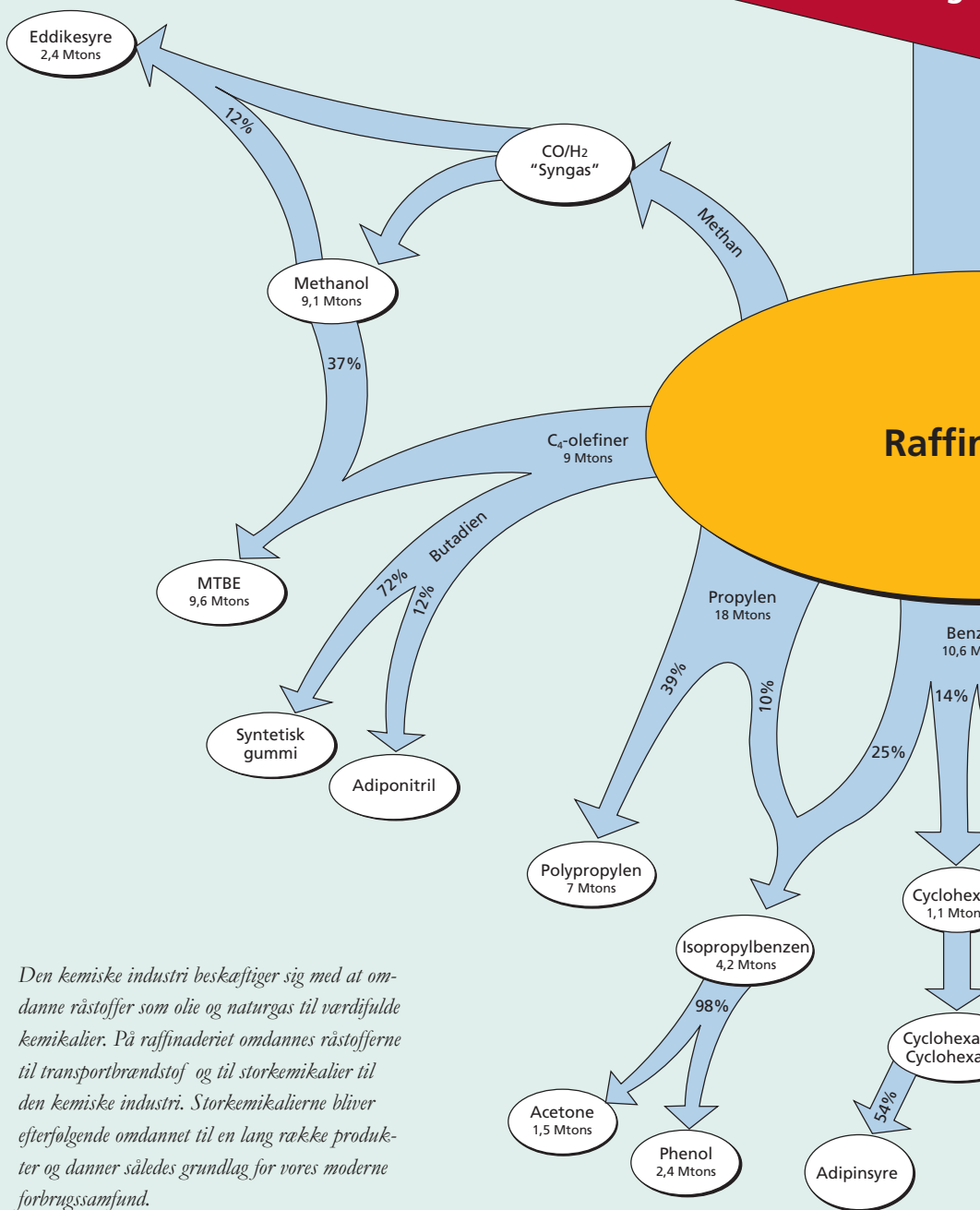
på denne måde, dannes samtidig 0.32 kg nitrogendioxid. I 1997 stammede ca. 10 % af USA's udslip af nitrogendioxid fra denne ene proces.

Hexamethylen diamin

Oprindeligt blev HMDA fremstillet ud fra adipinsyre, men siden er en mere økonomisk metode fundet. Metoden består i at addere hydrogencyanid til butadien ved hjælp af en nikkelkatalysator. Nikkelkatalysatoren katalyserer ud over selve additionen af hydrogencyanid også isomerisering af 3-penten nitril til 4-penten nitril (figur 7).



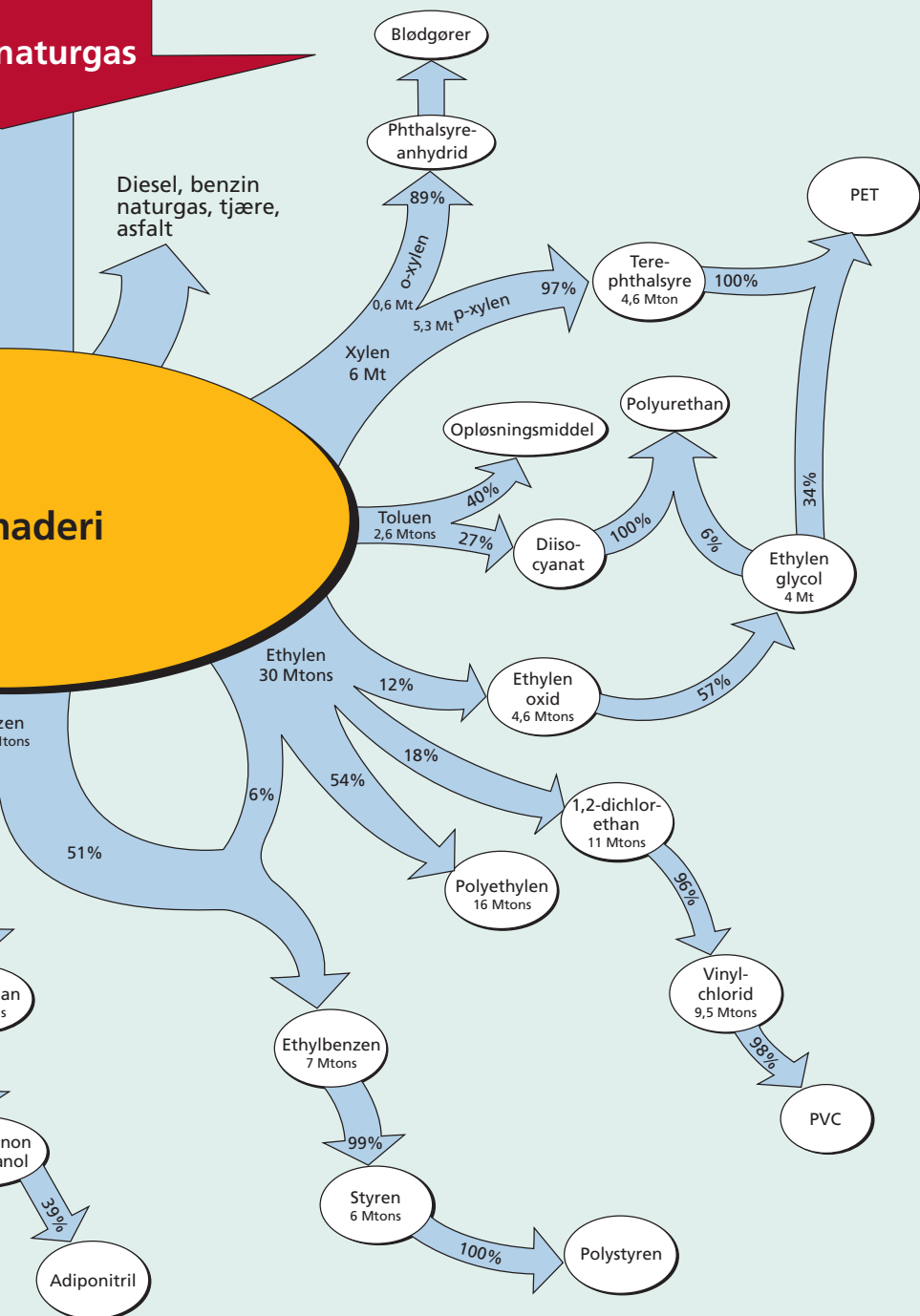
Figur 7. Den anden byggesten i nylon 6,6, HMDA fremstilles ud fra raffineriproduktet butadien.

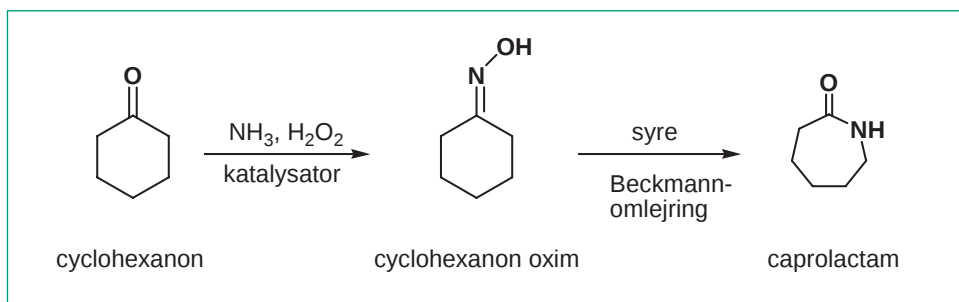


naturgas

Diesel, benzin
naturgas, tjære,
asfalt

naderi





Figur 8. Cyclohexanon kan omdannes til cyclohexanon oxim, som i tilstedeværelse af syre omlejrer til caprolactam.

Butadien er et meget billigt udgangsstof, der fås fra olie. Ca. 15 % af alt butadien, der bruges til kemikalier, bruges til at lave hexamethylen diamin.

Caprolactam

Caprolactam laves ud fra cyclohexanon fra K/A-olie. Cyclohexanon reageres med ammoniak og hydrogenperoxid over en katalysator, hvorved der dannes cyclohexanon oxim. Cyclohexanon oxim kan omlejres til caprolactam i en såkaldt Beckmann-omlejring. Beckmann-omlejringen er katalyseret af syre (figur 8).

Ca. 60 % af den nylon, der produceres i dag, er nylon 6,6 mens resten er nylon 6. Det foregår i så stor skala, at både adipinsyre og caprolactam er blandt de 50 kemikalier, der fremstilles i størst mængde. Blot i USA produceres omkring 1.6 millioner tons nylon om året.

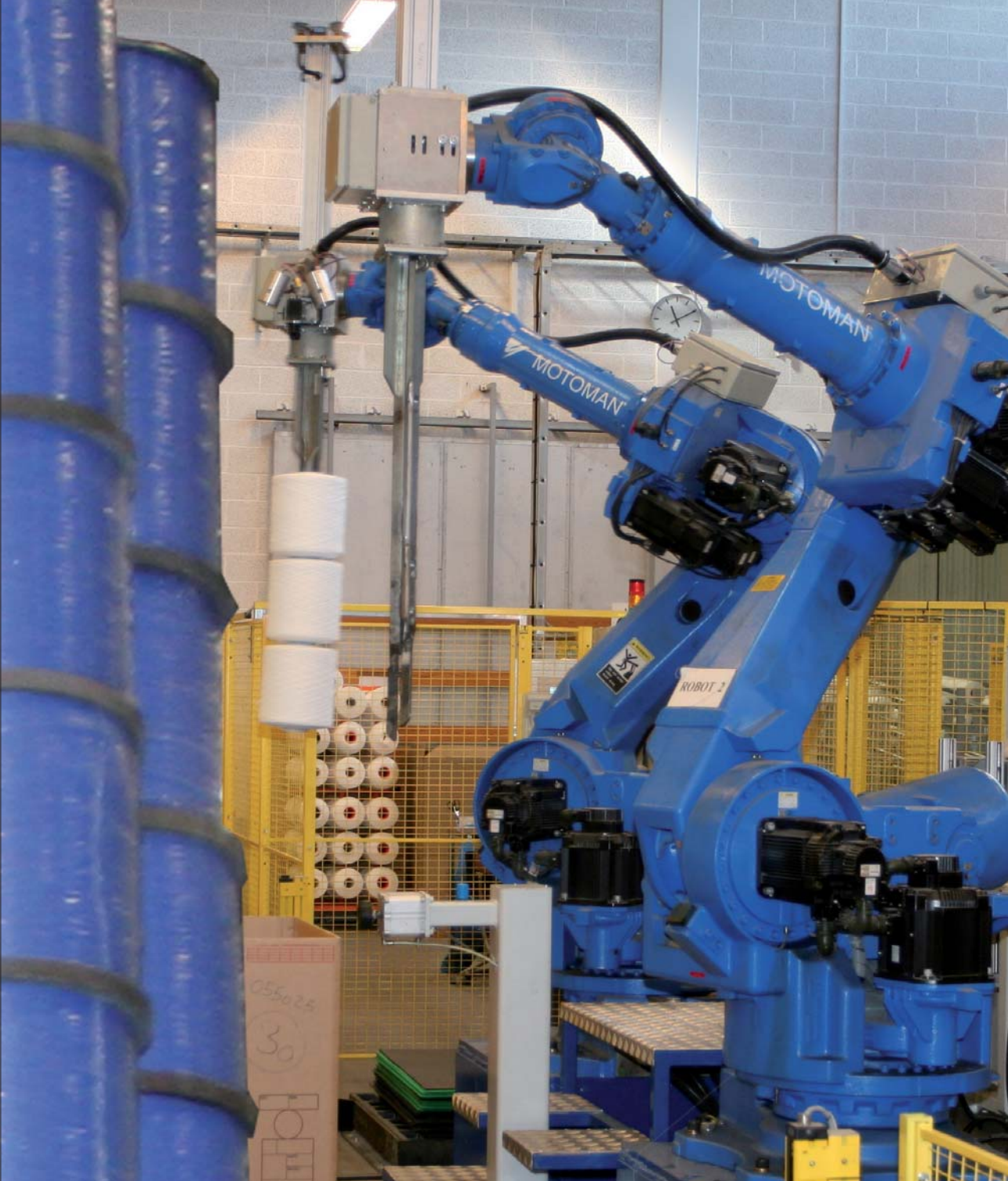
En meget betydningsfuld anvendelse af nylon fandt sted i 1969, da Neil Armstrong plantede det amerikanske flag på månen. Flaget var lavet af nylon, og Armstrongs rumdragt bestod af flere lag nylon. Nylon har dog i dag mange flere anvendelser end i tekstiler. Bilfabrikanter er f.eks. i de senere år begyndt at anvende nylon i stedet for metal til motordele. Dette skaber lettere biler, og bedre brændstoføkonomi. Produktionen af nylon vil derfor helt sikkert også vokse fremover.

Aspartam

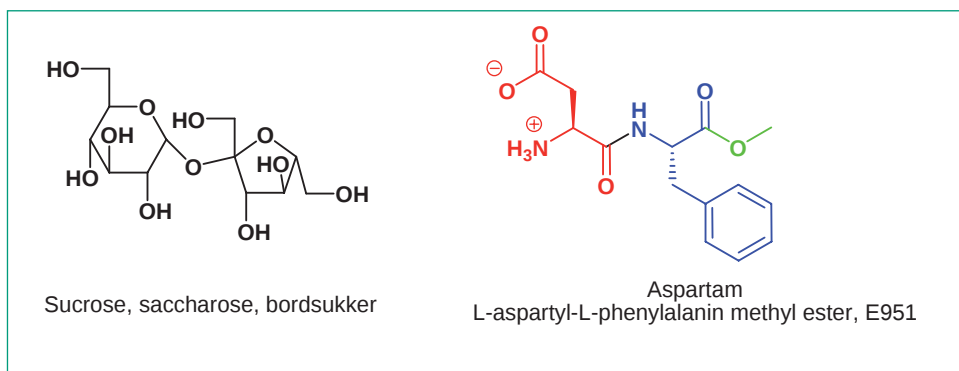
Aspartam blev opdaget i 1965 af kemikeren James Schlatter, der arbejdede ved G.D. Searle i USA. Schlatter arbejdede med aminosyrer til behandling af mavesår. Tilfældigvis slikkede han på sin finger under arbejdet og bemærkede en sød smag. Schlatter smagte således, som den første, sødestoffet aspartam. Aspartam er siden blevet et af de vigtigste og mest udbredte kunstige sødestoffer i verden. Ikke mindst personer med sukkersyge værdsætter aspartam som tilsætningsstof til fødevarer.

Aspartam er bygget op af to aminosyrer (figur 9). Disse aminosyrer indgår også som byggeblokke i proteiner, der er hovedbestanddelen i kød. Aspartam dannes, når de to aminosyrer asparaginsyre og phenylalanin og methanol kondenseres. Da aspartam søder ca. 200 gange mere end almindeligt bordsukker, skal der kun anvendes en meget lille mængde til at erstatte sukker. Ved fordøjelse nedbrydes aspartam fuldstændig til dets komponenter: Aminosyrerne, der kan anvendes til muskelopbygning, og methanol, som forbrændes. Aspartam kommer derfor aldrig over i blodbanen.

Methanol er giftigt, men fordi aspartam er meget sødende, og der kun anvendes en lille mængde i fødevarer, bliver mængden af metaboliseret methanol også meget lille. Et glas



Tekstilfremstilling via produktion og indfarvning af polyester-garn.



Figur 9. Strukturen af sukker og aspartam. Aspartam er opbygget af asparaginsyre (rød), phenylalanin (blå) og methanol (grøn).

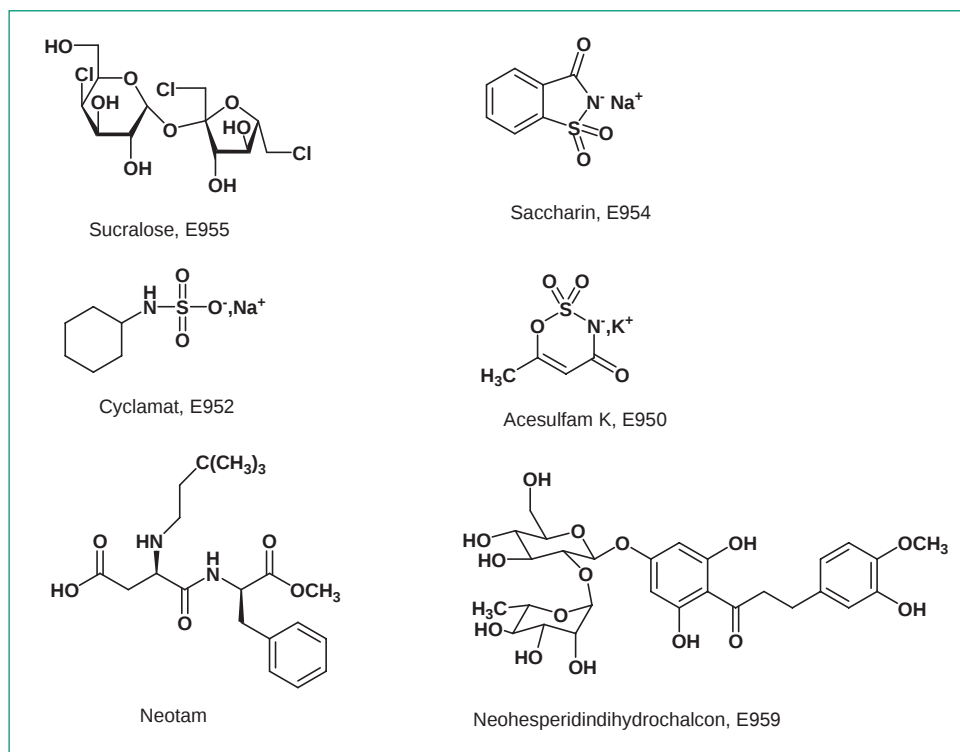
tomatjuice giver f.eks. ca. seks gange så stor mængde methanol som den samme mængde læskedrik sødet med aspartam. Da aspartam anvendes i meget lille mængde på grund af den meget sødende egenskab, er der næsten ingen energi i aspartam, og sødemidlet er derfor ikke fedende.

Nogle personer lider af en sjælden arvelig sygdom kaldet phenylketonuria. Sygdommen optræder hos ca. 1 ud af 10.000 vesteuropæiske nyfødte. Folk som lider af sygdommen, mangler et enzym som er med til at metabolisere phenylalanin. Det betyder, at phenylalanin ophobes i kroppen og kan føre til retardering, hvis ikke sygdommen opdages i en tidlig alder. Personer med phenylketonuria skal på en phenylalanin-begrænset diæt fra fødslen til sen pubertet eller senere. Personer med denne sygdom må betragte aspartam som en ekstra kilde til phenylalanin. Derfor er fødevarer sødet med aspartam mærket med: "Indeholder en phenylalaninkilde".

Boks 1: Phenylketonuria.

Aspartam kan ikke anvendes i fødevarer, der forarbejdes ved høje temperaturer, eller som skal opbevares i lang tid, da det over tid nedbrydes og mister sin sødende egenskab. Ved pH 4.3 har aspartam en halveringstid på ca. 300 dage. Dette svarer omtrentlig til pH-værdien i en cola, der derfor kun er halvt så sød efter 300 dage. Alligevel er aspartam et etableret sødemiddel og en vigtig komponent i tusindvis fødevarer. For at mindske betydningen af nedbrydningen over tid, anvendes aspartam ofte i kombination med andre kunstige sødemidler. I figur 10 ses de vigtigste.

Fælles for alle sødemidlerne i figur 10 er, at de blev opdaget tilfældigt under arbejdet med at fremstille syntetiske stoffer til andre formål. Sucralose (opdaget i 1976) er ca. 500-600 gange sødere end sucrose. Cyclamat (opdaget i 1937) er ca. 30-50 gange sødere end sucrose. Acesulfam K (opdaget i 1967) er omtrentlig ligeså sødende som aspartam – dvs. ca. 200 gange mere sødende end sucrose. Saccharin (opdaget i 1879) er ca. 300 gange sødere end sucrose, men har en uønsket metallisk eftersmag, og endelig har acesulfam K en svag bitter eftersmag, der dog kan maskeres ved tilsætning af aspartam. Neotam (godkendt i 2002) er ca. 8.000 gange mere sødende end sucrose og neohesperidindihydrochalcon (opdaget i 60'erne),



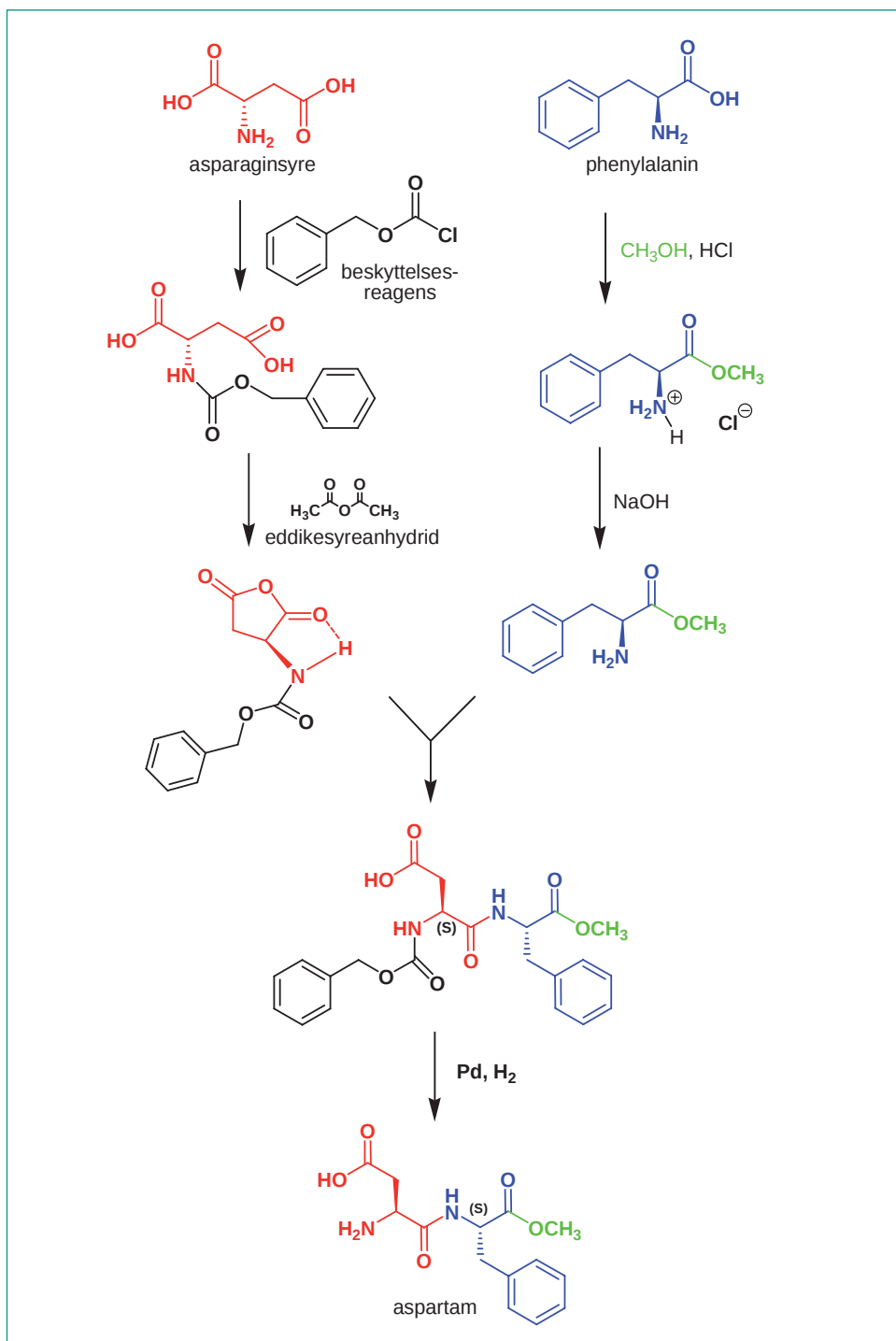
Figur 10. Strukturer af forskellige sødestoffer.

der er semisyntetisk, fordi udgangsstoffet udvindes fra citrusfrugter, er ca. 1.500 gange så sød som sucrose.

Aspartam udvindes ikke af sukkerør eller sukeroer, men laves syntetisk. Den største producent er Ajinomoto Co. i Japan med en markedsandel på ca. 50 %. Her fremstilles omkring 10.000 tons aspartam om året. Da aspartam består af naturlige aminosyrer, fremstiller Ajinomoto disse aminosyrer ved gæring af sukkerstoffer og en nitrogenkilde med mikroorganismer. Mikroorganismerne omdanner altså sukkerstoffer for at fremstille de aminosyrer, der i sidste ende anvendes som komponenter i et sødestof. Det er hensigtsmæssigt at anvende mikroorganismer til denne omdannelse, da aminosyrer er naturens byggesten. Derfor har de fleste mikroorganismer indbyggede synteseveje til netop disse stoffer.

I asparaginsyre reagerer den frie amin med et

stof, der forhindrer aminen i at reagere videre. Derpå ringsluttet ved hjælp af eddikesyreanhydrid til et derivat af ravsyreanhydrid. Phenylalanin danner en ester med methanol og isoleres som hydrochloridsaltet. Aminogruppen frigøres forsigtigt med natriumhydroxid, så esteren ikke hydrolyseres. Derpå kan de to aminosyrer kobles med hinanden. Aminogruppen kan reagere med begge carbonylgrupper i ravsyreanhydridderivatet og dermed føre til to forskellige produkter. På grund af en hydrogenbinding fra aminen til den ene carbonylgruppe vil denne være mere reaktiv, og phenylalanin vil reagere hurtigere med den. Af disse to har kun det ene produkt, aspartam, en sød smag. Den rigtige isomer dannes i op til 85 % udbytte. Til sidst fjernes den oprindelige beskyttelsesgruppe ved hjælp af hydrogenering over palladium med brint, kuldioxid frigøres og aspartam dannes (figur 11).



Figur 11. Syntese af aspartam. Udgangsstofferne er de to aminosyrer asparaginsyre (venstre) og phenylalanin (højre).

Nexide®

For at brødføde jordens voksende befolkning, er det essentielt, at fødevarereproduktionen er både bæredygtig og effektiv. Dette indebærer, at forskellige udfordringer skal løses, og en af de største er planteædende insekter. Insekt-sværme kan føre til, at hele afgrøder går tabt, med stigende fødevarerpriser eller endda hungersnød til følge. Dertil kommer, at insekter i mange tilfælde er mellemvært for parasitter der medfører alvorlige sygdomme som f.eks. malaria og gul feber. Disse problemer kan afhjælpes ved at bekæmpe insekterne med kemiske bekæmpelsesmidler som insekticider. For kemiske bekæmpelsesmidler gælder, at de skal virke specifikt mod den plage, som de er designet til at bekæmpe. Derfor skal et insekticid ikke skade andre livsformer som pattedyr, fugle og fisk. Bekæmpelsesmidlet skal være nedbrydeligt i naturen, da det ellers kan akkumuleres gennem fødekæden, og til sidst

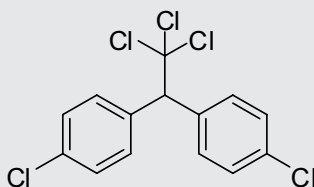
ophobes i det øverste element i fødekæden – mennesket. Bekæmpelsesmidlet skal også anvendes i mindst mulig mængde – både af hensyn til økonomi og miljø. Et eksempel på et insekticid, der ikke overholder ovenstående, er DDT.

Krysantemumblomster har et naturligt indbygget insektbeskyttelsessystem. Systemet består af en række aktive stoffer, kaldet pyrethiner, der virker som insekt-nervegifte. Disse aktive stoffer er yderst virksomme over for insekter, men kun begrænset giftige over for pattedyr. Samtidig er de naturligt nedbrydelige. Disse egenskaber gør dem særligt attraktive i bru- gen som pesticid. En krysantemummark pro- ducerer ca. 350 kg/ha af den tørrede krysante- mumblomst som indeholder 1-2 vægtprocent pyrethiner. Kenya var i 1974 langt den største producent, hvor omkring 15.000 tons tørrede blomster blev produceret.

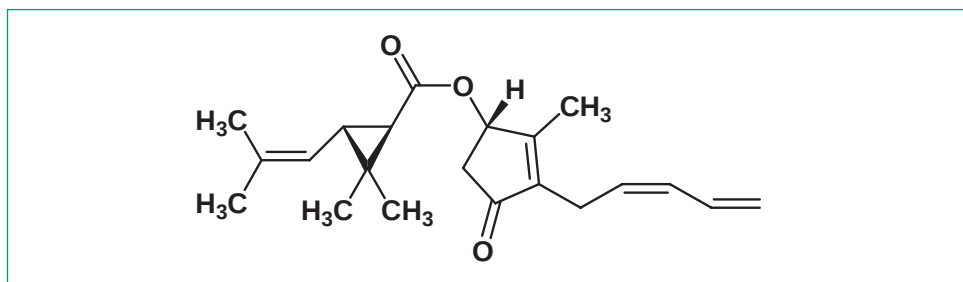


Kapitlets forfattere er fra venstre professor Robert Madsen, ph.d. studerende Johan Hygum Dam, ph.d. studerende Thomas Jensen og ph.d. studerende Esben Taarning.

DDT (Dichlordiphenyltrichlorethan): Paul Hermann Müller (1899-1965) var en schweizisk kemiker, der i 1939 opdagede DDT som et pesticid. Han blev tildelt nobelprisen i fysiologi og medicin for sin opdagelse. DDT virker effektivt mod myg, der overfører sygdomme som malaria og gul feber. Det har imidlertid vist sig, at DDT er svært nedbrydeligt i naturen. Det ophobes derfor gennem fødekæden og ender i mennesket. I mennesket kan det føre til både cancer og misdannelser hos nyfødte. Enkelte lande anvender stadig DDT i begrænset mængde til bekæmpelsen af myg, men brugen er forbudt i de fleste lande.



Boks 2: DDT.



Figur 12. Pyrethrin I.

Der er isoleret i alt seks forskellige stoffer fra planten. Disse stoffer indeholder alle en estergruppe bundet til en cyclopropan-ring. I figur 12 ses en af de naturlige pyrethriner fra planten. Pyrethroider er en lignende stofklasse, men er syntetisk fremstillet fra let tilgængelige stoffer i stedet for at udvinde det endelige produkt fra dets naturlige kilde.

Cheminova A/S har udviklet en syntese af et pyrethroid, der hedder gamma-cyhalothrin med handelsnavnet Nexide®. Fordelen ved at fremstille pesticidet kunstigt er, at kun den mest aktive isomer fremstilles, samt at forskellige andre fysiske egenskaber ved stoffet kan forbedres som f.eks. opløselighed i det færdige

produkt, stabilitet over for luft og lys samt begrænset giftighed overfor pattedyr.

Nexide® er et af de mest aktive insekticider blandt pyrethroiderne. Mængden af aktivt stof der er nødvendig at sprøjte ud over en mark, er reduceret væsentligt i forhold til andre insekticider. Stoffet er aktivt mod en lang række insekter, men ikke pattedyr og fugle – insekternes naturlige fjender. Pyrethroidet udvaskes ikke til vandreserverne, fordi det binder kraftigt til partiklerne i jorden. Nexide® virker ved at blokere for nerveimpulsen til musklerne, der styrer vingerne hos insekterne. Pesticidet får således flyvende insekter til at falde til jorden, men det slår dog ikke nødvendigvis insekterne



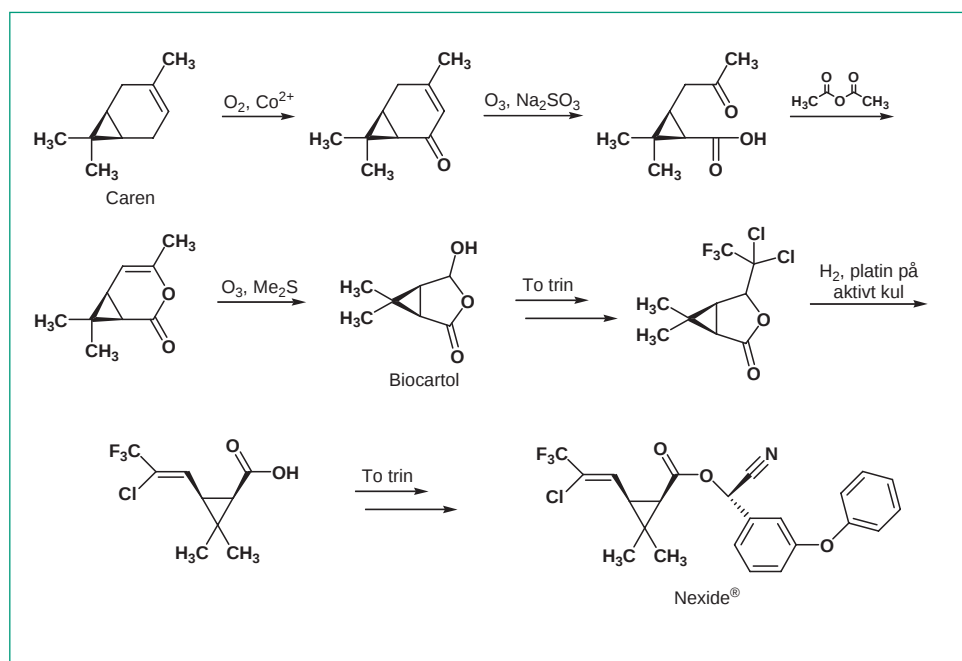
*Græshoppe æder blad. Insektangreb er mange steder den alvorligste trussel mod fødevar-
eproduktionen. Store sværme af insekter kan
fjerne afgrøderne i en hel region med hun-
gersnød som følge. Der forskes intensivt i at
forbedre de kemiske bekæmpelsesmidler, der
både skal være ufarlige for mennesker, husdyr og
planter samt nedbrydelige i naturen.*

ihjel. Et sekundært pesticid kan evt. efterfølgende aflive insektet. Der kan benyttes helt ned til få gram aktivstof pr. hektar. Cheminova fremstiller produktet syntetisk i en størrelsesorden på 100 tons om året, omtrent samme mængde der kan udtrækkes fra krysantemum fra produktionen i hele Kenya. Selve syntesen kan ses af figur 13.

De naturlige pyrethriner er luft- og lysfølsomme og er derfor forbeholdt indendørs anvendelse. Cheminova har ændret på strukturen, så insektmidlet besidder bedre lys- og luftstabilitet og derfor kan anvendes udendørs, men stadig nemt nedbrydes. Da Nexide® indeholder tre stereocentre og en dobbeltbinding, er der 16 forskellige isomerer af stoffet. Det er kun én af disse, der er særligt aktiv som pesticid. For at fremstille denne éne aktive isomer, anvender Cheminova et udgangsstof, der allerede besidder den rigtige stereokemiske konfiguration. Stoffet hedder caren og udvindes fra nåletræer.

Caren oxideres med oxygen, og en efterfølgende ozonolyse bryder dobbeltbindingen til en keton og carboxylsyre. En syrekatalyseret ringlukning med eddikesyreanhydrid og endnu en ozonolyse fører til endnu et naturligt stof – biocartol. Efter to yderligere trin hydrogeneres med brint over en katalytisk mængde platin. Dette danner dobbeltbindingen og åbner den ene ring. Reaktionen gennemføres under et tryk på 5 bar brint. Da platin er meget dyrt, bliver det genanvendt flere gange. Den fremstillede carboxylsyre omdannes over to trin til det kunstige pyrethroid: Gamma-cyhalothrin.

Insektgifte spiller en vigtig rolle i de fleste landbrug rundt om i verden. Heldigvis er man de fleste steder gået bort fra gifte som DDT og har i stedet lært at lave insektgifte, der ligner dem, som naturen selv anvender. Insekticider som Nexide® illustrerer vigtigheden af den kemiske industri, også inde for områder man normalt ikke forbinder med kemi.



Figur 13. Syntesen af gamma-cyhalothrin, Nexide®.

Lipitor ®

Fedmeepidemi og forhøjet kolesteroltal

På globalt plan er der mere end 1 milliard overvægtige voksne og heraf er mindst 300 millioner svært overvægtige (til sammenligning er der ”kun” 37,8 millioner HIV-inficerede). Ifølge World Health Organization (WHO) har overvægt nået epidemiske proportioner, og fedme er nu en særdeles stor global byrde. Fedmeepidemien skyldes især gennemgribende ændringer i samfundsstruktur og livsvilkår inden for de seneste årtier. Økonomisk vækst og tiltagende urbanisering har ført til, at mange mennesker i dag kombinerer indtagelse af føde med stort sukker- og fedtindhold med stillesiddende arbejde og begrænset motion. Tilsammen er dette hoveddrivkræfterne bag fedmeepidemien. De helbredsmæssige konsekvenser er bl.a. flere tilfælde af type 2 diabetes (gammelmandssukkersyge) samt hjertekarsygdomme. Ikke mindst åreforkalkning er nært forbundet med et forhøjet kolesteroltal og kommer til udtryk ved forhøjet blodtryk og øget risiko for hjertekarsygdomme og blodpropper.

Den globale fedmeepidemi afspejles tydeligt i oversigten over de mest solgte lægemidler. De to lægemidler, som figurerer øverst i tabel 1, Lipitor og dets nærmeste konkurrent Zocor, benyttes begge til at sænke kolesteroltallet. Alene i USA er der således mere end 22 millioner patienter, som er under behandling med Lipitor.

Omlægning af kost- og motionsvaner kan naturligtvis i mange tilfælde bevirke, at kolesteroltallet kan sænkes til et passende niveau, men ofte er det nødvendigt at medicinere for at sikre den nødvendige sænkning af niveauet. Desuden kan man, på trods af en sund livsstil med rigelig motion og fornuftigt kost, stadigvæk have for højt kolesteroltal, da dette kan være arveligt bestemt.



Fødevarer på torve og i supermarkeder.

...eksempler på den enorme betydning af den industrielle kemi for vores dagligdag.

Tabel 1. Top-10 over de mest sælgende lægemidler i 2005.

Handelsnavn	Globalt salg (mia \$)	Aktiv ingrediens	Terapeutisk anvendelse
Lipitor	12,7	atorvastatin	kolesterolsænkende
Zocor	5,6	simvastatin	kolesterolsænkende
Plavix	5,5	clopidogrel	blodfortyndende
Nexium	5,3	esomeprazole	gastroesophageal reflux
Seretide/Advair	5,2	salmeterol og fluticasone	astma betændelsessænkende
Zyprexa	4,9	olanzapine	skizofreni
Norvasc	4,9	amlodipine	forhøjet blodtryk
Erypo	3,9	epoetin alpha	anæmi
Ogastro	3,9	lansoprazole	mavesår
Risperdal	3,8	risperidone	skizofreni

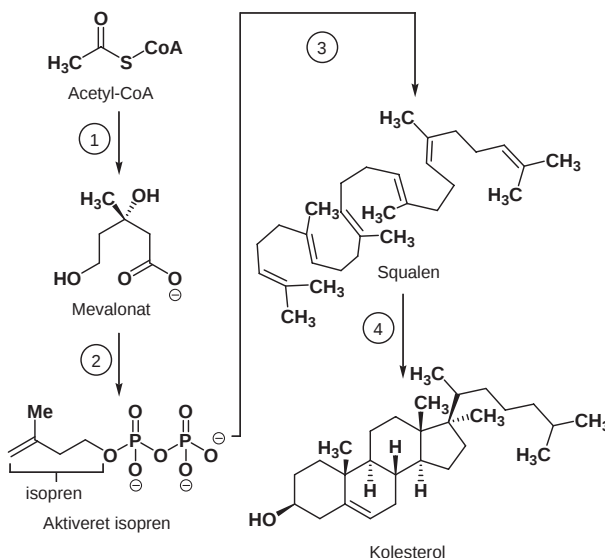
(salg over 12 måneder)

Kolesterol er essentielt for organismens overlevelse, men det er ikke nødvendigt at optage kolesterol via kosten, da kroppens celler kan syntetisere stoffet ud fra simple byggeblokke.

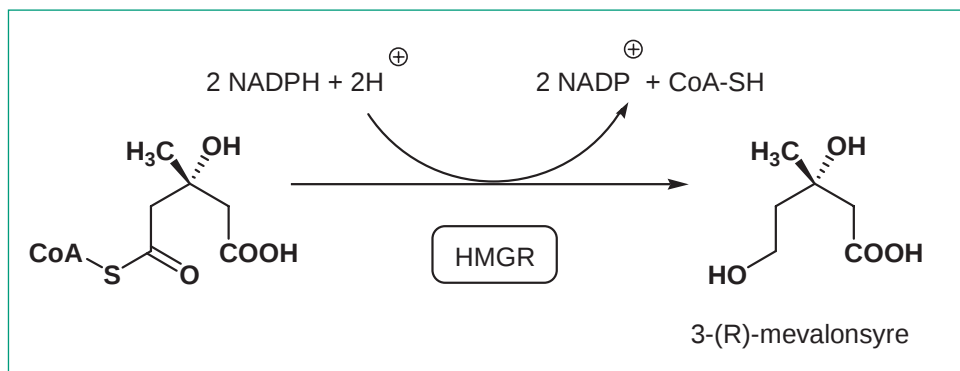
Kolesterol udgør et væsentligt strukturelement i cellemembraner og fungerer som udgangsstof for biosyntesen af en lang række af kroppens hormoner og galdesalte.

Alle carbonatomerne i kolesterol stammer fra acetyl-CoA. Biosyntesen af kolesterol kan inddeles i fire stadier:

- 1) I første stadium dannes mevalonat ved kondensation af tre enheder acetyl-CoA.
- 2) Andet stadium involverer dannelsen af aktiverede isoprenenheder.
- 3) På tredje stadium sammensættes seks isoprenenheder, som er hyppige naturlige byggeblokke, til en lineær 30-carbonstruktur squalen.
- 4) Endelig cykliseres squalen, hvorved de fire ringe i kolesterolmolekylet fremkommer.



Figur 14. Biosyntese af kolesterol.



Figur 15. Dannelse af 3-(R)-mevalonsyre vha HMGR og co-enzymsystemet NADPH/NADP⁺.

Medicinsk regulering af kolesterolniveaulet

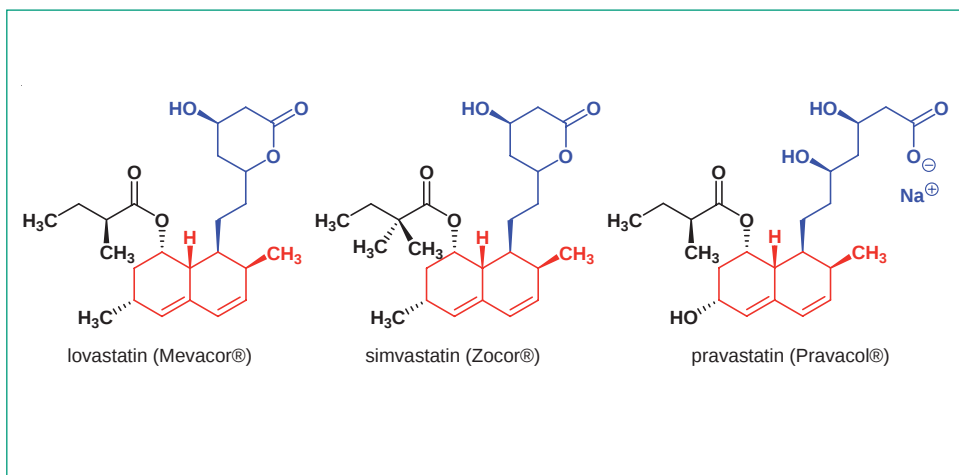
Kroppen producerer selv kolesterol ud fra acetyl-CoA over mere end 20 biosyntetiske trin, jf. figur 15, hvor 4 intermediater på vejen til kolesterol er vist. Siden slutningen af 1950'erne og starten af 1960'erne har det været velkendt, at det er muligt at sænke kolesteroltallet ved at hæmme kroppens egen syntese af kolesterol. Der er mulighed for at bryde ind mange steder i den biosyntetiske kaskade og hæmme de enzymer, der katalyserer de enkelte trin i kolesterolsyntesen. Medicinsk regulering af kolesterolsyntesen kræver, at man kan hæmme et specifikt trin i biosyntesen og derved undgår dannelsen af sekundære metabolitter, som ikke kan nedbrydes af kroppens egne enzymer. Derfor er det vigtigt at hæmme biosyntesen på et tidligt syntesetrin.

Det enzym der har været rettet mest fokus på, i den intense jagt efter effektive hæmmere af kolesterolbiosyntesen, er 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A reduktase (fremover forkortet som HMGR). Dette enzym katalyserer det hastighedsbestemmende trin i biosyntesen af kolesterol, hvor (S)-3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzym A reduceres til 3-(R)-mevalonsyre, jf. figur 15.

Udvikling af Lipitor

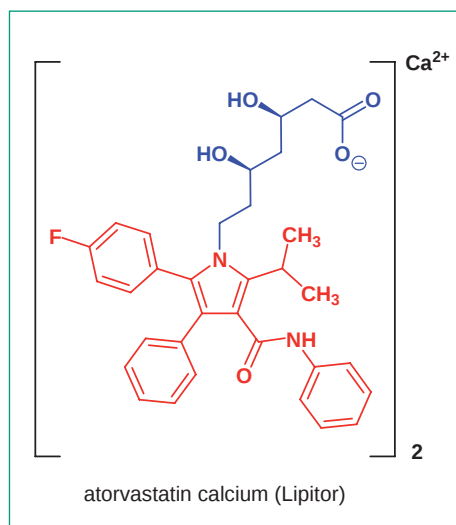
Der eksisterer en række lægemidler til at sænke kolesteroltallet ved af "kemisk" vej at hæmme HMGR. Blandt disse er Lipitor det mest anvendte på verdensplan. Den kemiske struktur af Lipitor er inspireret af tre andre lægemidler: Mevacor®, Zocor® og Pravacol® der i starten af 1980'erne blev isoleret fra fermenteringsvæsken af forskellige mikroorganismer *Penicillium* og *Aspergillus*, jf. figur 16. Selvom svampemetabolitterne var meget potente hæmmere af HMGR-enzymet, var der stadigvæk et stort og umættet marked for strukturelt nye kolesterolsænkende lægemidler.

En række undersøgelser mod slutningen af 1980'erne indikerede, at den komplekse bicykliske struktur (angivet med rød) kunne erstattes af et simplere ringsystem uden tab af biologisk aktivitet. Det ansporede et forskerhold under ledelse af Bruce D. Roth fra medicinalfirmaet Pfizer til at fremsætte den hypotese, at hovedkravene til en potent HMGR-hæmmer var tilstedeværelsen af den cykliske ester/syre-del (angivet med blå) og en lipofil gruppe (en fedtklump), som var placeret i en passende afstand herfra. Dvs. at de komplekse svampemetabolitter burde kunne erstattes af stort set ethvert ringsystem, der kunne op-



Figur 16. Tidlige HMGR-hæmmere.

fylde disse krav. Hypotesen viste sig at være et særdeles godt udgangspunkt for design af nye HMGR-hæmmere, og i midten af halvfemserne kunne Pfizer således lancere lægemidlet Lipitor®, hvis aktive ingrediens er atorvastatin calcium (figur 18). Lipitor kan sænke det totale kolesteroltal med op til 45 % afhængig af dosen og har vist sig at være det mest effektive lægemiddel på markedet til at sænke kolesteroltallet.

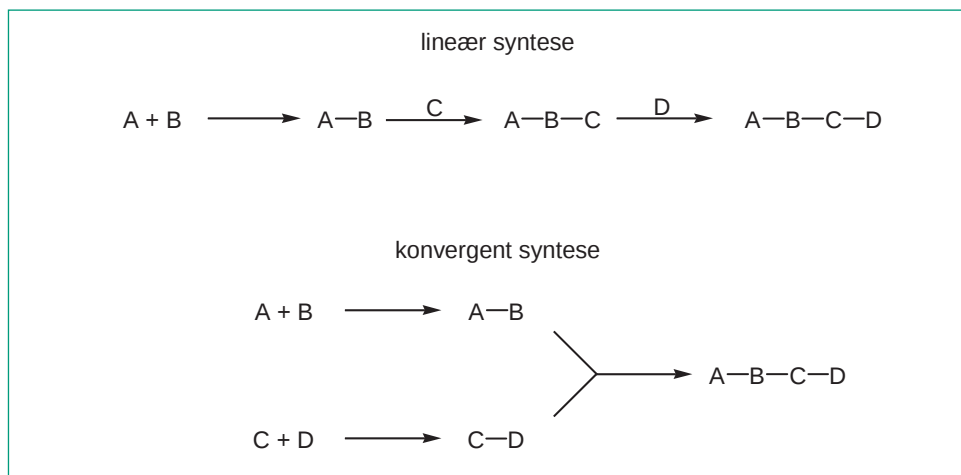


Figur 17. Strukturen af atorvastatin calcium som er den aktive komponent i lægemidlet Lipitor®.

Ved første øjekast er den strukturelle lighed mellem atorvastatin calcium og de andre statiner, jf. figur 16 og 17, ikke slående, men ved nærmere eftersyn er det tydeligt, at syredelen (angivet med blå) går igen i alle fire lægemidler. Det komplekse bicykliske ringsystem fra de tre tidlige lægemidler er blevet erstattet af en anden ”fedtklump” (angivet med rødt), der er langt lettere at fremstille industrielt. Desuden er det værd at bemærke, at syredelen i lægemidlerne ligeledes er analog til mevalonsyre, hvilket er typisk for gode enzym-hæmmere.

Retrosyntese af Lipitor

Ved fremstillingen (syntesen) af komplekse molekyler som Lipitor på industriel skala er det uhyre væsentligt, at selve syntesen er udviklet med henblik på at udføre så få separate synteseoperationer som muligt og minimere længden af den lineære syntesekvens, idet hvert ekstra syntesetrin øger produktionsprisen med op til 12 %. En måde at øge effektiviteten er ved at gøre syntesen konvergent, dvs. sammenkoble slutstoffet (lægemidlet) af flere koblingspartnere, der hver især kan laves ved uafhængige synteser, jf. figur 18.



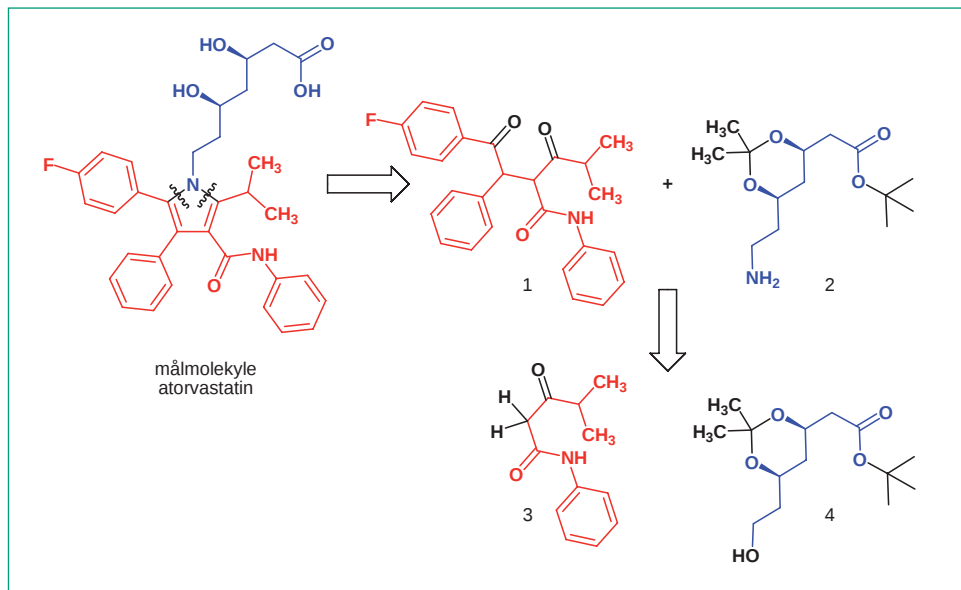
Figur 18. Lineær kontra konvergent syntese.

Syntesen af Lipitor er baseret på sammenkobling af fragmenterne **1** og **2**, jf. figur 20. Disse to fragmenter er fremkommet af Lipitor ved mentalt at "klippe" de indikerede bindinger og derved udføre en såkaldt retrosyntetisk analyse af målmolekylet (det ønskede produkt). Analysen fører tilbage til **1** og **2**, hvor de strukturelementer, der går igen i produktet er angivet med rødt hhv. blåt. Disse to frag-

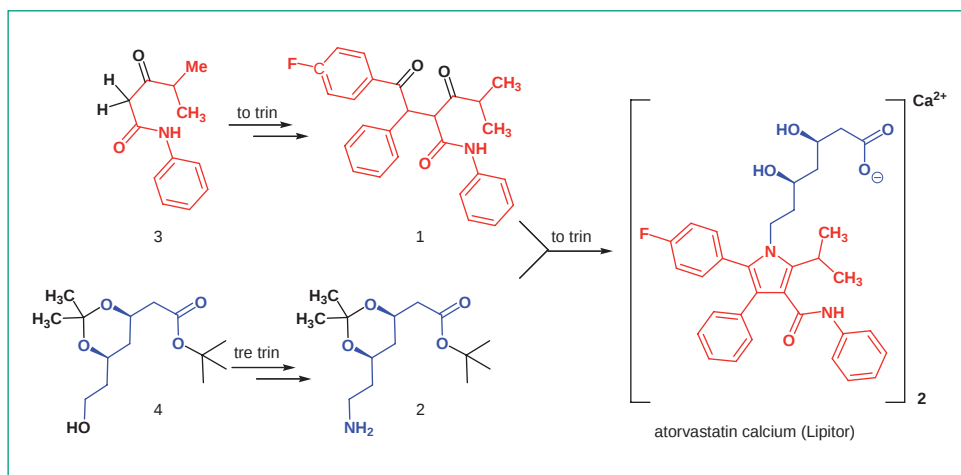
menter bliver således de nye målmolekyler, og de kan ved yderligere analyse føres tilbage til udgangsstofferne **3** og **4**.

Syntese af Lipitor

Fremstillingen af Lipitor er baseret på udgangsstofferne **3** og **4**, der begge er kommercielt tilgængelige. **3** kan i to syntesetrin omdannes til **1**, mens det kræver tre trin at omdanne **4** til **2**, jf.



Figur 19. Retrosyntese af Lipitor.



Figur 20. Syntese af atorvastatin calcium.

figur 20. Til sidst sammenkøbes fragmenterne **1** og **2** til den aktive komponent i lægemidlet, jf. figur 20. Syntesen af Lipitor er således ekstremt kort, konvergent og særdeles effektiv, når man tager kompleksiteten af produktet i betragtning, her tænkes især på antallet af stereocentre og ringe, der markant øger vanskelighederne ved planlægning og udførsel af kemisk syntese.

Udviklingen og syntesen af Lipitor illustrerer, hvordan den kemiske industri ikke bare bi-

drager til produktionen af relativt simple stoffer som benzen, toluen og xylener (dimethylbenzen, *ortho*, *meta* og *para*) på enorm skala, men også forsyner samfundet med meget komplicerede stoffer, der produceres på langt mindre skala ved brug af raffineret syntese kemi. Stoffer der afhjælper meget specifikke og omfattende problemer som tilkalkning af blodårer, og derved direkte forbedrer livskvaliteten for millioner af mennesker.

Forfattere



Ph.d. studerende
Joban Hygum Dam



Ph.d. studerende
Esben Taarning



Ph.d. studerende
Thomas Jensen



Professor
Robert Madsen