



Tanacetum cinerariifolium er den plante, der oprindeligt blev brugt til fremstilling af pyrethriner.

Inspirerende samarbejde giver spændende udvikling

Et tæt samarbejde mellem udviklingskemikere, ingeniører og teknikere har i 75 år været rygraden i Cheminovas produktudvikling. Et eksempel på dette er samarbejdet om udvikling af processer til fremstilling af insektmidlet permethrin.

Af Kim Lundkvist og Inge Margrethe Jensen, Cheminova A/S

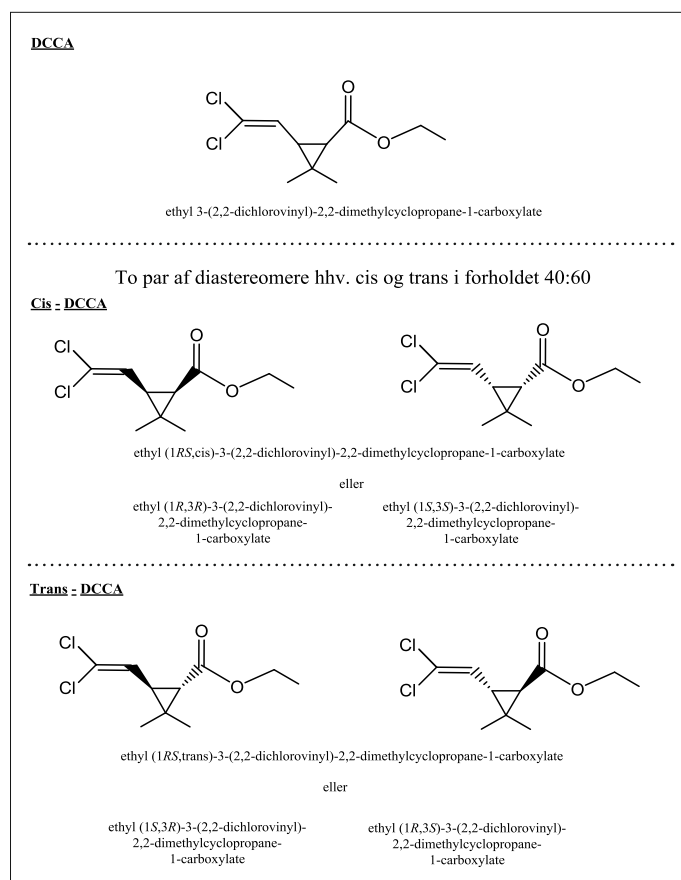
Den 4. juli 2013 kunne Cheminova fejre 75 års jubilæum som virksomhed. Synteseudvikling, procesudvikling og produktion inden for kemi, har været virksomhedens kernekompetencer i alle årene. En af de nødvendige forudsætninger for succes er et tæt samarbejde mellem udviklingskemikere, ingeniører og teknikere, vel at mærke gennem hele processen fra idé til produktion.

I anledning af jubilæet går vi 30-40 år tilbage i tiden og fortæller historien om udviklingen af insektmidlet permethrin.

Pyrethroider som supplement til organophosfaterne

I starten af 1970'erne var det Cheminovas mål at kunne producere forbindelsen dichlorchrysanthemumsyreethylester, DCCA (figur 1). DCCA er et udgangsstof til syntese af insektmidlet permethrin, der er en modificeret udgave af allethrin fra chrysanthemumplanten (figur 2). I 1970'erne producerede Cheminova næsten udelukkende organophosphat-insektmidler, og man ønskede at styrke produktprogrammet ved også at gå ind på markedet for moderne insektmidler af typen pyrethroider [1]. Cheminovas udviklingskemikere og -ingeniører studerede gennem flere år forskellige synteseveje for DCCA, og der blev udtaget et patent, der beskrev tre kritiske trin i syntesen af estere af chrysanthemumsyren [2].

Som tidligere beskrevet i Dansk Kemi af Ib Winckelmann [1] er stereokemien et kritisk område for pyrethroid-insektmidlerne. Det skyldes, at ikke alle isomere former har biologisk aktivitet. For permethrin er det produkt, der markedsføres som insekt-



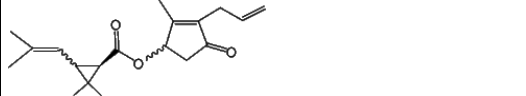
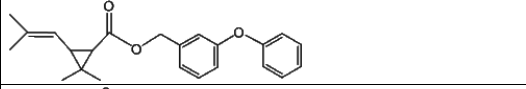
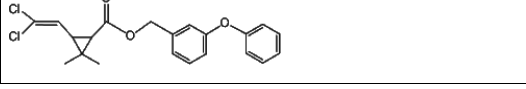
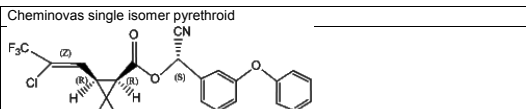
Figur 1. Strukturformler og stereokemi for DCCA.

middel, en racemisk blanding med et cis-trans-forhold på 40-60 [3]. Forholdet mellem cis- og trans-formerne kan ses som et kompromis mellem en tilstrækkelig biologisk aktivitet og overkommelige produktionsomkostninger, idet det kan være vanskeligt og dyrt at renfremstille den biologisk aktive cis-form.

Nedenfor beskrives nogle af de procestekniske udfordringer, der var forbundet med at få de kemiske reaktioner til at forløbe optimalt i kommerciel skala.

Fotolyse, elektrolyse og destillation

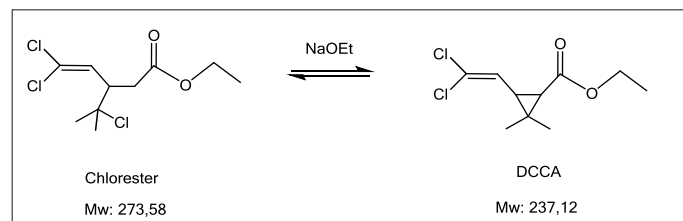
Hvis syntesemetoden ikke er stereospecifik, er oprensnings- og berigelsesprocesserne meget vigtige, når der skal opnås et

Pyrethroider - afledt af pyrethrin fra chrysanthemum planten	
	Allethrin (pyrethrin)
	Phenothrin
	Permethrin
Cheminovas single isomer pyrethroid	
	Gamma-cyhalothrin

Figur 2. Strukturformler - udvalgte pyrethroider.

passende højt udbytte af de ønskede isomere former. Det sidste trin i den syntesevej, Cheminova arbejdede med i 1970'erne, kondenseringsreaktionen (figur 3), giver i overvejende grad trans-formen af DCCA. Derfor blev der udviklet to tekniske processer, der skulle øge indholdet af cis-formen af DCCA:

1. Omløjring af trans-formen til cis-formen ved fotolyse.
2. Adskillelse af cis- og trans-formerne ved destillation.



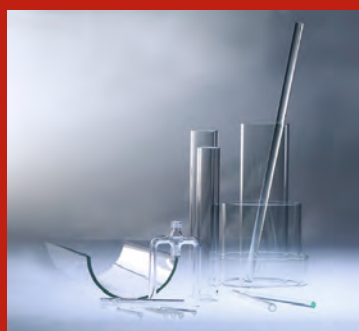
Figur 3. Sidste trin af DCCA-syntesen (kondenseringsreaktion eller ringslutning).

Omløjningsprocessen

Ved at tilføre energi i form af UV-lys kunne DCCA-molekylerne bringes i en exciteret tilstand, der muliggjorde omløjring mellem de to isomere former. Fotolysen forløb i en blanding af opløsningsmidlerne xylene og tert-butyl-methylether, og der blev brugt isobutyrolacton som fotosensitizer (figur 4, side 18).

De praktiske forsøg viste, at det var nødvendigt at afskære energirigtigt lys med en bølglængde under 260 nm for at undgå aflejring af dekomponeringsprodukter på lyskilden. Til dette formål anvendtes et opløst optisk filter, natriumiodid, i kølevandet, som omgav lyskilden. Det optiske filter blev imidlertid ►

Glas efter opgave



Sikkerhedsglas
Skueglas
Hærdet glas
Glasrør
Teknisk glas
Inspektions glas
Borosilikat glas
Kvartsglas
Varmebestandigt glas
Varmeruder
Afskærmningsglas

**Vi fremstiller glas efter
individuelle behov og leverer alt
fra enkelt styk til større serier**



Tlf. 4494 4449
Fax 4494 0844

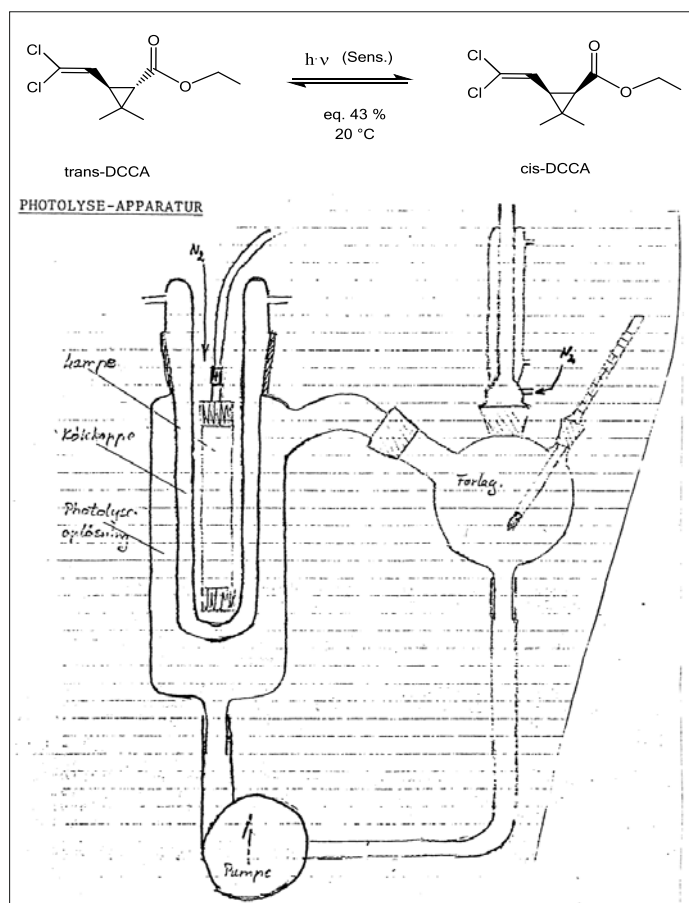
Mirit Glas
Viser en løsning

www.mirit.dk
post@mirit.dk

Salg & service: Harmonivej 1, 2730 Herlev, Danmark • Produktion: Industriparken 12, 6500 Vojens, Danmark



Tanacetum coccineum indeholder ligesom de øvrige ca. 30 chrysanthemum-arter også pyrethrinerne, men i mindre mængde.

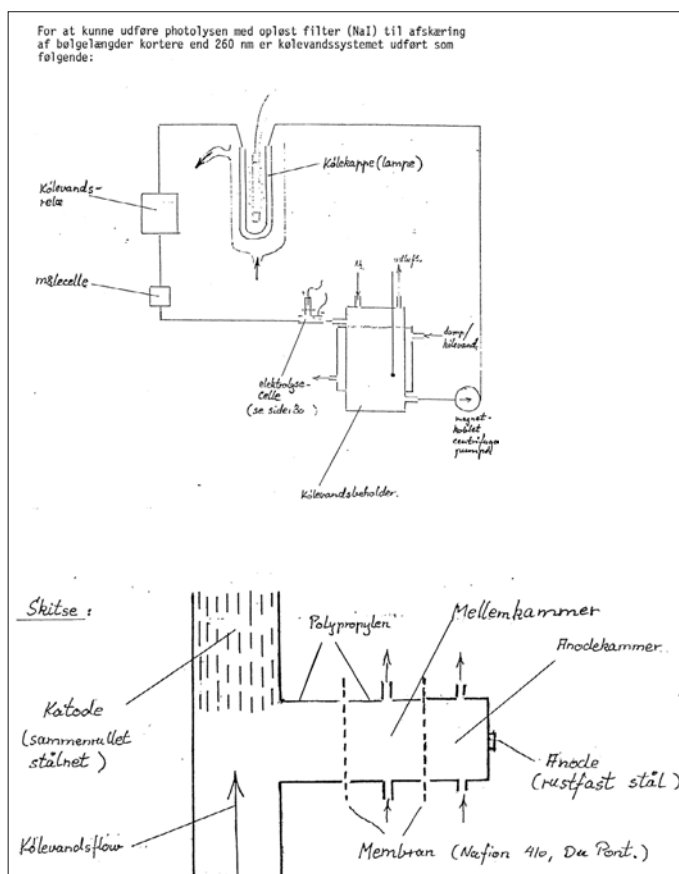


Figur 4. DCCA-lysinduceret omlejring og apparaturskitse fra intern rapport, Cheminova, 1981.

nedbrudt i processen, idet iodid blev oxideret til frit iod. For at afhjælpe dette blev der udviklet en re-genereringsproces, hvor iodid blev gendannet ved elektrolyse. Det hele forløb i en kontinuert proces, der med succes blev opskaleret fra laboratoriekolber til pilotplant. Den kontinuerte proces er skitseret (figur 5).

Destillation

Destillationsprocessen skulle dels fraktionere kondenserings-



Figur 5. Den kontinuerte fotolyse-elektrolyse-proces. Apparaturskitse fra intern rapport, Cheminova, 1981.

blandingen (figur 3) og dels fotolyseblandingen (figur 4), som gennem den foto-inducerede omlejring allerede var beriget med cis-formen af DCCA. Der blev destilleret ved meget lavt tryk, 0,5 mmHg.

I laboratoriet blev der anvendt en 1 meter kolonne med en forsøvet vacuumkappe og fyldt med Dixon-ringe. Det var beregnet, at kolonnen havde 30 teoretiske bunde, og det var muligt at adskille cis-DCCA og trans-DCCA, selvom kogepunktsforskellen kun er 1,5°C. Det var således muligt ved frak-

tionering at opnå et slutprodukt med et passende højt indhold af cis-formen, og destillationsprocessen kunne umiddelbart opskaleres til pilotplant.

Med syntesevejen og de to berigelsesprocesser på plads kunne der opnås et DCCA-slutprodukt med et cis-trans-forhold, der var passende for fremstilling af permethrin.

Procesudviklingsforløbet demonstrerer, hvordan udviklingskemikere og -ingeniører arbejdede tæt sammen og kombinerede deres viden for både at forstå kemien og de praktiske og tekniske aspekter ved processen, og ud fra disse finde løsninger. Samarbejdet var vigtigt og inspirerende dengang, og sådan er det stadigvæk.

Operationen lykkedes – patienten døde

Desværre ændrede konkurrencesituationen sig sådan, at Cheminova ikke kunne få forretning ud af DCCA-projektet, som derfor måtte lukkes ned. Afslutningsrapporten over et stykke veldokumenteret udviklingsarbejde måtte sættes på hylden, og dér står den endnu og minder kommende generationer af udviklingskemikere- og ingeniører om at være åbne over for kollegernes særlige kompetencer og om at bruge alt, hvad man har lært, plus moms og plus Georg Gearlæs-genet.

Arbejdet med udvikling af pyrethroid-synteser blev genoptaget i 1990'erne som tidligere beskrevet i Dansk Kemi [1], og Cheminova markedsfører i dag insektmidlet gamma-cyhalothrin (figur 2) i mange lande.

Gamma-cyhalothrin er 5. generation af syntetiske pyrethroider, alle udviklet på basis af den aktive del af naturproduktet

fra chrysanthemum. Tilsvarende hører permethrin, hvor DCCA er intermediat, til 2. generations pyrethroiderne.

Acknowledgement:

Udvikling af synteseveje og praktiske fremstillingsmetoder var og er hos Cheminova en holdindsats, og forfatterne ønsker i forbindelse med ovennævnte arbejde bl.a. at fremhæve bidrag fra Jens Christensen, Per Klemmensen, Aksel Svendsen, Erik Keller og Per Frølich.

Om forfatterne:

Kim Lundkvist er gruppeleder i Cheminovas synteseudviklingsafdeling. Han blev ansat i 1978 som nyuddannet ingeniør fra Polyteknisk Læreanstalt med anvendt organisk kemi som speciale. Inge Margrethe Jensen er videnskabelig kommunikationsmedarbejder ved Cheminova.

E-mail

Kim Lundkvist: kim.lundkvist@cheminova.com

Inge Margrethe Jensen: inge.m.jensen@cheminova.com

Referencer

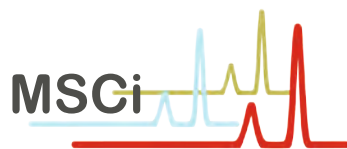
1. Det nye pyrethroidprojekt, Ib Winckelmann, *Dansk Kemi* 81 8 (2000) side 17-19.
2. Production of chrysanthemic acid esters and homologues thereof (US Patent # 4,138,584), A/S Cheminova, 23 May 1977, Klemmensen, P.D., Kolind-Andersen, H., Madsen, H.B.
3. FAO Specification for permethrin (FAO Specification 331/TC). http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/Specs/Permethrin08.pdf

GERSTEL

GCMS
værktøjskassenODP CIS SPE TDU **DHS** MPS

Dynamisk Headspace

- FULDT automatiseret prøvehåndtering
- Analytter i headspace opsamles på adsorptionsrør
- Desorption direkte fra adsorptionsrør til GC-kolonnen
- Koncentrationer ned til ppt-området



OBS

Seminar hos MSCI

DHS 13. sept. 2013, kl. 9 - 12

Tilmelding på www.msconsult.dk