

Et fagblad fra TechMedia

Kemisk Forening - Kemiingeniørgruppen

dansk kemi

Nummer 6/7 - Juni 2012 / 93. årgang

Ny analyseteknik:
Billeddannende MS

Brint som energibærere

Elbas eventyrlige orm

SEND LÆGEHJÆLP NU – STØT MED 150 KR.

Ring nu på 90 540 840

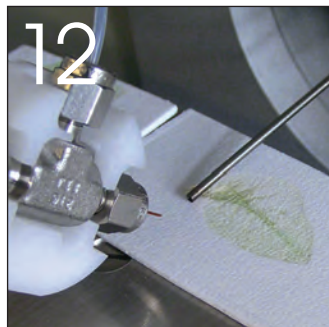
SMS "MEDICIN" til 1414

Støt online på msf.dk

Ved at støtte via sms eller telefon accepterer du, at Læger uden Grænser kontakter dig igen. Det koster 150 kr. + almindelig sms-takst. Udbydes af Læger uden Grænser, Kristianiagade 8, 2100 København Ø, tlf. 39775600.



INDHOLD



- 1** Forsidebillede: Kødædende plante i aktion. Foto: Stefano Zucchini, Wikimedia Creative Commons.
- 6** En marin orm uden mund, fordøjelseskanal og ekskretionsorganer overlever ved symbiose med bakterier, der udnytter kullite, brint og svovlbrinte.
- 8** I første kvartal af 2011 blev den anden kontinuerte fuldskala-reaktor til produktion af farmaceutisk aktive ingredienser (API) hos H. Lundbeck A/S taget i brug.
- 12** Ved hjælp af nye teknikker kan man nu bruge massespektrometri til at lave billeder af kemiske stoffer i en prøve. Det kan f.eks. bruges til at undersøge fordelingen af metabolitter i en plante.
- 15** Mange spår brint (hydrogen) en stor rolle i fremtidens energisystemer. Det er ikke uden farer, da luft-brint-blandinger er yderst letantændelige og eksplosionsfarlige.

- 18** Insekticidet chlorfenapyr kan kontrollere malariamyggen ved en ny mekanisme og er interessant i kampen mod malaria, især i de områder hvor der er udviklet resistens mod andre midler.
- 20** Et af de mest kendte giftstoffer er strychnin, der er brugt i mange krimiplots gennem tiden. Men hvad er stoffets historie, og hvor og hvornår lykkedes det at finde frem til dets udfordrende struktur?
- 24** PARAFAC er en passende model til sensoriske data, men ind imellem gør specielle matematiske problemer det umuligt at lave gode modeller. Tucker3-modellen er et driftsikkert alternativ.
- 26** Produktnyt
- 30** Læs mere om de nyeste arrangementer fra Kemiingeniørgruppen i IDA.

TechMedia

Naverland 35
2600 Glostrup
Telefon 43 24 26 28
Fax 43 24 26 26

Ledelse:

Adm. dir. Peter Christensen
Direktør Rikke Marott Schelde
Direktør Susanne Eine

Redaktion:

Katrine Meyn (ansvarshavende)
km@techmedia.dk
Docent Carsten Christophersen (redaktør)
carsten@techmedia.dk
Lektor Søren Kiil
sk@kt.dtu.dk
Ph.d. Kristian B. Krogh
kbk@novozymes.com
Professor, seniorforsker Henrik Skov
hsk@dmu.dk

Redaktionskomité:

Professor John Villadsen (formand)
Ole Vesterlund Nielsen
(Formand, Kemilærerforeningen)
Civ.ing. Hanne Bach
Professor, dr. scient. Mikael Bols
Professor Morten J. Bjerrum
(Kemisk Forening)
Civ.ing. Arne Büchert
Professor Elo Harald Hansen
Cand.scient.
Allan Astrup Jensen
Lektor Palle Waage Jensen
Chefkonsulent Ulla Hansen Telcs
(Procesindustriens Brancheforening)
Fagkonsulent i kemi Keld Nielsen
Lektor, dr. phil. Carl Th. Pedersen
Professor Kjeld Schaumburg
Underdirektør
Lars-Erik Kruse Pedersen
Lektor, ph.d. Peter Szabo
(Kemiingeniørgruppen)
Professor, forskningschef Lars Wiebe

Redaktionssekretær:

Elsie Frederiksen
else.f@techmedia.dk

Annoncer:

Annie Overgaard, Tlf. 43 24 26 93
ao@techmedia.dk

Annonceproduktion:

Anni Jensen, Tlf. 43 24 26 96
aj@techmedia.dk

Hjemmeside:

www.dansk kemi.dk

Abonnement:

Kasper Nielsen, Tlf. 43 24 26 91
e-mail: kn@techmedia.dk
Ring vedr. abonnement eller bestil direkte
på shop.techmedia.dk
under Fagblade



Scan og hent Dansk Kemi's
medieinformation 2012 hér!

Brug for scanner? Send en
sms til 1220 med ordet "scan"
og få scanlife som app.

Layout:

Susanne Amby

Tryk:

KLS Grafisk Hus A/S

Trykt på miljøvenligt
papir med vegetabiliske
miljøfarver.

Oplag: 5.600
Ekspl. heraf 5.103
i betalt abonnement.
Online Læsere: 1.257

Citater fra artikler i Dansk Kemi skal ske med tydelig
kildeangivelse. Enhver form for gengivelse af artikler,
herunder illustrationer, forudsætter udgiverens
skriftlige tilladelse.
Redaktionen kan ikke påtage sig ansvaret for mate-
riale, der indsendes uopfordret.

ISSN 0011- 6335

UK: Huson European Media -
Tel.: (+44) 1932-564999
USA, New York: Huson International Media
Tel.: +1 212 268 3344
USA, California: Huson International Media
Tel.: +1 408 879 6666
Germany: Huson International Media
Tel.: (+49) 89-9500-2778





Kärcher kan optimere din rengøring – så du både sparer vand, strøm og kemi.
Ring og hør mere om sublim tysk ingeniørkunst til attraktive priser.



Gulvvasker B 60 W BP Pack Classic + R 55

- Arbejdsbredde: 550 mm
- Sugebredde: 850 mm
- Kapacitet: 2200 m²
- Tank rent / snavset vand: 60 / 60 l

Kampagnepris kr. 49.995,-

Vejl. pris kr. 84.995,-

Leasingydelse md. / 36 mdr. kr. 1.601,-

**Inkl.
CARE
pakke**



Fejemaskine KM 75/40 B

- Drift: HONDA motor
- Kapacitet: 3375 m²/t
- Arbejdsbredde m. 1 sidekost: 750 mm
- Container: 40 l

Kampagnepris kr. 22.695,-

Vejl. pris kr. 33.695,-

Leasingydelse md. / 36 mdr. kr. 749,-



Nyhed!



Våd- / tørsuger NT 65/2 Tact²

- Luftgennemstrømning: 2 x 74 l/sek.
- Vakuüm: 230 mbar
- Kapacitet: 65 l
- Effekt: 2760 W

Kampagnepris kr. 6.195,-

Vejl. pris kr. 9.195,-

Vidste du det? Kärcher er verdens største leverandør af rengøringsmaskiner med mere end 75 års erfaring på markedet. Vi har over 400 verdenspatenter, skabt med det ene formål at spare tid og penge for dig. Alle maskiner bliver livstidstestet på eget test-center, så du kan stole på kvaliteten. Desuden kan vi rådgive dig, så du optimerer din rengøring – og samtidig sparer både vand, strøm og kemi. **Ved leasing:** Hvis du vil lease over 36 måneder er oprettelsesgebyret kr. 1.000,-. Restværdi 10% og variabel rente.



makes a difference



Flere jævne eller færre talentfulde?

” Siden har udviklingen været sådan, at intet universitet har råd til at satse på originalitet

Jeg besøgte et universitet, hvor en af mine venner var leder af kemiafdelingen. Som så ofte før sad han i den situation, at han skulle tilpasse sit budget, dvs. afskedige blandt de ansatte. Da jeg kom udefra, var jeg ikke part i sagen, så han delagtiggjorde mig i sine overvejelser. Mit valg er snævret ind til at vælge mellem to, hvor jeg må afskedige den ene, fortalte han. Den ene er en mand med nogle få artikler med høj impact faktor. Han har nu i et par år arbejdet på en ny og ifølge ham selv banebrydende teori. Vi ser ikke meget til ham, da han sidder på sit kontor det meste af tiden. Han er derfor næsten usynlig i vor undervisning og administration, og han har ikke publiceret de sidste par år. Den anden er en meget produktiv forsker med mange low impact artikler og med en stor indsats i undervisning og planlægning. Hvem af de to skal jeg skille mig af med, spurgte min ven.

Den opmærksomme læser har allerede gættet, at dette skete år tilbage, mere præcist for 15 år siden. Dengang var det stadig en åben situation. Man kunne foretage et valg mellem at satse på originalitet eller produktivitet. Siden har udviklingen været sådan, at svaret er givet på forhånd. Intet universitet har råd til at satse på originalitet. Med ECTS- og STÅ-regnskaber med kvalitetssikring og evalueringer har man målrettet universiteterne til at være undervisningsfabrikker med forskning *ad hoc* og ikke forskningsinstitutioner med undervisnings/formidlingsforpligtelse.

Herved imødekommer universiteterne det politiske krav om, at man skal tage en stadig voksende del af de unge og bringe dem igennem en lang højere uddannelse. Politisk pres og økonomiske incitamenter har flyttet en del unge fra at vælge håndværksmæssige uddannelser til de universitære uddannelser. Men hvad nu, hvis de ikke er motiverede, og hvis de ikke har evnerne?

I nogle fag uddanner vi allerede i dag en stor del af de studerende til arbejdsløshed. I andre fag som kemi er ledigheden lav, men uddannelsens kvalitet er nedadgående. Det skyldes de ændrede forudsætninger, de studerende begynder universitetsuddannelsen med, og det skyldes den effektivisering af STÅ-produktionen, der fastlægges politisk. Med en STÅ-pris i de eksperimentelle fag på ca. 100.000 kr. skal en lærer bringe 10 studerende igennem deres uddannelse hvert år for at sikre både løn og drift. Hvis studieaktiviteten hos de studerende falder under 100%, er der tale om flere studerende. I de ikke-eksperimentelle fag på universiteterne er STÅ-betalingen lavere og studentertallene større. I vuggestuer er der 3,2 barn pr. pædagog som landsgennemsnit. I gymnasiet er der 5-6 elever pr. lærer. Konklusionen må være at universitetsansatte er fantastisk effektive, og at de studerende elsker selvstudier.

Hvem er det vi narrer? Vi kan producere horder af unge mennesker med universitetsdiplomer, men hvis de ikke kan finde faglig relevant beskæftigelse, og hvis deres kvalifikationer i den globale konkurrence bliver svækket! Så sikrer vi ikke Danmarks økonomiske fremtid.

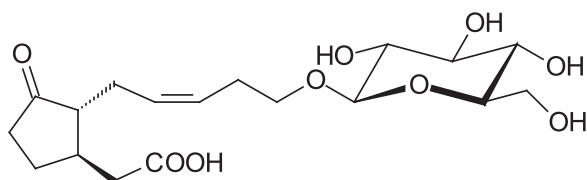
Politikerne må bringes til at forstå, at der skal være plads til, at vi engang imellem satser på manden med den nye teori, og vi skal løfte uddannelsen af de mest talentfulde studerende, så den slags folk stadig vil findes.

Kjeld Schaumburg, ksch@ruc.dk

Nyt om...

... Kødædende plante

Kødædende planter dækker deres nitrogenbehov ved at fortære insekter. Nogle fanger insekterne ved, at deres blade er indsmurt i en fedtet substans, som insekterne hænger fast i, f.eks. den danske soldug. Andre har blade, der virker som fælder, der klapper sammen om insekterne, når de lander på bladene. En plante "Venus Flytrap" *Donaea muscipulla* hjemmehørende i



12-(β-D-glucopyranosyloxy)-jasmonsyre

North- og South Carolina i USA fanger insekter på denne måde. Bladene er forsynet med hår langs kanten; når et insekt rører disse, klapper bladene sammen om insektet i løbet af et halvt sekund. Det er nu vist, at denne mekanisme bliver udløst af to stoffer, 12-(β-D-glucopyranosyloxy)-jasmonsyre samt et polysaccharid, som endnu ikke er identificeret. Udskillelsen af disse to stoffer åbner en ionkanal i planten, som giver anledning til en elektrisk strøm, som forårsager lukningen.

Carl Th.



Foto: Stefano Zucchini, Wikimedia Creative Commons.

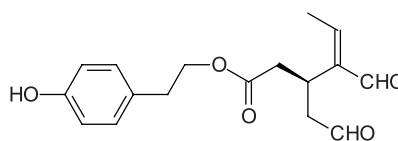
Trap-Closing Chemical Factors of the Venus Flytrap *Donaea muscipulla* Ellis, *ChemBioChem* 2010 **11** side 2378.



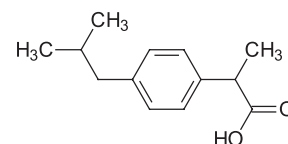
Nyt om....

... Den sunde olivenolie

En række forskere interesseret i molekylær gastronomi samledes i en årække på et slot i Erice på Sicilien, blandt disse Gary K. Beauchamp en amerikansk sensorikforsker. Han hjembragte en flaske friskpresset ekstra jomfruolivenolie derfra. Da han efter hjemkomsten smagte på den,



(-)-OLEOCANTHAL



IBUPROFEN

mærkede han et "stik" bagest i svelget. Han kunne huske at have følt det samme, en gang han havde fået en opløsning af det antiinflammatoriske middel ibuprofen. Det lykkedes at isolere et stof, oleocanthal, fra olivenolien, der var årsag til dette "stik". Det ser ud til, at oleocanthal specifikt aktiverer en receptor kaldet A1TRPA1, som især er lokaliseret bagest i svelget. Både oleocanthal og ibuprofen hæmmer det samme enzym *cyclooxygenase* i prostaglandinsyntesen. Man har her måske en forklaring på olivenolies sunde virkning.

Carl Th.

Behind Olive Oil's Bite *Chemical and Engineering News* 21 marts 2011 side 46; Phytochemistry: Ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil, *Nature* **437**, 2005, side 45.



Olavius algarvensis kan blive 1-2 cm lang, men er meget tynd med en diameter på omkring 0,2 mm. Bakteriesymbionter leverer kemisk energi fra f.eks. oxidation af CO i stedet for som de grønne planter fra lys.

Foto: C. Lott/
HYDRA/Max Planck
Institute for Marine
Microbiology, Bremen.

Elbas eventyrlige orm

En marin orm uden mund, fordøjelseskana1 og ekskretionsorganer overlever ved symbiose med bakterier, der udnytter kulilte, brint og svovlbrinte.

Af Carsten Christophersen, carsten@techmedia.dk

I den ekstremt næringsfattige sandbund i havet ud for den italienske ø Elba findes en helt usædvanlig orm. Den lever af kulilte og svovlbrinte, og den har hverken mund, tarmsystem eller ekskretionsorganer. *Olavius algarvensis*, som den hedder, klarer denne enestående livsstil ved et samarbejde med bakterier, som er i stand til at syntetisere organiske forbindelser ud fra CO₂.

Indviklede forhold

Ormens skind viser sig at være vært for fem forskellige bakteriekulturer, to aerobe, to anaerobe og en med ukendt funktion. De lever symbiotisk med hinanden og med ormen. Bakterierne tager sig af både ernæring og bortskaffelse af affaldsstoffer for ormen. Så behøver den hverken mund, fordøjelsessystem eller udskillelsesorganer til affaldsstoffer.

Ferme bakterier

Alle levende væsener er afhængige af energitilførsel udefra. Det klarer bakterierne ved at oxidere CO. Både de aerobe og anaerobe symbionter kan oxidere CO. Ormen bevæger sig mellem oxiderende og reducerende lag i havbunden. I de anaerobe

-Omer og -omics

Flere moderne teknikker formår at kortlægge indholdet af kemiske forbindelser i en prøve. Metagenomics afslører en prøves indhold af gener (genomet), metaproteomics af proteiner (proteomet) og metabolomics af metabolitter (metabolomet). Disse teknikker er især essentielle, når de enkelte organismer ikke kan isoleres, og når de ikke kan reddykes i laboratoriet.

Fra dybhav til fordøjelseskana

Et liv i mørke og med kemosyntetisk symbiose er ikke ukendt. For ca. 35 år siden blev livet omkring de varme kilder – ”black smokers” fra dybhavet opdaget. Beboerne i disse hydrogensulfidmættede økosystemer har mange lighedspunkter med *Olavius algarvensis*. Flere lever i symbiose med bakterier og mangler mund og fordøjelseskana. Det er nu muligt med moderne teknikker at studere disse samfund nærmere. Betydningen af de kolossale mængder bakterier i menneskets fordøjelseskana er et lignende område, der nu underkastes intensiv forskning.

lag kan bakterierne oxidere CO, samtidig med at sulfat reduceres til sulfid. Med ilt til stede oxiderer andre bakterier CO under reduktion af f.eks. nitrat. De sulfatreducerende symbionter kan desuden oxidere frit hydrogen. Alt i alt undgås høje koncentrationer af giftigt CO og H₂S.

Et hav af analyser

Bakterierne kan ikke dyrkes, så for at studere dem må de isoleres. Det sker i dette tilfælde ved en densitetsgradient-centrifugering. De underkastes en metagenom- og en metaproteom-analyse, og samme behandling får den ”tomme” orm. Genomanalysen afslører, hvilke enzymer hhv. ormen og symbionterne er i stand til at producere. Men den fortæller ikke noget om, hvilke der dannes i praksis. Det gør proteomanalysen med 2.819 identificerede og kvantificerede proteiner derimod. Studier af metabolomet med 97 identificerede og kvantificerede metabolitter resulterer i påvisning af, hvilke stofskifteprodukter der er frit tilgængelige for hele samfundet.

Usædvanlige lækkerier

I porevandet i sedimentet findes en CO-koncentration på 17-46 nM, hvilket er tilstrækkeligt til at føde fritlevende CO-oxiderende bakterier. Koncentrationen af reducerede svovlforbindelser er ekstremt lav, hvilket forhindrer oxidationen af dem i at være en vigtig energigivende mekanisme. Men nogle af symbionterne reducerer sulfat og forsyner andre symbionter med nødvendige svovlforbindelser. De lokaliteter, hvor ormen lever, har abnormt høje koncentrationer på 438-2.147 nM af brint i porevandet. Det er langt højere, end den værdi mikroorganismer behøver for at vokse, og det antyder, at dele af ormens energibehov dækkes på denne måde. Ormens stofskifte resulterer i affaldsprodukter som glycinbetain og urinstof. Disse forbindelser recycles af symbionterne, der udnytter deres nitrogenindhold i et meget nitrogenfattigt miljø. Endelig optager organismen de få organiske stoffer, der findes i miljøet og bruger dem i dens eget stofskifte.

Kilde

Metaproteomics of a gutless marine worm and its symbiotic microbial community reveal unusual pathways for carbon and energy use. M. Kleiner et al. *PNAS Plus* 2012, Bind 109, Hæfte 19, Side E1173-E1182. doi:10.1073/pnas.1121198109.

LISCO Analytical præsenterer:

In-line Refraktometer fra laboratorie til produktion



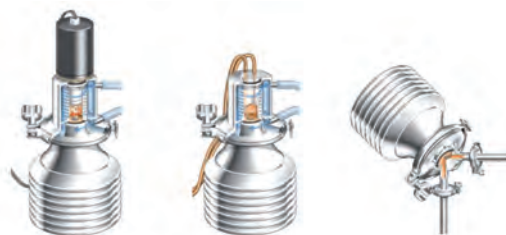
Pharma PR-23-AC er et in-line refraktometer designet til at opfylde farmaceutiske industri standarder og retningslinjer PAT, CGMP, CIP/SIP, FDA 21 CFR Part 11 og validering

From lab to commercial production

Laboratory-scale
batches

Laboratory
pilot-scale batches

Production
scale



Off-line

Process optimization and scale up

In-line

LISCO Analytical

Naverland 2 · DK-2600 Glostrup
Tel. 3990 3905 · sales@liscotech.dk
www.liscotech.dk

Fuldskala kontinuert farmaceutisk produktion i minireaktorer

I første kvartal af 2011 blev den anden kontinuerte fuldskala-reaktor til produktion af farmaceutisk aktive ingredienser (API) hos H. Lundbeck A/S taget i brug. Reaktoren er designet til produktioner, hvor det ene udgangsstof bliver tilledt som faststof.

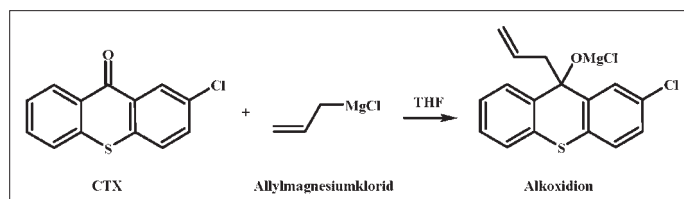
Af Michael Jønch Pedersen^{1,2}, Thomas Lønberg Holm², Jesper Pram Nielsen², Tommy Skovby², Michael J. Mealy², Kim Dam-Johansen¹, Søren Kill¹
¹Institut for Kemiteknik, (DTU), ²H. Lundbeck A/S

Farmaceutisk produktion har igennem det sidste årti gennemgået en større revolution vedr. produktionsmetoder. Før 2004 var al farmaceutisk produktion baseret på klassiske batch og semi-batch produktionsmetoder, hvilket havde sit belæg i regulatoriske og lovmæssige forbehold. Forbehold som først blev lempet i 2004 af Food & Drug Administration (FDA), stærkt tilskyndet af udviklingen af organisk syntesekemi i flow-mikroreaktorer, og udviklingen inden for online- og inline-analysemetoder som Near-Infrared (NIR) og Infrared (IR) spektroskopi. Denne udvikling har medført udviklingen af nye designkoncepter som Quality-by-Design (QbD) og Process Analytical Technology (PAT) [1]. Trods den store fokus på kontinuert produktion af aktive farmaceutiske ingredienser (API'er) i de senere år, er det stadig begrænset med fuldskala-implementeringer. Det kan delvis forklares med en tilpasningsperiode til de førnævnte nyopståede designkoncepter, samt at kontinuert ikke nødvendigvis er batchmetoderne overlegne i enhver sammenhæng.

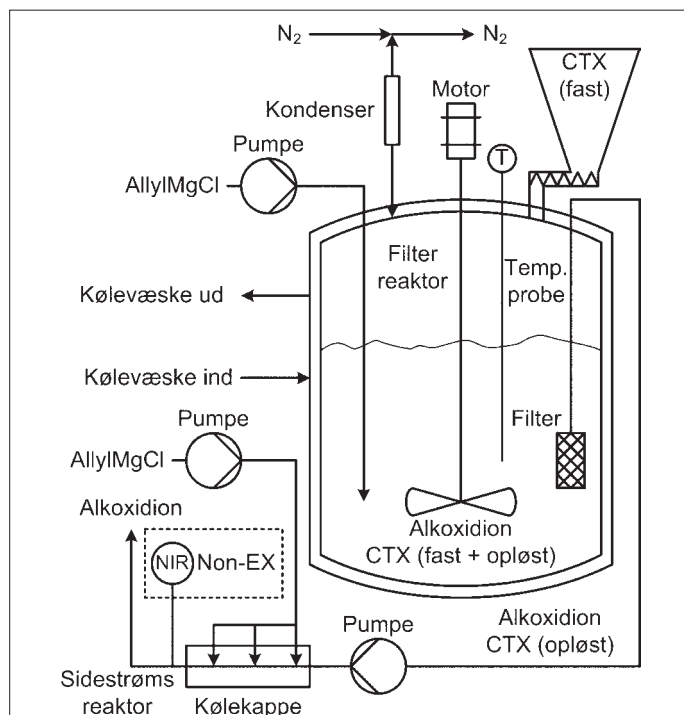
Batch og kontinuert produktion har begge fordele og ulemper. Batchudstyr er yderst fleksibelt på tværs af syntesetrin og er ofte et ikke-dedikeret udstyr, hvorved forskellige API'er kan produceres med samme reaktor-setup. Desuden er der stor erfaring inden for opskalering fra laboratorie til fuldskala, på trods af at det ikke er en ukompliceret opgave.

Batchreaktorer har generelt dårlig masse- og varmetransport, hvilket kan resultere i hot spots og forøget dannelse af urenheder. Det fysiske fodaftryk fra en batchreaktor sammenlignet med en kontinuert er ofte væsentligt større, typisk op til adskillige størrelsesordner. Det mindre opholdsvolumen i en kontinuert reaktor er ligeledes med til at mindske sikkerhedsrisikoen ved håndtering af brandbare og sundhedsskadelige kemikalier. Kontinuerte reaktorer er kendetegnet ved god masse- og varmetransport, hvilket minimerer hot spots og urenhedsdannelse. Kontinuerte reaktorer er ofte dedikerede, så den energi- og solventtunge rengøringsproces, der er nødvendig i den fleksible batchreaktor, minimeres.

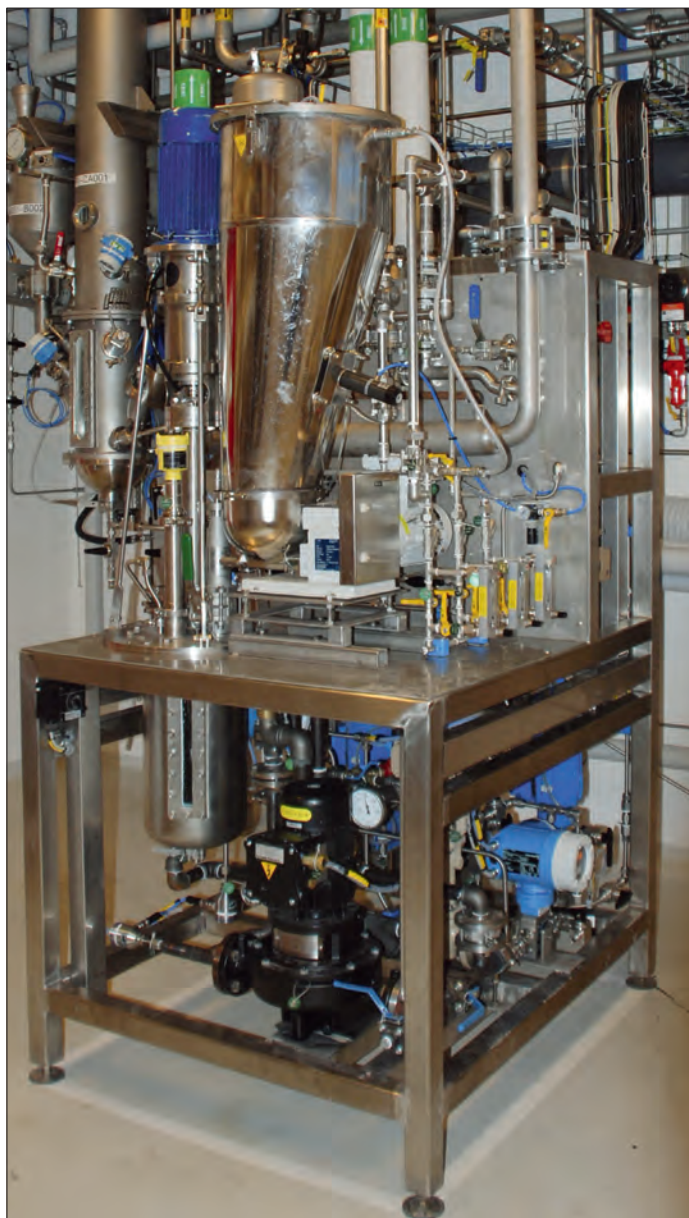
Kontinuert produktion har generelt et større behov for procesregulering end batchproduktion for at give den fornødne stabi-



Figur 1. Grignard-alkyleringen af CTX med Allylmagnesiumklorid. Syntesen forløber i væskefasen, og CTX skal forinden være opløst i solventet, tetrahydrofuran (THF). Den dannede alkoxidion bliver efterfølgende hydrolyseret med vandig syre til allylkarbinol. Allylkarbinolen forbliver i den organiske fase, mens magnesiumsaltene forbliver i den vandige fase.



Figur 2. Principskitse af det heterogene kontinuerte reaktor-setup implementeret hos H. Lundbeck A/S, Lumsås. Reaktor-setuppet består af en filterreaktor, der kan håndtere faststof-startmateriale og en efterfølgende siderstrømsreaktor til at opnå fuld omdannelse.



Figur 3. Det heterogene kontinuerte reaktor-setup hos H. Lundbeck A/S, Lumsås. Reaktor-setuppet blev bygget på en ramme på værkstedet i Lumsås og blev efterfølgende kørt på plads i fabriken.



Figur 4. Sidestrømsreaktordelen af den kontinuerte reaktor. Sidestrømsreaktoren har multipel tilføring af AllylMgCl for at undgå overtitrering, og opblandingen intensiveres efter hvert blandedpunkt med statiske blandere.

litet for processen, som er med til at sikre kvaliteten. De fleste farmaceutiske synteser indbefatter typisk faststof, hvilket ofte kan være årsagen til at vælge batch frem for kontinuert, som nemmere kan håndtere heterogene reaktioner.

H. Lundbeck A/S har siden 2008 haft et tæt samarbejde med DTU Kemiteknik om udviklingen af kontinuerte reaktor-setups. Et samarbejde der har bidraget til grundlaget for den anden kontinuerte fuldskala-reaktor til produktion af et API-intermediær. Syntesen benytter et Grignardreagens, allylmagnesiumklorid (AllylMgCl), som ligeledes produceres kontinuert hos Lundbeck i deres første kontinuerte reaktor [2]. De indledende videnskabelige laboratorieundersøgelser med kontinuerte reaktorer til lægemiddelproduktion er netop publiceret [3].

Kontinuert fuldskala-reaktor-setup

Reaktionen imellem AllylMgCl (væskeform) og et ketonsubstrat CTX (faststof) resulterer i dannelsen af en alkoxidion (figur 1), et API-intermediær i syntesen af Zuclopenthixol. Dette API anvendes til behandling af skizofreni. Trods den umiddelbare heterogenitet i syntesen skal CTX, før det kan reagere, opløses i det solvent (tetrahydrofuran) syntesen forløber i. Tidligere blev klassisk semi-batch-produktion anvendt, og redesignet af denne proces har resulteret i implementeringen af en fuldskala kontinuert reaktor, som helt har erstattet den gamle produktionsmetode. Det kontinuerte reaktor-setup er bygget op omkring to modificerede standard-reaktormoduler i serie. Den første reaktor er en filterreaktor, som kan sammenlignes med en velomrørt reaktor, forkortet CSTR, som anvendes i denne artikel. Den anden reaktor er en sidestrømsreaktor, som er en stempelreaktor med reaktantsidestrømme. En principskitse af setup kan ses på figur 2 og det faktiske reaktor-setup kan ses på figur 3.

Filterreaktoren er en innovativ kombination af to enhedsoperationer i den tidligere batchproces, opløsning/opslæmning af CTX og reaktion af AllylMgCl med CTX. Filteret i reaktoren betyder, at uopløst CTX tilbageholdes, hvorved denne er til stede i overskud i reaktoren. Filteret sikrer desuden, at koncentrationen af CTX, som forlader reaktoren med produktstrømmen, kan bestemmes ud fra simple opløselighedsdata. Da filterreaktoren kan sammenlignes med en CSTR, vil der indstilles en ligevægt for omsætningsgraden af den totale mængde omsat CTX for hele reaktor-setuppet. Det er en kombination

af temperaturen, der afgør koncentrationen af CTX og styrken på AllylMgCl. Ved de faktiske operationsforhold opnås en omsætning i filterreaktoren på ~85%, og de restende ~15% af den totale mængde CTX omsættes i sidestrømsreaktoren. Et nærbillede af sidestrømsreaktoren kan ses på figur 4. Dette gøres ved tilledning af AllylMgCl tre steder langs reaktoren. Opblandingen forbedres af statiske blandere efter hvert blandingspunkt. Ved at fordele tilledningen af AllylMgCl på flere punkter spredes reaktionsvarmen, og dannelse af hot spots minimeres. Herved bliver risikoen for dannelse af urenheder grundet overtitrering mindre. Reaktor-setuppet er designet, så nedlukning over natten og i weekender kan foretages uden at ødelægge steady state-betingelserne i systemet.

Procesreguleringen foregår ved nogle simple parametermålinger, som kombineres i kaskade loops. For at minimere antallet af variable procesparametre bliver styrken på AllylMgCl bestemt inden opstart. Temperaturen i filterreaktoren afgør derved koncentration af CTX, som skal omsættes i sidestrømsreaktoren. Denne koncentration i kombination med strømningshastigheden ud af filterreaktoren bestemmer derved den totale mængde CTX, der pr. tid skal omsættes, hvorved mængden af AllylMgCl til sidestrømsreaktoren kan fastsættes.

I udløbet af sidestrømsreaktoren er der placeret en flowcelle, der med fiberoptiske kabler er forbundet til et online-NIR-instrument. NIR-instrumentet benyttes til at følge koncentrationen af alkoxidion og CTX. NIR-instrumentet er kalibreret med prøveudtag fra den faktiske proces, hvor det kvantitative indhold er bestemt med HPLC, hvortil der er lavet kalibreringskurver med standardopløsninger af CTX og allylkarbinol. Resultatet af disse kalibreringer er to Partial Least Squares (PLS)-modeller. På figur 5 ses et realtid screen dump af procesforløbet, hvor tilledningen af AllylMgCl til sidestrømsreaktoren er stoppet og startet, hvorved responset på CTX-målingen kan visualiseres. Oprindeligt var NIR-målingen tiltænkt at skulle indgå i den samlede procesregulering, men grundet stor robusthed fra det simple system beskrevet før, benyttes NIR-målingerne kun for at operatørerne kan agere, hvis der observeres fluktuationer fra setpunktet.

Implementering af den kontinuerte reaktor har resulteret i optimeringer af produktionen. Nogle af disse forbedringer kan måles direkte, såsom reduceret solventforbrug med 2 L/kg produkt, reduktion i reaktorstørrelse med en faktor 200 samt forbedrede udbytter og renheder. Figur 6 er et nærbillede af filterreaktordelen, hvor reaktorens størrelse tydeligt kan fornemmes ift. pumper o.l. Desuden er den efterfølgende oprensning af produktet reduceret med et solventsifte, og lagerbeholdning af det oprensede mellemprodukt er minimeret. Af positive effekter, som er svære at fastsætte værdien af, er frigivelse af tidligere batchudstyr, og at processen kræver færre operatørtimer. Desuden betyder det dedikerede udstyr, at rengøringen er reduceret, hvilket er en betydelig besparelse på både energi- og solventforbrug.

Fremtidsperspektiv

Implementeringen af dette kontinuerte reaktor-setup er endnu et skridt på vejen i omlægningen til kontinuert API-produktion. Den næste kontinuerte reaktor (en såkaldt Continuous Oscillatory Baffled Reactor) er i designfasen. Den adskiller sig væsentlig fra reaktor-setuppet omtalt i denne artikel, til trods for at kemien i de to setups er sammenlignelig. Fremtidsperspektivet for Lundbeck er at have en designpakke af kontinuerte reaktorer, der kan vælges imellem, når nuværende og kommende synteser skal implementeres i fuldskala. For fuldt ud at kunne udnytte en sådan designpakke, må der sideløbende udvikles en metodik til valg af reaktor-setup, hvilket er et igangværende



Figur 5. Screen dump af valideringen af sidestrømsreaktorens effekt på omsætningen af CTX. Målingen foretages med et NIR-instrument med tilhørende flowcelle efter sidestrømsreaktoren. Den blå kurve er alkoxidion-koncentration, og den røde er CTX-koncentrationen. Det ses tydeligt, at CTX ikke er fuldt omsat i første del af forløbet, men omsættes ved tilledning af AllylMgCl til sidestrømsreaktoren.



Figur 6. Nærbillede af den nedre del af reaktor-setuppet, hvor størrelsen af filterreaktordelen til venstre på billedet tydeligt kan ses ift. de blå doseringspumper og den sorte centrifugalpumpe i fronten til kølekredsen.

projekt i samarbejde mellem H. Lundbeck A/S og DTU Kemiteknik.

For en uddybelse af emnet i denne artikel henvises til [3].

E-mail-adresse

Tommy Skovby: tsk@lundbeck.com

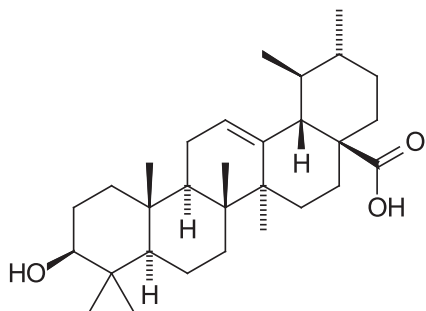
Referencer

1. Anderson, N.G., Burdick, D.C., Reeve, M.M., 2011. Current practices of process validation for drug substances and intermediates. *Org. Process Res. Dev.* 15, 162-172.
2. Sørensen, E., 2009. Lundbeck går fra batch til kontinuert produktion. *Ingeniøren*, 2. Sektion, 48, 10.
3. Christensen, K.M., Pedersen, M.J., Dam-Johansen, K., Holm, T.L., Skovby, T., Kiil, S., 2012. Design and operation of a filter reactor for continuous production of a selected pharmaceutical intermediate. *Chem. Eng. Sci.* 71, 111-117.

Nyt om....

... An apple a day keeps the doctor away

Triterpenen ursolsyre findes i en lang række af planter bl.a. hedeplanten melbærris *Arctostaphylos uva-ursi*, som har givet navn til syren. Det latinske ursus betyder bjørn, hvilket hentyder til, at bjørne meget gerne spiser de tyttebærlignende bær.



URSOLSYRE

Stoffet findes også i stor mængde i æbleskræl, hvilket måske er baggrunden for udtrykket "An apple a day keeps the doctor



away", idet det er fundet, at ursolsyre har en gunstig virkning mod alders- og sygdomsrelateret muskelsvind.

Carl Th.

mRNA Expression Signatures of Human Skeletal Muscle Atrophy identify a Natural Compound that increases Muscle Mass, *Cell Metabolism* 13(6) 2011 side 627.

FOOD TECH

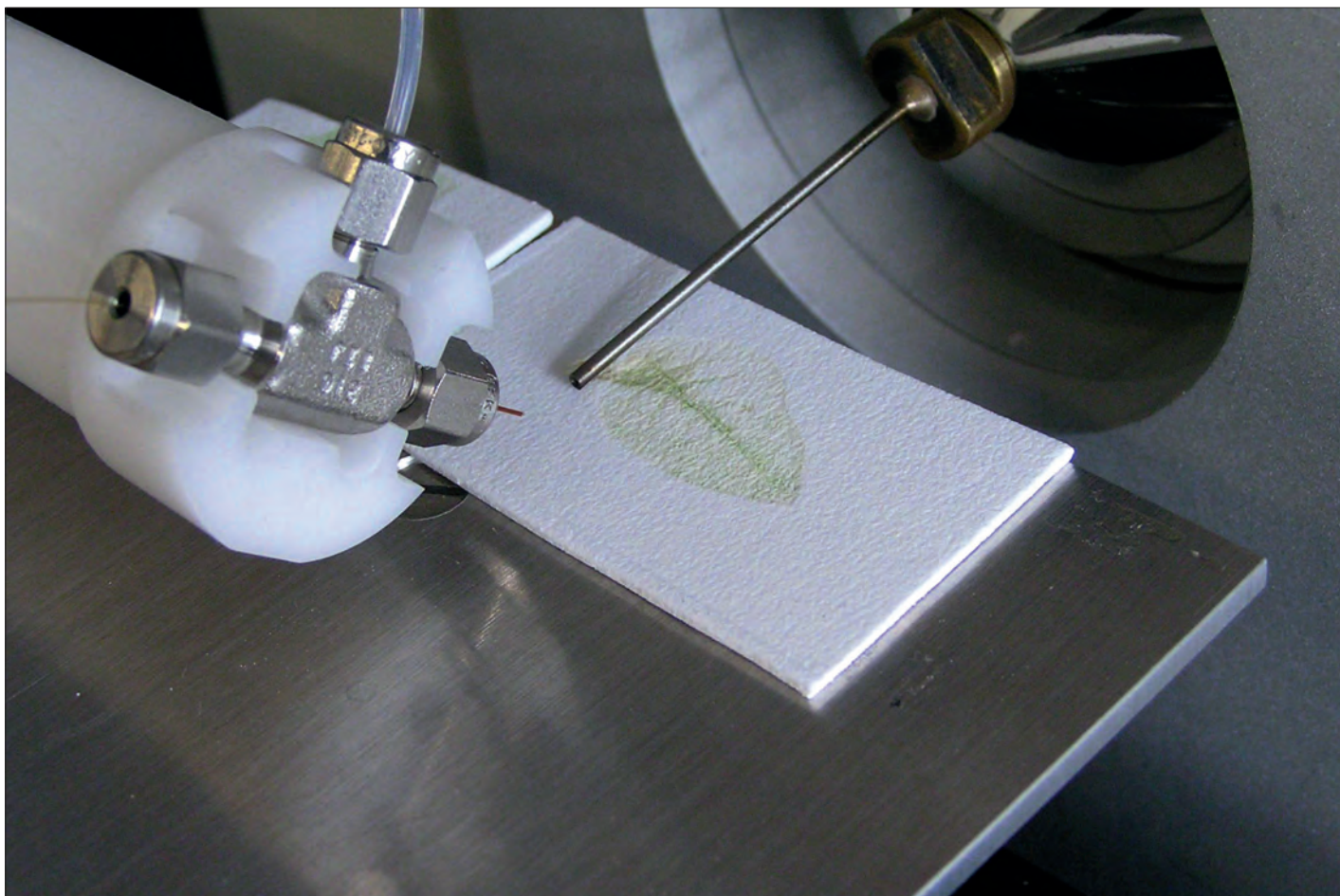
Processing & Packaging
13.-15. november 2012



Book din stand nu

Kontakt John Jensen
Tlf.: +45 9926 9938
E-mail: jj@mch.dk





Figur 1. I et DESI-imaging-eksperiment bevæges prøven under en spray, som ioniserer molekyler fra overfladen.

Billeddannende massespektrometri

Ved hjælp af nye teknikker kan man nu bruge massespektrometri til at lave billeder af kemiske stoffer i en prøve. Det kan f.eks. bruges til at undersøge fordelingen af metabolitter i en plante eller følge molekylære forandringer eller lægemidler i vævsprøver.

Af Christian Janfelt, Janina Thunig, Bin Li og Steen Honoré Hansen, Institut for Farmaci, Københavns Universitet

Gennem de senere år er en ny række af teknikker med massespektrometri vundet frem, som muliggør dannelse af billeder ud fra målinger med massespektrometri. Udgangspunktet for dette er ioniseringsteknikker, som ioniserer stoffer i et fokuseret punkt direkte fra overfladen af en prøve. Ved at bevæge prøven systematisk under ioniseringskilden kan man optage massespektre i samtlige punkter på prøven. Efterfølgende kan man for en ion af interesse løbe samtlige spektre igennem og få optegnet billeder, som viser intensiteten af ionen forskellige

steder i prøven. Fra ét eksperiment kan man således samtidig få genereret billeder af adskillige stoffer i prøven.

DESI-imaging

Den type MS-imaging, vi arbejder med i vores gruppe, hedder DESI-imaging (Desorption Electrospray Ionization). Den baserer sig på DESI-teknikken (beskrevet i en tidligere artikel i Dansk Kemi [1]), som kort fortalt fungerer ved at en spray af meget små dråber solvent rettes mod den overflade, som skal analyseres. Da sprayeren er påtrykt en højspænding på 5000 V, vil dråberne i sprayeren være ladede. Når de rammer overfladen, ekstraherer de materiale fra overfladen og flyver videre mod indgangen til et massespektrometer (figur 1). Undervejs

fordamper de ladede dråber, så man til sidst har ioner af molekyler, der stammer fra prøvematerialets overflade. Disse ioner måles og vejes nu i massespektrometret.

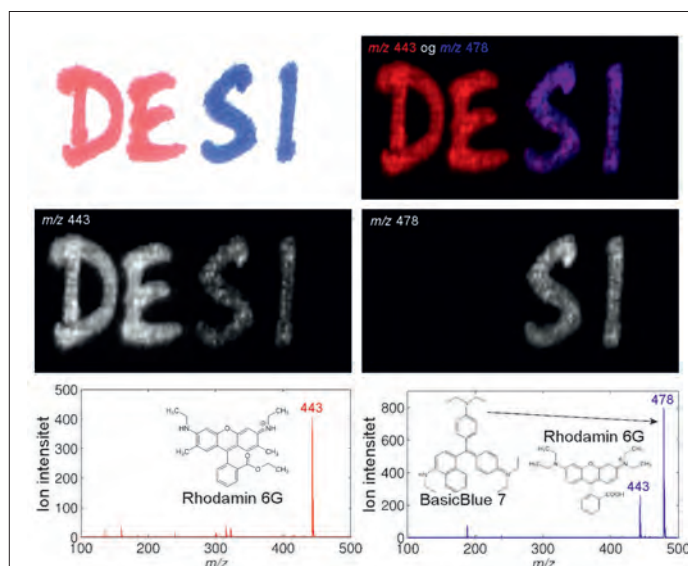
Den oplagte fordel ved DESI er, at man kan analysere prøver direkte uden forudgående ekstraktion eller prøvetilberedning, hvilket i visse tilfælde kan spare noget tid. Men den helt afgørende fordel er, at man måler analytterne, hvor de befinder sig og ikke i et ekstrakt, som måske er kogt sammen af en større mængde prøve. Det betyder, at hvis man vil vide, *hvor* i en prøve en given analyt befinder sig, kan man bevæge prøven under sprayen, mens man holder øje med de massespektre, som optages. Man kan også få en computer til at bevæge prøven systematisk række for række og punkt for punkt, og man kan så til allersidst ud fra de måske 10.000 optagne massespektre generere billeder for hvert af stofferne, som viser sig i massespektrene. Med den rette software kan man "bladere" gennem masserne og straks se billeder med fordelinger for alle de forskellige stoffer i prøven.

For at illustrere dette har vi i figur 2 skrevet "DESI" med en rød og en blå tusch på et stykke papir og analyseret det med DESI-imaging. Den røde tusch indeholder farvestoffet Rhodamin 6G, som ses ved m/z 443, mens den blå tusch både indeholder farvestofferne Rhodamin B (en isomer til førnævnte Rhodamin 6G), som også ses ved m/z 443, og BasicBlue 7 som ses ved m/z 478. Når vi ekstraherer intensiteterne for m/z 443 og laver dem til et billede, ser vi alle bogstaverne, dog ser vi de bogstaver skrevet med rød tusch med højest intensitet, da dens indhold af Rhodamin 6G er højere end indholdet af Rhodamin B i blå tusch (hvis vi gerne ville kunne se forskel på de to, kunne vi have optaget billederne under brug af MS/MS, men det er en anden historie...). I billedet af m/z 478 ser vi kun bogstaverne skrevet med blå tusch. Vi kan til sidst vælge at lave et samlet billede, som lægger de to billeder oveni hinanden, men

Til sammenligning med andre imaging-metoder, som baserer sig på forskellige former for staining, er imaging med massespektrometri meget selektiv (vi kan adskille alle stoffer, som har forskellig masse) og kræver ingen forudgående mærkning af stofferne med fluorescens eller radioaktivitet. Til gengæld har vi en begrænsning i den rumlige opløsning på omkring 100 μm , så der er altså ikke tale om nogen ny form for mikroskopi.

Imaging af sekundære metabolitter i planter

Vi har indtil videre arbejdet med DESI-imaging i ca. to år, og mens andre mest har brugt teknikken til analyse af vævsprøver (mere om dette i en senere artikel), var noget af det første, vi kastede os over, at analysere plantemateriale, da det var et område af åbenlys interesse, og ingen havde endnu benyttet DESI-imaging til dette formål. Det viste sig at være et problem, at det meste plantemateriale er dækket af et tyndt vokslag (kutikula), som skal beskytte planten mod udtørring. Det beskytter også mod DESI-imaging, da sprayen havde problemer med at trænge gennem vokslaget og ekstrahere stofferne op i massespektrometret. Vi fandt derfor på en løsning, hvor vi i stedet for direkte analyse laver et aftryk af planten på en porøs teflon-overflade, som vi derpå analyserer [2]. Figur 3, side 14, viser et blad fra prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*), som vi analyserede for to antidepressive stoffer, hypericin og hyperforin. Vha. DESI-imaging kunne vi vise, at hyperforin var fordelt i gennemsigtige kirtler i bladene, mens hypericin var fordelt i nogle sorte kirtler på bladene. Vi brugte samme metode til at analysere blade fra pigæble-planten (*Datura stramonium*), som bl.a. indeholder lægemidlerne atropin og hyoscin. Vi fandt, at de to



Figur 2. Et DESI-imaging-eksperiment på tusch på papir. Den røde tusch indeholder Rhodamin 6G (m/z 443), og den blå tusch indeholder isomeren Rhodamin B (også m/z 443) og BasicBlue 7 (m/z 478). Spektrene er eksempler på de DESI-spektre af hhv. rød og blå tusch, som billederne baserer sig på.

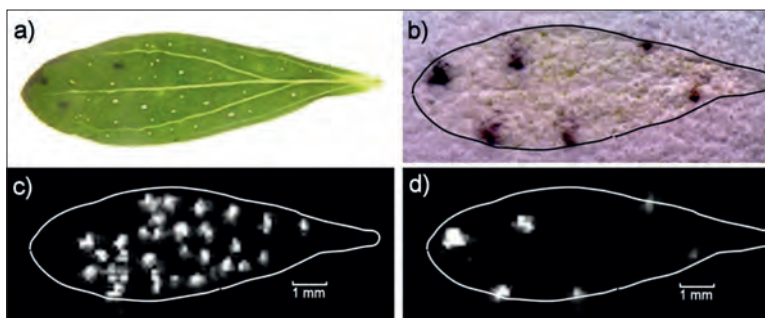
i hver sin farve. Vi har her valgt at vise signalet fra m/z 443 med rød og m/z 478 signalet med blå, og vi har nu et billede, som minder meget om det, vi oprindeligt skrev, men med den vigtige tilføjelse, at billedet her er fremkommet med *chemical imaging* og derfor kunne være lavet ligeså nemt, om så bogstaverne var skrevet med usynligt blæk!

Intelligent Purification

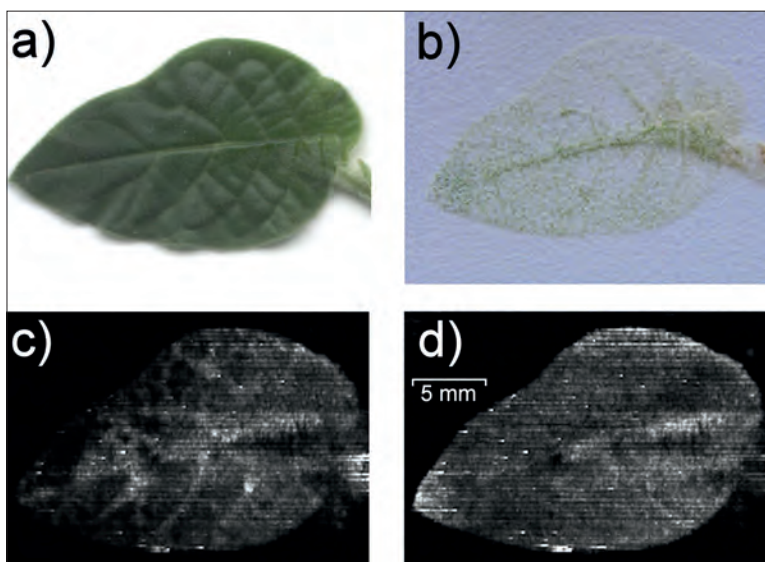
Gilson Trilution LC-MS Purification
Gilson PLC2020 Personal LC
Genevac Rocket Evaporator



Biolab A/S ·
Sindalsvej 29
DK-8240 Risskov
Telefon 8621 2866
Telefax 8621 2301
E-mail: sales@biolab.dk



Figur 3. DESI-imaging af et blad fra prikbladet perikon. a) Foto. b) Foto af teflon-aftryk. c) DESI-billede af hyperforin (m/z 535), som befinder sig i de gennemsigtige kirtler. d) DESI-billede af hypericin (m/z 503), som befinder sig i de sorte kirtler.



Figur 4. DESI-imaging af et blad fra pigæble-planten. a) Foto. b) Foto af teflon-aftryk. c) DESI-billede af atropin (m/z 290), som fordeler sig i bladets ledningsstrenger. d) DESI-billede af sucrose (K^+ -addukt, m/z 381), som er homogent fordelt i bladet.

stoffer især findes i bladenes ledningsstrenger (figur 4). Dette kunne selvfølgelig også være en effekt af aftrykket på teflon-overfladen, idet bladet er lidt tykkere, hvor der er ledningsstrenger. I så fald er det en effekt, som burde vise sig for alle stoffer i bladet, men for sukkerstoffer som sucrose fandt vi en langt mere homogen fordeling, så alt tyder på, at vores DESI-billeder afspejler de faktiske fordelinger i bladene.

Siden har vi i samarbejde med forskere fra Institut for Plantebiologi og Bioteknologi undersøgt forskellige planter for deres indhold af cyanogene glucosider [3]. Parallelt med vores DESI-imaging analyser er der foretaget kvantitative LC-MS-analyser af små udsnit af plantematerialet, som bekræfter observationer fra billederne. Denne parallelle brug af MS-imaging og traditionelle LC-MS-metoder viser dermed både en styrke og en svaghed ved MS-imaging-teknikkerne. De er fremragende til at give et overblik over en prøve og vise sammenhænge mellem molekulære fordelinger og øvrige observationer, men de har endnu ikke nået et stade, hvor de kan bruges til kvantitativt arbejde uden støtte fra øvrige teknikker. Dels er det vanskeligere at definere koncentrationer på overflader end i væsker, og dels er det svært at bruge almindelige analytisk kemiske metoder såsom kalibreringskurver og interne standarder, når analytten befinder sig i f.eks. et blad eller en tynd skive rottehjerne.

Andre MS-imaging-metoder og andre anvendelser

Foruden DESI-imaging kan man lave MS-imaging med andre ioniseringsmetoder såsom MALDI (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization) og SIMS (Secondary Ion Mass Spectrometry). SIMS har i mange år været brugt af overfladefysikere inden for materialeforskning, men er takket være udviklingen af nye ionkilder også blevet relevant til analyse af biologiske prøver. SIMS har den væsentlige ulempe, at analysen finder sted under højt vacuum. Til gengæld kan man med lethed opnå

en rumlig opløsning på mindre end en mikrometer. MALDI har i mange år været brugt til analyser af bl.a. proteiner, og mange MALDI-instrumenter leveres i dag med software som foruden traditionelle MALDI-analyser også tillader MALDI-imaging. De kommercielle MALDI-instrumenter tilbyder typisk en rumlig opløsning på 20-50 μm , mens rekorden for MALDI-imaging for øjeblikket ligger omkring 2-5 μm . De umiddelbare ulemper ved MALDI er, dels at analysen som oftest foregår under vacuum, og dels at prøven forud for analyse skal dækkes med et tyndt lag af matrix-molekyler, hvilket i nogle tilfælde – især når der ønskes meget høj opløsning – kan være ganske kompliceret. DESI-imaging tillader kun en rumlig opløsning på omkring 100 μm , men har den fordel at det er en meget enkel teknik i anvendelse – der kræves ingen matrix, og analysen forgår under atmosfæriske betingelser. Desuden er selve konstruktionen meget simpel. Vi har f.eks. selv bygget vores DESI-imaging-ionkilde og en kommerciel en af slagsen, som passer på et af de utallige electrospray massespektrometre, der findes rundt om i Danmark, kan erhverves til en relativt beskedne pris.

Imaging vha. massespektrometri bruges især inden for analyse af vævsprøver, hvilket vi vil diskutere nærmere i en kommende artikel i Dansk Kemi. Desuden har MS-imaging bl.a. været brugt til at undersøge planters forsvarsmekanismer over for larveangreb og algers forsvar mod svampeangreb. Ligeledes har DESI-imaging været brugt inden for mikrobiologi til at monitorere udvekslingen af metabolitter imellem kolonier af bakterier.

Arbejdet med DESI-imaging er støttet af Carlsbergfondet, Forskningsrådet for Natur og Univers (FNU) og LEO Pharma A/S.

E-mail adresse

Christian Janfelt: cja@farma.ku.dk

Referencer

1. Janina Thunig, Frants R. Lauritsen, Steen H. Hansen, Christian Janfelt og Carsten Christophersen. *Direkte analyse med DESI-MS*. Dansk Kemi, nr. 3, Marts 2010, p. 21-23.
2. Janina Thunig, Steen H. Hansen og Christian Janfelt. *Analysis of Secondary Plant Metabolites by Indirect Desorption Electrospray Ionization Imaging Mass Spectrometry*. Anal. Chem., **83**: 3256-3259, 2011.
3. Bin Li, Nanna Bjarnholt, Steen H. Hansen og Christian Janfelt. *Characterization of Barley Leaf Tissue Using Direct and Indirect Desorption Electrospray Ionization Imaging Mass Spectrometry*. Journal of Mass Spectrometry, **46**: 1241-1246, 2011.

Vision: Brint som energibærer?

– sikkerhedsmæssige udfordringer

Mange spår brint (hydrogen) en stor rolle i fremtidens energisystemer. Det er ikke uden farer, da luft-brint-blandinger er yderst letantændelige og eksplosionsfarlige.

Af Frank Huess Hedlund, COWI A/S, IMM/DTU og Frank Markert, Management Engineering, DTU

I princippet brænder brint helt rent, forbrændingsproduktet er udelukkende vanddamp, og der dannes ikke kuldioxid. Et af de helt store potentialer ved brint er imidlertid anvendelsen i brændselsceller, hvor den kemiske energi omsættes direkte til elektrisk energi, med virkningsgrader der er væsentligt højere end for termiske processer, eksempelvis for en forbrændingsmotor. Derfor kan brint blive til et nyttigt drivmiddel i fremtidige elbiler, evt. i kombination med "traditionelle batterier".

Brint kan ikke udvindes, men må fremstilles fra andre energikilder: ved reformering af fossile brændsler, typisk kul eller naturgas, eller ved elektrolyse af vand hvor strømmen eventuelt kan komme fra vedvarende energikilder. Fotoelektrolyse er også en mulighed og biologiske metoder er under udvikling (Gavala *et al.* 2006).

Brint er således ikke en energikilde, men en energibærer, som skal produceres, lagres og transporteres i store mængder. Her vil brints farlige egenskaber give betydelige sikkerhedsmæssige udfordringer (Pasman *et al.* 2010). Det må dog også siges, at industrien har opbygget stor erfaring med brint, da det bruges i store mængder ved mange industrielle processer, som f.eks. ammoniakfremstilling.

Hindenburg-ulykken

Brint har tidligere skabt store overskrifter. Den spektakulære brand og forliset af det tyske Luftschiff Zeppelin (LZ-129) Hindenburg i 1937 satte reelt en stopper for den videre udvikling af luftskibe, da det sikre helium (bl.a. pga. et amerikansk monopol) ikke kunne erstatte brinten. De ekstreme billeder fra Fukushima i Japan, hvor brinteksplosioner pulveriserede atomkraftværkets bygninger, gik verden rundt. Her opstod brinten formentlig ved en reaktion mellem reaktorens overophedede zirconiummetal og vand. Ulykken har gjort kernekraftens fremtid endnu mere usikker, end den var i forvejen.

Brint kontra methan

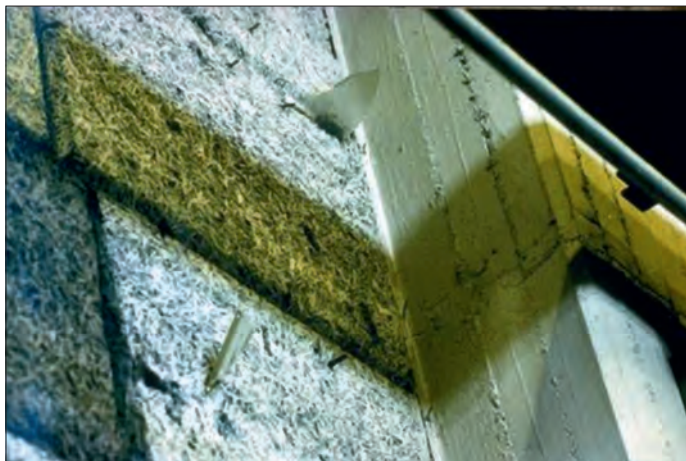
Brintens farlige egenskaber forstås bedst, hvis man sammenligner med noget andet. En oplagt kandidat er naturgas, der hovedsageligt består af methan (tabel 1). Brint og methan er begge antændelige og eksplosive gasser, men intervallet mellem den nedre og øvre antændelsesgrænse er betydeligt bredere for brints vedkommende. Ved en lækage vil koncentrationen af gas falde



Figur 1. Skader efter detonation af 3½-7 kg brint i en bygning (Kilde: Bjerketvedt and Mjaavatten, 2005).

	Hydrogen	Methan (naturgas)
Antændelsesinterval ^a nedre-øvre (vol%)	4-75	5-15
Minimum antændelsesenergi ^b (mJ)	0,016	0,21
MESG ^c (maximum experimental safe gap) (mm)	0,20	1,14
Laminar flammehastighed ^d (m/s)	28	3,5
Trykstigningsgradient ^e K _G (bar m s ⁻¹)	550	55
Mindste koncentration af inert gas for at forhindre antændelse af brint-luft blanding ^d (%vol)	71 (N ₂) 57 (CO ₂)	36 (N ₂) 23 (CO ₂)
Viskositet ^f (μP)	5,7 (@ -258 °C) 84 (@ 0 °C) 109 (@ 129 °C)	35 (@ -182 °C) 103 (@ 0 °C) 133 (@ 100 °C)

Tabel 1. Sammenligning af udvalgte farlige egenskaber for brint og methan.



Figur 2. Glassplinter fra ødelagt vindue borede sig ind i en væg af letbeton (Kilde: Bjerketvedt and Mjaavatten, 2005).

med afstanden, fordi luft indblandes. Helt tæt på lækagen vil gasfanen ikke kunne brænde, der mangler ilt, og langt fra lækagen vil den heller ikke kunne brænde, fordi gassen er fortyndet for meget. Brints meget brede antændelsesinterval betyder, at en større del af gasfanen er antændelig og den kan komme i berøring med flere potentielle antændelseskilder. Den er også lettere at antænde, minimums antændelsesenergien er en størrelsesorden under methans, hvilket betyder, at selv ganske svage udladninger af statisk elektricitet er potentielle tændkilder. Brint har dog stor opdrift og ved udslip i det fri vil den hurtigt stige til vejrs, hvilket igen mindsker antændelsessandsynligheden. Brint er ikke toksisk og har ikke i sig selv miljøskadelige effekter.

Krav til udstyr og en flugt-konge

Sikringen i visse typer af eksplosionssikret (ex) udstyr beror på små spaltegab - hvis spaltegabet er tilpas lille afkøles flammefronten ved passage og slukkes. Brints lave MESG-værdi og lave antændelsesenergi stiller særlige krav til ex-udstyr. Naturgas, propan og andre hyppigt forekommende gasser er ex-klasse IIA-gasser. Sædvanligt ex-udstyr til disse gasser er uegnet til hydrogen, der er en klasse IIC-gas.

Brintmolekylet er meget lille og kan diffundere gennem mange pakningsmaterialer. Brints meget lave viskositet betyder, at flowet gennem selv små utætheder kan være væsentligt. Det er derfor svært at udføre helt tætte brintsystemer, brint er betegnet som en flugt-konge, og man må tage højde for en vis lækage ved design af ventilation i eksempelvis garager. Et væsentligt aspekt er, at benzin er tungere end luft og ventilationsåbninger er bedst placeret i gulvhøjde, mens placeringen for den lette brint skal være i loftshøjde.

Brints mange egenskaber

Hvis en lækage antændes, brænder ren brint med en næsten transparent blålig flamme lidt ligesom methanol og ethanol. I dagslys er sådanne flammer praktisk talt usynlige. Der kan gå tid før de opdages og slukkes, og man kan uforvarende gå ind i dem med fare for personskade. Brintflammens usynlighed opstår, fordi der ikke er soddannelse, som i kulstofholdige gasser, det resulterer dog også i en markant mindre varmestråling fra brintflammer. Der er observeret selvantændelse ved jetudslip fra højtrykssystemer. Fænomenet er endnu ikke fuldstændigt forstået. En af de mulige mekanismer kan være lokal opvarmning ved supersonisk udstrømning (Pasman *et al.* 2010: 700 og HSE 2008).

Men den absolut farligste egenskab er brintens høje flammehastighed og evne til at lave en deflagration til detonation



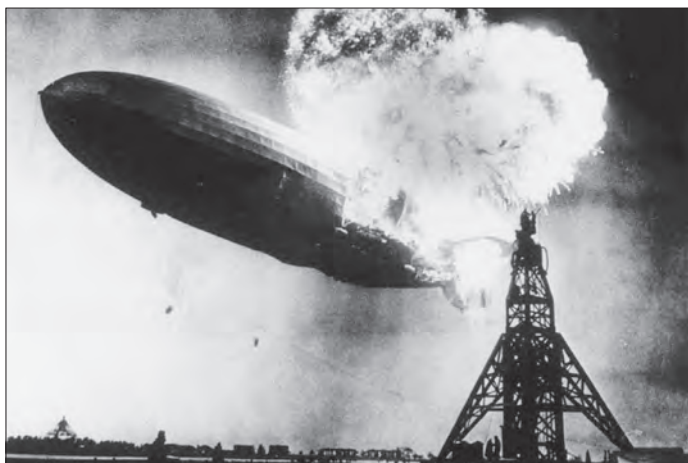
Figur 3. Vindue med beskyttelsesfilm blæst ind af eksplosionen. Filmen har klart reduceret antal glasfragmenter (Kilde: Bjerketvedt and Mjaavatten, 2005).

transition (DDT) i lukkede områder (confinement) eller, hvis forhindringer (congestion) skaber turbulens i den ekspanderende gas, således at flammehastigheden kan accelerere. Mange har hørt det voldsomme knald, når en lille mængde brint (knaldgas) antændes i laboratoriet. Hvis flammehastigheden accelererer til en detonation, dannes der en chokbølge med stor trykpåvirkning og udbredelseshastighed, som har stor skadevirkning. Hindenburg-uheldet resulterede i en brand med en langsom diffusionsflamme¹, den 245 m lange zeppeliner udbrændte på omkring 30 sekunder, mens Fukushima-eksplosionen udviklede sig til en detonation, der fandt sted i løbet af millisekunder og ødelagde reaktorbygningen.

Andre uheld med brint

Uheld med udslip af brint har i flere tilfælde medført detonation. På et ammoniak anlæg i Norge i 1985 svigtede en pakning i en pumpe, der leverede vand til et skrubberanlæg med brint under 30 bar tryk. Pumpen stod i en bygning, 100 m lang, 10 m bred og 7 m høj. Uheldet skete, da operatører skiftede fra B-pumpen til A-pumpen. Et interlock-system lukkede automatisk ventiler mod brintsystemet, men en ventil satte sig fast i 40% åben stilling. Det reducerede flowet netop så meget, at en kontraventil heller ikke lukkede. Efter 3 minutter havde brinten presset vandet tilbage og strømmede ud af den beskadigede pakning. Brinten eksploderede 20-30 sekunder senere.

Den totale udslipsmængde er beregnet til 10-20 kg brint. Heraf deltog omtrent 3,5-7 kg i eksplosionen. Den forløb delvist som en detonation med et eksplosionstryk på mindst 10 bar. Eksplo-



Figur 4. Brint er ekstremt letantændeligt og har tidligere været årsag til spektakulære ulykker. Ved Zeppelinlineren Hindenburgs forlis i 1937 brændte brint som en diffusionsflamme. Ulykken rystede den offentlige tillid til luftskibe og markerede afslutningen på deres korte æra. (Foto: Wikimedia Creative Commons).



Figur 5. Brinteksplosioner (detonationer) raserede tre af fire reaktorbygninger på det japanske atomkraftkompleks Fukushima Daiichi i marts 2011. Ulykken har kastet atomkraft ud i sin måske hidtil største krise. (Foto: Digital Globe, Wikimedia Creative Commons).

nen blæste 60 m af væggen ud, og betonelementer med en vægt på 3,5 ton blev kastet 12-16 m ud. Et tungt betontag med forskelligt udstyr ovenpå, anslået vægt 750 kg/m², blev løftet 1,5 m op. Bygningen blev totalskadet.

Ved en eksplosion udgør glasfragmenter fra ødelagte vinduer en betydelig fare. Et vindue i nabobygningen blev knust og glasfragmenter borede sig ind i den modsatte væg af letbeton (figur 1). Et kontorvindue med pålimet beskyttelsesfilm blev blæst ind, filmen var i stand til at holde sammen på de fleste fragmenter (figur 2). Et sikret vindue i et kontrolrum 50 m fra eksplosionen modstod påvirkningen. Der var vinduesskader ud til 700 m. Inden for 100 m var alle almindelige vinduesglas ødelagte.

Tre personer blev alvorligt kvæstede ved ulykken, og to af dem døde senere. Heldigvis skete ulykken på en lørdag, og kun få personer var i området. Var den sket på en hverdag, ville antallet af tilskadekomne være langt højere.

Det bemærkelsesværdige er naturligvis, at ganske få kilo brint kan medføre ødelæggelser af dette omfang. Årsagen er, at brinten detonerer. Dette er en klar bekymring, når man tænker på de enorme mængder, der skal distribueres, hvis brint skal erstatte eksisterende energiformer.

Sikker fremstilling

En yderligere udfordring er brints lave energitæthed pr. volumen. Brint må derfor komprimeres til betydelige tryk for at kunne anvendes som energilager. Fyldestationer til hydrogenbiler designes nu med beholdertryk på op til 700 bar (LaChance

2009) – tryk, hvor konsekvensen alene ved et trykbeholdersvigt er omfattende.

Ulykken i Norge er ikke enestående. På et kraftværk i USA skete der i 2007 en eksplosion ved leverance af tryksat brint fra speciallastbil, hvor der også var omfattende skader på bygninger. Brint kan detonere i områder med lav udstyrstæthed, selv i det fri er det rapporteret at kunne detonere.

Det nævnes undertiden, at vort samfund har lang erfaring i sikker håndtering af store mængder brint, idet brint fremstilles i enorme mængder til produktion af ammoniak og til afsøvling af olie og benzin. Det er korrekt, men brinten fremstilles på store anlæg af specialuddannet personale, og desuden har disse anlæg erfaringsmæssigt et ikke helt uvæsentligt uheldspotentiale. Men distribution af brint er gammelkendt. Tyskland og USA har haft brint-pipelines siden midten af forrige århundrede med en glimrende sikkerhedsstatistik.

Det er en fremtidig udfordring at oplyse og uddanne befolkningen i sikker brug af brint, og det er vigtigt, at vi drager nytte af internationale erfaringer på området.

E-mail-adresser

Frank Huess Hedlund: fhhe@cowi.dk

Frank Markert: fram@dtu.dk

¹⁾ Se evt. Dansk Kemi 92(12):18-21, 2011, for forskellen mellem diffusionsflammer, deflagration og detonation

Kilder:

Bjerketvedt and Mjaavatten (2005) *A Hydrogen-Air Explosion in a Process Plant: A Case History*. International conference on hydrogen safety. 2005.
 Bjerketvedt D, Bakke JR, Wingerden Kv (2012) *Gas explosion handbook*. Gexcon, CMR (<http://www.gexcon.com/handbook/GEXHBcontents.htm>).
 CRC (1984) *Handbook of Chemistry and Physics*. The Chemical Rubber Company (CRC Press).
 Gavala HN., Skiadas IV, Ahring BK (2006) Biological hydrogen production in suspended and attached growth anaerobic reactor systems. *International Journal of Hydrogen Energy* 31 (2006) 1164–1175.
 HSE (2008) *Spontaneous ignition of hydrogen. Literature Review*. Research Report RR615.
 LaChance J (2009) *Risk-informed separation distances for hydrogen refueling stations*. *International Journal of Hydrogen Energy* 34:5838–5845.
 Mannan S (2005) *Lee's loss prevention in the process industries*. Vol 1-3. Butterworth-Heinemann.
 Merilo EG, Groethe MA, Colton JD, Chiba S (2012) *Experimental study of hydrogen release accidents in a vehicle garage*. *International Journal of Hydrogen Energy* 36(1):2436-2444.
 Mével R, Javoy S, Coudoro K, Dupré G, Paillard C-E (2012) *Assessment of H2-CH4-air mixtures oxidation kinetic models used in combustion*. *International Journal of Hydrogen Energy* 37(1):698–714.
 Pasman HJ; Rogers WJ (2010) *Safety challenges in view of the upcoming hydrogen economy: An overview*. *Journal of Loss Prevention in the Process Industries*. 23 (2010) 697-704.



Pipetteservice

Akkrediteret kalibrering
Reparation • Vedligeholdelse

Gilson Center of Excellence • Certificerede teknikere • 20 års erfaring
• Alle førende fabrikater • Elektroniske certifikater • Serviceaftaler



Biolab A/S,
 Sindalsvej 29, DK-8240 Risskov,
 Tlf: 8621 2866 Fax: 8621 2301
 E-mail: pipetteservice@biolab.dk
 www.biolab.dk



DANAK
 Cal. Reg. Nr. 482

Dette er den fjerde artikel ud af seks i en serie om DDT



Foto: Anne-Mette Vire.

Foto: Anne-Mette Vire.

Chlorfenapyr - et muligt alternativ i malariabekæmpelsen?

Insekticidet chlorfenapyr kan kontrollere malariamyggen ved en ny mekanisme og er interessant i kampen mod malaria, især i de områder hvor der er udviklet resistens mod andre midler (2,3).

Af Anne-Mette Vire¹, Maria Kjeldstrup Christensen², Julie Dam Larsen³ og Tina Mønster³

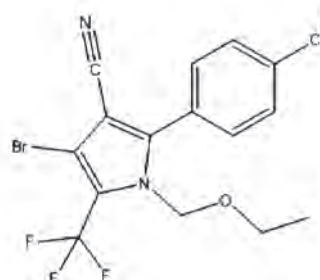
¹Lektor, Risskov Gymnasium, ²Institut for Kemi, Aarhus Universitet, ³Institut for Bioscience, Aarhus Universitet

Chlorfenapyr blev opdaget i 1985 som et giftstof fra bakterien *Streptomyces fumanus* [4]. I 1988 blev chlorfenapyr, der er en halogenpyrrol, syntetiseret [5]. I de lande, der tillader anvendelsen af chlorfenapyr, bruges det i bomuldsmarker mod insekter og mider eller i væksthuse. Stoffet er virkningsfuldt mod de insekter, mider mv. der er modstandsdygtige over for carbamater, organofosfater og pyrethroidforbindelser [6].

Virkningsmekanismen

Chlorfenapyrs virkningsmekanisme er ny ift. andre anvendte insekticider, man kalder det for et proinsekticid, idet stoffet først aktiveres gennem metabolisering. Pyrrolen i den aktive-

rede forbindelse forstyrrer den oxidative fosforylering i mitochondrier, således at cellernes vitale produktion af ATP afbrydes og organismen dør [5,7].



Figur 1. Chlorfenapyr (IUPAC navn: 4-bromo-2-(4-chlorophenyl)-1-ethoxymethyl-5-trifluoromethyl-1H-pyrrol-3-carbonitril).

■ Malaria og insekticider

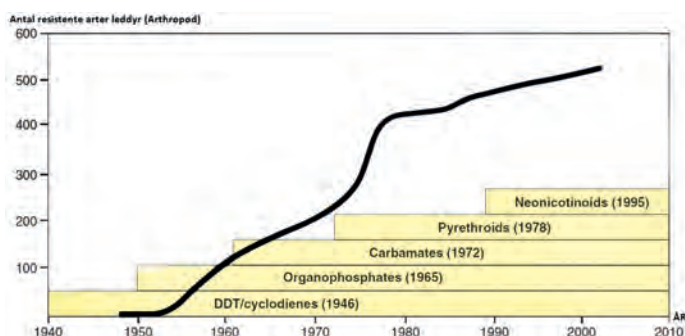
Malaria er et alvorligt problem i store dele af verden. Nye tal viser at der er registreret 216 mio. tilfælde af malaria og det anslås at 655.000 mennesker døde af malaria i 2010 [1].

Det er en kontinuerlig proces at finde gode alternativer til DDT, carbamater, organofosfater og ikke mindst pyrethroider i malariabekæmpelsen. Midlet skal have effekt på målorganismen uden at det skader andre organismer eller spredes og ophobes i miljøet. Dertil kommer, at hver gang et nyt middel introduceres, opstår der resistens mod midlet efter noget tid.



Figur 4. DDT transporteres til arktis i atmosfæren og stoffet kan spores i de arktiske pattedyr. Chlorfenapyr udviser ikke samme jump-effekt, da det binder sig kraftigere til jordpartikler og er mindre flygtigt.

Foto: Karin Frykman.



Figur 2. Resistensudvikling generelt.

Vandret kasse: repræsenterer hvornår angivne bekæmpelsesmiddel har været anvendt i naturen. Årstal i parentes angiver første registrerede tilfælde af resistens mod midlet. Data fra [11].

Chlorfenapyrs effekter på miljøet

De første tegn på kroniske effekter af chlorfenapyr bliver observeret i fugles formering. Amerikanske myndigheder igangsætter en grundig undersøgelse af stoffets tilstedeværelse i miljøet og de økologiske effekter. Den akutte giftvirkning er høj, især for vandlevende organismer, og laboratorieforsøg på mus og rotter viser celleforandringer og anormaliteter i hjernen [8].

De amerikanske myndigheder (EPA, Environmental Protection Agency) forbyder anvendelsen af chlorfenapyr udendørs pga. disse undersøgelser og uafklarede følgevirkninger, da alle levende organismer med mitochondrier har tilsvarende metaboliske processer [9].

Chlorfenapyr nedbrydes langsomt i vand og det har tendens til biokoncentrering [9]. Det binder kraftigt til jordpartikler og dermed transporteres det tilsyneladende ikke med regnvand ned gennem jordprofilen til grundvandet, da det forbliver bundet

til jordpartiklerne. Med andre ord, det bliver i miljøet, hvor det bliver brugt. Det kan ses som en fordel, da stoffet forbliver aktivt over længere tid. Samme argument udgør også "akilleshælen", idet eksponeringen øges over for de organismer, der ikke er målet. Chlorfenapyrs nedbrydningsprodukter i jord er ikke fuldstændig kendt og der mangler undersøgelser [8]. Man ved derfor endnu ikke om nedbrydningsprodukterne forurener grundvandet.

Resistensudvikling

Australien godkendte i 1998 chlorfenapyr til anvendelse i bomuldsmarker og allerede i 2001 opdagede man det første tilfælde af resistens hos mider i Australien [10].

Studier af insekticider viser tydeligt, at når et insekticid anvendes over tid, stiger antallet af resistente arter. DDT var det første insekticid, der blev brugt globalt og resistens viser sig ►

	Akut toksisitet mennesker og dyreliv	Bioakkumulation i organismer	Biokoncentrerer i jord, partikler, og vand	Flygtighed (fordampning)	Resistens udvikling	Stoffet har frastødende effekt på insekter
DDT	Lav	Høj	Høj	Medium	+	+
Organofosfater	Medium-høj	Lav	Lav	Høj	+	-
Carbamater	Høj	Lav	Lav	Høj	+	-
Pyrethroider	Lav (undt. bier)	Lav	Høj	Lav	+	-
Chlorfenapyr	Medium	Høj	Medium	Lav	+	-

Figur 3. Sammenligning af insekticiders økologiske og toksikologiske effekter.

straks i 1946. I løbet af de følgende årtier stiger antallet af resistente arter (figur 2) [11].

Kemikalievirksomheden BASF har planer om at introducere to nye kemisk behandlede myggenet (ITN, Insecticide-treated mosquito net, LLIN, Long-lasting insecticidal net). De indeholder chlorfenapyr som aktiv ingrediens til brug indendørs, f.eks. til at sove under. Produkterne afventer i følge producentens hjemmeside test og godkendelse [4].

Når man kender historien om de øvrige insekticider [12] og ser på det, man allerede ved om chlorfenapyr, er der nok ikke grund til optimisme for anvendelsen af dette stof til malariabekæmpelse. Der vil være omkostninger på den ene eller anden måde, og det er tvivlsomt om chlorfenapyr er et godt alternativ til DDT.

En sammenligning af de økologiske og toksikologiske egenskaber (figur 3) viser, at der endnu ikke entydigt er beskrevet et godt middel uden alvorlige sideeffekter på miljø eller mennesker.

Vi vil gerne rette en stor tak til vores vejleder i dette projekt Michael Goodsite for positivt og inspirerende samarbejde og til Marianne Glasius og Henrik Skov for hjælp til denne artikelserie.

E-mail-adresse

Anne-Mette Vire: amvire@gmail.com

Referencer:

1. WHO (2011). World Health Organization. *World malaria report: 2011*.
2. Guessan, R.N. et al. (2007). Chlorfenapyr. A pyrrole insecticide for the control of pyrethroid or DDT resistant *Anopheles gambiae* (Diptera: Culicidae) mosquitoes. *Acta Tropica* 102 (2007) 69–78.
3. Raghavendra et al. (2011). Chlorfenapyr. a new insecticide with novel mode of action can control pyrethroid resistant malaria Vectors. *Malaria Journal*, 10, 16
4. BASF (2012). *Chlorfenapyr. Taking the energy out of insects*. [http://www.agro.basf.com/agr/AP-Internet/en/content/solutions/solution_highlights/chlorfenapyr/index. Tilgængelig 16.02.2012]
5. Treacy, M., et al., 1994. Uncoupling activity and pesticidal properties of pyrroles. *Biochem. Soc. Trans.* 22, 244–247.
6. Rand, B. L. & Farlow, R. A. (1998). Chlorfenapyr. a new insecticide for urban pest management. *Proceedings from 1998 National Conference on Urban Entomology*, San Diego CA. p 104
7. Rand, G. M. (2004). Fate and effects of the insecticide-miticide chlorfenapyr in outdoor aquatic microcosms. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 58 (2004) p.50–60
8. EPA (1997). Chlorfenapyr Insecticide-Miticide. Environmental Fate and Ecological Effects Assessments and Characterization for a Section 3 for Use on Cotton. *Ecological Risk Assessment Briefing Packet for Chlorfenapyr*, May 1, 1997; Section 3 EFED Assessment (DP Barcode. 210808)
9. EPA (2000). Office of prevention, pesticides and toxic substances. United States. *Decision Memorandum* Environmental Protection Agency. Washington, D.C.
10. Herron G.A. & Rophail J. (2003). First detection of chlorfenapyr (Secure (R)) resistance in twospotted spider mite (Acari. Tetranychidae) from nectarines in an Australian orchard following a single application of product to nectarines. *Exp. Appl. Acarol.* 31. 131–134.
11. Denholm & Williamson. 2002. Insecticide Resistance on the Move. *Science*. Vol. 297; 2222–2223.
12. Larsen, J. D. et al. (2012). Hvis ikke DDT- hvad så? *Dansk Kemi* nr. 5, 38–39.

Strychnin og

Et af de mest kendte giftstoffer er strychnin, der er brugt i mange krimiplots gennem tiden. Men hvad er stoffets historie, og hvor og hvornår lykkedes det at finde frem til dets udfordrende struktur?

Af Carl Th. Pedersen, Institut for Fysik, Kemi og Farmaci, Syddansk Universitet, Odense

I middelalderen troede man, at en plante virkede mod sygdomme i et organ, som lignede plantens blade. Det kaldtes signaturlæren. Efterhånden kom signaturlæren i modvind, og man begyndte at tro, at planternes medicinske virkning afhang af de stoffer, de indeholdt. Linné mente derfor, at planter af samme familie måtte have analoge medicinske virkninger.

For at vise dette besluttede Pelletier og Caventou [1] sig i 1818 for at isolere det aktive stof i rævekage *Strychnos nux-vomica* og ignatiusbønner fra *Strychnos ignatia* (se faktaboksen). De isolerede farveløse krystallinske forbindelser fra begge, og de to stoffer viste sig at være identiske. De kaldte først stoffet vauquelin efter en kendt fransk kemiker fra sidste halvdel af 1700-tallet Nicolas Louis Vauquelin, der bl.a. fandt beryllium og chrom. Det franske akademis sekretær fandt imidlertid, at det ikke var passende at opkalde et så giftigt stof efter en berømt kemiker, så navnet blev ændret til strychnin efter strychnosfamilien. Der fandtes også en anden meget bitter og giftig droge Falsk Angustorabark. Pelletier og Caventou regnede med, at den også indeholdt strychnin; men da de forsøgte at isolere det bitre stof, fik de et hvidt, bittert og krystallinsk stof; men det var ikke strychnin. De kaldte det brucin, da de troede, at Falsk Angustorabark var barken af et afrikansk træ *Brucea*. Det viste sig senere, at det er barken af *Strychnos nux-vomica*, som indeholder væsentligt mere brucin end frøene.

Strychnin i kriminallitteraturen

Strychnin optræder naturligt nok ofte i kriminallitteraturen som middel ved giftmord. Et af de klassiske eksempler - godt nok med brucin - skyldes Alexandre Dumas, der i Greven af Monte Christo fra 1844 (figur 4, side 22) lader greven iscenesætte et raffineret giftmord, som imidlertid ikke rammer rigtigt. At mordet ikke rammer den rigtige, bygger på Dumas fejlagtige tro på, at man kunne tilvænne sig strychnin på samme måde som arsenik, så man kunne tåle større og større doser uden at blive forgiftet.

Et senere eksempel fra kriminallitteraturen findes i Agathe Christies første roman fra 1920. *The Mysterious Affair of Styles* (figur 5) på dansk *De låsede døre*. Her introducerer Christie også allerede sin yndlingsdetektiv Hercule Poirot. I sine ro-

Greven af Monte Christo



Figur 1. *Strychnos nux-vomica* med frugter.

■ Fakta om strychnin

Strychnin findes i alle dele af strychnintræet eller bræknødtræet *Strychnos nux-vomica* (figur 1) som er hjemmehørende i Indien og Sydøstasien. Træet får frugter på størrelse med et stort æble med en hård skal, frugten indeholder 4 frø, som er meget hårde med en karakteristisk flad facon (figur 2), som



Figur 2. Bræknødder eller rævekager

kaldes bræknødder eller rævekage. De indeholder ca. 1,5% strychnin. Det ledsages af små mængder af det nærtbeslægtede brucin, der er dimethoxystrychnin, som er mindre giftigt end strychnin.

Strychnin er ekstremt bittert og kan smages i en koncentration på 1 ppm. Dets giftvirkning ($LD_{50} = 1 \text{ mg/kg}$) beror på, at det nedsætter de hæmmende nerveimpulser til rygmarven, så grænsen for stimulering af musklerne formindskes, hvorfor den mindste stimulering af lyd, lys eller berøring udløser kramper. Ansigtsmusklerne trækker sig sammen til et djævelsk grin et "sardonisk smil". Døden indtræder efter 1-20 timer på grund af kramper i åndedrætsmusklerne. Den medicinske brug af strychnin i opkvikkende og appetitgivende tonika fortsatte langt op i 1900 tallet. Det anvendes stadig i homøopatisk medicin bl.a. i fortyndingen D30, som hvis man regner på det indeholder 10^{-7} molekyle strychnin pr. l.

maner udnytter Agathe Christie ofte sit store kendskab til en række gifte, som hun havde fået ved som sygeplejerske at have

arbejdet på et hospitalsapotek. Plottet i *De låsede døre* er meget sofistikeret, idet udførelsen af mordet beror på, at strychninium ►

Innovativt laboratorium

DB Lab hjælper virksomheder inden for biotek, kemi, levned- og lægemidler med at komme hurtigere i mål med nye projekter.

- Kemiske og mikrobiologiske GMP-analyser
- ISO 17025 akkrediterede analyser
- Stabilitetsstudier
- Metodeudvikling
- Valideringer



§39



DANAK

www.dblab.dk

DB Lab A/S Tel +45 6593 2920 · dblab@dbl.dk · www.dblab.dk

Figur 3.
Glas med
strychnin
fra omkring
1900.



bromid i modsætning til sulfatet er tungtopløseligt i vand [2,3]. Af de mere kuriøse litterære bidrag, hvor strychnin er indblandet, kan nævnes Tom Lehrers sang Poisoning pigeons in the park fra An Evening Wasted with Tom Lehrer 1959, hvor han synger:

*My pulse will be quickenin'
With each drop of strychnin
We feed to a pigeon
It just takes a smidgen
Poison a pigeon in the park*

Opklaring af strukturen

Som det var tilfældet med en lang række af naturstoffer, der blev isoleret i 1800-tallet, foreligger der en række forskellige elementaranalyser af dem. Det gælder også strychnin. Den store forskel mellem Abels bestemmelse og de andre skyldes, at man

på det tidspunkt ikke var enige om, om man skulle sætte C's atomvægt til 6 eller 12.

Liebig:	$C_{30}H_{16}NO_3$ [4]
Regnault:	$C_{44}H_{23}N_2O_3$ [5]
Gerhardt:	$C_{43}H_{23}N_2O_4$ [6]
Abel:	$C_{44}H_{24}N_2O_4$ [7]
	$C_{21}H_{22}N_2O_2$ [8]

Abels bestemmelse, som svarer til den korrekte sammensætning, publiceres i 1849 og er meget velunderbygget. Foruden strychnin analyserer han 20 salte og kompleksforbindelser af strychnin.

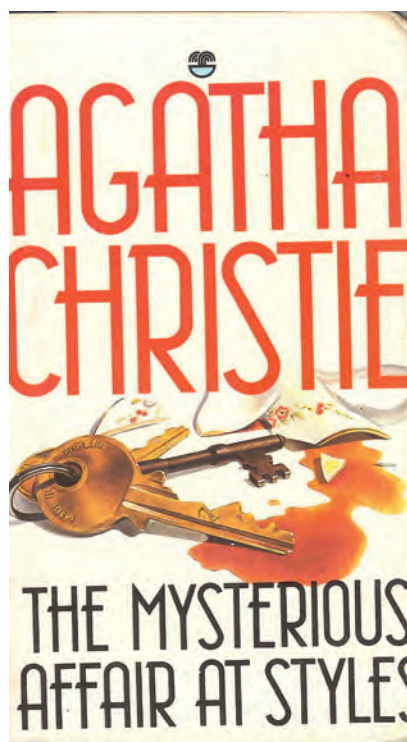
Så selvom den korrekte elementarsammensætning var kendt allerede i 1849, skulle der gå næsten 100 år før en rigtig struktur så dagens lys i 1947. Det skyldtes, at strukturoptegnelsen på det tidspunkt skulle foregå ved sammenligning af derivater og nedbrydningsprodukters smeltepunkter med kendte stoffers smeltepunkter. Der var ikke nogle spektroskopiske metoder til rådighed. Selvom der blev foretaget utallige nedbrydningsforsøg på strychnin [9], var det meget vanskeligt at slutte noget entydigt ud fra dem. Når man ser på den endelige strukturs mange kondenserede ringe, forstår man godt de vanskeligheder, der har været med at fortolke dannelsen af de forskellige nedbrydningsprodukter.

Sir Robert Robinsons indsats

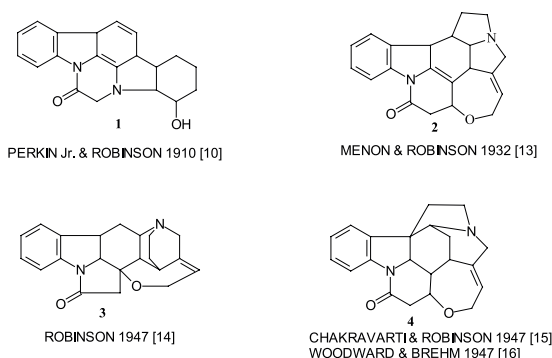
Et navn, der er nært knyttet til opklaringen af strukturen af strychnin er Robert Robinson. Han publicerede sammen med William Henry Perkin jr i 1910, hvad de kaldte en arbejdshypotese for strukturen af strychnin 1 [10] (figur 6), der bl.a. gjorde rede for, hvorfor strychnin, der indeholdt 2 nitrogenatomer, kun dannede monovalente salte. Det skyldes, at det ene nitrogenatom er del af et cyklisk amid. Strukturen er delvist baseret på Perkins tidligere succes med at opklare strukturen af berberin [11,12]. Først i 1932 blev der igen gjort forsøg på at samle alle de strukturelle data, der var opnået gennem tiderne. Da publi-

cerede K.N. Menon og Robert Robinson et fuldstændigt forslag til en struktur 2 [13]. De var godt klar over, at det ikke var den helt korrekte struktur. Der skete så ikke så meget på strychninfronten i England før efter 2. Verdenskrigs afslut-

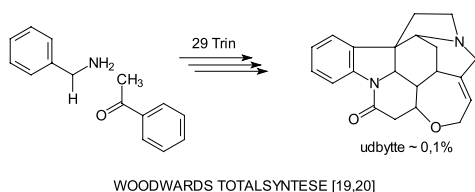
Figur 4.
Dansk
udgave
af Greven
af Monte
Christo.



Figur 5.
Engelsk udgave af
The Mysterious
Affair of Styles.



Figur 6. Forslag til strukturen af strychnin.



Figur 7. Woodward's totalsyntese af strychnin.

ning, idet Robinson var travlt optaget af forskning i penicillinets kemi.

Men i 1947 præsenterer Robinson en ny struktur **3** i en kort "Letter to the Editor" i Nature. Han forklarer ikke, hvor den kommer fra, men beskriver den blot med en bemærkning om, at en fuld beskrivelse af relevante eksperimenter bliver publiceret et andet sted [14]. Det sker dog aldrig.

Strukturen modtages med forundring af strychninforskere verden over. Robert Burns Woodward blev efter et foredrag på Columbia Universitet i 1947 bedt om at kommentere Robinsons nye strukturforslag, og det gjorde Woodward med en bemærkning om "at det var det rene hjernespid". John Buckinham beskriver i sin oversigt "Bitter Nemesis" [17] Robinsons Nature-forslag som hans Frankensteinstruktur. Woodward udtalelse kom Sir Robert Robinson for øre, og man fornærmede ikke uden straf Sir Robert. Da han, efter at have fået Nobelprisen i 1947 for strychnins endelige og korrekte struktur **4**, holder sin Nobelforelæsning i Stockholm, nævner han en række forskere som Vladimir Prelog og Hermann Leuchs, der havde bidraget til opklaringen af strukturen; men Woodward nævnes ikke med et ord [18], selvom Woodward samtidig og uafhængigt publicerede den samme struktur **4** [19].

Robinson publicerede 250 arbejder over strychnin. Mindre kendt er Hermann Leuchs' også betydelige indsats. Han publicerede 130 arbejder over strychnins struktur. Leuchs, der

virkede ved Humboldt Universitetet i Berlin, fik aldrig gjort sin indsats færdig, han havde psykiske problemer, og ødelæggelsen af Berlin gjorde så stærkt et indtryk på ham, at han begik selvmord i maj 1945.

Totalsyntese af strychnin

Woodward kastede sig også over totalsyntesen af strychnin med ordene "If we can't make it, we will take it". Det lykkedes med en klassisk Fischer-indolsyntese som starten ud fra de to simple forbindelser som vist i figur 7 gennem 29 trin med et totaludbytte på 0,1% [19,20].

Woodward fik Nobelprisen i 1965 for sin indsats for totalsyntesen af en række komplekse forbindelser, bl.a. strychnin. Senere er der publiceret en lang række andre syntese af strychnin med færre trin [3,21].

E-mail-adresse

Carl Th. Pedersen: cthp@sdu.dk

Referencer

1. P.-J. Pelletier og J. B. Caventou, Annales de Chimie et de Physique 10, (1819), 142.
2. R. E. Southward, W. G. Hollis, Jr. og D. W. Thompson, Journal of Chemical Education 69, (1992), 736.
3. K. Roth, Chemie in unsere Zeit, 45, (2011) 218.
4. J.v. Liebig, Annalen der Chemie und Pharmacie 26, (1838), 17.
5. J.v. Liebig, Annalen der Chemie und Pharmacie 26, (1838), 58.
6. H.V. Regnault og J.v. Liebig, Annalen der Chemie und Pharmacie 26, (1838), 18.
7. C.F. Gerhardt, Traité de chimie organique 1853-56, Vol. 2, 49.
8. E.C. Nicholson og J.A. Abel, Annalen der Chemie und Pharmacie 71, (1849), 79.
9. H.L. Holmes i R.H.F. Manske og H.L. Holmes, The Alkaloids, Academic Press 1950, side 375.
10. W.H. Perkin Jr. og R. Robinson, Journal of the Chemical Society Transactions (1910), 305.
11. W.H. Perkin Jr., Journal of the Chemical Society Transactions 55 (1889) 63.
12. W.H. Perkin Jr. Journal of the Chemical Society Transactions 57 (1890) 992.
13. K.N. Menon og R. Robinson, Journal of the Chemical Society (1932), 780.
14. R. Robinson, Nature 263, (1947), 263.
15. R.N. Chakravarti og R. Robinson, Journal of the Chemical Society (1947), 78.
16. R.B. Woodward og W.J. Brehm, Journal of the American Chemical Society 70 (1948), 2107.
17. J. Buckingham, Bitter Nemesis, The Intimate History of Strychnine, CRC Press, 2008.
18. R. Robinson, Some polycyclic natural products, Nobel Lecture, December 12, 1947.
19. R. B. Woodward, M.P. Cava, W.D. Ollis, A. Hunger, H.U. Daeniker og K. Schenker, Journal of the American Chemical Society 76 (1959), 4749.
20. R.B. Woodward, M.P. Cava, W.D. Ollis, A.K. Hunge, H.U. Daeniker og K. Schenker, Tetrahedron 17 (1963), 247.
21. K.C. Nicolaou og E.J. Soerensen, Classics in total synthesis, VCH, Weinheim 1995, 21.

SKANLAB

Retsch
Solutions in Milling & Sieving

www.retschi.dk
birte@skanlab.com

Pipettecenteret

Kalibrering og service af alle fabrikater pipetter.

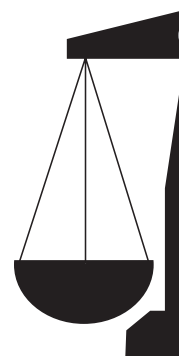
Vi kalibrerer både ved indsendelse eller på kundens adresse.

Salg af pipetter og laboratorie varer.



Pipettecenteret

Skovkanten 41 · 4700 Næstved
Tlf. 55 73 62 05 · Mobil 30 33 32 49
Email: nielslindgaard@stofanet.dk
www.pipettecenteret.dk



Multivejs-vekselvirkninger: Tucker3-modellering

PARAFAC er en passende model til sensoriske data, men ind imellem gør specielle matematiske problemer det umuligt at lave gode modeller. Den såkaldte Tucker3-model er et driftsikkert alternativ.

Af Rasmus Bro, Søren Balling Engelsen, Institut for Fødevarevidenskab, Københavns Universitet og Lars Nørgaard, FOSS

Som nævnt i sidste klumme (Dansk Kemi 5, 2012) findes der problemer, hvor PARAFAC-modellen kommer til kort, og vi har behov for en alternativ løsning. PARAFAC-modellen kan ses som en udvikling af PCA til højere-ordens (multivejs) data. Der findes imidlertid også en anden måde at lave en højere-ordens PCA på. Det er *Tucker3*-modellen, som blev udviklet af Ledyard Tucker i tresserne [1] inden for psykometri. Senere blev mere effektive algoritmer udviklet til at beregne modellen [2], og Tucker3 er nu én af standardmetoderne i multivejs-analyse.

Ift. PARAFAC har Tucker-modellen nogle interessante egenskaber. Fra PCA er vi vant til, at jo flere komponenter man anvender, jo bedre beskrives data. Ønsker man eksempelvis at beskrive 95% af variansen vha. PCA, kan man altid gøre dette, hvis man bruger tilstrækkelig mange komponenter. Det kan ske, at det kræver uhensigtsmæssigt mange principale komponenter at beskrive de 95%, men det er altid muligt, fordi hver komponent øger beskrivelsen. I PARAFAC burde det også være sådan, men her vil man ofte løbe ind i numeriske problemer, således at den løsning, man leder efter, enten er svær eller ligefrem umulig at finde. Tucker3-modellen fungerer ligesom PCA; jo flere komponenter, jo mere varians beskrives. Den har ikke de numeriske og matematiske problemer, der kan være for PARAFAC. Fra et algoritme-synspunkt, er Tucker3 således *meget* lettere at anvende end PARAFAC.

Desværre er Tucker3-modellen ikke unik, sådan som PARAFAC er. Man kan således ikke finde rene spektre og lave matematisk kromatografi (Dansk Kemi, 1-2, 2012) vha. Tucker3, men

man kan stadig anvende den til eksplorativ analyse og til at forstå sammenhænge i komplekse multivejs-data.

Fra PCA til SVD

Tucker3 kræver lidt tilvænning, så vi forklarer modellen med udgangspunkt i en PCA-model. I figur 1 er det vist, hvordan man kan komme fra PCA til PARAFAC.

I figur 2 er der vist forskellige måder at illustrere en to-komponent PCA-model på. Øverst er de to komponenter i modellen vist hver for sig, men man kan også sætte dem sammen til én score matrix, **A** og én loading-matrix **B**. Vi bruger en lidt uvant notation (**A** og **B** i stedet for de gængse **T** og **P**), men det er fordi denne notation passer med den almindelige multivejs-notation.

Nederst til højre i figur 2 er vist en lille matrix **G**. Den skal vise sig at være central for at forstå Tucker-modellen. I figur 2 er matrixen **G** en diagonalmatrix med ettaller på diagonalen, altså en identitetsmatrix.

$$\mathbf{G} = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}$$

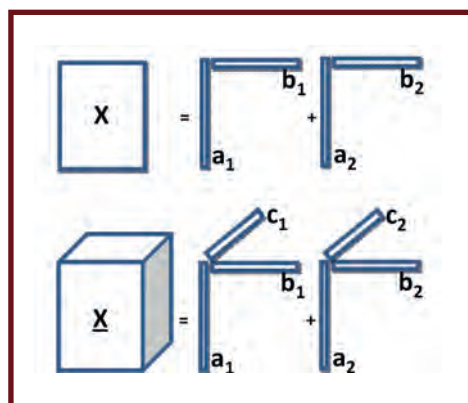
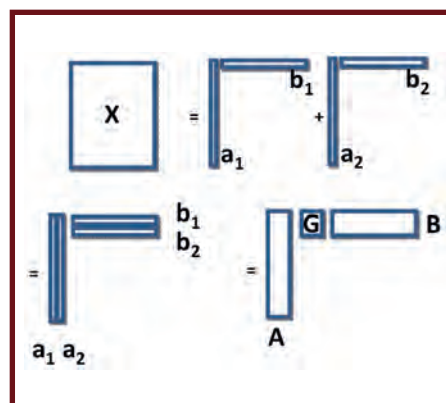
Det hedder en identitetsmatrix, fordi den ikke rigtig ændrer på noget, når man ganger den med en anden matrix. F.eks. gælder der, at

$$\mathbf{AG} = \mathbf{A}$$

når **G** er en identitetsmatrix. I PCA er scorevektorerne skaleret således, at de bærer variansen. Loading-vektorerne er skaleret til norm (arealet) én, og da første komponent har størst variation, så vil den første scorevektor have store tal, mens senere komponenter generelt har mindre tal.

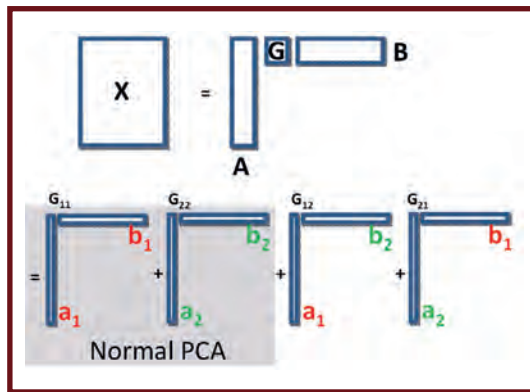
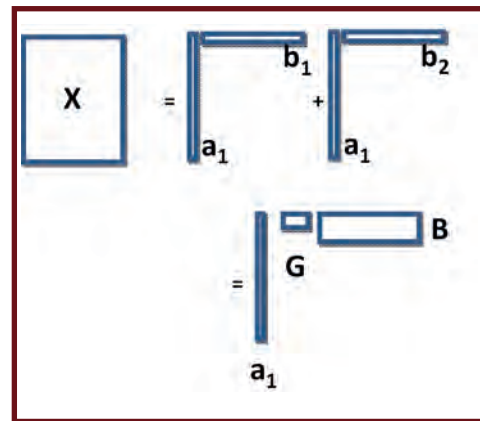
Når man har indført matrixen **G**, kan man skalere sine scorevektorer ligesom sine loadings og i stedet have variansen i

Figur 1. Skematisk illustration af PCA-modellen (øverst) og PARAFAC-modellen (nederst), der kan ses som en udvidelse af PCA. Residualer er udeladt, og en to-komponent-model er vist som eksempel.

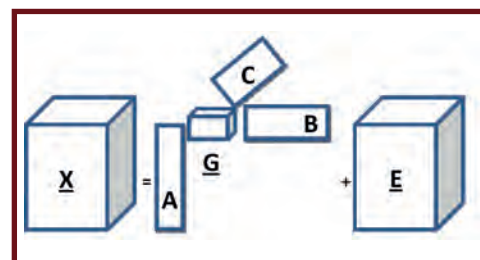


Figur 2. Alternative repræsentationer af PCA som to rang-én komponenter (øverst), som et produkt af score- og loading-matrix (nederst til venstre) og endelig som et produkt af en score- og loading-matrix med en lille diagonal-matrix (**G**) imellem de to matrixer (nederst til højre).

Figur 3.
PCA udvik-
det således
at $\mathbf{G}$ kan
have vær-
dier andre
steder
end på
diagonalen.



Figur 4.
En to-kompo-
nent-model med
ens scores kan
repræsenteres
med én score-
vektor og to
loading-vektorer
vha. $\mathbf{G}$ -matricen.



Figur 5.
Tucker3-
modellen.

det tilsvarende diagonalelement i $\mathbf{G}$. Så kunne $\mathbf{G}$ f.eks. se ud som:

$$\mathbf{G} = \begin{bmatrix} 27,3 & 0 \\ 0 & 2,8 \end{bmatrix}$$

for vores to-komponent-model. Bemærk at første værdi er større end anden, fordi første principale komponent beskriver mest variation. Når man skriver sin PCA-model som

$$\mathbf{X} = \mathbf{A}\mathbf{G}\mathbf{B}^T$$

kan den løses vha. en singular værdi-dekomposition (SVD), eller rettere en trunkeket SVD. Den hedder trunkeket, fordi man ikke beskriver data perfekt, men vælger et antal komponenter og lader den resterende variation ende i residualerne (disse er ikke medtaget her). I denne model, hvor både score- og loading-vektorer er normerede til én, vil elementerne i diagonalen af $\mathbf{G}$ kaldes de singulære værdier. En komponents singulære værdi kvadreret er proportional med, hvor meget varians den pågældende komponent beskriver.

Fra SVD til vekselvirkninger

Ved at introducere diagonalmatricen $\mathbf{G}$ kan vi således beskrive PCA som en trunkeket SVD. Hvis man derudover tillader, at ikke-diagonal elementer i $\mathbf{G}$ kan være forskellige fra nul, opnår man nogle nye muligheder.

For det første, så kan score ét nu også ganges med loading to og vice versa. I eksemplet med to komponenter har $\mathbf{G}$ fire elementer, og hver af dem svarer til en kombination af scores og loadings som vist i figur 3.

De to diagonalelementer (G_{11} og G_{22}) svarer til dem i PCA-modellen, men nu kan de to andre kombinationer også optræde. Kan det give fysisk mening? Det kan det faktisk godt. Man kunne eksempelvis forestille sig at score ét fortæller noget om en tidsudvikling, noget der øges over tid og at score nummer to fortæller om noget, der cyklisk gentager sig selv. Loadings kunne afspejle to spektrale fænomener; to kemiske stoffer. Det ene stof kan have den cykliske variation, mens det andet stof både har den cykliske variation, og en generel forøgelse over tid. Det ville en sådan model kunne håndtere. Dette giver ikke så meget mening for almindelige tovejs-data, men pointen er, at man godt kan forestille sig, at komponenter vekselvirker.

Fra vekselvirkninger til Tucker

Når man har introduceret matricen $\mathbf{G}$, kan man også indføre endnu en data-analytisk mulighed. Ved at give $\mathbf{G}$ forskellig dimension i forskellige retninger kan man have forskellige antal komponenter i de forskellige retninger/modes.

I figur 4 er vist, hvordan en situation med to scorevektorer, der er ens, ville kunne beskrives i en model med kun én komponent i scoreretningen og to komponenter i loading-retningen. Ved at ændre $\mathbf{G}$ fra at være en 2×2 matrix til en 1×2 matrix kan man have det ønskede antal komponenter i hver retning. Matematisk er det ikke så nemt at håndtere for tovejs-data, men ved at gå fra to- til trevejs-data med denne model, kommer vi netop til Tucker3-modellen, som er illustreret i figur 5.

Tucker3-modellen ligner PARAFAC, men antallet af komponenter i de tre retninger (antallet af søjler i $\mathbf{A}$, $\mathbf{B}$ og $\mathbf{C}$) kan variere uafhængigt. Elementerne i $\mathbf{G}$ definerer, hvor meget de forskellige kombinationer af komponenter bidrager til at beskrive $\mathbf{X}$. Denne trevejs array, $\mathbf{G}$, kaldes normalt en kernetensor (core array).

Modellen giver som nævnt ikke unikke løsninger på samme måde som PARAFAC, og oftest beregner man modellen med ortogonale scores og loading-matricer; lidt ligesom i PCA. Modsat PCA må man genberegne hele modellen, hvis man ændrer antallet af komponenter, men ligesom i PCA så beskrives data bedre og bedre, jo flere komponenter man anvender.

Outro

Tucker3 kan bestemt være vanskelig at forstå, men den er en meget anvendelig og nyttig model til generel modellering af multi-vejs-data. PARAFAC er primært til specielle typer af data, mens Tucker3 er generelt anvendelig. I næste klumme vil vi kigge på anvendelse af Tucker3-modellen.

E-mail-adresser

Rasmus Bro: rb@life.ku.dk

Søren Balling Engelsen: se@life.ku.dk

Lars Nørgaard: LNO@foss.dk

Referencer

1. L. R. Tucker. Some mathematical notes on three-mode factor analysis. Psychometrika 31:279-311, 1966.
2. P. M. Kroonenberg og J. de Leeuw. Principal component analysis of three-mode data by means of alternating least squares algorithms. Psychometrika 45:69-97, 1980.



Optimal beskyttelse ved olieudslip på vandoverflader

Til hurtig hjælp ved uheld med olieudslip på vandoverflader, havne eller bassiner har DENIOS udviklet et komplet sæt med genanvendelige oliebarrierer. Sættet giver mulighed for at opsætte beskyttelsesforanstaltninger før Falck når frem og minimerer dermed skader og omkostninger væsentligt.

Beskyttelsessættet er opbygget modulært og egnet til brug på mellemstore floder, havne osv. Sættet består af to oliebarrierer på hver 5 m længde, inkl. fastgørelsesmateriale og absorbentmaterialer. Dermed udgør det en hurtig hjælp i tilfælde af skader på stillestående eller langsomt sivende vand og kan bruges med begrænset personale.

Kernen er oliebarrieren, der har et dobbeltkammer. Det luftfyldte kammer (400 mm) sørger for at slangen flyder,

det vandfyldte kammer (200 mm) holder olien inddæmmet. Stabiliteten opnås vha. modstandsdygtige kunststofpontonere og fleksible udligningsstykker. Det olie- og vandtætte yderste lag består af plastbelagt væv med høj slidstyrke. Olie- og vandbeskyttede ventiler garanterer optimal ventilation.

Den kompakte transportboks er let at sætte i et køretøj og kan sagtens håndteres af to personer. Der fås også ruller til boksen. Takket være det tilgængelige udvidelsessæt kan oliebarriererne fås i forskellige længder passende til forskellige formål.

Yderligere information:
Denios ApS
Tlf. 76 24 40 80
E-mail: info@denios.dk
www.denios.dk

Nyudviklet konstruktionsprogram

Udsugningsarme fra Alsident System A/S er tilpasset mange forskellige anvendelsesområder, og de bliver bl.a. brugt i laboratorier, i den farmaceutiske og kemiske industri og på hospitaler. Til særlig følsomme områder er der udviklet certificerede versioner i ledende materiale.

Nu præsenterer virksomheden et konstruktionsprogram på sin hjemmeside. Programmet giver mulighed for at anskueliggøre individuelle ønsker og krav til sugearm og tilbehør.

Med konstruktionsprogrammet kan man indtegne og se sin installation i 2D ud fra den aktuelle rumindretning. Der kan opstilles en arbejdsituation med mennesker, stole, borde og skabe, og der kan tages højde for ønsker og krav til montageform, montagehøjde, rækkevidde og tilbehør.

Programmet er også en stor hjælp til korrekt dimensionering af sugearm og tilbehør ift. individuelle krav, og dimensioneringsprogrammet medvirker derfor til at undgå problemer med enten for korte eller for lange løsninger eller forkerte montagehøjder.

Yderligere information:
ALSIDENT SYSTEM A/S
Tlf. 86 96 50 00
E-mail: info@alsident.com
www.alsident.com

Products for Bioprocess applications



Thurne Teknik Denmark presents:

* Single-Use Bioreactor for Process Intensification.

This fully-integrated, high-cell density bioreactor iCELLis™. Combines advantages of single-use technologies with a fixed-bed system in a compact system. Designed for quick implementation and ease-of-use.

* Downstream Purification TFF and Chromatography Systems.
New REAL Single Use Flat Sheet TFF Filters & reusable TFF Filters.

* Cross Flow Filtration.

New user friendly complete TFF system. Suitable from laboratory to pilot plant and production scale applications. Based on single-use technology. Fits cassettes from different suppliers

More information:
Thurne Teknik Denmark
Phone: 45 70 27 31 00
E-mail: info@thurne.dk
www.thurne.dk

Elektrokemisk syntese af metabolitter og mellemprodukter

Antec ROXY EC-systemet online med MS giver mulighed for:

- generering af metabolitter og deres mellemprodukter
- automatiseret optagelse af MS-voltammogrammer
- Nul matrixeffekt (ikke adduktdannelse med cellemateriale)
- Ingen besværlige oprensningstrin nødvendige

Ved at kombinere systemet med MS skabes en god platform til oxidative metabolitundersøgelser. Metabolitterne dannes med det samme i ReactorCellen, hvilket er en voldsom tidsmæssig forbedring sammenlignet med andre *in vitro* og/eller *in vivo*-metoder. De besværlige trin til isolering af de dannede metabolitter *in vivo* (urin, plasma, etc.) eller *in vitro* (mikrosomer) er ikke længere nødvendige. Oxidation af target-stoffer sker i den elektrokemiske celle på sekunder og

overensstemmelsen mellem reaktioner katalyseret af cytochrom P450 og simulert i den elektrokemiske celle er høj.

Den nyudviklede Micro Prepcelle (μ -PrepCell) er beregnet til højeffektiv metabolitsyntese. Den oxidative metabolisme kan simuleres i μ -PrepCell og metabolitter syntetiseres på kort tid. ROXY-systemet kan anvendes til direkte infusion MS eller LC/MS-system. HPLC anvendes til identifikation af metabolitter, og fraktioner kan opsamles off-line og anvendes i yderligere forskning.

Antec Roxy kan desuden anvendes til specifik protein/peptid cleavage, reduktion af disulfid-bindinger, afsaltning, ect.



Yderligere information:
 Biolab A/S
 Tlf. 86 21 28 66
 E-mail: sales@biolab.dk
 www.biolab.dk



Bredt ventilprogram

Bürkert præsenterer et bredt ventilprogram, hvor den teknologi, der anvendes som top-unit og SideControl kan tilpasses og monteres på en lang række aktuatorer fra andre leverandører. Det betyder, at operatører, service- og vedligeholdelsesmedarbejdere let kan montere, idriftsætte og vedligeholde hele automatikstyringer.

On/Off-systemer

Som On/Off-system tilbyder virksomheden ELEMENT-serien (type 8690, -91, -95, -97). Systemet kan monteres på en lang række stempelaktuatorer.

ELEMENT-serien udmærker sig bl.a. ved et purge-system, der sikrer On/Off-top-unitten som aktuatorens fjederkammer mod kondens og omgivelsernes evt. skadelige dampe. Derudover kan serien leveres med induktive og mekaniske positionssensorer. De elektriske signaler kan være enten traditionelt hårdt fortrådet – eller bus-baseret. Type 8681 er et supplement til ELEMENT-serien, og er også en On/Off-top-unit. Den er velegnet til hygiejniske procesventiler, f.eks. butterfly, kugleventiler og både enkelt og dobbeltsæde-ventiler. Designet er enkelt, robust og i kemikalieresistente materia-

ler, og installation og idriftsættelse foregår let via en teach-in-funktion. Tydelig LED viser status direkte på top-unitten. Type 8681 kan desuden leveres med ATEX-godkendelse for zone 2/22.

Positioners

Der tilbydes også en serie positioners. De kan monteres som top-monteret (ELEMENT TopControl, type 8692 og -94) og som positioner på en "almindelig" dreje-aktuator (SideControl type 8792 og -98).

Regulatorer

Type 8693/8793 er 3-tråds positioners, komplet med display og med PID-regulatorer, med direkte sensorindgang (temperatur, tryk, niveau og flow). Så uanset om der anvendes Bürkerts ventiler eller ventiler fra en anden leverandør, kan der altid bruges en Bürkert styreenhed som On/Off-system, positioner eller regulator.

Yderligere information:
 Bürkert-Contromatic A/S
 Kontakt: Niels Madsen
 Tlf. 44 50 75 00
 E-mail: niels.madsen@burkert.com
 www.burkert.dk



Leverandørregister

Analyse

B

Brugt analyse- og laboratorieudstyr

HAW Consulting
Bregnerødvej 132 B
3460 Birkerød
Tlf. 45 82 77 10 - Fax 45 82 77 09
haw@hawconsulting.dk
www.hawconsulting.dk
Analyse- og laboratorieudstyr,
nyt og brugt

E

Elektronmikroskoper

DFA A/S/NIKON
Produktionsvej 26
2600 Glostrup
Tlf. 72 48 84 31 - Fax 72 48 84 33
ak@dfa.dk
www.dfa.dk

F

FTIR-udstyr



Bruker Optics Scandinavia AB
Vallgatan 5
SE-17067 Solna
Tlf. +46 8 655 25 30 -
Fax +46 8 655 25 99
www.bruker.com/nordic

G

Gasdetektorer



Dräger Safety Danmark A/S
Generatorvej 6 B
2730 Herlev
Tlf. 44 50 00 00 - Fax 44 50 00 01
draeger-safety.dk@draeger.com
www.draeger.dk

Gaskromatografer



Bruker Daltonics Scandinavia AB
Vallgatan 5
SE-17067 Solna
Tlf. +46 8 655 25 15
sd@bruker.se
www.bdal.de

Gasser



AGA A/S
Vermlandsgade 55
2300 København S
Tlf. 32 83 66 00 - Fax 32 83 66 01
www.aga.dk
Specialgasser

GC/MS/MS



Bruker Daltonics Scandinavia AB
Vallgatan 5
SE-17067 Solna
Tlf. +46 8 655 25 15
sd@bruker.se
www.bdal.de

I

ICP-MS



Bruker Daltonics Scandinavia AB
Vallgatan 5
SE-17067 Solna
Tlf. +46 8 655 25 15
sd@bruker.se
www.bdal.de

L

Laboratoriearmaturer

BROEN LAB DIVISION
Skovvej 30
5610 Assens
Tlf. 64 71 20 95 - Fax 64 71 24 76
lab@broen.com
www.broen.com

M

Massespektrometre



Bruker Daltonics Scandinavia AB
Vallgatan 5
SE-17067 Solna
Tlf. +45 20 21 54 44 -
Fax +45 47 31 74 44
www.bruker.com/nordic

Mikroskoper

Brock & Michelsen A/S
Blokken 76
3460 Birkerød
Tlf. 70 15 70 15 - Fax 70 25 70 25
info@zeiss.dk
www.zeiss.dk

DFA A/S/NIKON
Produktionsvej 26
2600 Glostrup
Tlf. 72 48 84 31 - Fax 72 48 84 33
ak@dfa.dk
www.dfa.dk

N

NIR-analyse/-udstyr



Bruker Optics Scandinavia AB
Vallgatan 5
SE-17067 Solna
Tlf. +46 8 655 25 30 -
Fax +46 8 655 25 99
www.bruker.com/nordic

NMR-analyseudstyr



Bruker BioSpin Scandinavia AB
Vallgatan 5
SE-17067 Solna
Tlf. +46 8 655 25 10 -
Fax +46 8 655 25 99
www.bruker.com/nordic

O

Opvaskemaskiner



KEN A/S
Bøgebjergvej 60, Brobyværk
5672 Broby
Tlf. 62 63 10 91
www.ken.dk



Miele A/S PROFESSIONAL
Erhvervsvej 2
2600 Glostrup
Tlf. 43 27 11 00 - Fax 43 27 15 09
professional@miele.dk
www.miele.dk

Produktion

E

Etikettering

LSS Etikettering A/S
Normansvej 8
8920 Randers NV
Tlf. 70 20 25 00 - Fax 70 20 10 44
info@lss-dk.com
www.lss-dk.com

F

Faremærkning

pekema BarCom as
Hørkær 24
2730 Herlev
Tlf. 44 92 62 00 - Fax 44 92 53 00
barcom@pekema.dk
www.barcom.dk
Lovpligtig "GHS-CLP" faremærkning
af produkter og prøver - med
BarSafe™ etiketsystemet

G

Gasser

A Member of
The Linde Group

AGA

AGA A/S

Vermlandsgade 55
2300 København S
Tlf. 32 83 66 00 - Fax 32 83 66 01
www.aga.dk

V

Vægte

CBH Vægte aps

Vonsildvej 207
6000 Kolding
Tlf. 75 56 73 10 - Fax 75 56 73 20
info@cbh-vaegte.dk
www.cbh-vaegte.dk

Å

Åndedrætsværn

Dräger

Dräger Safety Danmark A/S

Generatorvej 6 B
2730 Herlev
Tlf. 44 50 00 00 - Fax 44 50 00 01
draeger-safety.dk@draeger.com
www.draeger.dk

Service & miljø

P

Patenter

Awapatent A/S

Rigensgade 11
1316 København K
Tlf. 43 99 55 11 - Fax 43 99 99 11
kobenhavn@awapatent.com
www.awapatent.com

CHAS. HUDE

Chas. Hude A/S

H.C. Andersens Boulevard 33
1780 København V
Tlf. 33 19 34 00 - Fax 33 19 35 00
chashude@chashude.com
www.chashude.dk

LARSEN & BIRKEHOLM A/S

SKANDINAVISK PATENTBUREAU

Larsen & Birkeholm A/S

Skandinavisk Patentbureau

Banegårdspladsen 1
1570 København V
Tlf. 33 13 09 30 - Fax 33 13 09 34
adm@lbpatent.dk
www.lbpatent.com

R

Rådgivning

Awapatent A/S

Rigensgade 11
1316 København K
Tlf. 43 99 55 11 - Fax 43 99 99 11
kobenhavn@awapatent.com
www.awapatent.com

Er dit firma ikke allerede med i Dansk Kemi's
leverandørregister, så vær med fra næste nummer!

Det er målet med denne oversigt at give vore læsere
mulighed for hurtigt at finde frem til de relevante leverandører
af produkter og tjenesteydelser inden for kemien og
beslægtede områder.

Priser på optagelse:

Pr. produkt: Kr. 230,-
Farvelogo: Kr. 220,-
Ekstra linjer: Kr. 60,-

Alle priser er pr. stk. pr. udgave ekskl. moms.

Vælg selv det eller de produkter, du ønsker at stå under.
Vi opretter gerne et nyt produkt, hvis ikke der er et egnet i
forvejen.

Optagelsen løber for et kalenderår ad gangen,
men faktureres halvårligt.

Kontakt:

Heidi Thode,
Tlf. 43 24 26 62, direkte
E-mail: ht@techmedia.dk

Priseksempel på optagelse:

Fagbladsforlag

TechMedia

TechMedia A/S
Naverland 35
2600 Glostrup
Tlf. 43 24 26 28 - Fax 43 24 26 26
info@techmedia.dk
www.techmedia.dk
Nordens største fagbladsforlag

Samlet pris for ovenstående optagelse er kr. 510,-.

Alle priser er pr. stk. pr. udgave ekskl. moms

14th Nordic Filtration Symposium August 30-31, 2012

The 14th Nordic Filtration Symposium focuses on the current and future separation technologies in biorefineries and waste water treatment and the development of inorganic membranes. The symposium is intended for both academics and people from the industry with an interest in filtration including solid/liquid separation and membrane filtration. The Symposium will be held at the Utzon Center which is situated in the city center of Aalborg, Denmark. See programme below.

Registration and payment deadline is August 10th, 2012. The registration form is available at www.nordicfiltration.aau.dk.

Keynote Speaker

Jaap Vente (Technology Transfer Officer & Group Leader, ECN, Petten, The Netherlands): Hybrid Ceramic Nanosieves: Stabilizing Nanopores with Organic Links.

Programme

30 August 2012

- 9:00-9:30 Registration
9:30-10:20 Plenary lecture
9:30-9:35 Welcome
9:35-10:20 *Hybrid Ceramic Nanosieves: Stabilizing Nanopores with Organic Links*
Jaap Vente, ECN, The Netherlands
- 10:20-10:50 Coffee Break**
- 10:50-12:30 Session 1**
10:50-11:15 *Influence of backpulsing on membrane performance during clarification of beer by microfiltration*
H. Krawczyk*, F. Vrgoc, A.-S. Jönsson
Lund University, Sweden
- 11:15-11:40 *Strategies for controlling the rejection of charged oligosaccharides during ultrafiltration: Modification of molecular shape, operational pressure and membrane cutoff*
M. Pinelo*, O. Prado-Rubio, V. Møller, A. Meyer, G. Jonsson, Technical University of Denmark
- 11:40-12:05 *Impact of physico-chemical properties and microbial community structure on filterability of MBR sludge*
T. V. Bugge^{1,*}, P. Larsen¹, A. M. Saunders¹, C. Kragelund², L. Wybrandt¹, K. Keiding³, P. H. Nielsen¹
¹Aalborg University, Denmark
²Danish Technological Institute, Denmark
³Grundfos Management, Denmark
- 12:05-12:30 *Regeneration of ceramic filter media used in the dewatering of iron ore*
R. Salmimies^{1,*}, T. Kinnarinen¹, J. Kallas², B. Ekberg³, A. Häkkinen¹
¹Lappeenranta University of Technology, Finland
²Tallinn University of Technology, Estonia
³Outotec (Filters) Oy, Finland

12:30-13:30 Lunch

13:30-15:10 Session 2

- 13:30-13:55 *Membrane technology in the dairy industry*
K. Lauritzen*, DSS Silkeborg A/S, Denmark
- 13:55-14:20 *Fractionation of herring marinade with membrane technology*
L. F. Sørensen*, J. Martin, B. R. Perjikolaei, H. Karring, K. V. Christensen
University of Southern Denmark
- 14:20-14:45 *Granular Iron Oxide Adsorbents to Control Natural Organic Matter and Membrane Fouling in Ultrafiltration Water Treatment*
X. Cui, K.-H. Choo*
Kyongpook National University, Korea
- 14:45-15:10 *Concentration of secondary metabolites using membrane technology*
K. V. Christensen*, M. Ohm, M. B. Jensen, L. F. Sørensen, B. Norddahl
University of Southern Denmark

15:10-15:30 Coffee Break

15:30-16:45 Session 3

- 15:30-15:55 *Biomimetic Aquaporin Membranes: Review of Status and Prospects*
C.Y. Tang^{1,2}, Y. Zhao^{1,2}, R. Wang^{1,2}, A. G. Fane^{1,2}, C. Hélix-Nielsen^{3,4*}
¹Singapore Membrane Technology Centre
²Nanyang Technological University, Singapore
³Aquaporin A/S, Denmark
⁴Technical University of Denmark
- 15:55-16:20 *Influence of digestion on fouling and mass transfer during ammonia stripping from piggery wastes by membrane distillation*
A. Zarebska*, K. V. Christensen, B. Norddahl
University of Southern Denmark
- 16:20-16:45 *Fouling reversibility in a membrane bioreactor – effect of crossflow velocity*
M. K. Jørgensen^{1,*}, M. L. Christensen¹, K. Keiding²
¹Aalborg University, Denmark
²Grundfos Management, Denmark

Mødekalender (6/7) 2012

30.-31.8. 2012 Kemiingeniørgruppen, 14. Nordiske Filtre-ringssymposium, Utzon Centret, Aalborg. Se dk 2011 (6/7, 12) dk2012 (3, 5, 6-7).

1.-2.11. 2012 Dansk Selskab for Kemometri (DSK), Kemiingeniørgruppen, Hotel Nyborg Strand. Se dk 2012 (nr. 4, 5)

16:45-17:10 Poster presentations

- 16:45-16:50 *Increasing Flux using Back-pulsing in Microfiltration of Milk*
A. Arkell*, A.-S. Jönsson,
Lund University, Sweden
- 16:50-16:55 *The Characterization of Surface Charge at the Membrane/Water Interface*
T. Luxbacher¹, I. Petrinic^{2,*}
¹Anton Paar GmbH, Austria
²University of Maribor, Slovenia
- 16:55-17:00 *Comparison of Ceramic and Polymeric Ultrafiltration Modules for Treatment of Oil-in-water emulsion*
A. Murić^{1,*}, I. Petrinic¹, M. L. Christensen²
¹University of Maribor, Slovenia
²Aalborg University, Denmark
- 17:00-17:05 *Adsorption of EPS on PVDF microfilters and its relationship with permeability decline*
E. Poorasgari^{1,*}, M. L. Christensen¹, K. Keiding²
¹Aalborg University, Denmark
²Grundfos Management, Denmark
- 17:05-17:10 *Filtration of several uncharged solutes on reverse osmosis membrane: theory modification based on slip boundary*
A. Farsi*, V. Boffa, M. L. Christensen
Aalborg University, Denmark

17:10-18:00 Poster Session

19:00- Symposium dinner

31 August 2012

9:00-10:40 Session 4

- 9:00-9:25 *Enhancing inhibited fermentations through a dynamic electro-membrane bioreactor (MBR-REED)*
A. Garde¹, J.-U. Rype¹, G. Jonsson^{2,*}
¹JURAG Separation A/S, Denmark
²Technical University of Denmark

- 9:25-9:50 *Modelling aspects of Dynamic Membrane Filtration in MBR*
D. Dominiak*, T. Jæger, K. Keiding
Grundfos Management, Denmark

- 9:50-10:15 *Purification of hemicelluloses in a high-viscous solution from wheat bran*
A. Arkell*, H. Krawczyk and A.-S. Jönsson
Lund University, Sweden

- 10:15-10:40 *Appropriate Process for Water Removal from the Aqueous Phase of Pyrolysis Oil*
D. Kaombe*, M.-B. Hägg
Norwegian University of Science and Technology, Norway

10:40-11:00 Coffee Break

11:00-12:15 Session 5

- 11:00-11:25 *Recovery of valuable compounds from forest biorefinery streams by ultrafiltration - possibilities and challenges*
M. Kallioinen*, E. Koivula, T. Nevalainen,
T. Laakso, M. Mänttari
Lappeenranta University of Technology, Finland
- 11:25-11:50 *Design of hydrothermally stable microporous silica membranes*
V. Boffa^{1,*}, L. B. Jørgensen¹, G. Magnacca², Y. Yue¹
¹Aalborg University, Denmark
²University of Turin, Italia
- 11:50-12:15 *Significance of a cake layer for retention of macromolecules during microfiltration in biorefinery applications*
H. Krawczyk*, A.-S. Jönsson
Lund University, Sweden

12:15-12:25 Closing symposium

12:25-13:25 Lunch

aurora M90 ICP-MS

● Delivering Industry Leading Performance



The aurora M90 delivers superior ICP-MS performance and industry leading utility and robustness through technological innovation. The aurora M90 makes ICP-MS easier to use, and much more efficient and effective for a broad range of applications.

- Exceptional Sensitivity and Dynamic Range
- Greatly Simplified Operation
- Streamlined Instrument Optimization

For research use only.
Not for use in diagnostic procedures.