

ORGAANISEN KEMIAN SYNTEETTISISTÄ TYÖMENETELMISTÄ JA NIIHIN LIITTYVISTÄ TURVALLISUUSSEIKOISTA

Jussi Sipilä 2005

Luentorunko perustuu seuraaviin teoksiin:

- Tapio Simonen: Orgaanisen Kemian synteettisistä työmenetelmistä ja työturvallisuudesta sekä orgaanisesta analytiikasta. Orgaanisen Kemian osasto, Helsingin yliopisto, 1975
- Tapio Simonen: Orgaanisen Kemian synteettiset työmenetelmät: Opetushallitus 1994
- Harwood, Laurence H. and Moody Christopher J.: Experimental organic chemistry, Principles and Practice; Blackwell Scientific Publications 1989
- Hünic, Märkl, Sauer: Integriertes Organisches Practicum, Verlag Chemie, Weinheim 1979
- Vogel's Textbook for Practical Organic Chemistry; Longman 1989

Johdanto:

Kokeellisella orgaanisella kemiolla käsitetään yleisesti orgaanisten reaktioiden suorittamista turvallisilla ja tehokkailla menetelmillä.

Kirjallisuudesta löytyy lukematon määrä synteesikuvauksia eri tyyppisille orgaanisille yhdisteille. Kokoelmasarjat (esim. Vogel: Textbook of Practical Organic Chemistry) sisältävät tyyppimenetelmiä orgaanisten yhdisteiden eri toiminnallisten ryhmien transformaatioihin, kun taas julkaisusarjoissa on kuvattu

synteesejä nimenomaan tietyille orgaanisille aineille. Molemmissa tapauksissa ohjeille on tyypillistä, että paperin säästämiseksi synteeseissä kuvataan vain oleelliset osat. Erityisesti julkaisuissa tapaa usein hyvinkin pelkistettyjä synteetikuvauksia. Niinpä **synteisien käytännön suoritus jää paljolti tekijän sovellettavaksi. Seuraavassa esitetään muutamia periaatteita, joita ohjeita soveltaessa on syytä ottaa huomioon.**

Synteettisessä työskentelyssä on oleellista, että *etukäteen* muodostetaan tarkka kuva työn eri vaiheista ja tarkasti selvitetään miksi kussakin vaiheessa on työskenneltävä juuri ohjeen kuvaamalla tavalla (lämmitys, jäähdytys, reagenssien lisäys jne.). Erityisen tärkeää on selvittää myös suoritettavan reaktion kemiallinen luonne - onko reaktio kiivas vai hidas, kehittykö myrkyllisiä kaasuja, ja miten näihin seikkoihin on varauduttava synteisien käytännön suorituksessa.

Esimerkkisynteisinä käytetään seuraavassa etyylipropanaatin valmistusta propaanihaposta ja etanolista. Ohje on mahdollisimman samantapainen edellä mainitun Vogelien synteetikuvausten kanssa.

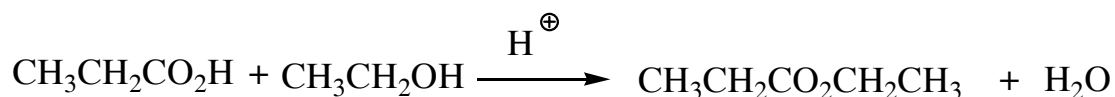
Miten tällainen tyypillinen perussynteisien ohje tulee purkaa tarkaksi ja turvalliseksi työohjeeksi ja miten synteesi käytännössä suoritetaan laboratoriossa?

Orgaanisen synteessin suoritus voidaan jakaa karkeasti seuraaviin vaiheisiin:

1. Alustavat toimenpiteet: mitä ja miten?
2. Reaktiovaihe: syntyy *reaktioseos* -tuote/sivutuotteet jne.
3. Eristysvaihe: saadaan *raakatuote*
4. Puhdistus: eristetään haluttu *synteesituote*
5. Tuotteen karakterisointi: varmistetaan, että tuote on oikea
6. Raportin laatiminen: “culturic heritage”

Case-synteesi:

ETHYL PROPANOATE



Mix together 10 ml (7.8g, 0,17 mol) ethanol and 14 ml (13.9g, 0,14 mol) propanoic acid in a 50 ml round-bottomed flask, and add cautiously a few drops of concentrated sulphuric acid. Attach a reflux condenser and reflux the mixture for 1 hour. After cooling, the reaction mixture is poured into a separation funnel already containing 30 ml of water. Diethyl ether (40 ml) is added and the mixture shaken. The upper layer is separated and washed again with 20 ml of water, followed by about 15 ml of saturated sodium hydrogen carbonate and 20 ml of water. The ether solution is then dried with anhydrous magnesium sulphate and filtered. The ethyl propanoate is isolated by distillation at 99 °C. The yield is 11.6g (60%).

TOIMENPITEET ENNEN SYNTEESIÄ

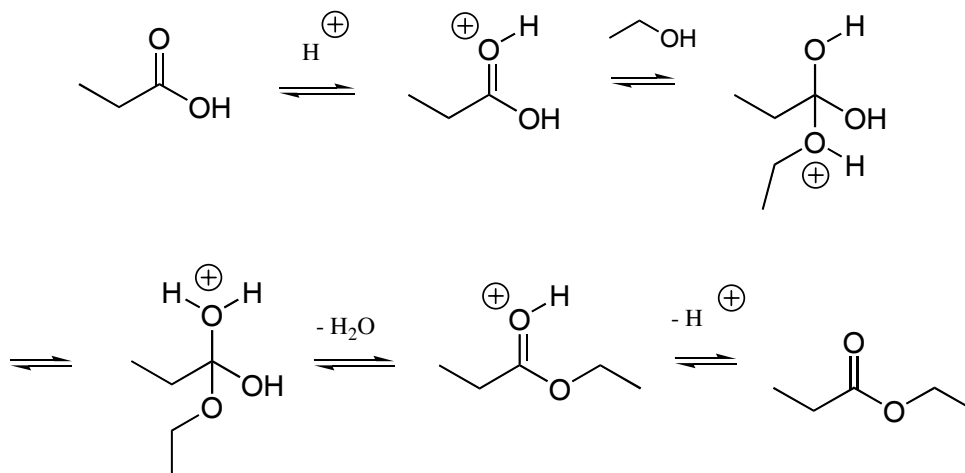
Työohjeen analysointi:

Ensimmäinen tehtävä on luonnollisesti selvittää tarkasti *reaktion mekanismi*, josta voidaan päätellä reaktion kemiallinen luonne (esim. onko reaktio kiihas? - jos on, mitä erityistä täytyy ottaa huomioon). Reaktiomekanismin ja *reaktio-olosuhteiden* (lämpötila, reaktioaika, liuotin, moolisuhteet jne.) analyysillä saadaan selville mahdollisesti reaktiossa muodostuvat sivutuotteet. Samoin on selvitettävä *tarvittavat kemikaalit* ja niihin liittyvät turvallisuustekijät, sekä synteesin suorittamisessa käytettävät *laitteistot*. On syytä selvittää myös *kunkin työvaiheen tarvitsema aika*. Joskus synteesi täytyy keskeyttää: mihin vaiheeseen synteesi voidaan jättää ilman että on pelkoa tuotteen hajoamisesta, polymeroitumisesta tms. epätoivottavista seikoista. Niin ikään, jos jokin synteesivaiheista vaatii runsaasti aikaa, voidaan sinä aikana varmasti tehdä muuta hyödyllistä työtä. On selvitettävä myös kaikkiin työvaiheisiin liittyvä työturvallisuus - yleinen työturvallisuus ja laboratorion turvallisuuskäytännöt.

Reaktioyhtälö ja -mekanismi:

Aluksi on luonnollisesti selvitettävä mitä valmistetaan (= etyyli-propanaatti) ja mitkä ovat synteesin lähtöaineet (= propaanihappo ja etanoli), ja millaisten välivaiheiden kautta reaktio tapahtuu (mekanismi). Mekanismista pidemmälle ehtinyt orgaanikko voi myös pitkälti päätellä mitä sivutuotteita reaktiossa mahdollisesti muodostuu (kilpailevat reaktiot).

Mekanismi *case*-synteesillemme:



Havaitsemme, että kyseessä on normaali happokatalysoitu esterikondensaatio, ja että reaktio johtaa yleensä hitaasti muodostuvan tasapainotilan muodostumiseen. *Tarvitaan siis lämmitystä ja suhteellisen pitkää reaktioaikaa.* Sivutuotteita reaktiossa ei pitäisi muodostua. **Harjoituslaboratoriossa tentitään mekanismit reaktiokeskusten elektronikaavoineen ennen työn suoritusta.**

Reaktio-olosuhteet:

Reaktio-olosuhteita tarkasteltaessa on kiinnitettävä huomiota (ainakin) seuraavatyypisiin seikkoihin, sillä niillä on suora yhteys sivureaktioihin ja sitä kautta synteessin saantoon (esim. Grignard-reaktiossa kosteus estää koko reaktion onnistumisen).

- lämpötila
- reaktioaika
- liuotin
- lähtöaineiden moolisuhteet
- konsentraatio
- mahd. katalyytit tai katalyyttiset prosessit
- kosteuden/hapen vaikutus (tarvitaanko suojakaasua)
- ultraviolettivalon vaikutus

Esimerkkisynteesimme tapauksessa todettiin jo edellisessä kohdassa, että kyseessä oli tasapainoreaktio. Tasapainotilan saavuttamisen nopeuttamiseksi tarvitaan katalyyttiä (**konsentroitua** rikkihappo, 99%) ja lämmitystä (huom! etanoli refluksoituu, sillä etanolin kp. on matalampi kuin propaanihapolla, aineet eivät myöskään muodosta *atseotrooppia*). Koska molempia aineita on läsnä käytännössä ekvimolaariset määrät, tasapainossa on tuotetta läsnä suhteellisen vähän (saannon parantamiseksi voidaan joko poistaa vettä tai käyttää alkoholia liuottimena)

Tarvittavat kemikaalit:

Ennen synteessin aloittamista on syytä tarkistaa, että kaikki siinä tarvittavat kemikaalit ovat saatavilla ja niiden laatu vastaa synteessin tarpeita.

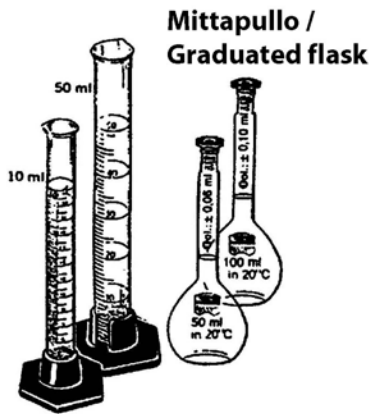
Useasti jokin lähtöaineista (joskus kaikki) joudutaan kuivaamaan ja tislaamaan kosteuden sekä haitallisten epäpuhtauksien takia (esim. harjoituslaboratoriossa bentsaldehydi, joka saattaa sisältää merkittävän määrän bentsoehappoa).

Esimerkiksi oppilassalin kirjahyllystä löytyvästä kirjasarjasta Fieser and Fieser: "Reagents for Organic Synthesis" löytyy suuri määrä käyttökelpoista tietoa erityyppisten reagenssien ominaisuuksista ja käyttötavoista orgaanisessa syntetiikassa.

Esimerkkimme tapauksessa riittää etanolin ja propaanihapon kohdalla practicum puhtaus (puhtaus n. 95%) ja reagenssien sisältämästä kosteudesta ei tarvitse kantaa huolta. Propaanihappo löytyy oppilaslaboratorion vetokaapista ja etanolin saa assistenteilta.

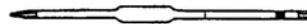
Laitteisto:

Oppilaslaboratoriossa käytetyissä työohjeissa on usein kuvattu suhteellisen tarkasti käytettävät laitteistot. Pääsääntöisesti näin ei ole laita normaalissa elämässä, mutta onneksi synteettisessä kemiassa käytetään hyvin vakiintuneita työskentelytapoja jotka kemistien oletetaan hallitsevan. Seuraavassa muutamia tavallisimpia synteetikemistin työskentelyvälineitä:



Mittapullo /
Graduated flask

Mittalasi / Graduated cylinder



Täyspipetti



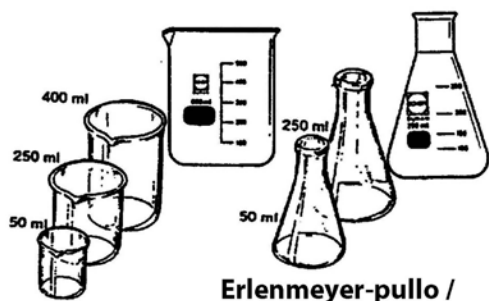
Mittapipetti / Graduated pipet



Pasteur-pipetti / Pasteur pipet



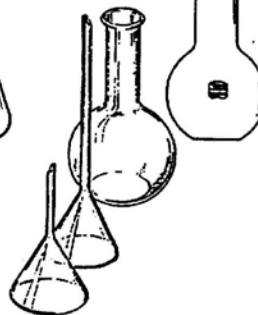
Tippapipetti



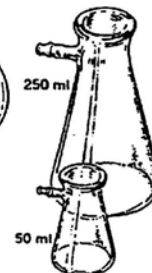
Dekantterilasi /
Beaker

Erlenmeyer-pullo /
Erlenmeyer flask

Keittopullo



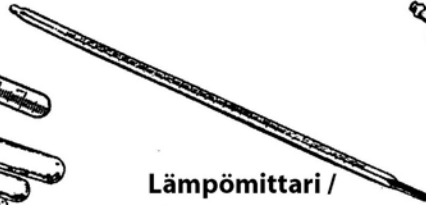
Suppilo / Funnel



Imupullo



Koeputkia / Test tubes



Lämpömittari /
Thermometer



Kuivausputki /
Drying tube



Kellolasi / Watch-glass



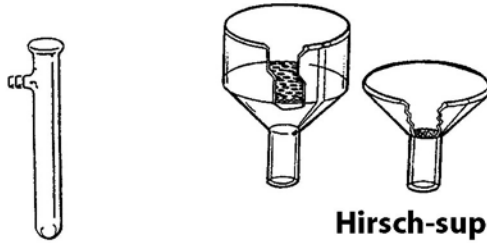
Haihdutusmaljakko

Upokas

Huhmare



**Büchner-suppilo /
Büchner funnel**



Koeputki imuputkella

**Hirsch-suppilo /
Hirsch funnel**



Suppiloita / Funnels

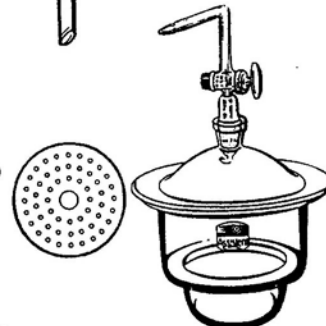


Imutiiviste

**Imupullo /
Büchner flask**



**Eksikaattori /
Desiccator**



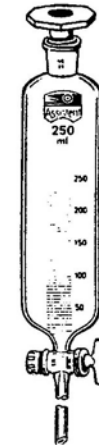
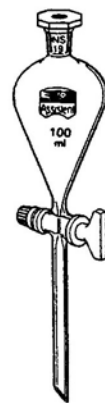
**Vakuumieksikaattori /
Vacuum desiccator**



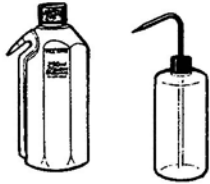
**Tiputussuppilo /
Addition funnel**



Rengaspitimiä

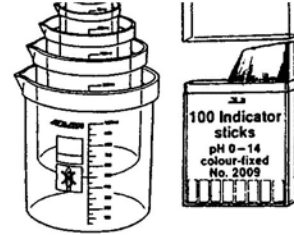


Erotussuppiloita / Separatory funnels



Pesupullo / Wash bottle

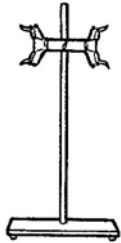
Suojalasit (polykarbonaattia) /
Protective goggles (polycarbonate)



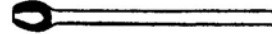
Dekanterilasit (polypropeneia) /
Beakers (polypropene)



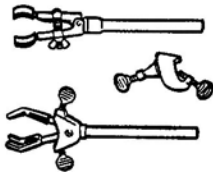
Pinsetit 18/8 terästä niklattu /
Tweezers 18/8 steel



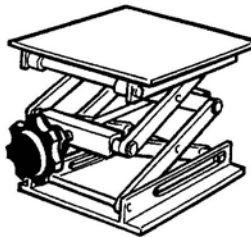
Merkkausteippi /
Marking tape



Spaatteleita /
Spatulas

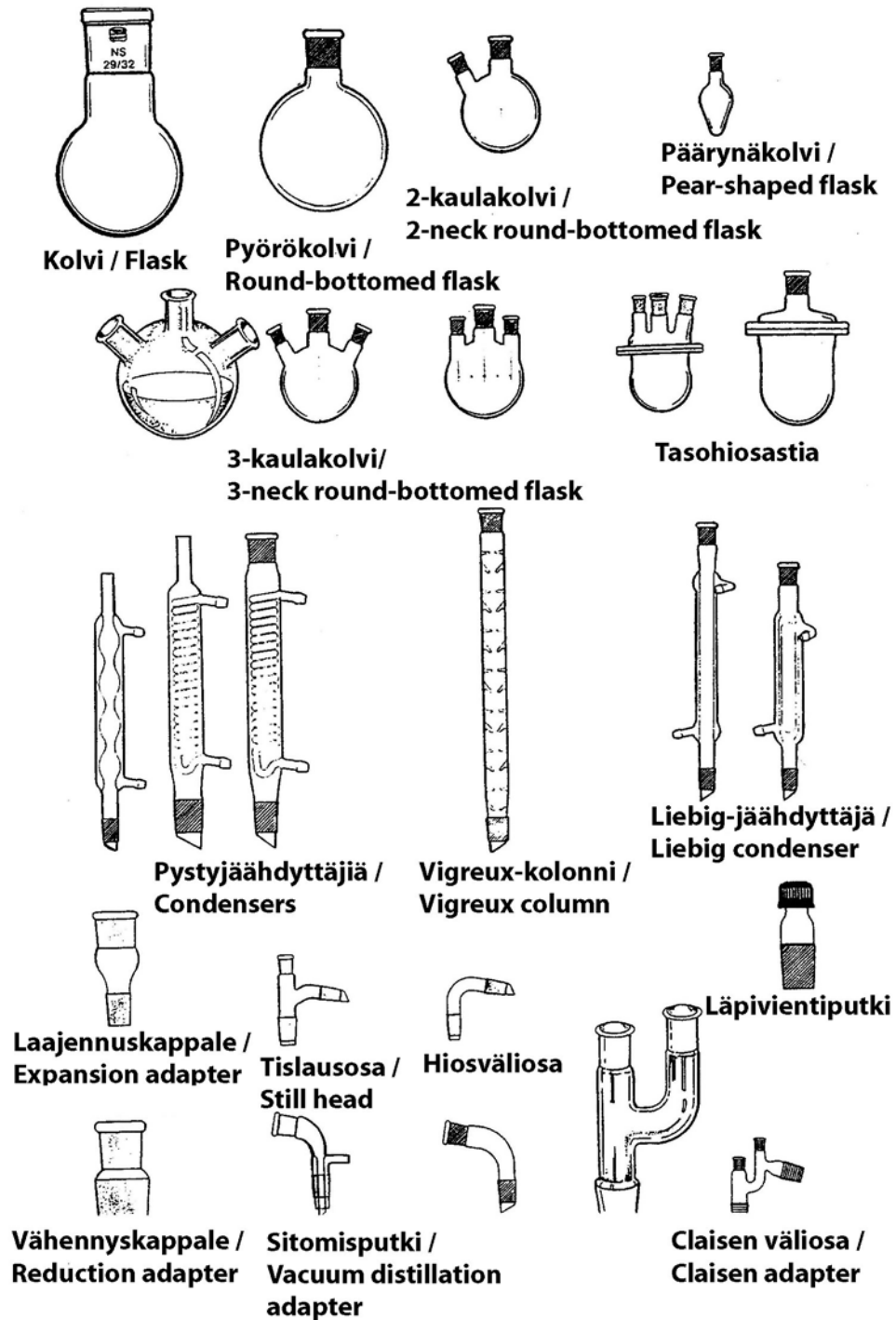


Telinepitimiä / Clamps



Nostopöytä /
Adjustable laboratory jack

Tislauslaitteistojen osalta “peruspaketti” näyttää seuraavalta:



Oikeantyyppisen laitteiston kokoamiseksi on syytä kiinnittää huomiota työohjetta tarkastellessa erityisesti seuraavantyyppisiin seikkoihin:

- hidas tasapainoreaktio - reagenssit voidaan usein lisätä samanaikaisesti - vai kiivas reaktio, jolloin toinen lähtöaineista lisätään erikseen tiputussuppiloa käyttäen. Millainen *lämmitys* (hidas reaktio) tai *jäähdytysysteemi* (kiivas reaktio) tällöin tarvitaan. Minkälainen *lämmityssysteemi* on *turvallinen*. Esim. eetteriä tislattaessa natriumin päältä ei missään tapauksessa saa käyttää vesihaudetta.
- tarvitaanko *sekoitusta* (magneettisekoitus, sähkömoottorisekoitus)
- keitetäänkö pystyjäähdyttäjän alla
- täytyykö *suojata kosteudelta* (CaCl_2 -putki, suojakaasu), onko hapesta haittaa (suojakaasu)
- syntyykö reaktiossa *myrkyllistä kaasua* (HCl , HBr , HCN) - vetokaapin luukku on syytä pitää visusti kiinni ja absorboida kaasut esim. veteen
- Miten estetään:
 - ylikuumenemistilan syntyminen (kiehumakivi tai muu sekoitus)
 - liuotinhöyryjen leviäminen (vetokaappi, jäähdyttäjä)
 - pommin syntyminen (laitteisto ei saa olla suljettu, varotoimenpiteet esim. peroksiedeja tislattaessa ja kromihappohapetuksissa)
 - Tarvitaanko erityisiä suojautumisvälineitä (kasvosuojain, pölysuojain, erityishansikkaat)

Synteesissä käsiteltävien aineiden - myös tuotteiden - ominaisuudet:

Selvitettävä mahdollisimman tarkasti:

- syttyvyys
- myrkyllisyys
- reaktiivisuus (yhteensopimattomat aineet!). Tärkeä ottaa huomioon myös lopussa astioita puhdistettaessa, varsinkin reaktiivisuus veden kanssa (Na, LiAlH₄, kons. H₂SO₄).
- haihtuvuus (kiehumispiste, sulamispiste, sublimoituvuus ja mahdollinen terminen labiilius)
- syövyttävyys
- fysiologiset ominaisuudet
- miten liikutat aineita turvallisesti laboratoriossa (esim. Bromi)

Suhtaudu kemikaaleihin suurella kunnioituksella - kaikki ovat potentiaalisia myrkkyjä. Älä haistele, älä missään nimessä maistele, käytä hansikkaita, suojaa silmäsi. Merkitse astioihin mitä ne sisältävät, siivoa välittömästi roiskeet, *ajattele aina työtovereitasi*. Kysy, jos vähänkin tunnet itsesi epävarmaksi.

SYNTEESIN TYÖVAIHEET

Reaktiovaiheen suoritusmenetelmistä:

Niin kuin edellä on usein todettu reaktiot voidaan jakaa karkeasti hitaisiin, lämmitystä vaativiin reaktioihin ja kiivaisiin (eksotermisiin) reaktioihin.

Hitaan reaktion suorituksesta:

Toisiinsa sekoittuvia lähtöaineita joudutaan usein keittämään pystyjäähdyttäjän alla reaktioon johtavien törmäysten energian kasvattamiseksi (*refluksoidaan*, kuten esimerkkitapauksessamme). Usein käytetään myös erillistä liuotinta. Yleensä liuoksen ollessa homogeeninen riittää ainoastaan normaali refluksointilaitteisto kiehumakivineen, epähomogeenista seosta (kaksi faasia joista toinen useimmiten kiinteä katalyytti) joudutaan sen sijaan usein sekoittamaan magneetti- tai sähkömoottorisekoituksella.

Kiivaan reaktion suorituksesta:

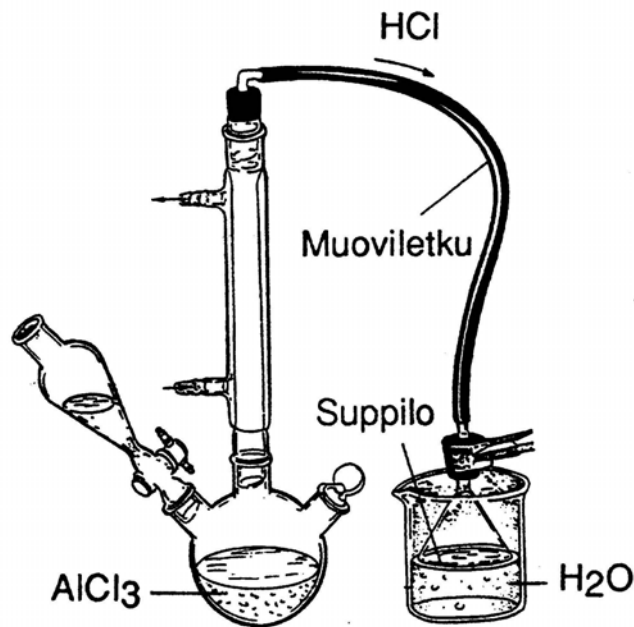
Eksotermisten reaktioiden tapauksessa on erityisesti huomioitava reaktion kontrolliin liittyvät tekijät. Kiiwas, lämpöä tuottava reaktio täytyy saada "starttaamaan" jo pienillä reagenssin lisäyksillä, muuten päädytään reaktion käynnistyessä hallitsemattomaan tilaan, jolloin reaktioseos syöksyy ulos astiasta jne. Useimmiten reaktioseoksen varovainen lämmittäminen kun toista reagenssia aletaan lisätä saa aikaan reaktion käyntiin lähtemisen. Reagenssin lisäysnopeus on tämän jälkeen säädettävä yleensä sellaiseksi, että vapautuva lämpö pitää yllä reaktiota. Käytännössä tämä tarkoittaa yleensä refluksointiolosuhdetta.

Myrkyllistä kaasua kehittävät reaktiot:

Varsin useissa synteeseissä kehitty myrkyllisiä kaasuja. Tällaisia reaktioita ovat esim.:

- aromaattisten yhdisteiden halogenointi ($\text{Br}_2 \rightarrow \text{HBr}, \text{HCl}$)
- reaktiot joissa reagenssina AlCl_3 :a (Friedel-Crafts)
- typpihappo- ja seleenidioksidihapetukset
- reaktiot joissa voi vapautua HCN :a

Tällöin käytetään esim. seuraaventyyppistä laitteistoa:



Tee työt aina vetokaapissa ja pidä vetokaapin luukku kiinni aina kun mahdollista.

Tarkasteltavassa *case*-synteesissämme suoritettava esteröinti on tasapainoreaktio. Edellisen nojalla reaktio suoritetaan siis refluksoimalla. Vetokaappiin kootaan seuraavantyyppinen laitteisto:



Kolviin mitataan lähtöaineet ohjeen ilmoittamalla tavalla ja sinne lisätään pari kiehumakiveä ylikuumenemistilan välttämiseksi refluksoinnissa. Kolvi lasketaan öljyhauteeseen ja aloitetaan lämmitys. Huomioi myös, että laitteisto on aina koottava siten, että lämmönlähde voidaan tarvittaessa kätevästi poistaa kolviin koskematta!



Refluksointilaitteiston lämpölähteenä käytetään öljyhaudetta (silikoniöljy), jonka lämpötilaa seurataan erillisellä mittarilla. Synteesissämme silikonihautteen lämpötila pidetään noin 100-120 °C, jolloin etanoli refluksoituu sopivalla vauhdilla.