

Praktikum organske kemije I i II

Sveučilište u Zagrebu ▪ Prirodoslovno-matematički fakultet ▪ Kemijski odsjek



Đani Škalamera

Nikola Cindro

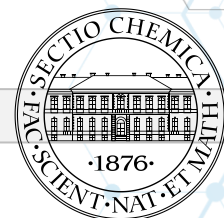
Ivana Biljan

Alma Ramić

Vesna Petrović Peroković

Željka Car

2021.



Praktikum organske kemije I i II

Nikola Cindro, Đani Škalamera, Ivana Biljan, Alma Ramić, Željka Car, Vesna Petrović Peroković

Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek, Zavod za organsku kemiju



Zagreb, 2021.

SADRŽAJ

1. Sigurnost i red u organskom laboratoriju	1
1.1. Opće napomene	1
1.2. Rad s kemikalijama	1
1.3. Naljepnice na bocama s kemikalijama	2
1.3.1. Piktogrami opasnosti	2
1.3.2. Opasnosti u laboratoriju	3
1.3.3. Staklo	4
1.3.4. Voda	5
1.3.5. Prva pomoć kod trovanja kemikalijama	5
1.3.6. Zbrinjavanje otpadnih kemikalija i posuđa	6
1.3.7. Požar	6
1.3.8. Rad u digestoru	7
1.3.9. Pranje suđa	8
2. Rad u organskom laboratoriju	9
2.1. Planiranje sinteze i pretraživanje literature	10
2.2. Provedba sinteze	10
2.2.1. Reakcijska skala i pravilan odabir veličine suđa	10
2.3. Vaganje krutina	12
2.4. Odmjeravanje tekućina	12
2.5. Načini miješanja reakcijske smjese	14
2.6. Grijanje reakcijske smjese	15
2.7. Hlađenje reakcijske smjese	19
2.8. Rad u inertnim uvjetima	20
2.9. Sušenje otapala	23
2.10. Rukovanje reagensima koji dolaze u bocama pod septumom	25
2.11. Dokapavanje	27
2.12. Praćenje napretka reakcije	28
3. Izolacija produkta	30
3.1. Uparavanje	30
3.2. Filtracija	32
3.3. Ekstrakcija	35
3.3.1. Ekstrakcija tekuće-tekuće	36
3.3.2. Kontinuirana ekstrakcija tekuće-tekuće	37
3.3.3. Kontinuirana ekstrakcija kruto-tekuće	39
3.3.4. Sušenje ekstrakta, fazni separatori	40
4. Pročišćavanje produkta	42
4.1. Prekristalizacija	42
4.2. Kromatografija	44
4.2.1. Teorijske osnove adsorpcijske kromatografije	44
4.2.2. Tankoslojna kromatografija (TLC)	45
4.2.3. Preparativna kromatografija – kromatografija na stupcu	48
4.3. Destilacija	52
4.3.1. Destilacija pri atmosferskom tlaku	52
4.3.2. Frakcijska destilacija	54
4.3.3. Destilacija pri sniženom tlaku	55
4.3.4. Destilacija vodenom parom	57

4.3.5. Azeotropna destilacija	59
4.4. Sublimacija.....	60
4.5. Izolacija spojeva iz prirodnog materijala	61
5. Potpuna karakterizacija organskog spoja	65
5.1. Analiza čistoće produkta	65
5.2. Određivanje temperature tališta	66
5.3. Optičko skretanje kiralnih tvari.....	68
5.3.1. Optičko skretanje kao mjerilo optičke čistoće kiralnih spojeva. Enantiomerni višak	70
6. Pisanje izvještaja.....	72
6.1. Izvještaji na praktikumu	72
6.2. Pisanje laboratorijskog dnevnika u organskoj sintezi.....	73
7. Spektroskopska identifikacija organskih spojeva.....	74
7.1. Infracrvena (IR) spektroskopija	75
7.2. Spektroskopija nuklearne magnetske rezonancije (NMR)	81
8. Propisi za vježbe iz praktikuma organske kemije 1	90
8.1. Sinteza cikloheksanola	91
8.2. Sinteza benzojeve kiseline	93
8.3. Cannizzarova reakcija	95
8.4. Sinteza metil-benzoata	96
8.5. Sinteza acetanilida.....	98
8.6. Sinteza <i>p</i> -nitroacetanilida.....	99
8.7. Odjeljivanje smjese organskih spojeva ekstrakcijom.....	101
8.8. Izolacija kafeina iz listića čaja	103
8.9. Izolacija eugenola iz klinčića	104
8.10. Sinteza 1,2:5,6-di- <i>O</i> -izopropiliden- α -D-glukofuranoze	105
8.11. Odjeljivanje smjese organskih spojeva kromatografijom na stupcu	107
9. Propisi za vježbe iz praktikuma organske kemije 2	109
9.1. Sinteza cikloheksena	110
9.2. Aldolna kondenzacija.....	112
9.3. Sinteza brombenzena	113
9.4. Sinteza trifenilmetanola.....	115
9.5. Sinteza 2-acetilcikloheksanona	117
9.6. Sinteza alil-fenil-etera	119
9.7. Izolacija piperina iz papra	121
9.8. Sinteza bi-1,1'-naftil-2,2'-diola (BINOL-a).....	122
9.9. Rezolucija smjese (\pm)-BINOL-a.....	124
Prilozi.....	126
Piktogrami i svojstva krutih tvari	126
Piktogrami i svojstva otapala	126
Karakteristične frekvencije vibracija funkcijskih skupina u IR spektrima	127
Karakteristične vrijednosti kemijskih pomaka ^1H NMR	128
Karakteristične vrijednosti kemijskih pomaka ^{13}C NMR	129
Spektri NMR	130

1. SIGURNOST I RED U ORGANSKOM LABORATORIJU

1.1. Opće napomene

Za uspješan rad u laboratoriju potrebno je pridržavati se pravila i smjernica koje omogućavaju izvođenje eksperimenata na siguran način i u sigurnom okruženju. Prije svake vježbe potrebno je proučiti propis i mjere opreza koje se trebaju poštovati. Ukoliko prije početka ili tijekom rada u laboratoriju postoji bilo kakva dvojba vezana uz izvođenje vježbe ili sigurnost tijekom rada, potrebno je konzultirati se s asistentom.

Pri ulasku u laboratorij obavezno je nositi **zaštitne naočale** i **zakopčanu zaštitnu kutu** (dugih rukava, dužine ispod kukova) te prema potrebi i **rukavice**. Osim toga valja se držati i sljedećih pravila rada u laboratoriju:

- Zabranjeno je jesti i piti.
- Strogo je zabranjeno pušenje.
- Odjeća i obuća treba biti primjerena laboratoriju (dugi rukavi, zatvorene cipele s ravnom/niskom petom).
- Osobe s dugom kosom trebaju je vezati.
- Radnu površinu i zajednički prostor u laboratoriju potrebno je držati čistim i urednim.
- Korištenje mobitela i sličnih uređaja u laboratoriju je zabranjeno.

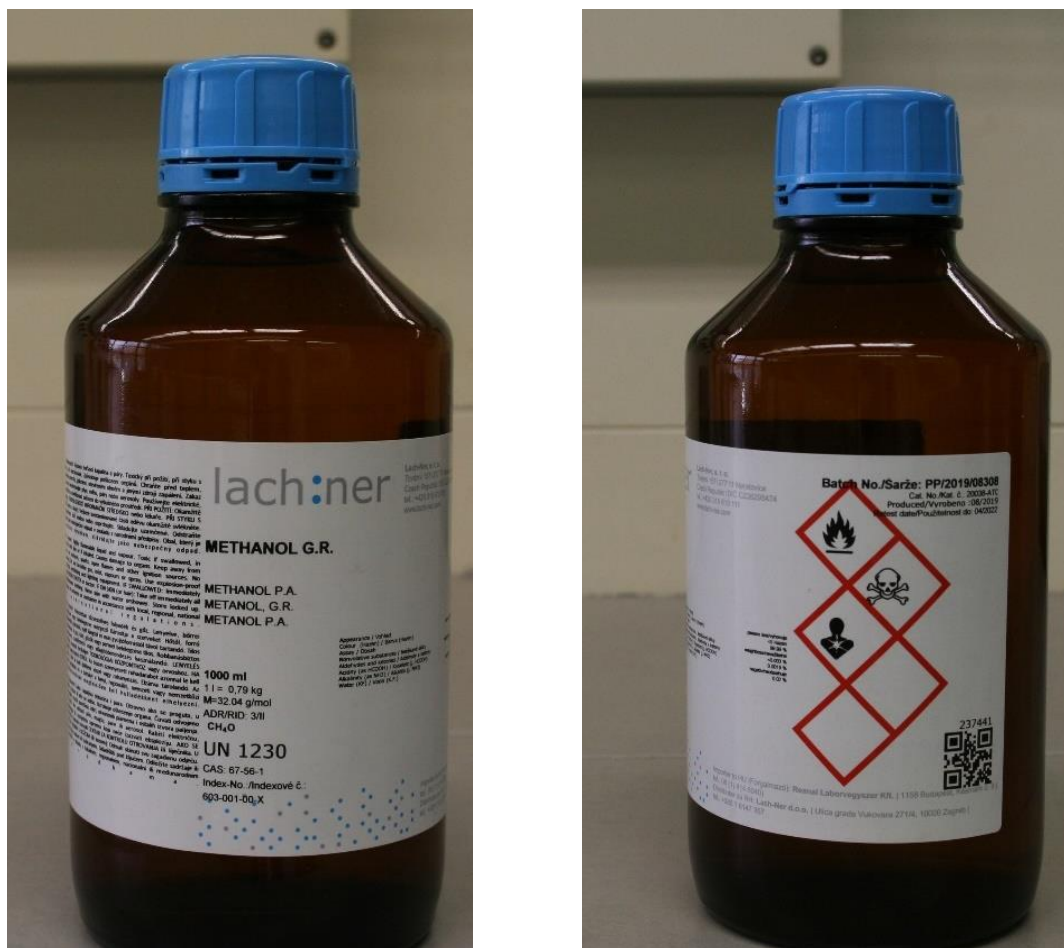
1.2. Rad s kemikalijama

U praktikumu organske kemije susrest ćete se s različitim kemikalijama. Radi vaše sigurnosti i sigurnosti ostalih potrebno je znati kako s njima rukovati na siguran način te kako ih neškodljivo zbrinuti. Prije svake sinteze potrebno je u dostupnoj literaturi proučiti specifična svojstva i opasnosti povezane s kemikalijom koju planirate koristiti.

- Prije otvaranja staklene ili plastične boce s reagensom provjerite naljepnicu na boci da bi bili sigurni da radite s potrebnim reagensom. Koristite odgovarajuću zaštitnu opremu (zaštitne naočale, rukavice) i odaberite odgovarajuće mjesto za rad (radni stol ili digestor).
- Tekući reagens iz boce nemojte uzimati na način da u bocu uronite kapalicu jer biste na taj način mogli onečistiti sadržaj boce. Umjesto toga, tekući reagens izlijte iz boce u pripremljenu čistu i suhu čašu ili epruvetu. Ovo ne vrijedi za reagense kojima treba rukovati pri inertnim uvjetima.
- Kruti reagensi uzimaju se iz boce čistom žlicom. Višak reagensa ne vraća se u bocu, nego zbrinjava na odgovarajući način.
- Boca s reagensom ostavlja se otvorena koliko je najkraće moguće.
- Nakon korištenja, bocu s reagensom treba zatvoriti.
- Veće boce s reagensima i otapalima pri premještanju držimo jednom rukom ispod čepa, dok drugom držimo dno boce.

1.3. Naljepnice na bocama s kemikalijama

Što sve sadrži naljepnica na boci s kemikalijom? 1. Naziv reagensa i opis, 2. Preporuke za rukovanje i skladištenje, 3. Podatke o čistoći i hidrataciji, 4. Masa reagensa u trenutku pakiranja, 5. Slikovna oznaka opasnosti (piktogram), 6. Kemijska formula, relativna molekulska masa (FW), čistoća (% i metoda kojom je određena), 7. Preporuka pružanja prve pomoći, 8. Bar kod, kodni broj reagensa.












Slika 1. Primjer pakiranja komercijalno dostupne kemikalije

1.3.1. Piktogrami opasnosti

Svaka kemikalija označena je piktogramom/piktogramima opasnosti, oznakama upozorenja i upotrebe (Slika 2.)

Slika 2 Piktogrami opasnosti

PIKTOGRAMI OPASNOSTI	
 GHS01	<ul style="list-style-type: none"> • eksplozivne kemikalije • samoreagirajuće kemikalije
 GHS06	<ul style="list-style-type: none"> • otrovno
 GHS02	<ul style="list-style-type: none"> • zapaljive kemikalije • piroforne kemikalije • samozagrijavajuće kemikalije • kemikalije koje u dodiru s vodom oslobađaju zapaljive plinove
 GHS07	<ul style="list-style-type: none"> • nadražujuće kemikalije
 GHS03	<ul style="list-style-type: none"> • oksidirajuće kemikalije
 GHS08	<ul style="list-style-type: none"> • preosjetljivost udisanjem • mutagenost • karcinogenost
 GHS04	<ul style="list-style-type: none"> • plinovi pod tlakom
 GHS09	<ul style="list-style-type: none"> • opasnost za vodeni okoliš
 GHS05	<ul style="list-style-type: none"> • nagrizajuće za metale • nagrizajuće za kožu

1.3.2. Opasnosti u laboratoriju

Priroda laboratorijskog rada je takva da uvijek postoji potencijalna mogućnost ozljeda. Da bi se ta mogućnost svela na minimum, svaki student dužan je radu pristupiti ozbiljno, pridržavajući se mjera opreza i zaštite. Pri prvom ulasku u prostor nekog laboratorija treba se upoznati s rasporedom izlaza u slučaju opasnosti (vrata, prozori), mjestom gdje se nalazi aparat za gašenje požara i načinom kako se on koristi te mjestom gdje se nalazi kutija prve pomoći. Osim toga valja upamtiti mjesta u laboratoriju gdje je moguće isprati lice i oči ukoliko dođe do prskanja kemikalije po tim dijelovima tijela.

Znakovi opasnosti i zabrane koji se mogu vidjeti u laboratorijima navedeni su u Slikama 3. i 4.

Slika 3. Znakovi opasnosti



Slika 4. Znakovi zabrane



1.3.3. Staklo

Za provođenje većine kemijskih reakcija i postupaka pročišćavanja koristi se stakleno laboratorijsko posuđe s kojim treba postupati pažljivo, pogotovo jer su određene izvedbe posuđa izrazito skupe (npr. Soxhletov ekstraktor). Staklenu aparaturu treba spojiti i pričvrstiti na način koji osigurava najveću stabilnost. Nužno je da se grijanje može lako i brzo prekinuti u bilo kojem trenutku (npr. podizanjem aparature iz uljne kupelji). Staklene dijelove aparature treba dobro učvrstiti za stalak pomoću klema, ali se kleme ne smiju prejako stegnuti oko staklenih dijelova jer može doći do pucanja stakla. Kod rada pri sniženom tlaku mora se obavezno provjeriti da suđe nije oštećeno. U slučaju da se suđe razbije, štetu treba prijaviti tehničkom osoblju, a razbijeno staklo pažljivo ukloniti i baciti u stakleni otpad.

Za većinu reakcija koristi se stakleno suđe s ubrušenim otvorima i nastavcima ili tzv. šlifano suđe. Stakleni šlifovi služe za spajanje pojedinih dijelova aparature te su kemijski i termički znatno otporniji od različitih gumenih alternativa poput probušenih gumenih čepova. Stakleni šlifovi imaju standardne veličine i prema tome ih razlikujemo. Kod sastavljanja aparature oni se mogu podmazati silikonskom masti ukoliko je potrebno dodatno zabrtviti aparaturu (npr. vakuum pipac), međutim ovaj postupak treba izbjegavati ukoliko je šlif u dodiru s otapalom jer će ga ono isprati i mast će onečistiti produkt. U kontaktu s lužinama, pogotovo kod zagrijavanja, ubrušeni dijelovi se mogu zapeći pa je u takvim slučajevima uputno koristiti teflonske manžete koje se umeću između dva šlifana dijela suđa koja se spajaju.

1.3.4. Voda

U slučaju prolijevanja vode (iz hladila, vodene kupelji) potrebno je odmah ukloniti i osušiti radni prostor pomoću pamučne krpe. Ukoliko je voda prolivena po nekom električnom uređaju isti je potrebno odmah isključiti iz struje. Gumena crijeva za ulaz vode u hladilo i izlaz vode trebaju biti odgovarajuće dužine i širine te ne smiju prelaziti preko grijaćih ili elektroničkih dijelova. Slavina kojom se regulira ulaz vode u hladilo nikad se ne otvara naglo jer postoji mogućnost izbijanja gumenih cijevi na spojevima. Neposredno prije napuštanja laboratorija potrebno je provjeriti jesu li sve slavine zatvorene.

1.3.5. Prva pomoć kod trovanja kemikalijama

Prije rada s opasnim kemikalijama potrebno je pogledati sigurnosno-tehnički list (STL) za tu kemikaliju kako bi se upoznali s mjerama prve pomoći kod različitih oblika kontakta s tom kemikalijom. Postupak pružanja prve pomoći razlikuje se od kemikalije do kemikalije, no neki su postupci univerzalni. Oni primarno uključuju sprječavanje doticaja s novom količinom opasne kemikalije (primjerice napustiti prostoriju ukoliko se radi o nekom plinu) i uklanjanje viška kemikalije s dijela tijela koji je s njom u kontaktu (primjerice ispirati kontaminirani dio kože vodom i sapunom ili nekim drugim pripravkom).

U nastavku su navedene uobičajene procedure pružanja prve pomoći pri dodiru s kiselinama i bazama te specifičnim kemikalijama koje ćete susresti pri radu u organskom laboratoriju.

Kiseline i baze nagrizzaju kožu i sluznicu, u dodiru s kožom stvaraju opekotine dok njihove pare nadražuju oči i dišne organe. Baze su nešto opasnije od kiselina u smislu da isprva ne uzrokuju peckanje, no kad ga osjetimo obično je prekasno te nastaju duboke i teško zacjeljive rane. Stoga je nakon kontakta s ovakvim reagensima nužno čim prije poduzeti odgovarajuće mjere.

U slučaju dodira manje količine kiseline ili baze s kožom potrebno je:

- ispirati (ozlijeđeno) mjesto s velikom količinom vode.
- neutralizirati:
 - opekotinu uzrokovanu kiselinom sa zasićenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata
 - opekotinu uzrokovanu bazom s 3 %-tnom otopinom borne kiseline ili 2 %-tnom otopinom octene kiseline.
- ponovno ispirati s većom količinom vode.
- namazati ozljeđu mašću za opekotine, pokriti sterilnom gazom i zavojem.

U slučaju gutanja kiseline ili baze treba napraviti sljedeće:

- ne smije se izazivati povraćanje
- kod gutanja kiselinom potrebno je popiti vode, a zatim razrijeđeno vapneno mlijeko

- kod gutanja baze potrebno je popiti vode, a zatim razrijeđenu otopinu octene kiseline ili soka od limuna.

U organskom laboratoriju koristi se puno organskih otapala. U slučaju gutanja organskog otapala potrebno je usnu šupljinu isprati s vodom, ali ne piti vodu.

U nastavku je opisano postupanja u slučaju trovanja fenolom u bromom, kemikalijama s kojim ćete koristiti kod pojedinih vježbi.

- Fenol je vrlo korozivni reagens. U dodiru s kožom uzrokuje diskoloraciju i brzo prodira kroz kožu uzrokujući kemijske opekline. Ako se dogodi kontakt fenola s kožom, potrebno je maknuti ostatke reagensa s kože (ne trljajući da se ne bi pospješila apsorpcija fenola) i isprati opečeno mjesto s velikom količinom vode kroz 15-ak minuta.
- Brom je otrovan i s njime se obavezno mora raditi u digestoru. Ukoliko brom kapne na kožu, na oštećeno mjesto treba se odmah staviti veća količina glicerola. Ukoliko dođe do udisanja para broma, olakšanje se postiže udisanjem alkoholnih para.

Ako je došlo do gutanja kiseline, baze ili organskog reagensa potrebno je pozvati hitnu pomoć! Ne izazivati povraćanje jer sadržaj može dospjeti u pluća ili se zapjeniti pa onemogućiti disanje! U slučaju dodira s očima potrebno je odmah isprati ih s većom količinom vode te pozvati hitnu liječničku pomoć.

1.3.6. Zbrinjavanje otpadnih kemikalija i posuda

- Otpadne tvari i tekućine ne bacaju se u komunalni otpad ili izljev, nego u za to predviđene spremnike. Ako niste sigurni, pitajte asistenta ili tehničko osoblje!
- Koncentrirane kiseline i baze potrebno je razrijediti prije bacanja u izljev uz veliku količinu vodovodne vode.
- Organska otapala odlažu se u za to predviđene označene boce.
- Razbijeno ili oštećeno staklo baca se u posebni spremnik ili u spremnik za kruti kontaminirani otpad ako sadrži ostatke neke kemikalije.

1.3.7. Požar

U organskom laboratoriju koriste se brojna organska otapala koja su potencijalno (vrlo) zapaljiva ili su njihove pare eksplozivne u smjesi sa zrakom. Pri radu s takvim kemikalijama (npr. dietil-eter) u blizini ne smije biti otvoreni izvor topline (npr. grijaća ploča ili plamenik). U slučaju manjeg požara ne smije se puhati u plamen, nego izvor požara treba prekriti npr. (mokrom) krpom da bi se spriječio dovod kisika. U slučaju većeg požara za gašenje treba upotrijebiti aparat za gašenje ili pijesak. U slučaju zapaljenja zaštitne kute, treba je odmah skinuti i po mogućnosti preklopiti da se vatra ugasi. Ako vatra zahvati osobu, ona nikako ne smije početi panično trčati jer će to razbuktati vatru. Valjanjem po podu ili omatanjem dekom može se efikasno i brzo ugaziti takav požar. Ukoliko požar ne možete kontrolirati napustite prostoriju i pokrenite postupak evakuacije uključivanjem protupožarnog alarma.

1.3.8. Rad u digestoru

U organskom laboratoriju najčešće radimo u digestoru. To je standardna oprema kemijskog laboratorija koja nalikuje na ostakljeni, zatvoreni i ventilirani ormar, s pomičnim prednjim ostakljenim vratima, u kojemu se provode kemijske reakcije i ostali postupci. Unutar digestora postoje slavine koje su označene različitim bojama i oznakama, a čiji se regulatori nalaze na prednjoj strani digestora (Slika 5.): dovod vode (zelena boja, WPC), komprimiranog zraka (tamnoplava boja, CA), dušika (zelena boja s plavim vanjskim prstenom, N₂), plina (žuta boja, G) i vakuum (siva boja, VF). Vrata digestora (prednja strana) za vrijeme rada moraju biti spuštena, a nikada se ne podižu više od označene visine! Staklo digestora moguće je pomaknuti u lijevo ili desno, što olakšava pristup aparaturi postavljenoj u digestoru (npr. prilikom dodavanja reagensa u tikvicu, uzimanja uzorka za analizu). Ispod digestora najčešće se nalazi ventilirana ladica za pohranu hlapljivih reagensa – otapala, koncentriranih kiselina ili baza. Baze i kiseline ne držimo u istoj ladici. Pravilnom upotrebom digestora štitite sebe i druge od izloženosti otrovnim ili neugodnim plinovima, parama i prašini.

Svi postupci u radu u laboratoriju (sinteza, ekstrakcija, filtriranje, ...) izvode se isključivo na radnoj površini ili neposredno iznad nje (radni stol, digestor), a nikako iznad poda („u zraku“).



Slika 5. Digestor sa spuštenim prednjim staklom (lijevo) i s maksimalno podignutim prednjim staklom (desno)

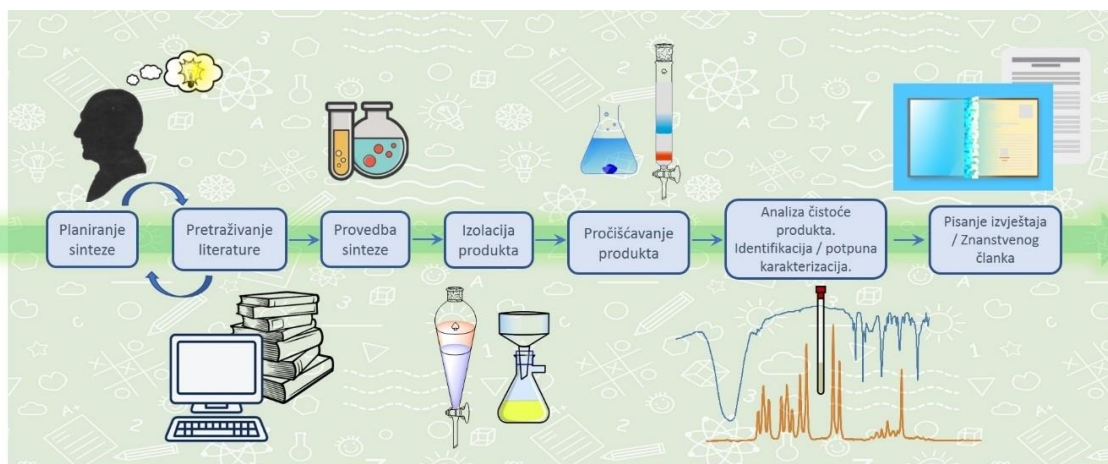
1.3.9. Pranje suđa

Suđe je najbolje prati neposredno nakon upotrebe prije nego se nečistoće osuše i zalijepe za staklo. Manje uprljani pribor pere se toplom vodom i deterdžentom pomoću spužvice ili odgovarajuće četke. Organske nečistoće mogu se ukloniti otapanjem u maloj količini organskog otapala, najčešće acetona ili drugog otapala koje otapa nečistoću. Otapalo se ne baca u izljev već u za to predviđeni spremnik! Ostatke anorganskih onečišćenja moguće je ukloniti s razrijeđenom klorovodičnom ili dušičnom kiselinom. U slučaju tvrdokornih nečistoća, stakleno suđe može se oprati s kromsumpornom kiselinom. To je gusta tekućina crvenosmeđe boje nastala otapanjem kalijevog bikromata [Cr(VI)] u koncentriranoj sumpornoj kiselini. Brzo i jako nagriza kožu. Može se koristiti više puta nakon čega poprimi zelenu boju [Cr(III)] i više nije pogodna za pranje jer izgubi oksidacijsku moć. Ovim sredstvom treba rukovati jednako kao s konc. H_2SO_4 – kiselina se dodaje u vodu, a ne obrnuto jer može doći do prskanja. Suđe se opere u vodovodnoj vodi, a potom ispere s destiliranom vodom i stavlja u sušionik na sušenje. Stakleno suđe koje sadrži plastične dijelove (primjerice lijevak za odijeljivanje s plastičnim pipcem) ne stavlja se na sušenje u sušionik već se suši na zraku, ili ukoliko je baš nužno da se osuši u sušioniku, u sušionik se stavljaju samo stakleni dijelovi. Stakleno suđe pažljivo se složi u sušionik i suši par sati na temperaturi od približno 110 °C. Prilikom vađenja suđa iz sušionika prvo se kratkim dodiranjem vanjskom stranom prsta treba uvjeriti da je staklo hladno. **Vruće staklo izgleda jednako kao i hladno!** Ukoliko je nužno vaditi još vruće suđe iz sušionika (primjerice dijelove aparature za rad u bezvodnim uvjetima), tada za uzimanje suđa treba koristiti pincetu i laboratorijska kliješta.

2. RAD U ORGANSKOM LABORATORIJU

Kao i kod drugih grana kemije, rad u organskom laboratoriju ima svoje specifičnosti, kako u samom načinu rada, tako i u korištenom priboru. Na Slici 6. prikazan je uobičajeni hodogram rada organskog kemičara. Navedeni koraci su ujedno i koncept ove skripte, odnosno njezine podjele po poglavljima. Bilo da organski kemičar želi pripremiti (sintetizirati) neki spoj u svrhu proučavanja njegove strukture, reaktivnosti, biološke aktivnosti, ... slijed postupaka na tom putu uvijek je više-manje isti. Polazišna točka obično je struktura spoja koji se želi pripremiti i njegova se sinteza pomno planira kako bi bila vremenski i financijski učinkovita. U tu svrhu najprije je potrebno pretražiti literaturu i pronaći je li isti ili sličan spoj već sintetiziran ili se radi o novome spoju. Nakon toga kreće provedba sinteze, koja se sastoji od kontroliranog miješanja reaktanata pri određenim uvjetima (grijanje, hlađenje, inertna atmosfera, ...) kroz određeno vrijeme pri čemu se nastanak produkta prati za to pogodnom i dostupnom metodom (TLC, GC, HPLC, ...). Po završetku reakcije reakcijska smjesa često sadrži veliki broj komponenti, te je prvi korak izolacija produkta. Nakon izolacije slijedi njegovo pročišćavanje, koje je najčešće najzahtjevniji dio cijelog ovog niza postupaka. Pročišćenom produktu potrebno je utvrditi je li zadovoljavajuće čistoće te potvrditi ili odrediti njegov identitet spektroskopskim metodama. U konačnici, pripremljeni spoj može se upotrijebiti za svrhu zbog koje je pripremljen (mjerenje reakcijske kinetike, biološke aktivnosti, ...), nakon čega slijedi pisanje i publikacija znanstvenog članka koji sadrži sve navedene rezultate. Saznanja koja se dobiju ispitivanjem određenih svojstava pripremljenog spoja u izravnoj su korelaciji s njegovom strukturom (engl. *structure-activity relationship*, SAR) te se koriste u dizajnu novog spoja ili serije spojeva. Tako se slijed prikazan Slikom 6. može zamisliti i kao kružni proces.

Tijekom rada u laboratoriju nužno je dobro voditi laboratorijski dnevnik. U njega ulaze sve pojedinosti provedenog eksperimenta. Postupak opisan u dnevniku treba biti potpun, jednoznačan i uz navedene sve bitne detalje, tako da ga može ponoviti druga osoba. Dnevnik također služi i kod pisanja postupka pripreme spoja u znanstvenoj publikaciji.



Slika 6. Uobičajeni koraci u radu organskog kemičara (također, temelj koncepta ove skripte)

2.1. Planiranje sinteze i pretraživanje literature

Planiranje sinteze ponekad je zahtjevnije od njezine provedbe. To je posao koji ne započinje u laboratoriju taj tren kad krećemo u sintezu, već puno ranije. Nakon što smo odabrali cilj naše sinteze (ciljna molekula) počinje pretraživanje literature o toj molekuli. Za ovaj korak najrelevantnije podatke dobivamo iz baze *SciFinder* u koju nacrtamo strukturnu formulu molekule ili unesemo točan naziv, identifikacijski broj (*CAS Number*) i sl. te provjerimo je li ona komercijalno dostupna, odnosno je li njezina sinteza već negdje opisana. Komercijalno dostupne kemikalije prihvatljive cijene obično kupujemo. One koje nisu komercijalno dostupne ili im je cijena previsoka, sintetiziramo na temelju literaturno opisanih postupaka. Dostupne postupke prije same sinteze treba dobro proučiti, usporediti njihovu učinkovitost u smislu iskorištenja, broja sintetskih koraka te uzeti u obzir i mogućnost provedbe s opremom koju imamo na raspolaganju. Svi ovi koraci bit će detaljno prezentirani u vježbi *Pretraživanje literature i planiranje sinteze*. Nakon odabira optimalnog postupka krećemo u odabir skale na kojoj ćemo sintezu provoditi. Naime, ukoliko je skala na kojoj se sinteza provodi drugačija od one koja je literaturno opisana, u pravilu moramo prilagoditi aparaturu, metodu pročišćavanja i sl. Primjerice, ako je u nekom radu opisana sinteza 100 mg nekog spoja, a mi želimo pripremiti 2 g, tada nećemo 20 puta ponavljati navedeni postupak, već ćemo povećati skalu primjerice pet puta (500 mg), a zatim i više ako se uvjerimo da iskorištenja ne opadaju i da se ne javlja neki nepredviđeni problem pri povećanju skale. Ako je sinteza opisana na skali od 50 g i koristi prekrystalizaciju kao postupak pročišćavanja produkta, a nama je potrebno 50 mg spoja, u tom slučaju primijenit ćemo kromatografiju ili neku drugu tehniku koja je primjerenija za pročišćavanje malih količina produkta. Ako molekula nije literaturno opisana, tada tražimo propise za sintezu slične molekule ili transformacije (npr. ciljna molekula je propilni derivat koji nije opisan, a postoji propis za etilni derivat). Ukoliko nije opisana sinteza slične molekule pristupamo procesu *retrosinteze*, s kojim ćete biti upoznati u sklopu drugih kolegija.

2.2. Provedba sinteze

2.2.1. Reakcijska skala i pravilan odabir veličine suđa

Nakon što smo odredili ciljnu molekulu i količinu koju želimo pripremiti, te imamo propis za njezinu sintezu, pristupamo odabiru odgovarajuće aparature. Ovdje treba imati na umu dvije stvari - prva je vrsta posuđa, a druga je veličina. Ukoliko je ukupni volumen reakcijske smjese primjerice 50 mL, za reakciju je potrebno uzeti tikvicu od 100 mL jer tikvica nikad ne smije biti napunjena više od pola svog volumena. Razlog tome je što ponekad može doći do neočekivanog vrenja, razvijanja plina, prebrzog miješanja i sl. što u slučaju da je tikvica vrhom puna dovodi do izlivanja reakcijske smjese. Također, za volumen od 50 mL nećemo uzeti niti tikvicu od 500 mL ili veću jer će uslijed miješanja većina sadržaja završiti na stjenkama

prevelike tikvice, što može utjecati na ishod reakcije. Kako bi se odabralo odgovarajuće posuđe za provedbu sinteze potrebno je proučiti reakcijske uvjete i korake u propisu. Grijanje uz refluks (refluksiranje) zahtijeva korištenje hladila, inertna atmosfera način za uvođenje inertnog plina, a za polako dokapavanje reaktanta bit će potreban lijevak za dokapavanje ili šprica spojena kroz septum. Istodobno refluksiranje i dokapavanje nužno znači i korištenje tikvice s dva grla, a ako je pritom potrebno mjeriti temperaturu unutar reakcijske smjese, tada nam treba trogrla tikvica jer će dodatno grlo biti potrebno za termometar...

Nakon što znamo što želimo napraviti, treba razmisliti i kako ćemo to napraviti, odnosno koje korake je potrebno poduzeti te prema tome isplanirati cijeli postupak rada. Potrebno je razmisliti i o sigurnosnim aspektima reakcije, primjerice hoće li se tijekom reakcije stvarati toksični plin ili je reakcija vrlo egzotermna. Nikad nije dobra ideja najprije izvagati sve reaktante ili odmjeriti otapalo, a tek onda postavljati potrebnu aparaturu. Stajanjem reagensa na zraku može doći do njihovog onečišćenja i raspada, a prilikom slaganja aparature može doći do nehotičnog prolijevanja ili prosipanja reagensa, što će uzeti dodatno vrijeme za temeljito čišćenje radnog prostora i ponovno vaganje reagensa. Suđe za reakciju odabiremo prema skali na kojoj ćemo izvoditi reakciju. Skalu možemo podijeliti:

- sinteza na mikro-skali (< 100 mg)
- miligramska skala (100 mg – 1 g)
- gramaska skala (1–10 g)
- multigramska skala (> 10 g).

Potrebno je voditi računa i o tome kako dodajemo reagense u reakcijsku tikvicu. Nikad nećemo npr. pomiješati prvo sve krute reagense ili dodati prvo sve tekuće reagense, jer miješanje čistih reagensa može uzrokovati nekontroliranu reakciju između njih, a time uzrokovati i nezgodu u radu. U reakcijsku tikvicu najprije se direktno izvaže/doda jedan reaktant/reagens, a zatim doda otapalo koje će se koristiti za reakciju. Nakon otapanja prvog reaktanta/reagensa ili nastanka njegove jednolične suspenzije, dodaje se drugi uz miješanje reakcijske smjese. Reagensi se ne dodaju u tikvicu koja se nalazi iznad zagrijane vodene ili uljne kupelji. Potrebno je obratiti pozornost da nema ostataka reagensa na šlifovima tikvice. U slučaju da ima, šlif se mora isprati s malom količinom otapala koje se koristi za reakciju.

2.3. Vaganje krutina

U organskom laboratoriju za vaganje krutina najčešće se koriste tehnička i analitička vaga (Slika 7.).

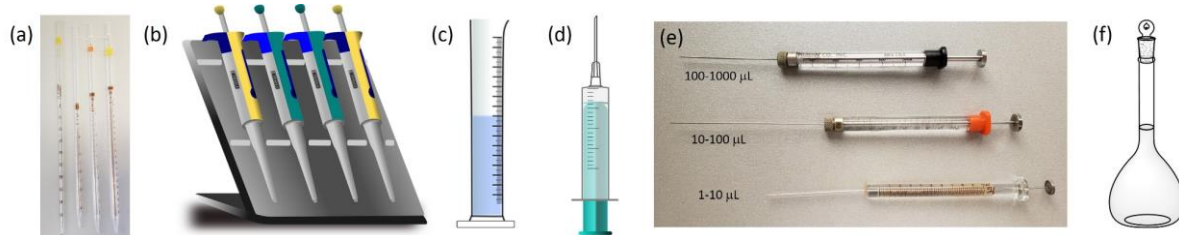


Slika 7. Tehnička (lijevo) i analitička vaga (desno)

Tehničke vage najčešće imaju maksimalni kapacitet vaganja od 100–300 g s točnošću od 0,1 ili 0,01 g. Analitičke vage vrlo su precizne vage s točnošću vaganja od 0,01 mg, ali imaju manju nosivost. Za većinu eksperimenata u organskom laboratoriju nije potrebna takva razina točnosti, osim u nekim reakcijama (primjerice reakcije na mikroskali). Krutine se mogu vagati izravno u tikvicu, na lađici napravljenoj od papira ili u epruveti. Postoje i posebne posudice za vaganje s kojih se kemikalija na jednostavan način može potpuno kvantitativno prenijeti u reakcijsku tikvicu ispiranjem s otapalom. Vaganje započinjemo stavljanjem odabrane posude za vaganje na sredinu vage (za vaganje okruglih tikvica koristi se gumeni prstenasti nosač) i pričekamo dok se masa ne ustabilji. Zatim tariramo vagu, odnosno postavimo vrijednost na nulu. Željeni reagens odvajamo iz boce s čistom i suhom žlicom/spatulom te u malim obrocima dodajemo u posudu za vaganje dok ne izvažemo željenu količinu. Bocu s reagensom zatvorimo odmah nakon korištenja, a vagu nakon upotrebe trebamo ostaviti čistom i urednom, kao i prostor oko nje.

2.4. Odmjeravanje tekućina

Odgovarajući pribor za točno odmjeravanje tekućine odabire se ovisno o volumenu koji je potreban, svojstvima tvari kojom rukujemo i namjeni odmjeravanja (Slika 8.). Ukoliko je tekućina gusto viskozno ulje, tada je puno lakše vagati željenu količinu, nego odmjeravati točan volumen tekućine.



Slika 8. Uobičajeni pribori za točno mjerenje volumena: (a) graduirana pipeta, (b) automatske pipete, (c) menzura, (d) injekcijska šprica, (e) precizne mikropipete (Hamilton), (f) odmjerna tikvica

a) Graduirana pipeta – Graduirane pipete imaju skalu razdijeljenu na jedinice i desetinke mililitra. Gornja cijev prijenosne pipete ima na sebi prstenastu oznaku koja označava njezin nazivni volumen. Oznaka temperature ima prefiks TD (*to deliver*) ili Ex (lat. *iz*) što znači da je pipeta baždarena na istjecanje ili izlivanje tekućine. Pomoću propipete povuče se tekućina malo iznad oznake pomoću ventila S. Ventilom E na propipeti tekućina se ispusti najprije do oznake. Oznaka mora biti tangenta na donji rub meniskusa tekućine (Slika 9.). Pipeta s odmjerenim sadržajem prenese se iznad tikvice u koju njezin sadržaj želimo ispustiti te se prazni pritiskom na ventil E. Sačekamo još par sekundi i na kraju lagano povučemo vrhom pipete po stijenci posude. Zabranjeno je ispuhivati pipetu!

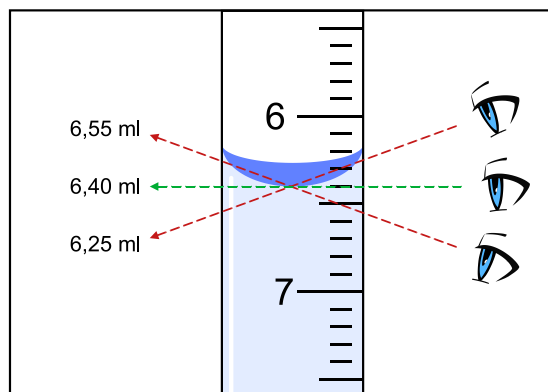
b) Automatska pipeta – koriste se za male volumene, najčešće od 1 do 1000 µL. Ovisno o volumenu pipete, koriste se plastični jednokratni nastavci kojima se uzima željeni volumen.

c) Menzura – Menzure su graduirani stakleni cilindri veličine od 2 mL pa do 2000 mL. Baždarene su na ulijevanje (In) ili izlivanje (Ex) najčešće pri temperaturi od 20 °C.

d) Injekcijske šprice (plastične) – sastoje se od graduirane cijevi s malim otvorom na jednom kraju na koji se može pričvrstiti metalna igla, a na drugom kraju je umetnut klip kojim se regulira uvlačenje i ispuštanje tekućine. Koriste se za odmjeravanje malih volumena tekućih reagensa ili za uzimanje uzorka iz zatvorenog sustava (1–20 mL). Dobre su za rukovanje većinom tekućih reagensa, ali nekad je potreban osobit oprez jer materijal od kojeg su napravljene nije potpuno inertan prema svim reagensima. Tako se primjerice plastična šprica otopi kad se u nju uzme otopina $\text{BH}_3 \times \text{Me}_2\text{S}$, nakon čega dolazi do požara jer je taj reagens piroforan. Ukoliko plastičnom špicom odmjeravamo neku tekućinu za koju nismo sigurni je li kompatibilna s materijalom šprice, najbolje je prvo napraviti test s vrlo malom količinom. Ovome se može doskočiti upotrebom staklenih šprica, ali kod njih se nerijetko javlja problem lošeg brtvljenja između klipa i tijela šprice pa ih većina kemičara izbjegava.

e) Mikrošprice Hamilton – staklene šprice s metalnim klipom koje koristimo za iznimno precizno odmjeravanje malih volumena tekućine (od 1 µL do 2 mL). Vrlo su skupe, ali ako se dobro čuvaju, mogu se koristiti godinama. Odmah nakon upotrebe potrebno ih je isprati odgovarajućim otapalom i potom posušiti. Nikad ih ne sušimo u sušioniku zbog različitog koeficijenta termičkog širenja stakla i metala, zbog čega tijekom grijanja puknu.

f) Odmjerna (volumetrijska) tikvica – Volumetrijske tikvice koriste se kada je potrebno pripremiti otopinu točno poznate koncentracije. Sastoji se od tikvice ravnog dna s tankim i dugačkim vratom koji na vrhu ima čep. Vrat na sebi ima ugraviranu crtu koja pokazuje točan volumen unijete tekućine, tada kada njen donji rub meniskusa leži na toj crti. Odmjerne tikvice su baždarene na uljev i označene s IN, te oznakom temperature pri kojoj je baždarenje izvršeno.

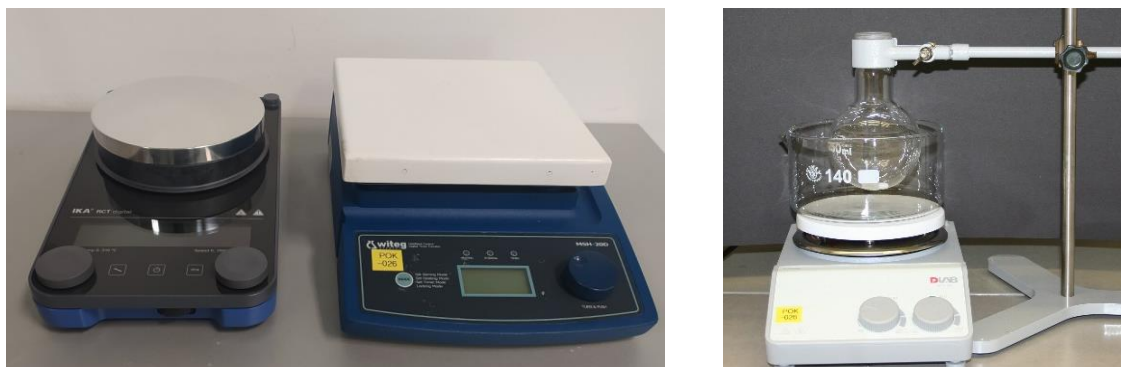


Slika 9. Pravilno očitavanje volumena tekućine u odmjernom posudu

2.5. Načini miješanja reakcijske smjese

Velika većina organskih reakcija zahtijeva miješanje reakcijske smjese. Najčešće se koriste magnetske i mehaničke miješalice.

Magnetske miješalice najčešće imaju i mogućnost zagrijavanja (Slika 10.). Pomoću dva gumba-regulatora zadaje se brzina miješanja i temperatura zagrijavanja. Magnetić se stavi u blago nagnutu reakcijsku tikvicu kako udarac magneta u dno tikvice ne bi uzrokovao (na)puknuće stakla. Brzina rotacije magnetića mora biti takva da se sadržaj reakcijske smjese dobro miješa, ali ne prska po stjenkama tikvice i da magnetić ne udara nekontrolirano po unutrašnjosti tikvice. Treba voditi računa o tome da se sonda za mjerenje temperature spojena s magnetskom miješalicom uroni u kupelj prije početka zagrijavanja, u suprotnom će doći do pregrijavanja jer će miješalica grijati kako bi postigla zadanu temperaturu, dok će sonda i dalje mjeriti sobnu temperaturu, zbog čega će se jačina grijanja stalno pojačavati.



Slika 10. Magnetske miješalice

Mehaničke miješalice koriste se prilikom korištenja velikih količina reaktanata ili viskoznih smjesa kod kojih je miješanje magnetskom miješalicom neučinkovito. Sastoje se od elektromotora na koji se spaja stakleni ili čelični štap presvučen teflonom, čiji se kraj s lopaticama pažljivo uroni u reakcijsku smjesu. Rotacijom štapa smjesa se miješa, a brzina rotacije može se regulirati.



Slika 11. Mehanička miješalica

2.6. Grijanje reakcijske smjese

Reakcijsku smjesu često je potrebno grijati da bi se reakcija uopće odvijala ili da bi njezina brzina bila zadovoljavajuća. Za svakih 10 °C povišenja temperature, brzina reakcije povećava se oko dva puta. Zagrijavanje reakcijske smjese znači da će se aparatura sastojati od tikvice čiji se sadržaj zagrijava i povratnog hladila koje se hladi vodom (Slika 12.). Na taj način onemogućuje se potpuno isparavanje otapala jer se pare otapala hlade u hladilu i vraćaju natrag u tikvicu. Takvo isparavanje otapala, kondenziranje i vraćanje u tikvicu naziva se **refluksom**. U slučaju da se reakcija provodi u suhim uvjetima na vrh hladila može se staviti klor-kalcijeva cjevčica (vidi § 2.8.).

S obzirom da su organski spojevi i otapala hlapljivi i zapaljivi, u organskom laboratoriju izbjegava se zagrijavanje otvorenim plamenom (primjerice Bunsenov plamenik). Umjesto njih

u upotrebi su grijaće ploče, kape, aluminijski blokovi te vodene, uljne i pješčane kupelji (Tablica 1.). Odabir načina zagrijavanja reakcijske smjese ovisit će o temperaturi koju je potrebno postići.

Tablica 1. Radna temperatura različitih kupelji

materijal	radna temperatura/°C
voda	30–70
mineralno ulje	30–90
silikonsko ulje	30–230
pijesak	30–500

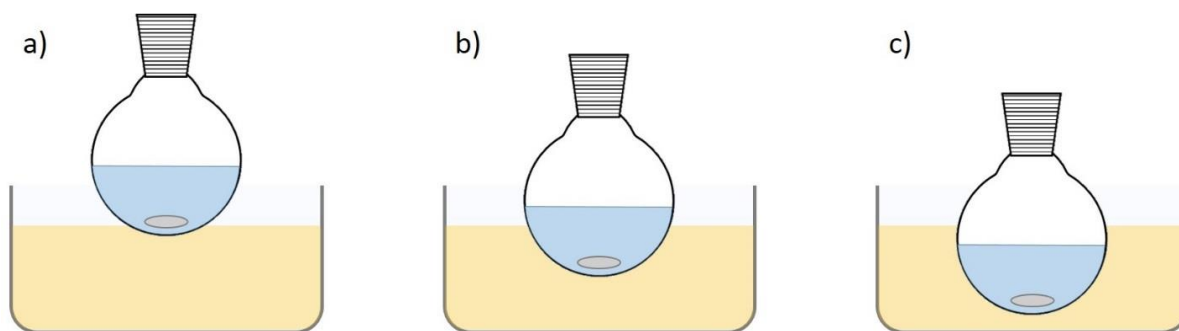
a) Grijaća ploča – Najčešće korištena za grijanje reakcijske smjese. Danas većina magnetskih miješalica može i grijati pa je grijaća ploča sastavni dio tih uređaja.

b) Vodena kupelj – Vodena kupelj jest kristalizirka napunjena vodom i koristi se kad je reakcijsku smjesu potrebno zagrijavati do 80 °C, a reakcijska smjesa nije osjetljiva na vlagu (Slika 12.). Kupelj se može prekriti aluminijskom folijom da se uspori isparavanje vode. Ove kupelji u praksi se ne koriste, jer voda brzo isparava te se reakcije ne mogu ostaviti nekontrolirane dulje vrijeme.



Slika 12. Zagrijavanje uz refluks i vodenu kupelj

c) Uljna kupelj – Uljna kupelj je kristalizirka napunjena mineralnim ili silikonskim uljem. Tikvica se uranja u uljnu kupelj do $\frac{3}{4}$ visine tekućine u tikvici (Slika 13.). Razina tekućine u tikvici nikad ne smije biti niža od razine ulja izvan nje, jer se u suprotnom staklo mjestimično pregrijava i na tim mjestima dolazi do zagaranja, tj. pirolize spojeva iz reakcijske smjese. Potrebna je pažnja da voda ne završi u uljnoj kupelji jer pri porastu temperature preko $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, voda počinje nekontrolirano prskati zajedno s vrelin uljem. Ovo je najčešći način zagrijavanja reakcijske smjese u sintetskim laboratorijima.



Slika 13. Uronjenost tikvice u kupelj: (a) premalo, (b) optimalno, (c) preuronjeno

d) Pješčana kupelj – Kao pješčana kupelj koristi se kristalizirka napunjena pijeskom umjesto tekućinom (Slika 14.). U pješčanu kupelj tikvica se uranja isto kao i u uljnu kupelj, maksimalno do $\frac{3}{4}$ visine tekućine u tikvici. Pješčanu kupelj koristimo za zagrijavanje na višim temperaturama.



Slika 14. Pješčana kupelj

e) Aluminijski blokovi – To su dodaci koji se stavljaju na grijaču ploču i imaju otvor/e koji odgovara/ju određenoj veličini tikvice/a (Slika 15.). Puno su praktičniji od uljne kupelji jer ne ostaje ulje na tikvici, niti ga treba mijenjati ili nadopunjavati.



Slika 15. Aluminijski blokovi

f) Grijaće kape – Grijaće kape imaju šupljinu u kojoj se nalazi gnijezdo od staklenih vlakana ili keramičkog materijala koje odgovara obliku tikvice (Slika 16.). Tikvica se u kapu postavlja tako da je u izravnom kontaktu s njom (ne iznad površine kape). Grijaću kapu koristimo najčešće kada je potreba viša temperatura ili kad provodimo destilaciju na većem volumenu pa nije praktično koristiti velike kristalizirke.



Slika 16. Grijaća kapa

2.7. Hlađenje reakcijske smjese

Ponekad je potrebno hladiti reakcijsku smjesu, ponajprije ako je reakcija egzotermna pa je želimo provesti kontrolirano, kako nagli skokovi u temperaturi ne bi rezultirali nastankom nusprodukata. Nerijetko se kontrolom temperature može postići određena selektivnost reakcije, što je posebno važno ako je moguć nastanak nekoliko produkata.

a) Ledena kupelj – Najjednostavnija opcija za hlađenje je uranjanje reakcijske tikvice u kristalizirku napunjenu smjesom smravljenog leda i vode. Ledu uvijek treba dodati vode, jer se tako postiže puno brže uspostavljanje temperaturne ravnoteže s reakcijskom smjesom.

b) Smjese za hlađenje – To su najčešće binarne smjese od kojih je najjednostavnija smjesa leda i kuhinjske soli s radnom temperaturom između -5 i -20 °C (ovisi o omjeru soli i leda). U Tablici 2. prikazane su različite smjese za hlađenje s pripadajućom radnom temperaturom.

Tablica 2. Radne temperature različitih smjesa za hlađenje

smjesa za hlađenje ^{a,b}	radna temperatura/°C
NaCl/H ₂ O	-5 do -20
<i>o</i> -ksilen/CO ₂ (s)	-29
acetonitril/CO ₂ (s)	-41
kloroform/CO ₂ (s)	-61
aceton/CO ₂ (s)	-78
etil-acetat/N ₂ (l)	-83
aceton/N ₂ (l)	-94
dietil-eter/CO ₂ (s)	-100
dietil-eter/N ₂ (l)	-116
N ₂ (l)	-196

^a CO₂ (s) = suhi led; ^b N₂ (l) = tekući dušik

Zbog opasnosti od ozeblina potreban je oprez pri rukovanju suhim ledom, tekućim dušikom i općenito svime što ima temperaturu nižu od -20 °C.

c) Elektronički kontrolirani sustavi za ledene kupelji – imerzijski kriostat – Osim upotrebom ledene kupelji ili smjesa za hlađenje, reakcijsku smjesu moguće je hladiti i pomoću elektronički kontroliranih uređaja, pomoću kojih se temperatura kupelji može vrlo precizno regulirati na bilo koju vrijednost do -100 °C. Velika prednost ovakvog uređaja nad smjesama za hlađenje je što za održavanje temperature ne zahtijeva naknadne dodatke suhog leda ili tekućeg dušika, već temperaturu održava isključivo kroz rad kompresora priključenog na električnu mrežu. Zbog toga je moguće neprekinuto održavati vrlo niske temperature reakcijske smjese kroz dulji vremenski period, npr. preko noći ili čak i po nekoliko dana.

2.8. Rad u inertnim uvjetima

Velik broj reakcija u organskoj kemiji osjetljiv je na vlagu, a neke reakcije i na kisik. Primjeri takvih reakcija su Grignardova reakcija, reakcije koje uključuju organolitijeve reagense i općenito reakcije u kojima se koriste organometalni reagensi, redukcije s boranom (npr. $\text{BH}_3 \times \text{Me}_2\text{S}$) i mnoge druge. U takvim reakcijama nastaju međuprodukti ili se koriste reagensi koji se uslijed reakcije s vlagom ili kisikom iz zraka raspadaju, čime se smanjuje količina reaktanta raspoloživa za ciljnu reakciju. Nerijetko tim raspadom nastaju i nusprodukti koji će kasnije otežati pročišćavanje željenog produkta. Ovdje ćemo staviti fokus na reakcije osjetljive na vlagu, jer su daleko češće od onih osjetljivih na kisik. Primjera radi, ukoliko u Grignardovoj reakciji imamo tragove vode, ukupno samo 10 μL vode (0,56 mmol), već u startu ćemo izgubiti 0,56 mmol Grignardovog reagensa koji će izreagirati s vodom umjesto s drugim reaktantom kojeg smo dodali u reakcijsku smjesu. Takva količina vlage ne predstavlja problem ako se reakcija izvodi na većoj, gramskoj skali, no ukoliko se izvodi na maloj, miligramskoj skali, to će značajno smanjiti iskorištenje. Iz tog razloga ovakve se reakcije provode u aparaturi koja je zatvoreni sustav, tj. svi otvori aparature zatvoreni su klor-kalcijevim cjevčicama (Slika 17.) ili izvorima inertnog plina (Slika 18.).

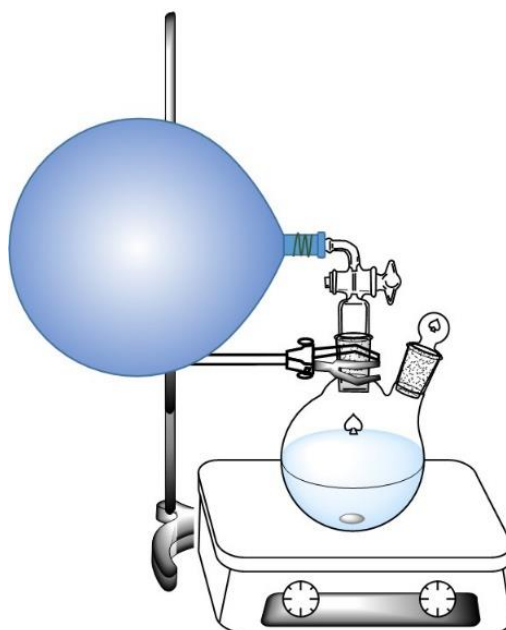
Kako bismo maksimalno uklonili vlagu iz reakcijske smjese, moramo biti svjesni svih njezinih mogućih izvora, a to mogu biti: zrak (atmosfera), laboratorijsko staklo, reagensi i otapala koje dodajemo u reakcijsku smjesu (§3.2.). Zrak koji nas okružuje sadrži 21 % kisika i ponešto vlage, ovisno o temperaturi i vremenskim prilikama. Primjerice, zrak zasićen vlagom pri 25 °C sadrži 22 mg/L vode. Laboratorijsko staklo redovito sadrži tanki film vlage adsorbirane na površini stakla, koja se može lako ukloniti sušenjem suđa u sušioniku (125 °C preko noći ili 140 °C kroz 4 h). Naravno, takvo suđe potrebno je ohladiti u suhoj atmosferi (eksikator) ili vruće sastaviti i odmah staviti pod inertni plin kako se vlaga iz zraka ne bi readsorbirala na staklo. Zbog toga je sušenje već sastavljene, zatvorene i vakuumirane aparature plamenom (*flame dried glassware apparatus*) najbolje rješenje i smatra se zlatnim standardom za rad u suhim uvjetima. Zatvaranje svih otvora aparature čepovima tijekom trajanja reakcije nije poželjno jer može biti opasno. Ukoliko se uslijed reakcije povisi tlak u aparaturi doći će do izbijanja čepova, a potencijalno može doći i do eksplozije. U nastavku je dan pregled metoda kojima onemogućujemo ulazak vlage u reakciju.

Klor-kalcijeve cjevčice. Zatvaranje aparature klor-kalcijevim cjevčicama najjednostavniji je način kojim možemo spriječiti ulazak vlage u aparaturu, ali time očigledno nećemo spriječiti ulazak kisika. Ovdje moramo biti svjesni da aparatura zatvorena klor-kalcijevom cjevčicom sadrži određen volumen zraka u kojem je sadržana i određena količina vlage, što može smetati ako se reakcija izvodi na vrlo maloj skali, ali inače ne predstavlja problem. U cijev se prvo doda mali komad vate, zatim granule kalcijeva klorida i na kraju opet komad vate. Umjesto kalcijevog klorida mogu se puniti silikagelom s Co^{2+} -indikatorom.



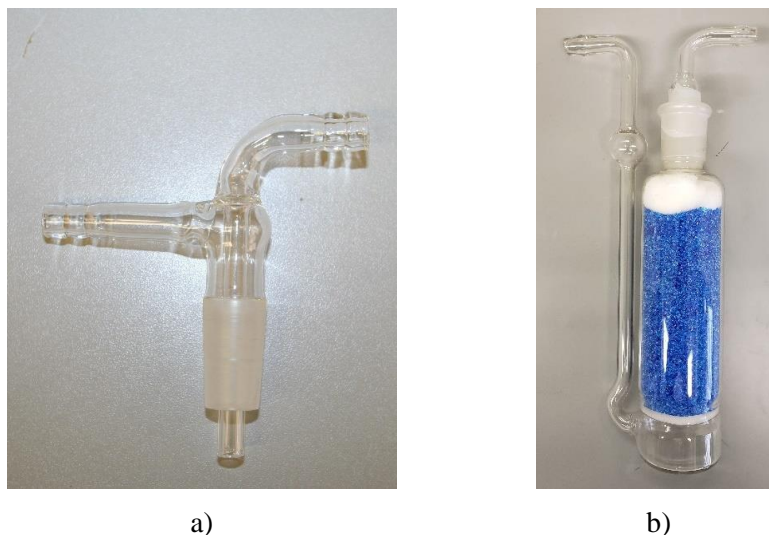
Slika 17. Klor-kalcijeva cijev spojena na hladilo

Inertni plin. Kad govorimo o inertnoj atmosferi u organskim reakcijama, obično mislimo na reakcije pod dušikom ili argonom. Argon je višestruko skuplji od dušika, ali ima i niz prednosti. Glavna prednost mu je što je, za razliku od dušika, veće gustoće od zraka pa otvaranjem tikvice on i dalje nadslojava reakcijsku smjesu i čuva je od vlage. Argon je plemeniti plin koji je nereaktivan, dok je dušik poprilično nereaktivan, no ipak reagira s određenim tvarima. Poznato je da dušik reagira s magnezijem i litijem, dajući nitride pa ga je u slučajevima gdje se koriste ovi metali (npr. Wurtzova reakcija, Birchova redukcija, ...) potrebno zamijeniti argonom.



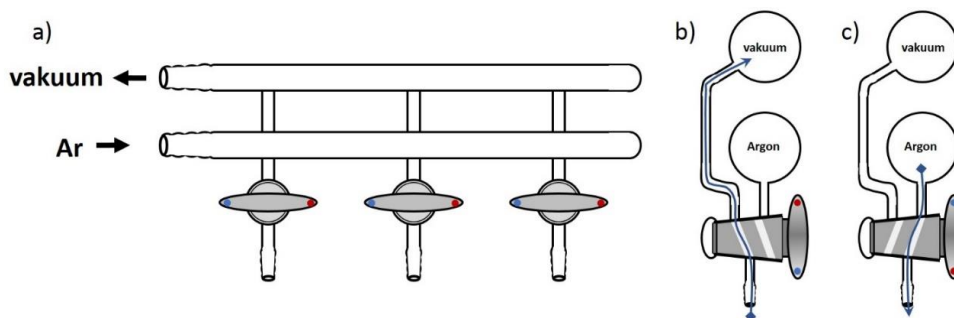
Slika 18. Uobičajeni način provedbe reakcije u inertnim uvjetima upotrebom balona punjenog inertnim plinom

Najjednostavniji način uspostave inertne atmosfere unutar aparature je postavljanje **protočnog nastavka** na gornji šlif hladila i propuštanje slabe struje inertnog plina tijekom cijelog vremena trajanja reakcije (Slika 19.a). Nedostatak ove metode je „otpuhivanje“ otapala, pa reakcijska smjesa presuši ukoliko je vrijeme reakcije dugo (npr. preko noći). To je moguće spriječiti upotrebom **balona punjenih inertnim plinom** jer je tako sustav potpuno zatvoren. Dodatno, nije potreban stalni protok inertnog plina, pa tako štedimo na njemu. Pri postavljanju balona na aparaturu, potrebno je propuhati aparaturu plinom iz balona, kako bi se istisnuo sav zrak.



Slika 19. a) Protočni nastavak za uspostavljanje inertne atmosfere u reakcijskoj aparaturi, b) tornjić za sušenje plinova punjen silikagelom s indikatorom (Co^{2+}). Kad se zasiti vlagom, promijenit će boju u ružičastu

U dosad navedenim tehnikama možemo aproksimirati da imamo suhe uvjete za provođenje reakcije, koji su zadovoljavajući za provođenje velike većine organskih reakcija osjetljivih na vlagu. Daleko najsuperiorniji način uspostave inertne atmosfere u aparaturi su tzv. **Schlenkove tehnike**. Osnovni preduvjet za upotrebu ovih tehnika je instalirana Schlenkova linija spojena na vakuum-pumpu koja može postići vakuum od barem 1×10^{-1} mbar (mehanička uljna pumpa). Schlenkova linija i pumpa prilično su skupa oprema pa nisu česti u laboratorijima. Schlenkova linija sastoji se od dvije paralelne cijevi koje se spajaju u isti pipac (Slika 20.)



Slika 20. Schlenkova linija: a) pogled s prednje strane, b) pipac u položaju kad se reakcijska aparatura vakuumira, c) pipac u položaju kad se u reakcijsku aparaturu pušta argon

Jedna cijev je spojena na pumpu (vakuum), a druga je spojena na bocu inertnog plina preko regulatora tlaka. Treba jako voditi računa o tome da kemikalije ne dospiju u vakuum-pumpu, jer joj to značajno smanjuje efikasnost i vrijeme života. Zbog toga se između pumpe i linije postavlja trap hlađen suhim ledom ili tekućim zrakom, kako bi se u njemu kondenzirale i zadržale sve kemikalije koje iz aparature dospiju u vakuum. Komprimirani plinovi u bocama nisu potpuno bezvodni, pa se prije uvođenja u liniju moraju osušiti prolaskom kroz sredstvo za sušenje, npr. kroz tornjić za sušenje plinova napunjen *drieritom* ili nekim drugim sredstvom za

sušenje (Slika 19.b). Tlak plina treba biti reguliran na 1–4 Psi (0,07–0,3 bar), što predstavlja sigurnu granicu za rad, jer neće dovesti do pucanja stakla aparature uslijed unutarnjeg pritiska. Schlenkova linija ima nekoliko pipaca, obično 3–6, kako bi se paralelno moglo provoditi nekoliko reakcija. Postupak je sljedeći: prazna aparatura je preko kvalitetne vakuum cijevi spojena na pipac Schlenkove linije koji je okrenut tako da se u aparaturi postigne vakuum. U tom trenutku pogodno je provesti sušenje aparature plamenom. Naizgled suha aparatura otpustiti će dovoljno vlage da to bude uočljivo kao maglica na hladnim dijelovima linije, a staklo aparature postati će sjajnije kad se vlaga ukloni. Dok je aparatura još vruća, pipac se okreće u suprotan položaj čime se u vakuumiranu aparaturu pušta inertni plin pod malo povišenim tlakom. Postupak se može i ponoviti ukoliko se želimo riješiti i najmanjih tragova kisika. Na taj način postižemo da je aparatura zaista u potpunosti ispunjena inertnim plinom. Dodatno, u aparaturi vlada mali nadtlak u odnosu na atmosferski tlak, pa je ulazak zraka potpuno onemogućen. Kod ovako sastavljenih aparatura upotreba septuma za dodavanje reagensa nije potrebna, jer uklanjanjem čepa s reakcijske tikvice (ili Schlenkove tikvice) dolazi do uspostave protoka argona kroz taj otvor, čime je ulazak zraka onemogućen, a omogućen je dodatak reagensa u protustruji argona. Ukoliko je reagens praškast, protustruja može biti problem, pa se protok privremeno može smanjiti regulacijom pomoću pipca.

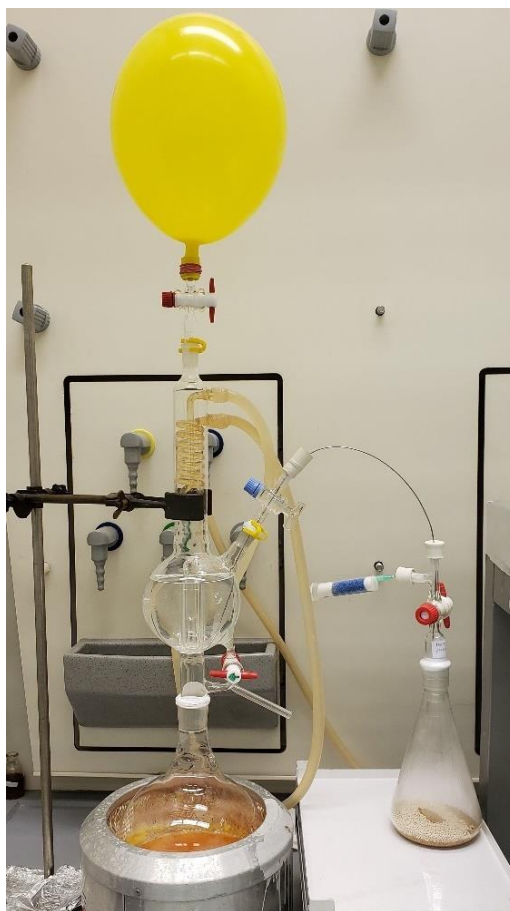
Ponekad reaktanti koje koristimo u reakciji sadrže male količine vlage, pogotovo ukoliko spojevi imaju puno polarnih skupina s kojima voda ostvaruje dobre interakcije putem vodikovih veza. Tako vezanu vodu prilično je teško ukloniti. Grijanje može dovesti do raspada spoja pa ono nije metoda od izbora za sušenje. Vrlo efikasna metoda sušenja jest uklanjanje vode kao azeotropa s nekim pogodnim otapalom (vidi §4.3.5.). U suhu aparaturu stavi se reaktant (ili reaktanti), doda otapalo (toluen, benzen, piridin, metil-acetat, acetonitril ili neko drugo aprotično otapalo koje radi azeotropnu smjesu s vodom, a ne reagira s tvari koju sušimo). Vrlo je važno da se spoj koji sušimo u potpunosti otopi u korištenom otapalu. Otapalo se tada pažljivo upari pomoću vakuuma Schlenkove linije. Pri tome ispareno otapalo završi u trapu postavljenom prije pumpe. Ovom metodom moguće je ukloniti i najmanje tragove vlage te je metoda vrlo pogodna kod provođenja reakcija iznimno osjetljivih na vlagu, kao što su sinteze oligosaharida na maloj skali.

2.9. Sušenje otapala

Kad su u pitanju reakcije osjetljive na vlagu, čak i samo 0,5 % ili manje vlage u otapalu smatramo znatnom količinom – preračunato na koncentraciju, to iznosi čak $0,28 \text{ mol dm}^{-3}$ vode! Uobičajena otapala p.a. čistoće potrebno je prije takvih reakcija sušiti. Metode sušenja otapala dobro su poznate i mogu se pronaći u literaturi. Pouzdan izvor metoda sušenja otapala je Vogelov priručnik *Textbook of Practical Organic Chemistry* (5. izdanje, Longman Scientific & Technical, London). Postoje i uređaji za pročišćavanje otapala (*solvent purification system*)

koji automatiziranim procesom suše i deoksigeniraju otapala. Kupnja i održavanje takvih uređaja predstavlja znatan financijski izdatak pa nisu česti u laboratorijima. Osim postupka sušenja otapala, ništa manje nije važno ni kako ih nakon toga čuvamo. Uvijek je bolje ukoliko možemo provesti sušenje otapala neposredno prije provođenja reakcije, ali često to nije moguće jer je vremenski zahtjevno. Zbog toga suha otapala čuvamo u bocama, tikvicama ili drugim odgovarajućim spremnicima. Bitno je voditi računa o tome da su spremnici dobro osušeni prije punjenja suhim otapalom. U boce se zajedno s otapalom obično dodaju aktivirana molekulska sita koja vežu vlagu dospjelu u bocu tijekom otvaranja. Sita dolaze u obliku kuglica, a po sastavu su zeoliti koji u strukturi imaju šupljine dovoljno male (najčešće 3 ili 4 Å) da u njih može ući voda, ali ne i molekule organskog otapala. Dietil-eter i THF pogodno je čuvati na nekoliko tanko narezanih listića natrija.

Vidjeli smo kroz ovih nekoliko odlomaka da sušenje otapala i postizanje inertne atmosfere za provođenje reakcije zahtijeva odvajanje znatne količine vremena, kao i odgovarajuću opremu, koja je nerijetko skupa. No, svakako treba napomenuti da trošak neuspjelih reakcija zbog neodgovarajućih uvjeta može kroz dulji vremenski period predstavljati znatno veći trošak pa se ulaganje u skupu opremu gotovo uvijek isplati.



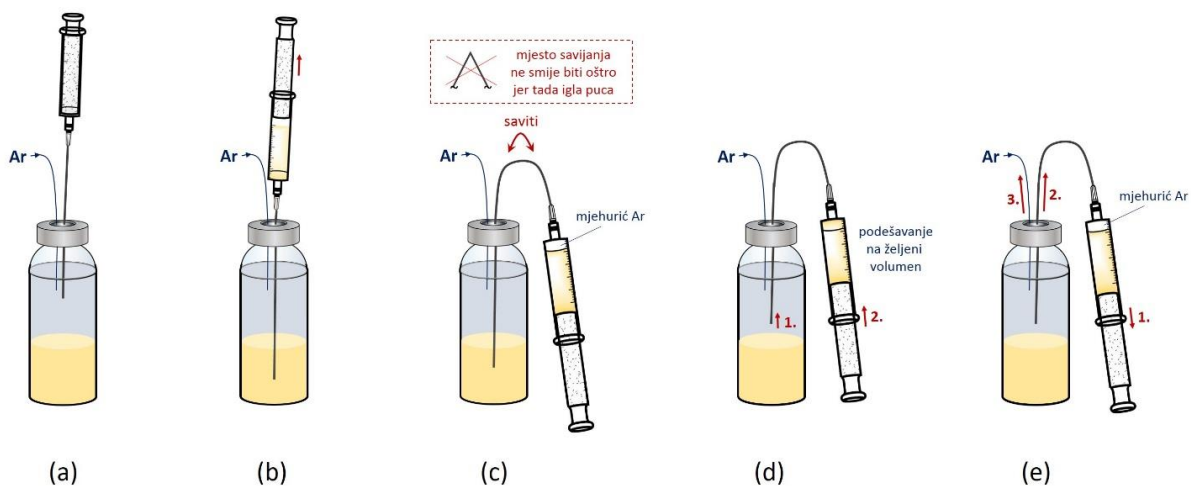
Slika 21. Aparatura za pripravu suhog otapala. Otapalo se pomoću kanule prebacuje u konačni spremnik, sve pod inertnom atmosferom (Ar). Erlenmeyerova tikvica za čuvanje suhog otapala ima čep s pipcem koji omogućuje uzimanje otapala pod inertnom atmosferom bez otvaranja tikvice

Suha otapala su i komercijalno dostupna, dolaze u bocama pod septumom. Međutim, u praksi se pokazalo da njihova kvaliteta (izražena količinom preostale vlage) može varirati od šarže do šarže.¹ Iz tog razloga je pri otvaranju nove boce takvog otapala uputno provesti pokusnu reakciju upotrebom jeftinih i dostupnih reagensa. Kad utvrdimo da je otapalo kvalitetno osušeno, možemo imati povjerenja koristiti ga u reakcijama u kojima želimo dobiti spoj od interesa.

2.10. Rukovanje reagensima koji dolaze u bocama pod septumom

Znatan broj reagensa koji se koriste u organskoj kemiji dolazi u bocama pod septumom (Slika 22.a), kako bi bili maksimalno zaštićeni od vlage i/ili kisika iz zraka. Primjeri takvih reagensa su butil-litij, $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$, $\text{BH}_3 \times \text{Me}_2\text{S}$. Takve reagense možemo podijeliti u dvije skupine: a) oni koji reagiraju s kisikom/vlagom iz zraka stehiometrijski i b) oni koji reagiraju katalitički. Prvi uključuju veliku većinu reagensa koji se koriste u organskoj kemiji. Njima uobičajeno rukujemo upotrebom šprica (sirinča) i kanula (duga igla). Reagensi čiji je raspad kataliziran kisikom ili vlagom puno su zahtjevniji za rukovanje i zahtijevaju rad u *glove boxu*.

Reagensi osjetljivi na vlagu i kisik pakirani su u posebnim bocama. Uklanjanjem plastičnog čepa s boce, sadržaj i dalje ostaje izoliran od zraka jer je boca zatvorena septumom. Septum je izrađen od inertnog polimernog materijala (teflon/elastomer) i nipošto se ne uklanja s boce. Iz boce se reagens uzima kroz septum pomoću igle ili kanule (Slika 19.b). Ukoliko špricom izvučemo određenu količinu reagensa, u boci će se stvoriti podtlak i to će imati za posljedicu da će u nju ući zrak. Stoga je nužno izvučeni volumen tekućine nadomjestiti odgovarajućim volumenom inertnog plina (dušik ili argon).



Slika 22. Uzimanje reagensa iz boce pod septumom

¹ šarža – proizvod jednog ciklusa miješanja; punjenje. Na ovom mjestu se podrazumijeva da se radi o različitim bocama istog otapala, istog proizvođača, proizvedenih u različitim serijama proizvodnje.

Postupak rukovanja takvim reagensom je sljedeći:

1. Boca s reagensom učvrsti se uz podlogu pomoću stalka i kleme (ili metalnog prstena).
2. Odmah po uklanjanju plastičnog čepa kroz septum se uvede igla spojena na izvor inertnog plina (linija ili balon).
3. Uzme se šprica odgovarajućeg volumena i njezina igla provede kroz septum do tekućine u boci (Slika 22.a)
4. U špricu se polako uvuče reagens, i to nešto malo veća količina nego je potrebno (Slika 22.b). Igla se još ne izvlači iz septuma. Kako bi se točno odmjerio potreban volumen, treba istisnuti mjehurić plina iz šprice. Na oko 1,5 cm od šprice igla se savije i šprica okrene u suprotan položaj (Slika 22.c). Sada je moguće vrlo lako izbaciti mjehurić plina i podesiti volumen reagensa na onaj koji je potreban u reakciji (Slika 22.d).
5. Sada se vrh igle podigne iznad razine tekućine, ali mora ostati unutar boce. Uvuče se mala količina inertnog plina u špricu (Slika 22.e). Svrha ovoga je dvojaka. Prvo, boca je zbog priključenog izvora inertnog plina (linija ili balon) pod nadtlakom u odnosu na atmosferski tlak. Ako bismo izvukli iglu iz septuma sa špricom okrenutom prema dolje, reagens bi krenuo izlaziti dok se ne bi izjednačio tlak u šprici s atmosferskim. Ovo može biti osobito opasno kod pirofornih reagensa, kao što je *t*-BuLi. Druga svrha je što želimo da reagens ne dođe u doticaj sa zrakom na putu od boce do reakcijske tikvice. Inertni plin koji se u šprici nalazi iznad reagensa štiti ga od zraka.
6. Šprica s reagensom izvuče se iz boce i što je brže moguće prenese do reakcijske tikvice. Treba voditi računa o tome dodaje li se reagens odjednom ili ga je potrebno dokapati.
7. Iz boce se izvuče igla s inertnim plinom, septum prebriše ubrusom, prekrije komadićem dvostruko presavijene teflonske trake i preko nje postavi komadić parafilma. Nakon toga boca se začepi plastičnim čepom, oko čijeg ruba se omota parafilm, te se reagens spremi.

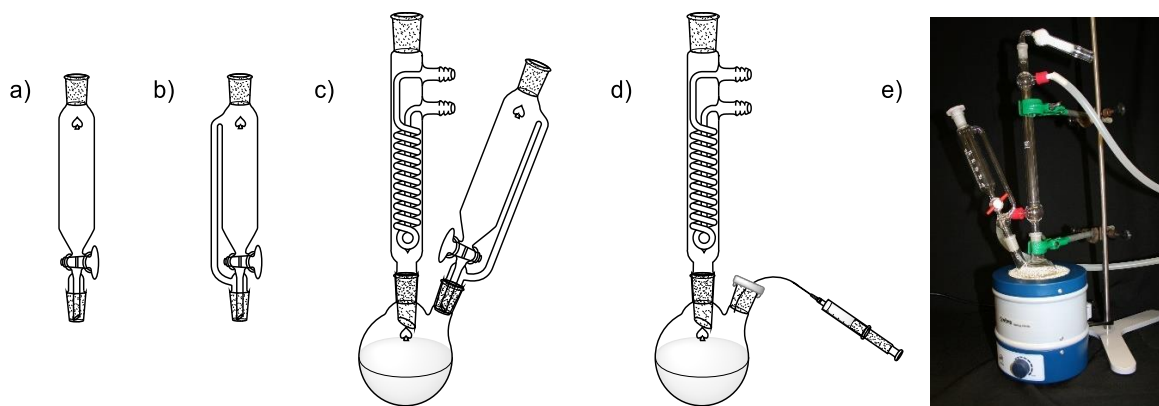
Opisana metoda dobra je za uzimanje malih volumena tekućine kroz septum. Ukoliko nam je za reakciju potreban veći volumen (>50 mL), reagens ćemo do reakcijske tikvice prenijeti pomoću kanule.² U prvom koraku se pomoću tlaka inertnog plina reagens prenosi iz boce u odmjerni cilindar (suho!) kako bi se odmjerila količina potrebna za reakciju. U drugom se koraku reagens iz odmjernog cilindra pomoću inertnog plina prenese do reakcijske tikvice ili lijevka za dokapavanje.

Korištene igle, šprice i kanule treba po upotrebi odmah isprati alkoholom kako bi se uništila mala količina reagensa koja je ostala u njima i spriječilo da se kanula ili igle zaštopaju. Jednokratne šprice i igle tada se mogu odložiti u otpad, a one koje su za višekratno korištenje potrebno je nakon pranja alkoholom isprati eterom te osušiti uz vakuum ili u sušioniku.

² vrlo duga igla, ca. 40 cm, čija oba kraja mogu biti oštra ili je jedan kraj oštar, a drugi odrezan ravno.

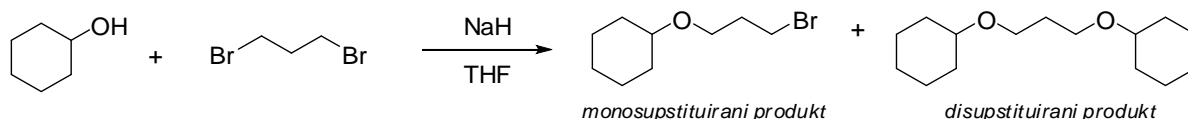
2.11. Dokapavanje

Tekuće reagensne i otopine u reakcijsku tikvicu najjednostavnije je dodati tako da se u nju uliju ili prenesu pipetom. Međutim, ukoliko reagensi reagiraju brzo, takvo nešto može biti opasno. Uslijed naglog povišenja temperature mogu nastati nusprodukti, što će otežati pročišćavanje. U takvim slučajevima **u svrhu obuzdavanja brne reakcije** koristimo **dokapavanje**. Jedan reagens nalazi se u reakcijskoj tikvici, a drugi se polako dokapava pomoću lijevka za dokapavanje ili iz šprice kroz septum. Pri tome se reakcijska smjesa miješa pomoću magnetske miješalice, a dodatno se može hladiti u ledenoj kupelji kako ne bi dolazilo do naglih temperaturnih skokova. Brzinu dokapavanja uobičajeno je podesiti na 1 kap u sekundi. Lijeveci za dokapavanje obično imaju cijev za izjednačavanje tlaka (*bypass*) koja povezuje vrh lijevka i prostor između pipca i šlifa na donjoj strani lijevka (Slika 23.b). To omogućava da su tlakovi u tikvici i lijevku izjednačeni, zbog čega se dokapavanje može provoditi bez prekida čak i u potpuno zatvorenoj aparaturi. Kad bi se za dokapavanje koristio lijevak prikazan Slikom 23.a, tada bi dokapavanje nakon nekog vremena prestalo, jer bi volumen tekućine dokapan u tikvicu stvarao dovoljan protutlak da sadržaj lijevka dalje ne curi kroz pipac.



Slika 23. Vrste lijevaka za dokapavanje: a) bez cijevi za izjednačavanje tlaka, b) sa cijevi za izjednačavanje tlaka (*bypass*). Izgled tipične aparature u kojoj se jedan od reaktanata u reakcijsku smjesu dodaje pomoću: c) lijevka za dokapavanje i d) ige i šprice preko septuma. e) Fotografija aparature u kojoj se dokapavanje može provesti pri refluxu otapala i uz isključenje vlage

Osim za kontrolirano oslobađanje toplote kod egzotermnih reakcija, **dokapavanje** se može koristiti i **u svrhu postizanja selektivnosti**. Objasniti ćemo to na primjeru prikazanom na Shemi 1.



Shema 1. Williamsonova sinteza etera u kojoj je moguć nastanak monosupstituiranog i disupstituiranog produkta.

U prikazanoj reakciji moguć je nastanak dvaju produkata, što zbog prirode korištenog reaktanta (1,3-dibrompropana) ne možemo izbjeći. Međutim, ono što možemo jest usmjeriti selektivnost reakcije prema jednom od dva moguća produkta, što znači da će on nastati u (velikom) suvišku u odnosu na drugi. U (organskim) reakcijama uvijek želimo izbjeći stvaranje smjese produkata, kako bi čim više olakšali korake pročišćavanja. Ukoliko pomiješamo po 1 ekv. svih reaktanata, možemo očekivati nastanak smjese produkata. Dodatno, tako postavljena reakcija mogla bi biti vrlo burna zbog reakcije natrijevog hidrida s cikloheksanolom. Selektivnost reakcije prema monosupstituiranom produktu možemo postići tako da u reakcijskoj smjesi u svakom trenutku imamo suvišak 1,3-dibrompropana nad alkoksidom. To postizemo tako da se u reakcijskoj tikvici nalazi otopina 1,3-dibrompropana u THF-u, kojoj se polako dokapava otopina natrijevog cikloheksanolata u THF-u, prethodno pripravljena kontroliranim miješanjem otopine suhog cikloheksanola i natrijevog hidrida u suhom THF-u. Naprotiv, ako ciljamo dobiti disupstituirani produkt, tada ćemo dokapavanje postaviti na obrnut način: u reakcijskoj tikvici nalazit će se otopina alkoksida u THF-u, a dokapavat ćemo otopinu 1,3-dibrompropana u THF-u. Ukoliko su nam potrebna oba produkta, vjerojatno će ih biti lakše dobiti postavljanjem dviju odvojenih reakcija kontroliranih na navedene načine, nego proizvesti smjesu spojeva u jednoj reakciji pa odvajati smjesu kromatografijom ili nekom drugom metodom.

2.12. Praćenje napretka reakcije

Općenito govoreći, praćenje napretka reakcije znači utvrđivanje nastanka produkta, nestanka reaktanta, ali i nastanka nusprodukata. Uobičajene metode praćenja napretka organskih reakcija su kromatografske tehnike: TLC, HPLC ili GC. Najčešća i najjednostavnija metoda je tankoslojna kromatografija (engl. *thin layer chromatography*, TLC). Da bismo pratili reakciju na taj način, potrebno je unaprijed odrediti odgovarajući sustav otapala. Primjerice, ako je reaktant polarniji od produkta tada je pogodno pronaći sustav otapala u kojem će reaktant imati R_f vrijednost ispod 0,5, jer mrlju produkta očekujemo iznad mrlje reaktanta. Općenito, treba nam sustav otapala gdje će mrlja reaktan(a)ta i produk(a)ta biti između 0,2 i 0,8. Ispod i iznad tih vrijednosti odvajanje nije dobro pa se može dogoditi da se mrlje preklope (vidimo jednu mrlju, a zapravo se radi o dva spoja ili nekoliko njih). Više o samoj tehnici tankoslojne kromatografije možete pročitati u narednim poglavljima.

Pri praćenju reakcije uzimamo mali uzorak reakcijske smjese, obično staklenom kapilalom kojom taj isti uzorak odmah prenesemo na TLC pločicu. To je moguće kad je otapalo u kojem se provodi reakcija hlapljivo. Ako reakciju provodimo u DMF-u, DMSO-u, piridinu ili nekom drugom teško hlapljivom otapalu, ili ako u reakciji postoji ionski međuprodukt koji tek obradom reakcijske smjese daje produkt, tada treba provesti ekstrakciju na mikro-skali prije nanošenja uzorka na TLC. Uzorak reakcijske smjese prenese se u semimikroeprevetu i provede obrada reakcije/ekstrakcija upotrebom otapala i otopina koje bismo inače koristili kod obrade

reakcijske smjese, samo se u ovom slučaju svega toga koristi po nekoliko kapi. Nakon mućkanja epruvete i odvajanja dva sloja, organski sloj se uzorkuje kapilarom i nanosi na TLC.

Kad u reakciji nastaje samo jedan produkt, reakciju je poželjno voditi dokle god TLC ne pokaže potpun nestanak reaktanta. Količinu nekog spoja u reakcijskoj smjesi najčešće možemo procijeniti prema relativnom intenzitetu mrlje na TLC pločici. Ako u reakciji uz željeni produkt nastaje i jedan ili više nusprodukata ili dolazi do daljnjih reakcija u kojima se troši produkt od interesa, tada je TLC zbog brzine i jednostavnosti izuzetno korisna metoda praćenja reakcije, jer omogućuje utvrđivanje najboljeg trenutka za prekid reakcije. Tako iz neke reakcije možemo izvući maksimum produkta ili je prekinuti prije nego što sastav smjese postane kompleksniji, što bi zahtijevalo duga i naporna pročišćavanja.

3. IZOLACIJA PRODUKTA

Reakcijska smjesa nakon provedene sinteze najčešće sadrži puno komponenti. To mogu biti ostaci neizreagiranih reaktanata, nusprodukti nastali raspadom produkta ili neželjenim reakcijama, produkti nastali transformacijom korištenih reagensa, kiseline, baze ili katalizatori koji su korišteni u reakciji itd. Iz takve smjese potrebno je izolirati produkt od interesa i pročititi ga. Nekada je poželjno izolirati i ostatke neizreagiranog reaktanta, kako bi se mogao ponovno podvrgnuti reakciji, pogotovo kada se radi o skupim kemikalijama. Metode pročišćavanja produkata iz reakcijske smjese mogu biti vrlo jednostavne, kao primjerice kombinacija filtracije i prekrystalizacije, ili složenije, kao kiselo-bazna ekstrakcija nakon koje slijedi kromatografsko pročišćavanje.

Nakon što je utvrđeno da je reakcija gotova (primjerice TLC-om) započinje se s postupkom izolacije produkta iz reakcijske smjese. Cilj tih postupaka, primjerice uparavanja, filtracije ili ekstrakcije, jest povećati udio produkta u smjesi kojom raspoložemo i riješiti se čim više nečistoća, odnosno nebitnih komponenti smjese. Nakon postupka izolacije dobije se kruti ili tekući **sirovi produkt**, čija je glavna komponenta najčešće željeni produkt. Potom se takav sirovi produkt podvrgne pogodnoj metodi pročišćavanja, npr. prekrystalizaciji ili kromatografiji, čiji rezultat je produkt visoke čistoće.

3.1. Uparavanje

Organsko otapalo u kojem je neka reakcija provedena ili ono s kojim smo ekstrahirali reakcijsku smjesu u postupku obrade potrebno je upariti kako bismo izolirali sirovi produkt reakcije. Uparavanje, točnije uklanjanje otapala destilacijom, uobičajeno se provodi pri sniženom tlaku, za što se koristi rotacijski uparivač (Slika 24.). Uz rotacijski uparivač redovito dolaze i odgovarajuće vakuum-pumpe koje služe za snižavanje tlaka pri destilaciji. Rotacijski uparivači dio su standardne opreme organskog laboratorija te najefikasniji i po okoliš najprimjereniji način uklanjanja hlapivih organskih otapala. Dobiveno otapalo možemo regenerirati i ponovno koristiti za druge reakcije. Obzirom da ima često i dodatno hladilo na izlazu pumpe gubitci su vrlo mali zbog čega je naglašeno kako je ova metoda ekološki vrlo prihvatljiva. Sam rad uređaja koji je dolje objašnjen omogućava vrlo brzo uklanjanje otapala u usporedbi s klasičnom destilacijom i zato je ovaj uređaj postao nezamjenjivi dio svakog organskog laboratorija.



Slika 24. Rotacijski uparivač

Rotacijski uparivač (Slika 24.) sastoji se od nekoliko dijelova. Rotaciju staklene cijevi na čijem se jednom kraju nalazi okrugla tikvica s otopinom koju uparavamo pokreće elektromotor. Prilikom uparavanja tikvica s otopinom djelomično je uronjena u grijanu vodenu kupelj čija temperatura za uparavanje većine uobičajenih organskih otapala iznosi 35–45 °C. Pare otapala preko staklene cijevi ulaze u hladilo i kondenziraju se u predlošku. Rotacijski uparivač spojen je na vakuum-pumpu pomoću koje se snižava tlak u sustavu, odnosno postižu uvjeti za destilaciju otapala pri sniženom tlaku (vidi §4.3.3.). Za svako organsko otapalo u skladu s njegovim vrelištem i hlapivošću preporuča se optimalni tlak za uspješnu destilaciju pri odgovarajućoj temperaturi vodene kupelji (Tablica 3.). Tlak u rotacijskom uparivaču moguće je precizno podesiti i očitati na kontrolnom zaslonu. Pipac koji služi za izjednačavanje tlaka u sustavu s vanjskim tlakom uobičajeno se nalazi na hladilu (Slika 24).

Tablica 3. Preporučene vrijednosti tlakova kod uparavanja uobičajenih organskih otapala pri temperaturi vodene kupelji od 40 °C

Otapalo	Vakuum (mbar) za vrenje pri 40 °C
aceton	556
acetonitril	226
kloroform	474
cikloheksan	235
diklormetan	atm. tlak
dioksan	107
dietil-eter	atm. tlak
dimetilformamid	11
etanol	175
etil-acetat	240
heksan	335
metanol	337
tetrahidrofuran	357
toluen	77
voda	72

Pri uparavanju nekih otopina može doći do stvaranja pjene ili do prskanja otopine u hladilo, što se može kontrolirati umetanjem posebnog nastavka (Slika 25.) između tikvice i staklene cijevi (engl. *foam-brake adapter*).



Slika 25. Posebni nastavak koji sprječava prskanje tekućine u hladilo pri uparavanju na rotacijskom uparivaču

3.2. Filtracija

Filtracija je proces kojim se krutina odvaja od tekućine u kojoj je suspendirana. Najčešće korištene su gravitacijska filtracija i vakuumska filtracija. Kao sredstvo za filtriranje koriste se filter-papir, vata ili sinterirano staklo.

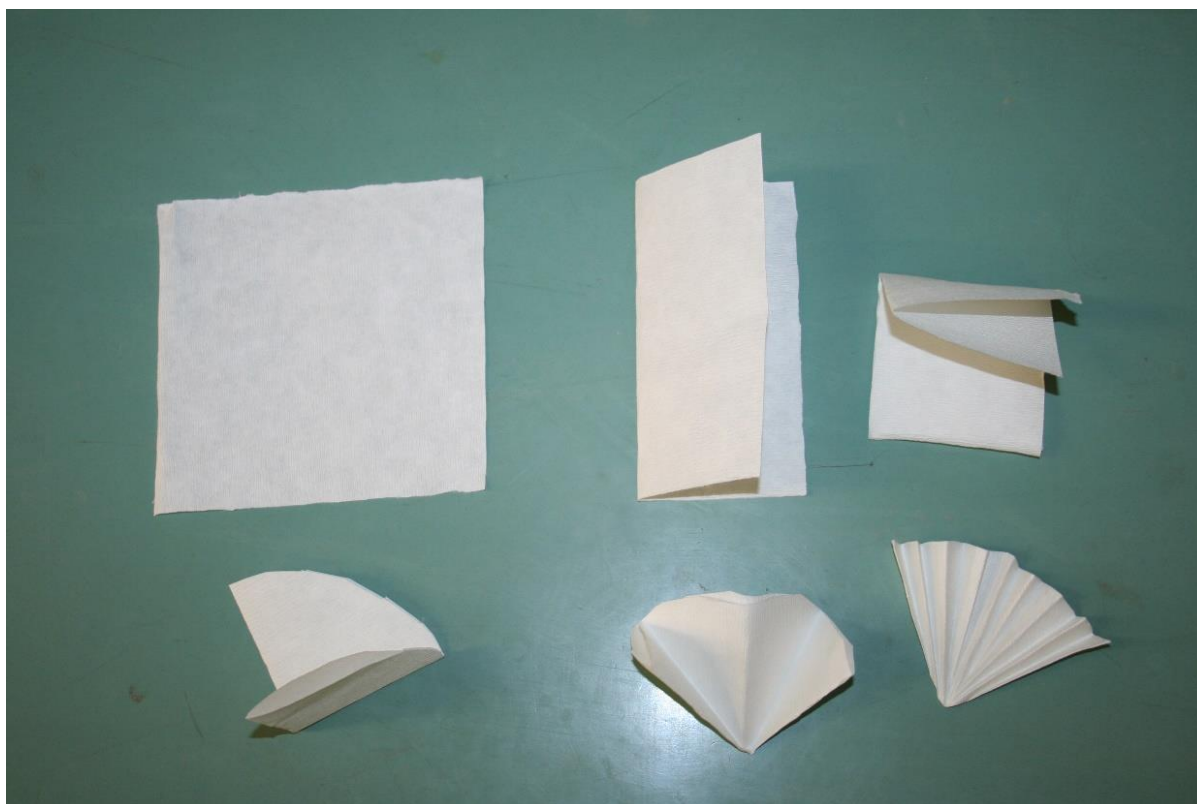
Filter-papir za filtriranje ima točno određeni raspon poroznosti, a različite vrste označene su različitim bojama vrpce:³

³ Ovdje se pod „boje“ misli na oznake na kutijama filter papira koje nam govore o njegovoj poroznosti. Filter papir je uvijek bijele boje.

Tablica 4. Vrste filter papira

Boja	Namjena
Crna vrpca	Filtriranje želatinoznih taloga
Bijela vrpca	Filtriranje krupno zrnatih taloga
Plava vrpca	Filtriranje sitnih taloga

a) Gravitacijska filtracija – Izvodi se pomoću lijevka, filter-papira i Erlenmeyerove tikvice. Filter-papir oblikuje se na način kako je prikazano na Slici 28. Koristimo je najčešće kada trebamo filtrat.

**Slika 26.** Oblikovanje naboranog filter-papira

Filter-papir se postavi u lijevka, a ispod lijevka postavi se Erlenmeyerova tikvica. Pažljivim izlivanjem suspenzije na filter-papir krutina zaostaje na njemu, dok filtrat prolazi u tikvicu. Naborani filter-papir ima veću površinu pa je filtriranje brže, što je osobito važno kod prekrystalizacije kako ne bi došlo do hlađenja otopine i kristalizacije tvari na filter papiru, što često uzrokuje začepljenje njegovih pora i nemogućnost daljnje filtracije. Ova vrsta filtracije najčešće se koristi za uklanjanje sredstva za sušenje, kao i kod prekrystalizacije (Slika 27.) pri čemu na vati ili filter papiru zaostaju soli kojima smo sušili organski sloj, odnosno netopljive nečistoće kod prekrystalizacije.



Slika 27. Postav aparature za prekrystalizaciju

b) Vakuumska filtracija – Koristimo je kada želimo odvojiti krutinu od otapala, pri čemu je krutina željeni produkt. Za vakuum-filtraciju umjesto običnog staklenog konusnog lijevka koristi se keramički Büchnerov lijevak, koji ima ravno rupičasto dno (Slika 28.). Prvo se izreže okrugli filter-papir čija veličina odgovara veličini otvora Büchnerovog lijevka. Filter papir mora prekrivati sve rupice lijevka, ali ne smije dodirivati njegove stijenke. Boca za odsisavanje pričvrsti se klemama za stalak, na njezin otvor stavi se gumeni podložak koji služi da zabrtvi spoj lijevka i boce. Prije izlijevanja smjese na lijevak, filter-papir se malo namoči s odgovarajućim otapalom tako da potpuno prijanja za dno lijevka. Uz uključeni vakuum, polagano se izlijeva smjesa na lijevak, talog zaostaje na filter papiru dok filtrat prolazi u bocu za odsisavanje. Vakuum nije potrebno otvoriti do kraja, već samo toliko koliko je potrebno da se filtracija odvija zadovoljavajućom brzinom. Odmah po završetku filtracije talog se ispere malom količinom hladnog otapala kako bi se iz njega uklonili tragovi matičnice. Nakon toga matičnica se prelije u drugu tikvicu, a vakuum se otvori do kraja kako bi se produkt osušio. Pomoću pincete i spatule papir se odvoji od lijevka i produkt se prenese spatulom na lađicu ili u bočicu.



Slika 28. Postav za filtriranje keramičkim Büchnerovim lijevkom

Ako krutina nije dovoljno kristalinična nego je u pitanju amorfni/sitni talog, češće se koriste sinter lijevci. To su stakleni lijevci s ugrađenim sinter-staklom (poroznom staklenom pločicom). Ovisno o veličini pora sinter-stakla, lijevci su označeni oznakama G1 – G4. Također sinter lijevke koristimo kad je matičnica izrazito korozivna te može reagirati s filter papirom.

Tablica 5. Poroznost sinter lijevaka

Oznaka	Veličina pora (μm)
G1	90–150
G2	40–90
G3	15–40
G4	5–15

Prednost vakuumske filtracije je brzina, ali i mogućnost sušenja taloga na lijevku uz uključeni vakuum.

3.3. Ekstrakcija

Ekstrakcija je važan postupak izolacije i čišćenja organskih tvari, a podrazumijeva prevođenje tvari iz krute ili tekuće faze u otapalo. Za provođenje uspješne ekstrakcije bitno je da se otapala ne miješaju te da je željeni spoj bolje topljiv u jednom od otapala.

3.3.1. Ekstrakcija tekuće-tekuće

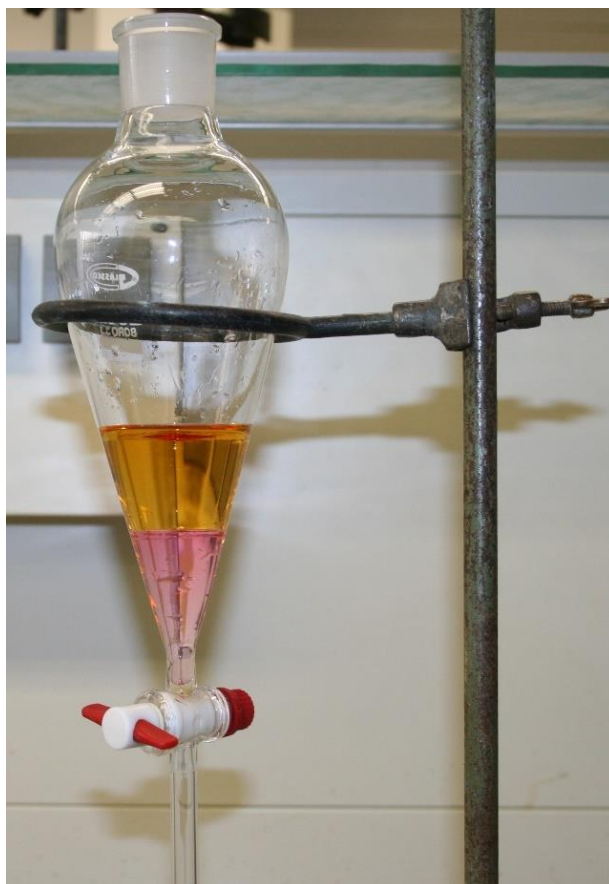
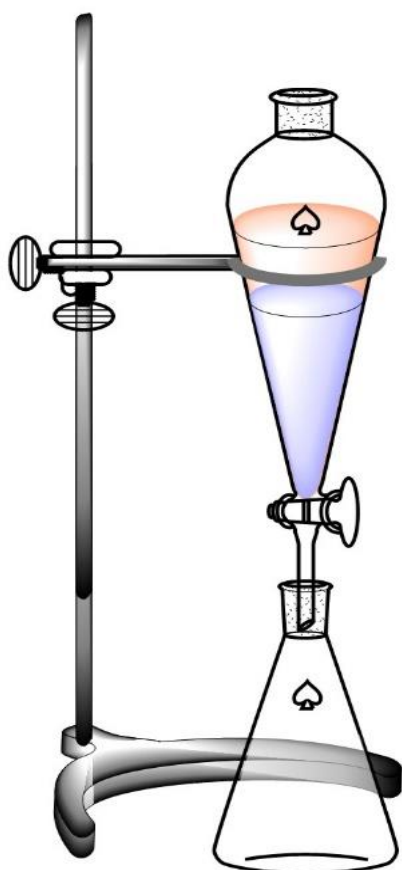
Ekstrakciju možemo definirati kao prijenos tvari X iz tekuće faze A u drugu tekuću fazu B. Tvar X će se raspodijeliti između dviju tekućih faza, najčešće voda-organsko otapalo (mogu biti i organsko otapalo-organsko otapalo, npr. metanol-heksan). Omjer ravnotežnih koncentracija tvari u dva takva otapala je stalan i zove se Nernstovim zakonom razdjeljenja:

$$K = \frac{c_1}{c_2}$$

K – koeficijent razdiobe (ovisi o temperaturi)

c_1, c_2 – ravnotežne koncentracije tvari u otapalima A i B

Prilikom ekstrakcije tekuće-tekuće treba voditi računa o izboru otapala jer ona ne smiju reagirati s tvari koju želimo ekstrahirati. Tvar se treba što bolje otapati u otapalu s kojim ekstrahiramo te otapalo kojim ekstrahiramo treba imati čim veću razliku u gustoći od otapala iz kojeg ekstrahiramo. Ekstrakciju tekuće-tekuće izvodimo pomoću lijevka za odijeljivanje (Slika 29.).



Slika 29. Aparatura za ekstrakciju

Ekstrakcija se izvodi na sljedeći način:

- Okrugla klema se pričvrsti na stalak, u nju postavi lijevak za odijeljivanje, a ispod njega postavi se predložak u koji ćemo skupljati ekstrakte, obično Erlemmeyerova tikvica
- Visina lijevka namjesti se tako da je cijev ispusta nekoliko centimetara unutar tikvice u koju skupljamo ekstrakte
- Prije nego dodamo tekućinu u lijevak provjerimo je li je pipac zatvoren. Također je uputno s par mililitara otapala provjeriti je li pipac pušta.
- Preko staklenog lijevka za filtraciju prebacimo otopinu i otapalo u lijevak za odijeljivanje i začepimo lijevak.
- Jednom rukom držimo i mućkamo lijevak za odijeljivanje kod čepa dok drugom rukom povremeno otvaramo pipac da bi izjednačili tlak.
- Nakon mućkanja, lijevak vratimo na stalak, maknemo čep i pričekamo da se slojevi odvoje.
- Donji sloj ispustimo preko pipca u čistu tikvicu dok gornji sloj izlijemo kroz gornji otvor lijevka u drugu čistu tikvicu.
- Bitno je paziti da ne dolazi do podlijevanja prilikom prelijevanja tekućina.

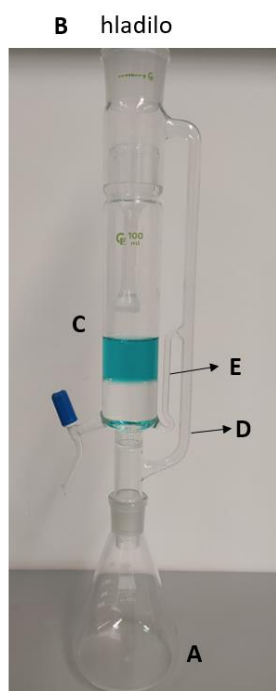
Bolji učinak postiže se višestrukom ekstrakcijom manjim količinama otapala nego jednokratnom upotrebom cijele količine otapala. Teškoće koje se javljaju prilikom ekstrakcije tekuće-tekuće uključuju stvaranje pjene ili emulzije. Ponekad se emulzija može razbistriti zasićenjem vodene faze natrijevim kloridom ili se jednostavno ostavi stajati dulje vrijeme. Ako se tokom ekstrakcije primijeti stvaranje emulzije, onda lijevak treba pažljivo njihati umjesto jako mućkati.

Prilikom ekstrakcije tvari koje su djelomično topljive u vodi, često se dodaje natrijev klorid kako bi se smanjila topljivost te tvari u vodi, što se naziva **isoljavanje** iz vodene otopine. Bolji učinak postiže se višestrukom ekstrakcijom manjim količinama otapala nego jednokratnom upotrebom cijele količine otapala, što je moguće i matematički dokazati pomoću Nernstovog zakona razdjeljenja.

3.3.2. Kontinuirana ekstrakcija tekuće-tekuće

Ako je koeficijent razdjeljenja izrazito malen za željeni produkt, potreban je izrazito velik broj ekstrakcija, što je vrlo nepraktično provesti u lijevku za ekstrakciju. U tim slučajevima koristi se kontinuirana ekstrakcija tekuće-tekuće. Izvedba aparature za takvu ekstrakciju ovisi o tome je li organsko otapalo ima veću ili manju gustoću od vode.

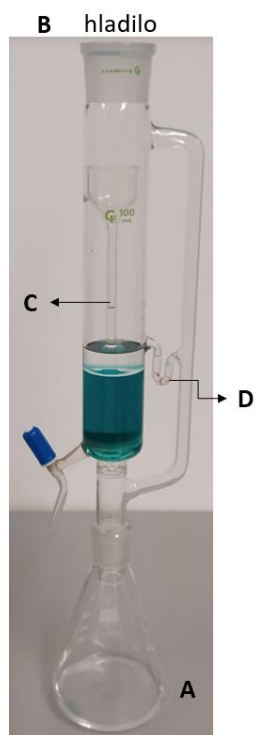
a) organsko otapalo ima veću gustoću od vode



Slika 30. Aparatura za kontinuiranu ekstrakciju tekuće-tekuće s otapalom veće gustoće od vode

U tikvici A (Slika 30.) nalazi se organsko otapalo koje se zagrijava te njegove pare dolaze do hladila B. Kondenzirane pare otapala kaplju kroz vodeni (gornji) sloj u ekstraktor C. Otapalo se skuplja na dnu ekstraktora dok ne dostigne razinu cjevčice E a zatim kroz D prelazi natrag u tikvicu A.

b) organsko otapalo ima manju gustoću od vode

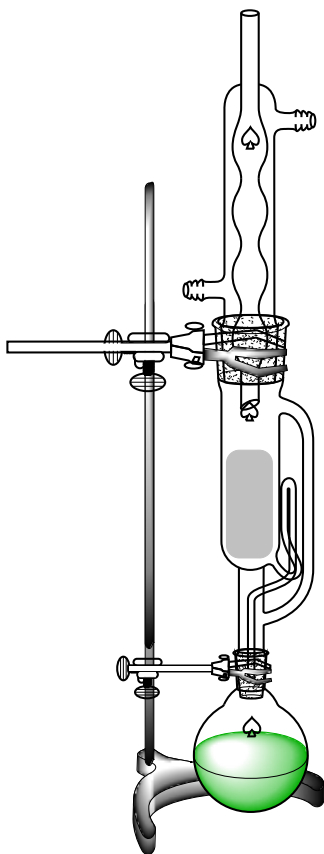


Slika 31. Aparatura za kontinuiranu ekstrakciju tekuće-tekuće s otapalom manje gustoće od vode

U ovom slučaju potrebna je aparatura prikazana na Slici 31. U tikvici A nalazi se organsko otapalo koje se zagrijava te njegove pare dolaze do hladila B. Kondenzirane pare otapala skupljaju se u adapteru C (koji je uronjen skoro do dna u vodenu otopinu) iz kojeg otapalo difundira kroz vodeni sloj. Otapalo se pomoću bočnog izvoda D prelijeva nazad u tikvicu A.

3.3.3. Kontinuirana ekstrakcija kruto-tekuće

Ova vrsta ekstrakcije najčešće se koristi za izolaciju tvari iz krutine, primjerice kod izolacije spojeva iz prirodnog materijala. Iako se tvar može izolirati iz krutog materijala kuhanjem s otapalom, a zatim filtriranjem, takva izolacija zahtijevala bi nekoliko takvih ponavljanja, tj. veći broj koraka ekstrakcije i filtriranja. Iz tog razloga, dizajnirana je aparatura za kontinuiranu ekstrakciju koja se naziva Soxhletov ekstraktor, a prikazana je na Slici 32.



Slika 32. Aparatura za ekstrakciju kruto-tekuće upotrebom Soxhletovog ekstraktora

Krutina iz koje će se tvar ekstrahirati stavi se u tuljac koji se ubaci u Soxhletov ekstraktor. Tikvica se napuni sa željenim otapalom i započne s grijanjem. Grijanjem otapalo isparava, dolazi do hladila te se kondenzira i kaplje na materijal u ekstraktoru. Kad se ekstraktor napuni otapalom do visine sifona, zakonom spojenih posuda otapalo se prelije u donju tikvicu. Ovaj postupak spontano se ponavlja dok god je uključeno grijanje. Na ovaj način postizemo velik broj ekstrakcija čistim otapalom (destiliranim), bez utroška novih količina otapala – koristi se samo onoliko koliko smo u početku dodali u tikvicu.

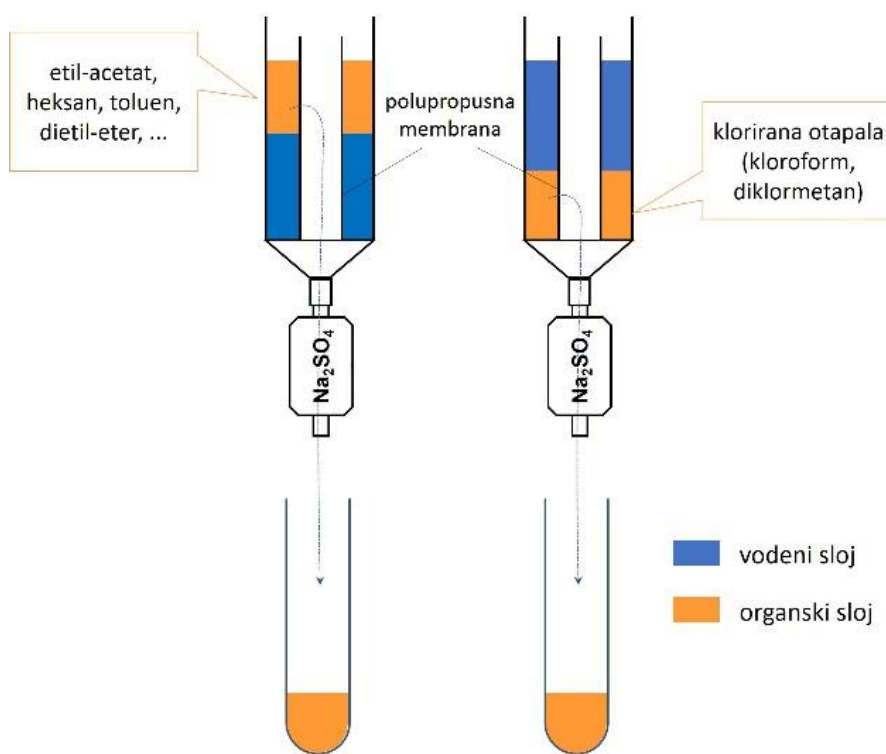
3.3.4. Sušenje ekstrakta, fazni separatori

Kad se provodi ekstrakcija tvari iz vodenog medija upotrebom organskog otapala, uvijek se osim željene tvari ekstrahira i mala količina vode. Iako se otapala koja se koriste u ekstrakciji ne miješaju s vodom, ona mogu otopiti malu količinu vode. Što je otapalo polarnije, može otopiti više vode. Primjerice, topljivost vode u etil-acetatu pri 20 °C je 8,3 g/100 mL. Uobičajena otapala za ekstrakciju imaju niže vrelište od vode, što znači da će voda zaostati zajedno s produktom nakon njihovog uparavanja. Voda se pomoću rotacijskog uparivača teško uklanja te je zbog toga moramo ukloniti kemijski prije uparavanja organskog otapala. To provodimo pomoću **sredstva za sušenje**. Sredstva za sušenje su krutine koje ne smiju reagirati niti s otapalom, niti s otopljenom tvari. Najčešće se kao sredstva za sušenje koriste anorganske soli koje tvore hidrate i zbog toga mogu vezati relativno veliku količinu vode. To su u prvom redu bezvodne soli: **Na₂SO₄**, **MgSO₄** i **CaCl₂**, a nešto rjeđe se koriste i **K₂CO₃** te **Na₂CO₃**. U ekstrakt koji se nalazi u Erlenmeyerovoj tikvici spatulom ili žličicom postupno se dodaje sredstvo za sušenje uz stalno miješanje tako da čim više otopine dođe u kontakt s dodanim sredstvom. Novu količinu sredstva dodajemo sve dok ne primijetimo da se novo dodana količina više ne zgrudnjava, već ostaju sitne čestice. Ekstrakt ostavimo stajati na sredstvu za sušenje neko vrijeme. MgSO₄ veže vodu gotovo trenutno, dok Na₂SO₄ treba nešto dulje vremena. Ovisno o prirodi spojeva otopljenih u ekstraktu, treba dobro razmisliti koje ćemo sredstvo odabrati. Na₂SO₄ je najneutralniji i najprimjenjiviji. Ukoliko ekstrakt sadrži alifatske amine, oni će ostati vezani na MgSO₄ pa on nije primjereno sredstvo za sušenje takvih ekstrakata. CaCl₂ nije pogodno sredstvo za sušenje ekstrakata koji sadrže spojeve s hidroksilnim skupinama, jer s njima tvori kompleks. Bazična sredstva za sušenje kao što su K₂CO₃ i Na₂CO₃ ne koriste se za sušenje ekstrakata koji sadrže kisele komponente, jer će s njima tvoriti soli koje će ostati vezane za sredstvo za sušenje. Međutim, nekad vezanje određenih vrsta spojeva pomoću sredstva za sušenje može čak biti i korisno, jer se na taj način možemo riješiti barem jednog dijela nečistoća prisutnih u uzorku, ako sadrže skupine koje reagiraju sa sredstvom.

Kad je sušenje završeno, ekstrakt se profiltrira u prethodno izvaganu tikvicu preko malog komadića vate ili preko naboranog filter-papira. U početku se dekantira otopina iznad sredstva, a talog sredstva za sušenje prebaci se u lijevak tek na kraju. Kad iscure sav filtrat, tikvica i sredstvo za sušenje na lijevku isperu se 2–3 puta s malom količinom otapala, jer je talog natopljen otopinom koja sadrži spoj od interesa, pa nam je cilj prenijeti ga čim kvantitativnije. Upotrijebljeno sredstvo za sušenje odlaže se u kruti otpad.

U novije vrijeme mogu se nabaviti tzv. **fazni separatori**, koji uvelike pojednostavljuju i ubrzavaju put od dvofaznog sustava organsko otapalo-voda do suhog organskog ekstrakta. Nakon provedene ekstrakcije organski i vodeni sloj se zajedno, bez prethodnog odjeljivanja,

preliju u fazni separator (Slika 33.), koji ima membranu kroz koju će proći organski sloj, ali ne i vodeni. Na izlaz separatora može se učvrstiti i jednokratni uložak s Na_2SO_4 pa se pri istjecanju ekstrakt odmah i osuši.



Slika 33. Fazni separatori

4. PROČIŠĆAVANJE PRODUKTA

Nakon provedene kemijske reakcije produkt izoliran iz reakcijske smjese obično nije zadovoljavajuće čistoće te ga je prije identifikacije potrebno dodatno pročititi. Odabir metode za pročišćavanje ovisit će o agregatnom stanju produkta, količini uzorka koju pročišćavamo, fizikalnim svojstvima tvari poput tališta, vrelišta, topljivosti, polarnosti i dr. Uzorci u čvrstom agregatnom stanju najčešće se pročišćavaju prekrizacijom ili, u posebnim slučajevima, sublimacijom. Tekući se uzorci pročišćavaju destilacijom pri atmosferskom ili sniženom tlaku. Ipak najčešće korištena metoda pročišćavanja male količine smjesa organskih spojeva jest kromatografija.

4.1. Prekristalizacija

Prekristalizacija je uobičajeni postupak pročišćavanja čvrstih tvari. Temelji se na različitoj topljivosti neke čvrste tvari u odabranom otapalu ili smjesi otapala pri sobnoj i pri povišenoj temperaturi.

Za uspješnu prekristalizaciju ključan je odabir pogodnog otapala koje mora zadovoljavati nekoliko uvjeta:

- bolje otapa čvrstu tvar pri povišenoj temperaturi u odnosu na sobnu temperaturu;
- kemijski je inertno tj. ne reagira sa spojem kojeg prekristaliziramo;
- onečišćenja prisutna u spoju kojeg prekristaliziramo su ili gotovo netopljiva ili su bitno više topljiva nego spoj od interesa;
- temperatura vrelišta otapala nije previsoka (obično 60–100 °C) kako bi ga se jednostavno uklonilo s površine čvrste tvari isparavanjem.

Ukoliko je spoj kojeg prekristaliziramo od ranije poznat, iz literature možemo saznati koje otapalo koristiti za prekristalizaciju. No, ako kemijskom reakcijom dobijemo novi kemijski spoj, odabir pogodnog otapala za prekristalizaciju podrazumijeva ispitivanje topljivosti spoja u različitim otapalima ili kombinacijama otapala i odabir najpogodnijeg.

Nakon odabira pogodnog otapala za prekristalizaciju, postupak prekristalizacije sastoji se od nekoliko koraka koji će se donekle razlikovati ovisno o tome je li provodimo prekristalizaciju iz vode ili iz organskog otapala. Prekristalizaciju iz vode provodimo na sljedeći način:

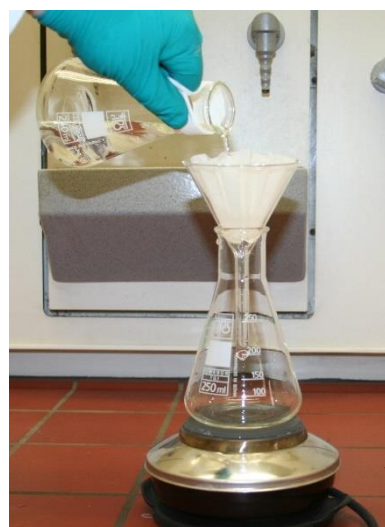
1. Prebacimo čvrstu tvar u Erlenmeyerovu tikvicu (ili čašu) i otopimo u minimalnoj količini vruće vode kako bi se dobila zasićena vruća otopina tvari.
2. Sadržaj tikvice nastavimo zagrijavati na grijaćoj ploči dok se čvrsta tvar potpuno ne otopi. Prilikom zagrijavanja tikvicu je potrebno miješati potresanjem pri čemu koristimo manju krpu, klemu ili savijeni filter papir da se ne opečemo. Ako se spoj kojeg prekristaliziramo nije potpuno otopio, dodajemo još malo vode. Ovdje trebamo biti

oprezni da ne dodamo previše vode i moramo imati na umu da se neka onečišćenja neće otopiti. Kad primijetimo da nakon dodatka nove količine vode nije došlo do daljnjeg otapanja tada prestanemo dodavati dodatnu količinu otapala.

3. Kako bi se izbjegla kristalizacija spoja na lijevku s filter papirom prilikom filtriranja koje slijedi, u pravilu se na tikvicu stavlja lijevak s navlaženim filter papirom i sve zajedno zagrijava (Slika 34.a).
4. Ako je čvrsta tvar intenzivno obojena, što može potjecati od prisutnih onečišćenja, u tikvicu, nakon njezina otapanja, dodajemo aktivni ugljen (obično na vrh špatule) koji će adsorbirati obojena onečišćenja.



a)



b)

Slika 34. Prekristalizacija: a) zagrijavanje lijevka s filternim papirom, b) filtriranje vruće otopine

5. Pažljivo filtriramo vrući sadržaj tikvice preko zagrijanog lijevka s naboranim filternim papirom u drugu Erlenmeyerovu tikvicu (Slika 34.b). Prilikom filtriranja na filternom papiru zaostaju onečišćenja koja nisu topljiva u otapalu koje se koristi za prekristalizaciju i aktivni ugljen (ukoliko je dodan). Ako dođe do kristalizacije spoja na filternom papiru, isperemo ga novom količinom vruće vode.
6. Hlađenjem otopine dolazi do kristalizacije. Najčešće do kristalizacije dolazi ako se otopina ohladi na sobnu temperaturu, no ponekad sadržaj tikvice treba dodatno ohladiti pod mlazom vode, staviti ga u posudu s ledom ili u hladnjak i ostaviti neko vrijeme. U slučaju da ni tada ne dođe do kristalizacije, možemo je potaknuti trljanjem staklenim štapićem uz stijenku tikvice, dodatkom kristalića čiste tvari (ukoliko nam je dostupna) pri čemu nastaje kristalizacijska jezgra ili jednostavnim uparavanjem dijela otapala tj. povećanjem koncentracije otopine. U nekim situacijama spoj kojeg smo prekristalizirali ne kristalizira već se pojavi u obliku ulja. Tada je najbolje upariti otapalo, dobro osušiti sirovi produkt (primjerice u eksikatoru) i ponoviti cijeli postupak.
7. Konačno, krutinu dobivenu hlađenjem profiltriramo preko Büchnerovog lijevka i pustimo da se kristali osuše na zraku ili u eksikatoru.

Prekristalizacija iz organskog otapala izvodi se na sličan način, no uz dodatan oprez budući su organska otapala lakše hlapiva od vode i često zapaljiva. Preporuča se čvrstu tvar prebaciti u okruglu tikvicu, dodati organsko otapalo te zagrijavati uz povratno hladilo (refluksirati) uz miješanje na magnetskoj miješalici. Ostatak postupka isti je kao i kod prekristalizacije iz vode.

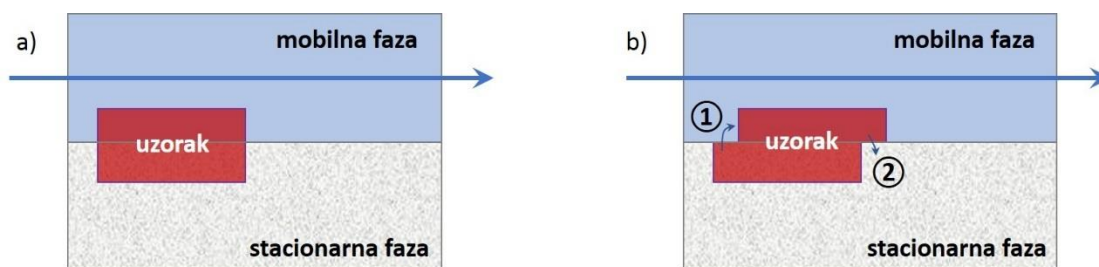
Postupkom prekristalizacije uklanjamo onečišćenja koja sadrži sirovi produkt kemijske reakcije. Pritom podrazumijevamo da je udio takvih onečišćenja relativno mali u odnosu na spoj od interesa. Najjednostavnija situacija jest ona kada se onečišćenje ne otapa u odabranom otapalu za prekristalizaciju te prilikom filtriranja zaostaje na filtrirnom papiru. Ako se onečišćenje dobro otapa u odabranom otapalu već na sobnoj temperaturi, nakon filtriranja ostatak će otopljeno u matičnici i neće iskristalizirati. Najzahtjevnija je situacija u kojoj su topljivost čvrstog produkta i onečišćenja u otapalu odabranom za prekristalizaciju slične. U tom se slučaju učinak prekristalizacije poboljšava ponavljanjem postupka prekristalizacije tzv. *rekristalizacijom*.

U situaciji kad ne pronađemo pogodno otapalo za prekristalizaciju, pribjegava se prekristalizaciji iz dvaju otapala. Tvar se otopi u vrućem otapalu u kojem je dobro topljiva, a zatim se u vruću otopinu dokapava do zamućenja otapalo u kojem je tvar slabo topljiva. Uobičajeni parovi otapala koji se koriste u navedenu svrhu su etanol/voda, diklormetan/petroleter, aceton/voda i drugi.

4.2. Kromatografija

4.2.1. Teorijske osnove adsorpcijske kromatografije

Kromatografija je u organskoj kemiji izuzetno važna tehnika odjeljivanja komponenti smjese, koja se temelji na različitoj raspodjeli pojedinih komponenti između **stacionarne i mobilne faze** (Slika 35.). Nepokretna faza najčešće je silikagel (hidratizirani SiO_2) ili aloks (aluminijev oksid), dok se kao pokretna faza koristi čisto otapalo ili smjesa otapala. Faze su međusobno u kontaktu, a upravo se na mjestu kontakta uspostavlja ravnoteža između adsorpcije i desorpcije. Stoga je kromatografija to efikasnija što je nepokretna faza sitnija jer se sa stupnjem usitnjenja znatno povećava specifična površina. Nepokretna faza nalazi se u staklenoj koloni te kroz nju protječe otapalo pod utjecajem gravitacije. Iznimno sitna nepokretna faza pružat će velik otpor protjecanju otapala, stoga se u uobičajenoj kolonskoj kromatografiji koristi silikagel srednje veličine čestica od 50–200 μm , a kod *flash* kromatografije 40–63 μm , što omogućuje zadovoljavajuće i optimalne brzine protoka uz gravitacijsko protjecanje otapala. Sitnije čestice stacionarne faze koriste se u HPLC tehnici (5 μm i manje), zbog čega takva kromatografija ima izuzetnu moć razlučivanja, ali zahtijeva i instrument s pumpom koja postiže tlakove i veće od 200 bar kako bi kroz kolonu kontinuirano protjecalo otapalo.



Slika 35. Temeljni procesi u kromatografiji: a) uspostavljeno ravnotežno stanje, b) uspostavljanje nove ravnoteže. ① desorpcija ② adsorpcija

Razlikujemo preparativnu i analitičku kromatografiju. Preparativna (kolonska kromatografija) služi za pročišćavanje tvari u količinama od miligramske do gramske skale. Svrha analitičke kromatografije (TLC) je analiza čistoće spoja, praćenje kemijske reakcije ili odabir odgovarajuće mobilne faze za kolonsku kromatografiju, a ne sama izolacija spoja.

Uzorak, tj. smjesa čije komponente želimo razdvojiti adsorbira se na stacionarnu fazu. Prolaskom otapala preko stacionarne faze uspostavlja se ravnoteža procesa adsorpcija-desorpcija između stacionarne i mobilne faze te otapalo (**eluens**) koje se kreće sa sobom nosi (**eluira**) komponente smjese. Tekućina koja izlazi iz kolone naziva se **eluat**. Kod adsorpcijske kromatografije tvari iz smjese ostvaruju međumolekulske interakcije s pokretnom i nepokretnom fazom. Jačina tih interakcija s pojedinom fazom biti će različita za svaku pojedinu tvar, ovisno o njezinoj strukturi, zbog čega će se neke komponente u koloni zadržavati dulje, a druge kraće. Upravo na tome se temelji odjeljivanje u kromatografiji. Na koloni se stvore zone čistog spoja koje se jedna za drugom eluiraju i sakupljaju u frakcije malog volumena.

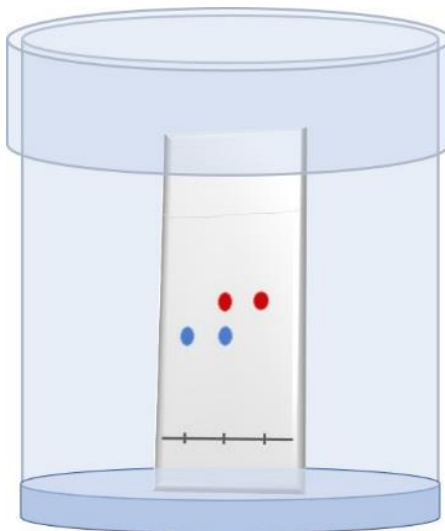
4.2.2. Tankoslojna kromatografija (TLC)

Tehnika koju najčešće koristimo da bi pratili tijek reakcije, identificirali komponente smjese ili provjerili čistoću spoja je tankoslojna kromatografija (engl. *thin layer chromatography*, TLC). Izvodi se na aluminijskoj ili staklenoj pločici koja je presvučena slojem silikagela ili aluminijevog oksida u zatvorenoj staklenoj komori u kojoj se nalazi željeni sustav otapala i komad filter papira, koji pomaže zasićenosti komore parama otapala. Izbor odgovarajućeg otapala ovisi o polarnosti ispitivanih spojeva i najčešće uključuje testiranje nekoliko otapala/smjesa otapala različite polarnosti. Za nepolarne spojeve koristiti će se nepolarno otapalo (npr. heksan), a za relativno polarne spojeve koristiti će se smjese etil-acetat/heksan i heksan/dietil-eter u različitim omjerima. Za polarne spojeve koristiti će se polarne smjese otapala kao npr. diklormetan-metanol u različitim omjerima. Otapala možemo poredati po polarnosti i moći eluiranja komponenti te tako dobivamo tzv. eluotropni niz otapala (Tablica 6.).

Tablica 6. Relativna polarnost spojeva koji se kromatografiraju i najčešće korištenih eluensa

klasa spojeva	najčešće mobilne faze
ugljikovodici	petroleter
alkil-halogenidi	heksan
alkeni	cikloheksan
dieni	toluen
aromatski ugljikovodici	kloroform
eteri	diklorometan
esteri	<i>tert</i> -butil-metil-eter
ketoni	dietil-eter
aldehidi	etil-acetat
amini	acetona
alkoholi	propan-2-ol
fenoli	piridin
karboksilne kiseline	etanol
	metanol
	voda
	octena kiselina

Pomoću grafitne olovke povuče se crta udaljena oko 1 cm od donjeg ruba pločice i stave se oznake uzoraka. Uzorak se otopi u maloj količini otapala i pomoću staklene kapilare nanese na odgovarajuću oznaku na pločici. Treba paziti da se uzorak nanosi u što manjem promjeru, uvijek na isto mjesto na pločici i da ne dolazi do preklapanja uzoraka na startnoj liniji. Pločica se oprezno uroni u komoru za razvijanje i pričeka dok fronta otapala ne dođe na otprilike 0,5 cm od gornjeg ruba pločice kada se izvadi iz komore i grafitnom olovkom zabilježi fronta otapala.

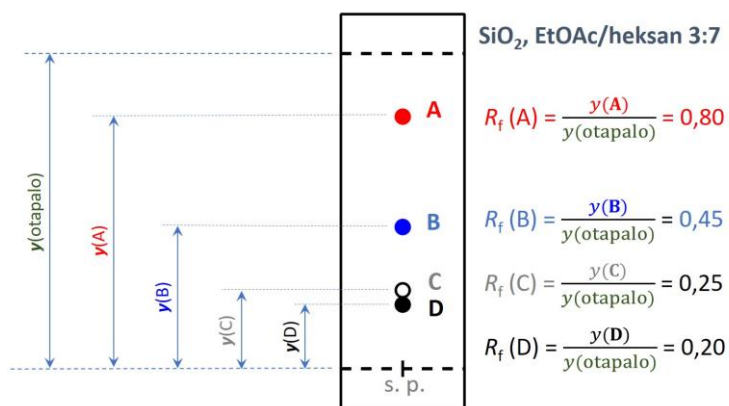
**Slika 36.** Razvijanje TLC pločice

Vizualizacija komponenti na razvijenoj TLC pločici

Dva su osnovna načina kako možemo vizualizirati komponente (mrlje) na razvijenoj TLC pločici. Spojevi koji su obojeni pa ne zahtijevaju posebne metode vizualizacije u većini organskih laboratorija predstavljaju rijetkost. Silikagel na TLC pločicama najčešće sadrži fluorescentni indikator zbog čega TLC pločice pod UV svjetiljkom pri 254 nm fluoresciraju zelenkasto (silikagelu je dodana mala količina europijem dopiranog ZnS). Međutim, ukoliko se na površini TLC pločice nalazi mrlja spoja koji apsorbira UV zračenje, tada na tom mjestu pločica neće fluorescirati i uočavat će se tamna mrlja (čini se tamnoljubičastom – komplementarna boja zelenkastoj fluorescenciji okoline mrlje). Neki spojevi imaju svojstvo fluorescencije, odnosno apsorbiraju UV-zračenje i potom emitiraju u vidljivom dijelu spektra, zbog čega se na pločici pod UV-om uočavaju mrlje koje svijetle u određenoj boji. U svrhu detekcije fluorescentnih spojeva, osim svjetiljke pri 254 nm (niskotlačna), koristimo i UV svjetiljku pri 365 nm (srednjetlačna žvina svjetiljka). Mrlje koje se uočavaju pod UV svjetiljkom potrebno je na pločici zaokružiti olovkom kako bi ostale vidljive nakon što UV svjetiljku isključimo.

Drugi način vizualizacije mrlja na TLC pločici je upotrebom odgovarajućih reagensa. Najjednostavniji način je izlaganje pločice parama joda, pri čemu dolazi do njegove reverzibilne adsorpcije na silikagel. Mrlje odvojenih komponenti koje na taj način postanu vidljive, potrebno je zaokružiti jer stajanjem na zraku jod ishlapi i one prestaju biti vidljive. Postoji velik broj receptura za otopine vizualizacijskih reagensa, koje su često vezane uz određeni tip spojeva čije mrlje na pločici vizualiziramo. Tako je npr. otopina ninhidrina specifična za amine i aminokiseline (ljubičasto obojene mrlje), a otopina dinitrofenilhidrazina (DNPH, žuto obojenje) za aldehide i ketone. Tri reagensa koji se mogu upotrijebiti za detekciju širokog spektra različitih klasa spojeva su npr. otopina *p*-anisaldehida (ružičasto obojene mrlje), otopina fosfomolibdenske kiseline (zeleno obojene mrlje) i, vjerojatno najčešće korištena, Hanessianova otopina (plavo obojene mrlje). Vizualizacija se postiže prskanjem pločice vizualizacijskim reagensom ili uranjanjem u njegovu otopinu, nakon čega se pločica osuši uz zagrijavanje (fen, grijaća ploča, *heatgun*).

Za identifikaciju tvari kod TLC-a koristi se R_f vrijednost, koja je definirana kao omjer udaljenosti središta mrlje određenog spoja od startne linije i udaljenosti do koje je stigla fronta otapala, također od startne linije (Slika 37.). R_f vrijednost za određeni spoj u određenom otapalu ili sustavu otapala trebala bi uvijek biti ista, zbog čega se R_f vrijednost može koristiti kao podatak za identifikaciju tvari. Međutim, R_f vrijednost može varirati kod TLC pločica različite serije proizvodnje, različite temperature pri kojoj se razvija kromatogram, itd., stoga je kod identifikacije komponente na ovaj način vrlo poželjno paralelno na istoj pločici razviti kromatogram čiste (poznate) komponente.



Slika 37. Određivanje R_f vrijednosti. Uz R_f vrijednost uvijek se navodi sastav nepokretne (SiO₂) i pokretne faze (EtOAc/heksan 3:7), jer će se vrijednost razlikovati ukoliko je nešto od toga drukčije

4.2.3. Preparativna kromatografija – kromatografija na stupcu

Kromatografija na stupcu (engl. *column chromatography*, CC) najčešće je korištena metoda za pročišćavanje smjesa spojeva u organskom laboratoriju. Takvo pročišćavanje provodi se pomoću staklene kolone koja na dnu ima pipac kojim se regulira protok otapala (Slika 38.). Kolone mogu biti različitih dimenzija. Odabir kolone ovisi o količini uzorka kojeg pročišćavamo te stupnju njegova onečišćenja. Punjenje kolone je nepokretna (stacionarna) faza u kromatografiji, a to su najčešće silikagel ili aloks. Nepokretna faza u koloni mora biti gusto pakirana i potpuno namočena otapalom, jer prazan prostor i mjehurići zraka u koloni ne pridonose odvajanju, već mogu uzrokovati da se dobro odvojene komponente ponovno pomiješaju pa iz kolone izlazi smjesa. Kolona se nikad ne puni stacionarnom fazom do vrha – potrebno je ostaviti mjesta za otapalo. Neke kolone na vrhu imaju šlif, koji omogućuje spajanje rezervoara za otapalo. Kao rezervoar može poslužiti i lijevak za dokapavanje sa šlifom. Otapalo kroz kolonu protječe uslijed gravitacije ili se potiskuje pomoću komprimiranog zraka (rjeđe pomoću inertnog plina). Potonje se još naziva i *flash* kromatografijom. Takva kromatografija puno je efikasnija jer je puno brža od gravitacijske i najčešće koristi manje silikagela, a time i otapala potrebnog za odjeljivanje. Silikagel koji se koristi u *flash* kromatografiji sitniji je od onog koji se koristi u konvencionalnoj, gravitacijskog kromatografiji. Čestice manje veličine imaju veću specifičnu površinu (površinu po jedinici mase) pa je time povećana površina na kojoj se uspostavlja ravnoteža u raspodjeli tvari između mobilne i stacionarne faze. Upravo to omogućuje efikasniju separaciju spojeva. *Flash* kromatografija može se i automatizirati pa postoje uređaji – *flash*-kromatografi. Na uređaj su priključene boce s otapalima koje uređaj miješa u zadanom omjeru, najčešće promjenjivom tijekom eluiranja (gradijentno eluiranje). Otapalo (eluens) prolazi kolonom pri zadanom protoku, potom eluat prolazi kroz detektor (mjeri apsorpciju UV/vis) i eluat se sakuplja u epruvete (moguće zadati volumen frakcija). Takva kromatografija traje svega 15–30 min (za razliku od konvencionalne koja uobičajeno traje par sati). Potreba za kromatografskim pročišćavanjem produkata najčešće je ograničavajući faktor

broja sinteza koje se mogu provesti u određenom vremenu, stoga automatizirana *flash*-kromatografija predstavlja znatan napredak u tom smislu jer omogućuje provedbu bitno većeg broja reakcija u kraćem vremenu.

Provođenje kromatografskog odjeljivanja na stupcu silikagela:

- **Odabir mobilne faze**

Mobilna faza, tj. otapalo koje će se u kolonskoj kromatografiji koristiti kao eluens odabire se pomoću TLC-a. Nekoliko TLC pločica razvije se u različitim otapalima ili sustavima otapala. Najčešće korištene kombinacije otapala su etil-acetat/heksan i diklormetan/metanol u različitim omjerima, ali izbor otapala može biti i drukčiji, pazeći pri tome da se odabrana otapala miješaju pri željenom omjeru. Ako je otapalo prepolarno, eluiranje je prebrzo pa je zbog toga odvajanje loše. Naprotiv, ako je otapalo previše nepolarno, komponente se predugo zadržavaju u koloni i dolazi do širenja vrpce uslijed difuzije, što odvajanje također čini lošim (Slika 39.). Potrebno je pronaći sustav otapala u kojem su komponente na TLC pločici dobro definirane i odvojene mrlje s R_f vrijednošću od 0,5 ili malo ispod toga.

- **Odabir nepokretne (stacionarne) faze**

Silikagel je po prirodi slabo kiseo, pa ponekad nije dobar izbor jer se spoj od interesa pri uvjetima kromatografije raspada ili ostane vezan za nepokretnu fazu. U tim slučajevima kao nepokretna faza koristi se aloks (aktivirani aluminijev oksid). Količina silikagela kojeg ćemo upotrijebiti u kolonskoj kromatografiji ovisi o količini uzorka i razlici R_f vrijednosti komponenti koje želimo pročistiti. Uobičajeni omjer mase smjese koju pročišćavamo i mase silikagela je od 1:20 pa do 1:100, ovisno o tome koliko je pročišćavanje zahtjevno. Prazna kolona učvrsti se na stalak te se do njezinog dna, neposredno iznad pipca, pomoću dugog štapića umetne mali komadić vate. Tada se kolona puni suspenzijom silikagela u otapalu. Ako kolona na dnu ima pločicu od sinteriranog stakla koja sprječava izlaz nepokretne faze, tada nije potrebno umetati vatu. Pripravljena suspenzija silikagela mora biti bez mjehurića zraka. Dobro pakiranje nepokretne faze može se postići tako da se suspenzija silikagela ulijeva na stupac otapala koji se prethodno nalazi u koloni. Laganim lupkanjem kolone jednoliko sa svih strana može se pospješiti izlazak mjehurića zraka i postići gušće pakiranje silikagela. Treba voditi računa o tome da se pri punjenju kolone ostavi dovoljno mjesta kako bi se moglo dodavati otapalo.

- **Nanošenje uzorka**

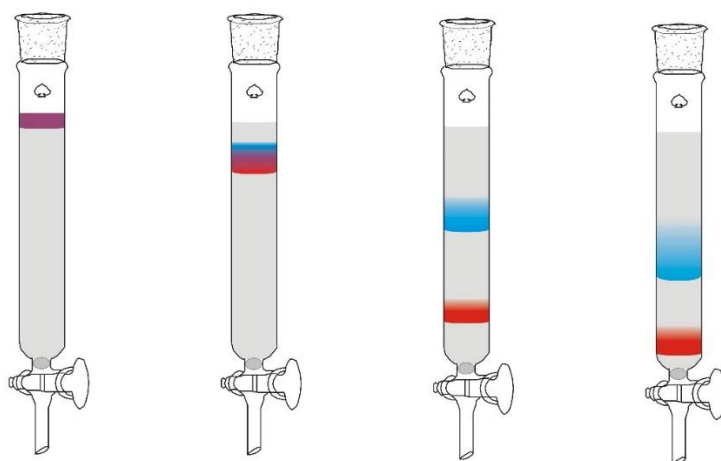
Prije nanošenja uzorka, razina otapala u koloni ispusti se do površine silikagela. Ako je uzorak dobro topljiv u otapalu koje koristimo kao mobilnu fazu, otopi se u minimalnoj količini otapala i pažljivo nanese na površinu silikagela, klizeći kapaljkom po unutarnjem rubu kolone neposredno iznad površine silikagela. Treba paziti da se uzorkom ne uprljaju stijenke kolone i ne poremeti sloj silikagela. Uzorke koji su slabo topljivi u otapalu kojim provodimo kromatografiju pripremamo u obliku tzv. suhog pakiranja. Uzorak se otopi u otapalu u kojem je topljiv, a potom se doda silikagel (3–5 puta veća masa od mase uzorka) i pažljivo upari na rotacijskom uparivaču. Pri tome se obavezno umetne komad vate u cijev koja vodi do hladila kako ne bi došlo do

kontaminacije rotacijskog uparivača s česticama silikagela, jer to može oštetiti dio gdje se susreću brtva i rotirajuće staklo, pa vakuum više neće biti dobar. Upareni ostatak bi trebao biti sipak, nikako ljepljiv. Tako pripremljen uzorak usipa se u kolonu na površinu silikagela, doda se otapalo i započne s eluiranjem.

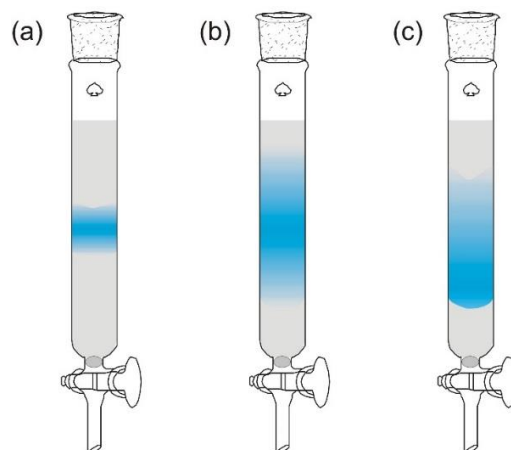
Bez obzira na koji je način uzorak nanesen na kolonu, pogodno ga je nadslojiti slojem silikagela, kako ne bi došlo do remećenja sloja uzorka pri dolijevanju otapala. Prvu količinu otapala potrebno je dodati vrlo oprezno i polako kako se sloj s uzorkom na koloni ne bi poremetio. Jednom kad se kolona napuni otapalom, pogodno je na nju dodati rezervoar za otapalo (npr. lijevak za dokapavanje).

- **Protok eluensa kroz kolonu**

Ukoliko je protok eluensa prespor, doći će do difuzije uzorka pa će se vrpce komponenti razvući, a možda i prekriti. Obrnuto, ako je protok prebrz, nema dovoljno vremena da dođe do uspostavljanja ravnoteže tvari između pokretne i nepokretne faze pa će odvajanje biti loše (Slika 39.). Općenito vrijedi da tanke kolone trebaju teći sporije od onih većeg promjera. Ovdje je bitna tzv. linearna brzina protoka koja treba biti umjerena. Linearnu brzinu protoka možemo shvatiti kao brzinu spuštanja meniskusa otapala u koloni; ona bi trebala biti otprilike jednaka za kolonu bilo kojih dimenzija.



Slika 38. Tijek kromatografije na stupcu prilikom odjeljivanja dvokomponentne smjese obojenih spojeva. Vidljivo je širenje vrpce tijekom odjeljivanja. Što se tvar dulje zadržava na koloni (manji R_f , prikazano plavo) vrpca će biti šira i komponenta će se eluirati u većem broju frakcija. Desno – tipični postav za provođenje kromatografije na stupcu



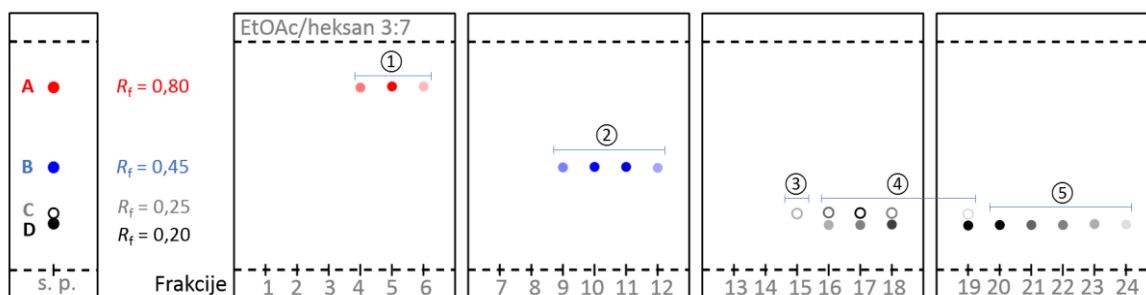
Slika 39. Ponašanje uzorka na koloni ovisno o brzini protoka eluensa: (a) brzina protoka je optimalna, (b) prespori protok otapala daje vremena uzorku da difundira u svim smjerovima, (c) prebrzi protok ne ostavlja dovoljno vremena za uspostavljanje ravnoteže uzorka između mobilne i stacionarne faze pa se uzorak razvuče duž cijele kolone

- **Sakupljanje frakcija**

Uobičajeno je otapalo koje istječe iz kolone (eluat) razdijeliti na niz frakcija. Ovisno o veličini kolone, sakupljaju se manje ili veće frakcije – u epruvete ili u Erlenmeyerove tikvice. Ukoliko znamo da se iz kolone upravo eluira spoj od interesa, bolje je u tom dijelu kromatografije sakupiti više manjih frakcija, nego manje frakcija većeg volumena.

- **Određivanje sastava frakcija i izolacija čistih komponenti**

Kako bi se utvrdilo koje frakcije sadrže produkt kojeg smo željeli pročititi, one se analiziraju pomoću TLC-a uz odgovarajuću vizualizaciju (rjeđe pomoću GC-a ili HPLC-a). Frakcije koje sadrže čisti produkt spoje se te se otapalo ukloni pomoću rotacijskog uparivača. Frakcije koje sadrže produkt koji nije u potpunosti čist, spajaju se u posebnoj tikvici te se naknadno može provesti dodatno pročišćavanje. Primjer tipičnog ishoda kromatografije i principa spajanja frakcija dan je na Slici 42.



Slika 40. TLC pločice sirovog produkta i frakcija nakon njegovog kromatografskog pročišćavanja. Na TLC-u frakcija označeno je koje su frakcije spojene i zajedno uparene: ① čisti spoj A, ② čisti spoj B, ③ čisti spoj C, ④ smjesa spoja C i D, ⑤ čisti spoj D. Frakcije koje sadrže smjesu nikad ne spajamo s onima koje sadrže čistu komponentu (npr. frakcije 16–19 s frakcijom 15 ili s frakcijama 20–24). Da bi se izolirala dodatna količina čistih spojeva C i D, frakcija ④ može se ponovno podvrgnuti kromatografiji

4.3. Destilacija

Destilacija je metoda odvajanja smjesa tekućih tvari različitog vrelišta. Koristimo je i za pročišćavanje tekućih sirovih produkata reakcije od nehlapivih onečišćenja. Razlika između destilacije i uparavanja, koje se temelji na istome principu, jest ta što je destilat kojeg za vrijeme destilacije skupljamo u posebnom predlošku taj koji sadrži spoj od interesa dok uparavanjem uklanjamo (destiliramo) otapalo pri čemu nam spoj zaostaje u tikvici za destilaciju.

Temperatura na kojoj neka tekuća tvar vrije naziva se vrelište (t_v) i karakteristična je za svaku tvar. Tekućina vrije kada se uslijed zagrijavanja tlak para tekućine izjednači s vanjskim tlakom. Tlak para tekućine proporcionalan je temperaturi i raste s porastom temperature, pa se zato uz vrelište neke tvari uvijek navodi i odgovarajući tlak. U slučaju da tlak nije naveden, podrazumijeva se da se radi o atmosferskom tlaku.

U slučaju homogene smjese dviju ili više tekućina, tlak para pojedine tekućine u takvoj smjesi (otopini) matematički je definiran *Raoultovim zakonom* i možemo ga izraziti sljedećom jednadžbom:

$$p_A = x_A \cdot p_A^*$$

u kojoj je

p_A – parcijalni tlak para tekućine A iznad smjese

x_A – množinski udio tekućine A u smjesi

p_A^* – tlak para čiste tekućine A.

Iz navedenog slijedi da je tlak para neke tekućine u homogenoj smjesi uvijek manji od tlaka para čiste tekućine i da ovisi o množinskom udjelu pojedine tekućine u smjesi. Ukupni tlak para iznad homogene smjese dviju ili više tekućina jednak je zbroju tlakova para svih tekućina u smjesi. U slučaju smjese dviju tekućina ukupni je tlak dan izrazom:

$$p = p_A + p_B$$

gdje je

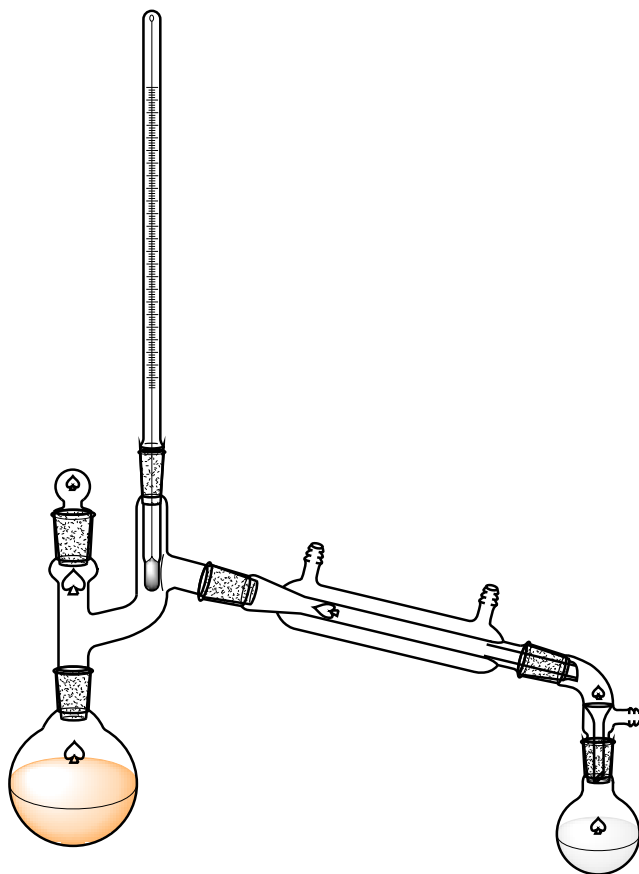
p – ukupni tlak para iznad homogene smjese dviju tekućina

p_A, p_B – parcijalni tlakovi para tekućina A i B iznad homogene smjese.

4.3.1. Destilacija pri atmosferskom tlaku

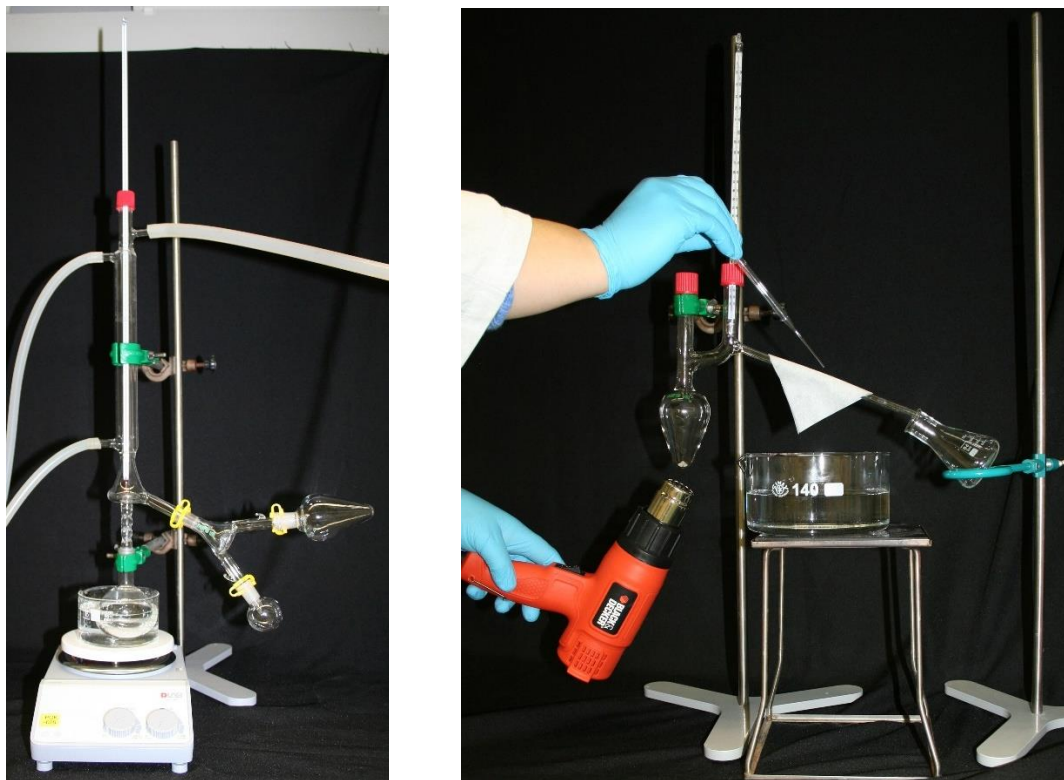
Destilacijom pri atmosferskom tlaku odvajamo tekućine iz homogenih smjesa čija razlika u vrelištu nije manja od 25 °C, a vrelišta im nisu viša od okvirno 150 °C.

Tipična aparatura za destilaciju pri atmosferskom tlaku prikazana je na Slici 41. Sastoji se od nekoliko dijelova: destilirka (okrugla tikvica s odvodnom cijevi), termometar, hladilo i predložak za skupljanje destilata. Posebni nastavak s tri otvora koji se stavlja na gornji otvor destilirke naziva se *Claisenov nastavak*. Na gornji otvor nastavka postavlja se termometar čija je visina nešto ispod odvodne cijevi prema hladilu. Na kraju hladila nalazi se posebni nastavak na koji se spaja predložak u koji se skuplja destilat. Svi stakleni dijelovi aparature imaju na otvorima ubrušene završetke - šlifove, a spojevi se dodatno učvršćuju posebnim spojnicama (*keck*). Volumen tekućine u destilirki ne smije prelaziti više od dvije trećine volumena tikvice. Sadržaj tikvice zagrijava se na magnetskoj miješalici preko odgovarajuće kupelji uz miješanje. Za zagrijavanje se mogu koristiti i grijaće kape ili gnijezda, ili puhalo vrućeg zraka (fen, *heatgun*) pri čemu se zakašnjelo vrenje sprječavamo dodavanjem kamenčića za vrenje. Zagrijavanje započinje kada su svi dijelovi aparature spojeni na siguran način i voda puštena kroz hladilo. Sadržaj u destilirki nikad se ne zagrijava do suha već se destilacija prekida kada na dnu tikvice još uvijek ima malo tekućine.



Slika 41. Aparatura za destilaciju pri atmosferskom tlaku s Claisenovim nastavkom

U laboratorijima se za destilaciju uobičajeno koriste i druge izvedbe aparatura koje ne sadrže tipični Claisenov nastavak, poput aparature prikazane na Slici 42.a (Hickman), koja se uobičajeno koristi u našem laboratoriju. Pojednostavljena izvedba tikvice za destilaciju u studentskom laboratoriju poznata je kao Claisenova tikvica (Slika 42.b).



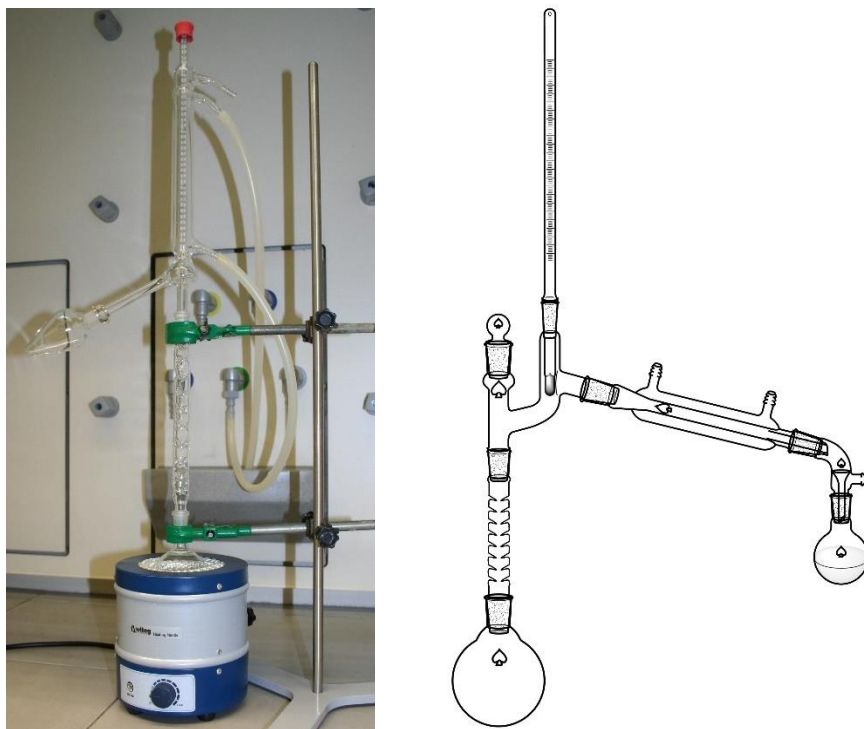
Slika 42. a) Često korištena izvedba aparature za destilaciju bez Claisenovog nastavka (aparatura po Hickmanu); b) Claisenova tikvica

4.3.2. Frakcijska destilacija

Ukoliko se vrelišta tekućina koje odvajamo destilacijom razlikuju za manje od 25 °C, koristimo *frakcijsku destilaciju*. Od obične destilacije razlikuje se po tome što se u aparaturi između destilirke i hladila umeću posebne kolone od kojih je najpoznatija izvedba *Vigreuxova kolona* (Slika 43.).

Vigreuxova kolona varijanta je zračnog hladila kojem su stjenke oblikovane na način da imaju što veću površinu. Prolaskom pare kroz kolonu dolazi do kondenzacije para frakcije višeg vrelišta pri čemu se para postupno obogaćuje frakcijom nižeg vrelišta koja se zatim kondenzira u predložak. Što je razlika vrelišta tekućina koje odvajamo destilacijom manja, to je potrebno koristiti kolonu veće površine kako bi proces odvajanja bio uspješniji.

Na Slici 43. prikazana je aparatura za izvođenje frakcijske destilacije uz upotrebu Vigreuxove kolone kakvu najčešće koristimo u našem laboratoriju.



Slika 43. Različite izvedbe aparatura za frakcijsku destilaciju pri normalnom tlaku s Vigreuxovom kolonom

4.3.3. Destilacija pri sniženom tlaku

Ako su vrelišta tekućina koje odvajamo destilacijom viša od 150 °C, pribjegavamo destilaciji pri sniženom tlaku poznatoj i pod imenom *vakuum-destilacija*. Kako tekućina vrije kada se tlak para iznad tekućine izjednači s vanjskim tlakom, snižavanjem vanjskog tlaka snižavamo i vrelište tekućine. Vakuum-destilaciju primjenjujemo i u slučaju kad su tekućine vrelišta nižeg od 150 °C termolabilne i podložne raspadu na temperaturama nižim od vrelišta.

Destilacija pri sniženom tlaku provodi se u aparaturi koja predstavlja zatvoreni sustav iz kojeg je dijelom evakuiran zrak. Vakuum u sustavu uobičajeno se postiže spajanjem na vakuum-pumu (membransku, uljnu), koje su u potpunosti istisnule iz upotrebe vodenu sisaljku (Slika 44.). Za usporedbu, primjenom vodene sisaljke tlak u sustavu može se smanjiti na 24 mbar (18 mmHg), koliko iznosi tlak vodene pare pri atmosferskom tlaku i temperaturi 20 °C. Tlak uljnih para puno je manji od tlaka vodene pare, pa se primjenom uljnih pumpi tlak u sustavu može smanjiti čak do 10^{-4} mbar (visoki vakuum). Najčešće se koriste membranske pumpe, kod kojih se tlak od 1–5 mbar postiže vibriranjem posebnih membrana, a moguće ga je podesiti na točno određenu vrijednost.



Slika 44. Neke izvedbe vakuum-pumpi: a) membranska pumpa; b) mehanička uljna pumpa

Aparatura za destilaciju pri sniženom tlaku (Slika 45.a) slična je aparaturi za destilaciju pri atmosferskom tlaku uz nekoliko razlika od kojih je ključna priključak na vakuum-pumpu. Posebnu pažnju kod vakuum-destilacije moramo obratiti na kvalitetu stakla od kojeg je izrađeno suđe. Destilacija pri sniženom tlaku može se provoditi sa ili bez umetanja Vigreuxove kolone, što će ovisiti o razlici vrelišta komponenti koje odvajamo. Kod frakcijske vakuum-destilacije predložci za skupljanje destilata obavezno se spajaju preko posebnog nastavka, tzv. *kravice* (Slika 45.b), koji omogućuje promjenu predložka bez prethodnog izjednačavanja tlaka u sustavu s vanjskim tlakom.

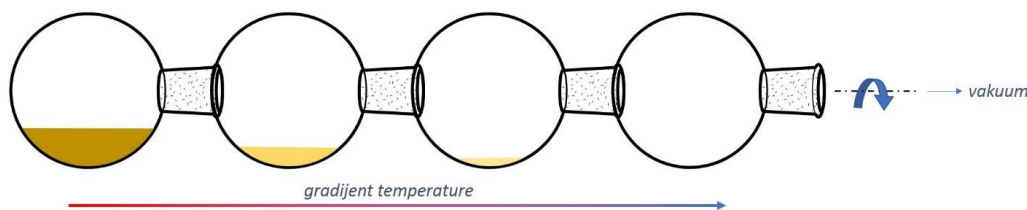


a)

b)

Slika 45. a) Aparatura za destilaciju pri sniženom tlaku; b) nastavak za skupljanje destilata tzv. *kravica*

Za destilaciju malih volumena tekućina pri sniženome tlaku koristi se destilacija u vodoravno postavljanim rotirajućim kuglastim nastavcima ili tzv. *kugelrohr* destilacija. Aparatura za provođenje takvog postupka prikazana je na Slici 46. Zagrijavanjem smjese za destilaciju u jednom kuglastom nastavku pare prelaze u sljedeći hlađeni kuglasti nastavak (ili više njih, što ovisi o sastavu smjese) gdje se kondenziraju. Po završetku destilacije pojedini kuglasti nastavci s destilatom se odvajaju. Pri ovoj destilaciji gubitci su vrlo mali zbog kratkog puta koji pare prelaze između kuglastog nastavka u kojem se zagrijavaju i predloška u koji se ukapljuju.



Slika 46. Aparatura za destilaciju u kuglastim cijevima (tzv. *kugelrohr*)

4.3.4. Destilacija vodenom parom

U dosadašnjim razmatranjima bilo je riječi o razdvajanju tekućina iz homogenim smjesa destilacijom. Tlak para iznad takvih smjesa opisuje Raoultov zakon. Međutim, ako se dvije (ili više) tekućine ne miješaju, smjesa je heterogena i za nju ne vrijedi Raoultov zakon ($p_A = p_A^*$). Ukupni tlak para iznad heterogene smjese dviju ili više tekućina jednak je zbroju tlakova svake od tekućina prisutne u smjesi i ne ovisi o sastavu smjese. Svaka se tekuća komponenta u takvoj smjesi ponaša kao čista tekućina što je matematički definirano *Daltonovim zakonom* kojeg na primjeru dviju tekućina možemo izraziti sljedećom jednadžbom:

$$p = p_A^* + p_B^*$$

gdje je

p – ukupni tlak para iznad heterogene smjese tekućina A i B

p_A^*, p_B^* – tlakovi para čistih tekućina A i B.

Tlak para iznad takve smjese veći je od tlakova svake pojedine komponente u toj smjesi, pa će se s vanjskim tlakom izjednačiti na nižoj temperaturi. To znači da je vrelište heterogene smjese niže od vrelišta svake pojedine komponente u takvoj smjesi.

Omjer množina komponenti u pari kao i u destilatu jednak je omjeru parcijalnih tlakova komponenti:

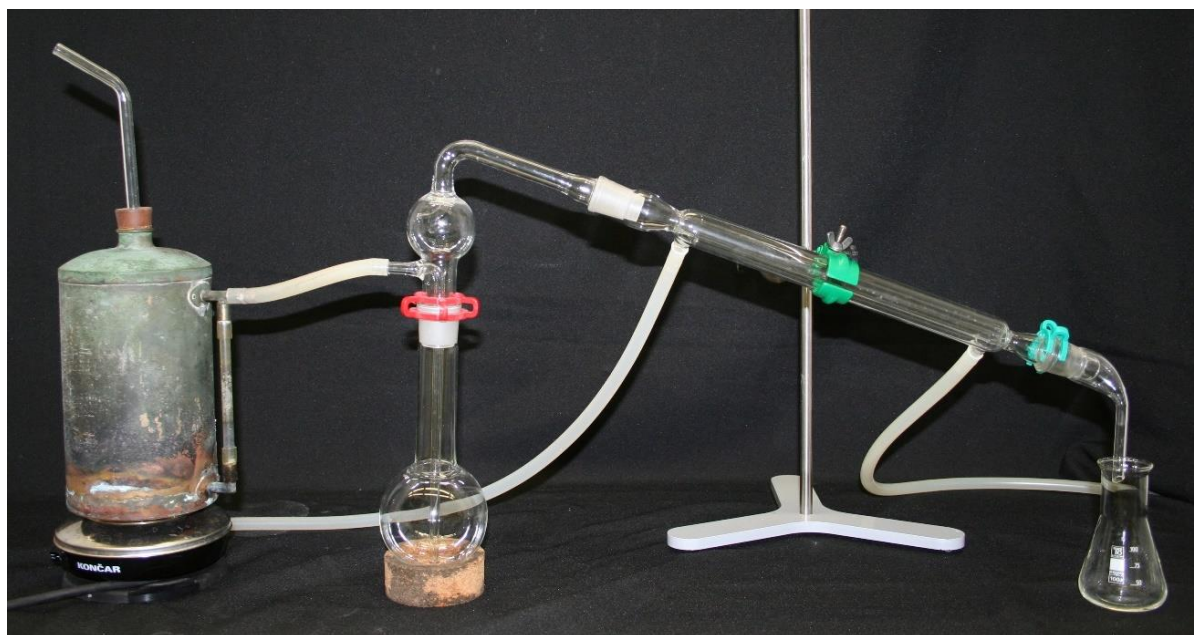
$$\frac{n_A}{n_{H_2O}} = \frac{p_A^*}{p_{H_2O}}$$

To znači da vodenom parom destilira smjesa stalnog omjera sve dok se tvar koju destiliramo potpuno ne izdvoji iz smjese.

Navedeni princip svoju primjenu ima u postupku koji se naziva destilacija vodenom parom. Postupak se u praksi primjenjuje za izolaciju hlapivih komponenti iz prirodnog materijala, osobito onih koje se raspadaju pri svojem vrelištu, poput različitih eteričnih ulja. U postupku se kao jedna od tekućina koristi voda, odnosno vodena para, s kojom se uljaste komponente iz prirodnog materijala ne miješaju. Na taj se način tvari koje se s vodom ne miješaju mogu destilirati vodenom parom na temperaturama nižim od 100 °C. Kao primjer nam može poslužiti terpen limonen čije je vrelište pri atmosferskom tlaku 176 °C, a destilacijom vodenom parom može ga se izolirati iz kore naranče.

Tipična aparatura za destilaciju vodenom parom prikazana je na Slici 47. Razlika od dosad spomenutih načina destilacije je u nešto drugačijoj izvedbi destilirke. Staklena cijev koja ulazi u tekućinu u destilirki služi za uvođenje vodene pare koja zagrijava reakcijsku smjesu, dok druga, kraća cijev služi za odvođenje para prema hladilu i dalje prema predlošku u koji se skuplja destilat. Za razvijanje vodene pare koristi se kotlić napunjen vodom do dvije trećine volumena. Vodu u kotliću potrebno je zagrijati do vrenja, a tek potom spojiti s destilirkom. Umetnuta staklena cijev koja dopire gotovo do dna kotlića služi za izjednačavanje tlaka u sustavu. Na početku destilacije dovod pare u destilirku priključuje se nakon što je voda u kotliću zavrela. Na kraju destilacije postupak je obrnut i najprije se prekida dovod pare jer bi u protivnom nastao podtlak koji bi povukao smjesu iz destilirke u kotlić.

Pomoću lijevka za odjeljivanje odvoje se vodeni i organski sloj destilata. U proizvodnji eteričnih ulja, tj. kod destilacije vodenom parom na velikoj skali (u kotlovima), obično se rabe nastavci u koje kapa destilat, gdje se kontinuirano odjeljuju vodeni sloj (hidrolat) i eterično ulje.

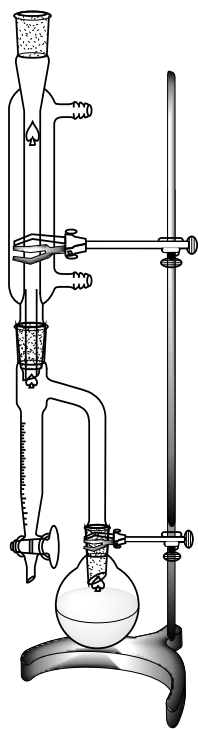


Slika 47. Aparatura za destilaciju vodenom parom

4.3.5. Azeotropna destilacija

Azeotropna destilacija je koristan postupak uklanjanja komponente (najčešće vode) iz reakcijske smjese kodestilacijom s nekim organskim otapalom. Azeotrop se definira kao smjesa dviju ili više tekućina, homogena ili heterogena, koja vrije pri konstantnoj temperaturi i tlaku pri čemu su pare istog sastava kakav je sastav tekućine. Za azeotropnu smjesu ne vrijedi Raoultov zakon jer joj je vrelište niže od vrelišta pojedinih tekućina koje čine azeotrop. Primjer takve smjese su etanol i voda ili voda i toluen. Neke otopine pokazuju negativno odstupanje od Raoultovog zakona, pa im vrelište može biti više od vrelišta pojedinih komponenti, kao što je u slučaju smjese dušične kiseline i vode.

Tehnika azeotropne destilacije često se koristi pri povratnim reakcijama u kojima kao nusprodukt nastaje voda koju je potrebno ukloniti, primjerice u reakciji Fischerove esterifikacije, pripreve acetala itd. Uklanjanjem vode iz reakcijske smjese ravnoteža se pomiče prema produktima čime se povećava prinos reakcije. Organska otapala koja se pritom najčešće koriste ne miješaju se s vodom, poput benzena ili toluena. Ne može se primijeniti bilo koje otapalo, već samo ono koje s vodom tvori azeotrop. Aparatura u kojoj se provodi azeotropna destilacija vode sadrži karakterističan Dean-Starkov nastavak i prikazana je na Slici 50.



Slika 48. Aparatura za azeotropnu destilaciju vode s Dean-Starkovim nastavkom

Za vrijeme provođenja reakcije isparava smjesa benzena ili primjerice toluena i vode stalnog sastava koja se kondenzira u Dean-Starkovom nastavku. Kako su benzen i toluen manje gustoće od vode, oni čine gornji sloj u Dean-Starkovom nastavku, a voda se nalazi dolje. Ukoliko se nastavak napuni do vrha, benzen (toluen) se prelijeva natrag u reakcijsku tikvicu. S druge strane, voda se može ispuštati kroz pipac Dean-Starkovog nastavka.

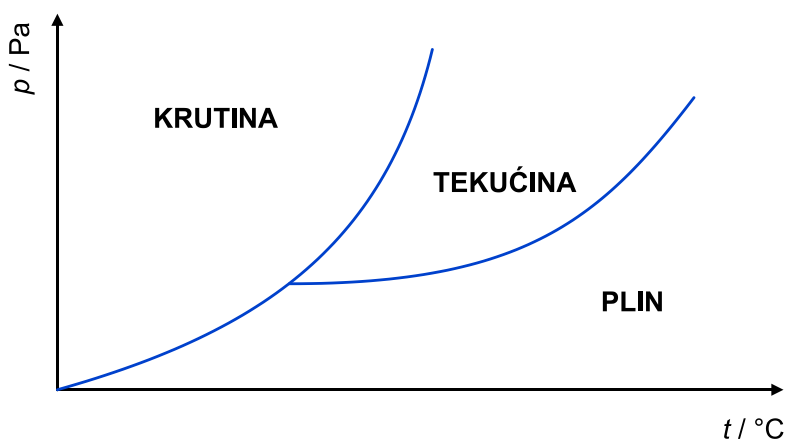
4.4. Sublimacija

Sublimacija je postupak čišćenja čvrstih tvari koji se temelji na svojstvu čvrstih tvari da pri zagrijavanju izravno prelaze u plinovito agregatno stanje bez prelaska u tekuće stanje, a ponovnim hlađenjem pare kristaliziraju. Koristi se za pročišćavanje čvrstih tvari koje imaju visoki tlak para i talište, kao i za slabo topljive krutine se ne mogu uspješno pročititi rekristalizacijom. Sublimacija se najčešće odvija pri sniženom tlaku, a aparatura u kojoj se izvodi (sublimator) prikazana je na Slici 51.



Slika 49. Aparatura za sublimaciju pri sniženom tlaku

Za razumijevanje sublimacije razmotrimo fazni dijagram tvari koji pokazuje ovisnost tlaka o temperaturi, odnosno pri kojim su uvjetima temperature i tlaka različite faze neke tvari u ravnoteži (Slika 50.).



Slika 50. Fazni dijagram.

Tlak para nad čvrstom tvari i nad tekućinom raste s porastom temperature. Zagrijavanjem neke čvrste tvari pri normalnom tlaku tvar prelazi iz čvrste u tekuću, a zatim u plinovitu fazu. Na faznom dijagramu valja uočiti trojnu točku pri kojoj su u ravnoteži čvrsta, tekuća i plinovita faza koja je, uz talište i vrelište, karakteristika svake tvari. Zagrijavanjem neke čvrste tvari pri tlaku nižem od tlaka trojne točke u ravnoteži se nalaze čvrsta i plinovita faza te se dovođenje topline troši na isparavanje čvrste faze bez prelaska u tekuću fazu. Ponovnim hlađenjem para pri istome tlaku temperatura se snižava i dolazi do kristalizacije tvari.

Neke tvari, poput primjerice ugljikova(IV) oksida imaju trojnu točku pri tlaku koji je veći od atmosferskog, pa se sublimacija takvih tvari događa pri normalnome tlaku. Naftalen je primjer organske tvari koja sublimira pri sobnoj temperaturi.

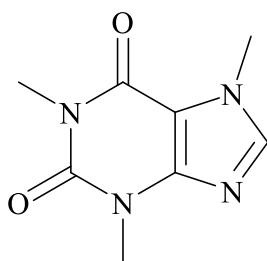
4.5. Izolacija spojeva iz prirodnog materijala

Za izolaciju spojeva iz prirodnog materijala najčešće se koriste, osim već navedenih tehnika, i kontinuirana ekstrakcija te destilacija vodenom parom. Koju tehniku ćemo upotrijebiti ovisi o vrsti materijala s kojim raspolazemo te o karakteristikama željenog spoja. Nehlapive komponente najčešće se izoliraju ekstrakcijom usitnjenog materijala kontinuiranom ekstrakcijom odgovarajućim otapalom.

Prirodni spojevi izgrađuju biljne i životinjske stanice ili su metabolički produkti tih organizama. Neke od najčešćih skupina prirodnih spojeva su ugljikohidrati, proteini, masti i ulja, terpeni, alkaloidi i steroidi.

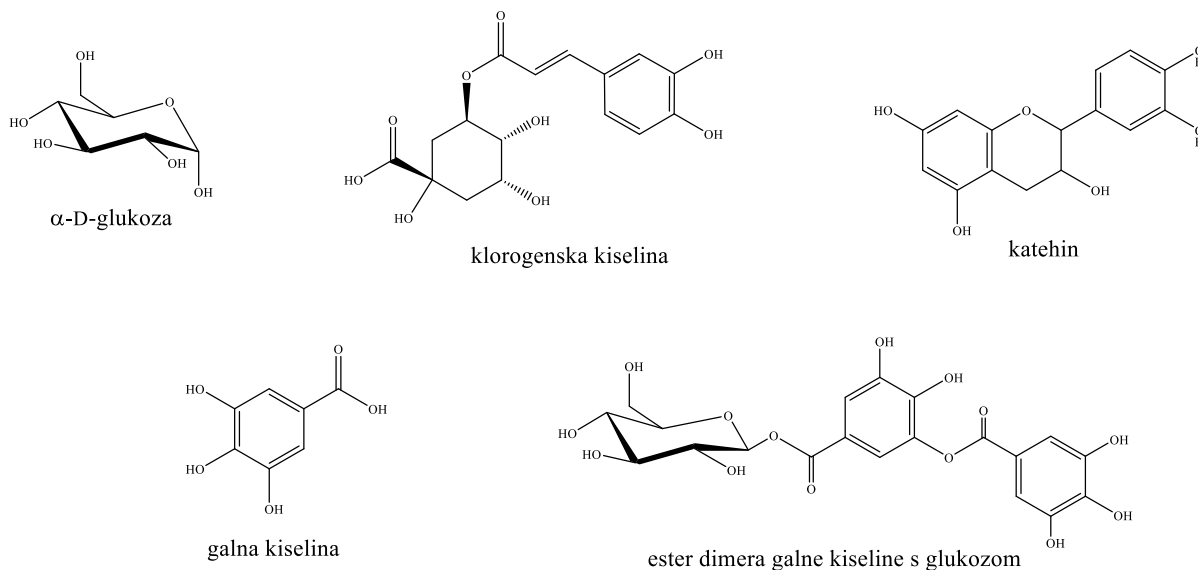
Izolacija kafeina iz listića čaja

Kafein je alkaloid koji se nalazi u čaju, kavi i nekim gaziranim pićima.



Slika 51. Struktura kafeina

Prilikom izolacije čistog kafeina iz listića čaja problem predstavljaju glukoza, klorogenska kiselina i spojevi iz skupine tanina koji će se zajedno s kafeinom ekstrahirati u vodu. Celuloza ne predstavlja problem kod izolacije jer je netopljiva u vodi.

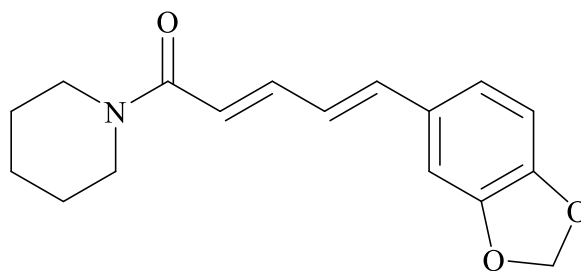


Slika 52. Struktura nekih od spojeva koji se ekstrahiraju zajedno s kafeinom

Kafein je, kao i svi alkaloidi, bazičan, dok su ostali sastojci listića čaja (osim glukoze) kiseli. Zbog toga se kafein može relativno lako izolirati iz listića čaja u čistom obliku. Ako vodi u kojoj kuhamo listiće čaja dodamo neku bazičnu sol (Na_2CO_3 ili CaCO_3), svi će se kiseli sastojci ekstrahirati u vodu u obliku soli. Ekstrakcijom vodenog sloja organskim otapalom samo će kafein preći u organski sloj, dok će soli i glukoza zaostati u vodi zbog netopljivosti u organskom otapalu. Uparavanjem organskog otapala zaostaje sivobijeli prah sirovog kafeina koji se može pročititi prekrizacijom ili sublimacijom.

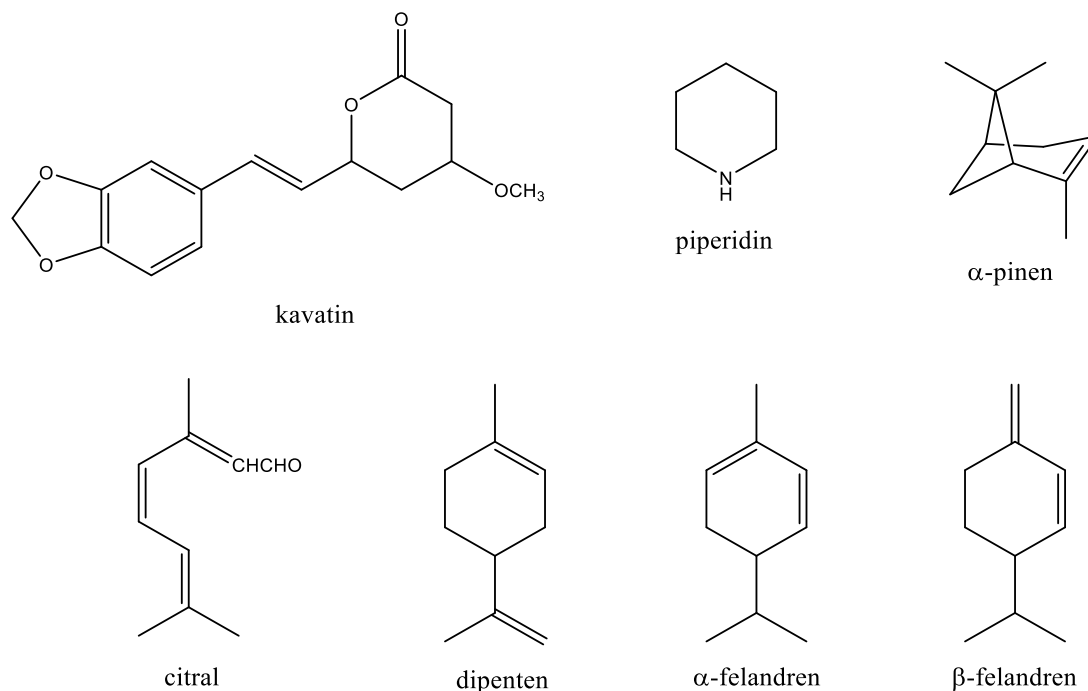
Izolacija piperina iz papra

Nosioci ljutog okusa papra su alkaloidi koji sadrže piperidinsku jezgru. Glavni sastojak crnog papra (*Piper nigrum*) je alkaloid piperin, piperidinski amid piperinske kiseline. Hidrolizom piperina s lužinama dobije se piperinska kiselina.



Slika 53. Struktura piperina

Crni papar sadrži, osim 5–9% piperina, i oko 0,8% kavatina, 8% piperidina te 1–2,5% eteričnih ulja različitih terpena.

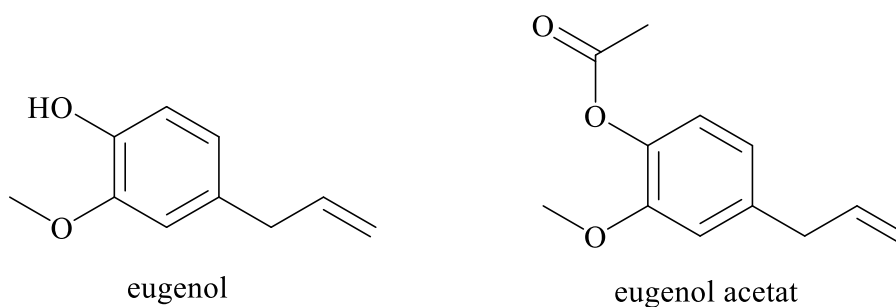


Slika 54. Neki od spojeva koji se nalaze u papru

Piperin se izolira iz papra višestrukom ekstrakcijom etanolom pri povišenoj temperaturi pomoću Soxhletove aparature za ekstrakciju kruto-tekuće. Etanol iz ekstrakta se upari, a u ostatak se doda 10% otopina KOH i ostavi kratko stajati kako bi istaložile soli masnih kiselina. Stajanjem filtrata u hladnjaku kroz tjedan dana kristalizira piperin. Čisti piperin može se dobiti prekrizacijom sirovog produkta iz 96%-tnog etanola.

Izolacija eugenola iz klinčića

Klinčić je tropsko zimzeleno drvo, od kojeg se sušenjem cvjetnih palica dobiva aromatični začim. Eterično ulje klinčića kao glavni sastojak sadrži eugenol (90%) i u manjoj količini njegov ester i druge organske komponente. Eterična ulja nisu po strukturi slična uljima koja su esteri masnih kiselina i glicerola, već su to (viskozne) tekućine kompleksnog sastava, koje sadrže više spojeva s različitim funkcionalnim skupinama. Imaju snažan miris koji je karakterističan za određeni prirodni materijal. Destilacijom klinčića vodenom parom može se izolirati eugenol, koji se koristi kao dentalni anestetik.



Slika 55. Eugenol i eugenol-acetat

Nakon destilacije vodenom parom, destilat će se sastojati od vodenog sloja (donji) i organskog sloja (gornji) u kojem će se nalaziti glavnina eugenola. Dodatkom organskog otapala u destilat te ekstrakcijom eugenol i njegov ester prijeći će u organski sloj. Da bi razdvojili eugenol i ester, možemo uzeti u obzir kiselo-bazna svojstva te dvije komponente. Dodatkom NaOH, eugenol će se deprotonirati i prijeći u vodeni sloj, dok ester ostaje u organskom sloju. Zakiseljavanjem vodenog sloja te ponovnom ekstrakcijom organskim otapalom, njegovim sušenjem i uparavanjem dobiva se eugenol. Ovaj doatni postupak pročišćavanja ne provodi se tijekom vježbe u praktikumu.

5. POTPUNA KARAKTERIZACIJA ORGANSKOG SPOJA

5.1. Analiza čistoće produkta

Organski spojevi koje pripravljamo sintetskim reakcijama mogu biti novi (do sada nepoznati) ili od ranije poznati (opisani u literaturi). U oba slučaja potrebno je nedvojbeno utvrditi identitet pripravljene tvari. U tu svrhu nužno je raspolagati sa spojem izuzetno visoke čistoće ($\geq 95\%$). Čistoća pripremljenog spoja može se ustanoviti na više načina. Određivanje temperature tališta/vrelišta i usporedba s literaturnim vrijednostima bila je glavni način karakterizacije u vremenima prije razvoja spektroskopskih metoda. Danas čistoću spoja prosuđujemo na temelju kromatografskih tehnika (TLC, HPLC, GC), ^1H NMR spektroskopije ili, u rijetkim slučajevima, pomoću MS-a. Spektroskopska karakterizacija biti će detaljno opisana u sljedećim poglavljima.

Pod pojmom „spoj opisan u literaturi“ smatramo da u dostupnim znanstvenim radovima postoji opisana priprema spoja i njegova barem djelomična spektroskopska karakterizacija (minimalno ^1H NMR spektar), što nam služi kao osnova za usporedbu s podacima spoja kojeg smo pripravili. Ukoliko se spektri idealno poklapaju, možemo potvrditi da se radi o istom spoju.

Za nove spojeve, potrebno je provesti **potpunu karakterizaciju**. To podrazumijeva cijeli niz podataka do kojih treba doći: izgled produkta, agregatno stanje, talište ili vrelište, spektri ^1H i ^{13}C NMR, IR, elementna analiza ili HRMS, a za kiralne spojeve i $[\alpha]$. To je minimalan skup podataka koje moramo priložiti kada objavljujemo sintezu nekog spoja, kako bi oni koji će ga sintetizirati u budućnosti imali referencu za usporedbu.

OPIS EKSPERIMENTA PODACI O PRIPRAVLJENOM SPOJU	<p>1,2,3,4-Tetra-O-acetil-α-D-galaktopiranozna kiselina. U okruglu tikvicu (100 mL) dodan je acetanhidrid (35 mL, 0,37 mol) i 70%-tna perklorna kiselina (225 μL, 3,7 mmol). Uz miješanje na magnetskoj mješalici pri 0 °C u malim obrocima dodavana je D-galakturonska kiselina monohidrat (5,45 g, 28 mmol). Kad je dodana cjelokupna količina, miješanje je nastavljeno pri 0 °C kroz 30 minuta, a zatim pri sobnoj temperaturi još 3 h. Nastanak produkta praćen je TLC-om (toluen / etanol / etil-acetat / octena kiselina 4:2:2:1). Reakcija je prekinuta dokapavanjem metanola (8 mL) pri 0 °C. Nakon 30 minuta, reakcijska smjesa je izlivena u ledenu vodu (80 mL) koja se nalazila u lijevku za ekstrakciju. Vodeni sloj ekstrahiran je kloroformom (3\times15 mL). Spojeni organski ekstrakti isprani su ledenom vodom (3\times5 mL), sušeni na bezvodnom MgSO₄, profiltrirani i otapalo je upareno na rotacijskom uparivaču uz sniženi tlak. Dobiveni kruti sirovi produkt prekriztaliziran je iz smjese otapala etil-acetat/heptan. Dobiveno je 7,50 g (74 %) čistog produkta u obliku bijele krutine.</p>	Provedba sinteze Izolacija produkta Pročišćavanje produkta Potpuna karakterizacija produkta
	<p>1,2,3,4-Tetra-O-acetil-α-D-galaktopiranozna kiselina. Bijela krutina; 7,50 g (74%); $R_f = 0,60$ (toluen / etanol / etil-acetat / octena kiselina, 4:2:2:1), t. t. 172-174 °C (raspad), IR (KBr) ν/cm^{-1}: 3289 (OH), 2944 (C-H), 1754 (C=O), 1222 (C-O); ¹H NMR (CDCl₃) δ/ppm: 7,91 (s, 1H, OH), 6,50 (d, 1H, $J=3,1$ Hz, H-1), 5,86 (t, 1H, $J=2,1$ Hz, H-4), 5,40-5,39 (m, 2H, H-2,3), 4,79 (d, 1H, $J=1,5$ Hz, H-5), 2,02, 2,03, 2,10, 2,17 (4 s, 12H, 4\timesOAc); ¹³C NMR (CDCl₃) δ/ppm: 170,3, 170,0, 169,0 (4\timesCH₃CO), 168,8 (C6), 89,4 (C1), 70,6, 68,5, 67,1, 66,0 (C2-C5), 20,9, 20,7, 20,6 (4\timesCH₃CO); HRMS (MALDI) računato za C₁₄H₁₇O₁₁⁻ (-H⁺) 361,0771, nađeno 361,0766.</p>	

Slika 56. Primjer kako se navodi sinteza spoja i njegova potpuna karakterizacija.

TLC nam služi za „brzu“ provjeru čistoće dobivenog produkta. Npr. TLC analizom reakcijske smjese možemo odrediti napredak reakcije. Također, TLC analizom frakcija nakon kromatografije možemo utvrditi u kojim frakcijama se nalazi čisti spoj. Poželjno je prilikom TLC analize uz uzorke nanijeti i standard na pločicu (čisti spoj). Ako je naš uzorak čist, na pločici ćemo imati samo jednu mrlju; ako imamo smjesu, na pločici ćemo vidjeti dvije ili više mrlja. Moguće je da neka nečistoća ima isti R_f kao i željeni spoj, zato TLC metodu koristimo kao brzu kvalitativnu provjeru čistoće.

Najčešća metoda koju koristimo za kvalitativno i kvantitativno određivanje čistoće je HPLC (engl. *High Performance Liquid Chromatography*). Rezultat HPLC analize je kromatogram, ovisnost apsorbancije eluata o vremenu eluiranja. Identifikacija komponenti uzorka se provodi na način da se uspoređuje retencijsko vrijeme komponenti uzorka sa retencijskim vremenom standarda. Čistoća nekog spoja određena HPLC analizom izražava se u postocima, npr. spoj je 97% čist prema HPLC analizi (sadrži 3% nečistoća). Ako želimo kvantitativno karakterizirati uzorak pomoću HPLC, to je moguće napraviti tako da se prvo izradi kalibracijska krivulja standardnog uzorka, a zatim prema njoj odredi koncentracija željenog spoja.

5.2. Određivanje temperature tališta

Temperatura tališta tvari je temperatura pri kojoj krutina prelazi u tekuće stanje (tali se). Karakteristična je za pojedinu tvar te može služiti kao metoda provjere čistoće. Što ima više

nečistoća u uzorku, to će temperatura tališta biti niža, a interval u kojem krutina prelazi u tekućinu biti će širi.

Uzorak mora biti suh i homogen, a priprema se u uskoj staklenoj kapilari koja je zataljena na jednom kraju:

- a) otvorenim krajem kapilare lagano se dotakne uzorak pri čemu će on ući u prvih par mm kapilare
- b) kapilara se ispušta s otprilike 20–30 cm visine (sa zataljenim krajem prema dolje) kroz širu staklenu/plastičnu cijev pri čemu se uzorak spušta na dno kapilare
- c) uzorak treba biti dobro sabijen na dnu kapilare, otprilike 3–4 mm visine

Dva su najčešća načina određivanja temperature tališta. Prvi je određivanje tališta u otvorenim kapilarama (Thieleov aparat ili elektronički kontroliran termoblok), a drugi mikroskop za određivanje tališta.

Thieleov aparat je staklena cijev posebnog oblika punjena parafinskim uljem u koje se uranja termometar za koji je pričvršćena kapilara s uzorkom. Nova i češće korištena varijanta je **elektronički kontrolirani termoblok** s metalnim utorima za kapilare (Slika 57.), čija je temperatura elektronički vrlo precizno kontrolirana. U njemu je moguće istovremeno određivati tališta više uzoraka (3–5). Zagrijavanjem termobloka zagrijavaju se i kapilare, odnosno uzorci u njima, a promjene se mogu pratiti kroz prozorčić, koji je ujedno i povećalo. Najnovije verzije posjeduju kameru, što znatno štedi vrijeme. Gradient porasta temperature može se unaprijed podesiti, a snimka naknadno pregledati i zabilježiti temperaturni interval u kojem dolazi do taljenja.



Slika 57. Uređaj za određivanje tališta uzoraka u kapilari

Mikroskop za određivanje tališta (Slika 58.) sastoji se od komore za zagrijavanje koja sadrži metalnu pločicu na koju se postavlja uzorak na stakalcu. Na sredini metalne pločice nalazi se otvor koji omogućava prolaz svjetla sa zrcala za osvjetljavanje na mikroskopu. Kad je u upotrebi, komora se zatvara staklenom pločom kako zrak ne bi ulazio u područje na kojem se nalazi uzorak. Zagrijavanje uzorka regulirano je otpornikom i može se vrlo precizno regulirati. Za vrlo precizna mjerenja optički anizotropnih tvari može se koristiti polarizirano svjetlo. Velika prednost mikroskopa nad Thieleovim aparatom ili termoblokom je što je potrebna izuzetno mala količina uzorka. Pod mikroskopom su nerijetko dobro uočljive fazne promjene kristala, temperatura pri kojoj počinje sublimacija itd., što kod prethodno opisanih metoda obično promakne.



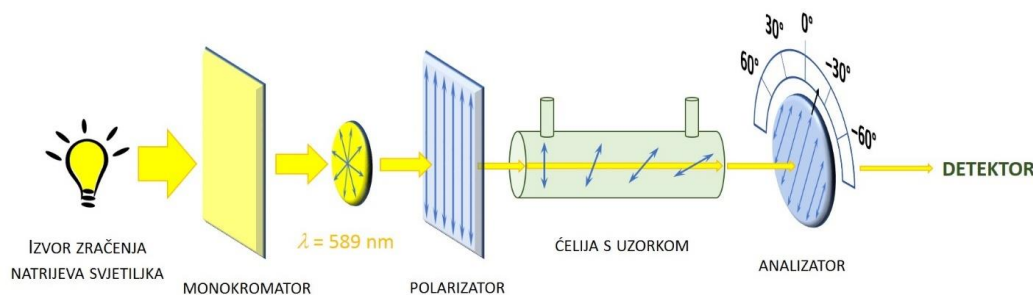
Slika 58. Mikroskop za određivanje tališta

5.3. Optičko skretanje kiralnih tvari

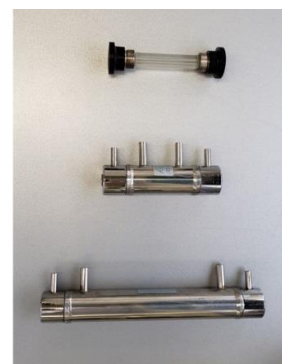
Za tvari koje imaju svojstvo rotacije ravnine kojom se širi polarizirano svjetlo uobičajeno je reći da su optički aktivne. To svojstvo proizlazi iz izostanka određenih elemenata simetrije u molekulama ispitivane tvari, poput ravnine simetrije i centra inverzije, zbog čega takve molekule nisu preklopive sa svojom zrcalnom Slikom pa kažemo da su kiralne. Osim spojeva čije molekule sadrže jedan ili više asimetrično supstituiranih ugljikovih atoma (kiralna središta), optičku aktivnost susrećemo i kod molekula kao što su supstituirani aleni, bifenili, binaftili itd., koji posjeduju os kiralnosti. Postoje i spojevi koji posjeduju ravninu kiralnosti (supstituirani paraciklofani) ili helikalnu kiralnost (α -zavojnica, DNA). Kiralnost može biti strukturna ili konformacijska.

Prolaskom polariziranog svjetla kroz otopinu kiralnog spoja dolazi do zakretanja ravnine polarizacije. Zakretanje može biti u smjeru kazaljke na satu (+ ili d) ili obrnuto od smjera kazaljke na satu (– ili l). Kut zakretanja može se precizno mjeriti polarimetrom. Takav instrument ima ugrađeni izvor svjetla (natrijeva lampa) iz kojeg se pomoću monokromatora izdvaja samo jedna

valna duljina, a to je najčešće natrijeva-D linija na 589 nm. Naime, iznos kuta zakretanja promjenjiv je s valnom duljinom (optička rotacijska disperzija, ORD) pa je važno imati monokromatsko zračenje. Monokromatsko zračenje prolazi kroz polarizator, iz kojeg izlazi kao linearno polarizirano zračenje (električno i magnetsko polje titraju samo u jednoj ravnini). Analizator je po optičkim svojstvima identičan polarizatoru. Oba optička elementa imaju svoju optičku os duž koje titra zračenje koje prolazi kroz njih. Nakon analizatora nalazi se detektor, koji mjeri količinu propuštenog svjetla. Nekadašnji polarimetri su kao detektor koristili oko. Danas se još uvijek mogu nabaviti takvi polarimetri, no pouzdanije i brže mjerenje moguće je provesti instrumentima koji su u potpunosti elektronički kontrolirani i imaju elektronički detektor (Slika 60.). Kad su osi polarizatora i analizatora paralelne, do detektora prolazi najjači intenzitet zračenja. Kako se kut između polarizatora i analizatora povećava, tako do detektora dolazi sve manje i manje zračenja. Kad su njihove osi pod kutom od točno 90° do detektora više ne dolazi zračenje (uočava se kao potpuno zacrnenje polja u polarimetrima s vizualnom detekcijom). Međutim, ukoliko se tada između polarizatora i analizatora postavi ćelija s otopinom optički aktivne tvari, do detektora će biti propuštena određena količina zračenja, a da bi se ponovno postiglo potpuno zacrnenje, analizator se mora zakrenuti za određeni kut α , što je moguće precizno izmjeriti. To zakretanje može biti u smjeru kazaljke na satu (+) ili obrnuto od smjera kazaljke na satu (-).



Slika 59. Shematski prikaz polarimetra



Slika 60. Polarimetar i različite izvedbe ćelija za mjerenje optičkog skretanja

Iznos optičkog skretanja za određenu tvar ovisit će o nekoliko faktora: prirodni ispitivane tvari, duljini stupca tekućine kroz koji prolazi zračenje, valnoj duljini upotrijebljenog zračenja, temperaturi i koncentraciji optički aktivne tvari. Pri određivanju optičke rotacije određene tvari, svi ovi faktori moraju se uzeti u obzir. Iznos zakretanja u stupnjevima ($^\circ$) ovisiti će o količini

kiralne tvari koja se nađe na putu polariziranog zračenja, iz čega proizlazi ovisnost optičkog skretanja o duljini optičkog puta (l) i koncentraciji (c). U polarimetriji je uobičajeno duljinu izražavati u decimetrima, jer se najčešće radi o ćelijama duljine 0,5, 1, 2 ili 4 dm. Unutarnji promjer ćelije obično iznosi 3–8 mm. Koju ćemo ćeliju upotrijebiti ovisi o tome s kolikom količinom uzorka raspoložemo, odnosno koliki volumen otopine možemo pripremiti. U pravilu se kao valna duljina mjerenja koristi natrijeva D linija, 589 nm.

Fizikalna veličina karakteristična za određenu tvar pri danim uvjetima naziva se specifično zakretanje i označava s $[\alpha]_D^t$, gdje t označava temperaturu pri kojoj je mjerenje provedeno (u °C, bez navođenja jedinice), a oznaka D označuje monokromatsko zračenje natrijeve D linije. Za čiste optički aktivne tekućine specifično zakretanje dano je izrazom:

$$[\alpha]_D^t = \frac{\alpha}{l \cdot \rho}$$

gdje je α izmjereni kut zakretanja, a ρ gustoća tekućine. Puno su češća mjerenja specifičnog zakretanja za otopine kiralnih tvari, kojih se specifično zakretanje izražava na sljedeći način:⁴

$$[\alpha]_D^t = \frac{100 \cdot \alpha}{l \cdot c}$$

gdje je c masena koncentracija⁵ tvari dana u jedinicama g tvari u 100 mL otapala. Uobičajeni način navođenja optičkog skretanja dan je na primjeru prirodnog kamfora:

$$[\alpha]_D^{20} = -44,3^\circ (c \text{ 3,6 u EtOH})$$

Ovdje 3,6 ima značenje 3,6 g kamfora u 100 mL etanola. Iznos specifičnog zakretanja uvijek se navodi s predznakom, bez obzira je li on + ili –.

Omjer izmjerenog kuta zakretanja (α) i koncentracije (c) pri stalnoj duljini optičkog puta (l) za većinu je tvari konstantan, pa bismo trebali dobiti istu vrijednost specifičnog zakretanja neovisno o tome pri kojoj koncentraciji tvari provodimo mjerenje.

5.3.1. Optičko skretanje kao mjerilo optičke čistoće kiralnih spojeva.

Enantiomerni višak

Kemijsko iskorištenje reakcije računamo iz ukupne količine produkta izoliranog i pročišćenog iz neke reakcije. Međutim, taj produkt nekad je smjesa enantiomera te je potrebno dati podatak o optičkoj čistoći takvog produkta. To je osobito važno u području asimetrične sinteze ili kod rezolucije racemata. Ukoliko je poznat podatak o specifičnom zakretanju čistog enantiomera,

⁴ Dogovorno je da se uz izračunatu vrijednost specifičnog zakretanja bilježi samo stupanj (°) kao jedinica, ali ne i jedinice proizašle iz umnoška duljine optičkog puta i masene koncentracije.

⁵ Uobičajena oznaka za masenu koncentraciju je γ , ali se kod specifičnog zakretanja uvriježila oznaka c , inače uobičajena za množinsku koncentraciju.

iz mjerenja specifičnog zakretanja smjese možemo dobiti podatak o relativnoj količini enantiomera u smjesi. Enantiomeri imaju jednak iznos specifičnog zakretanja, ali u suprotnim smjerovima. Racemat sadrži jednake količine enantiomera pa zbog toga pokazuje ukupno (izmjereno) zakretanje jednako nuli. Npr. specifično zakretanje (*S*)-(+)-butan-2-ola je $+13,5^\circ$, a (*R*)-(-)-butan-2-ola je $-13,5^\circ$. Zakretanje smjese koja sadrži 50% *S* i 50% *R* enantiomera biti će jednako 0. Međutim, ako imamo nejednake količine enantiomera, npr. 70% *S* i 30% *R* enantiomera, zakretanje će biti u smjeru kazaljke na satu (+), jer *S* enantiomera ima više. Koliki je iznos tog zakretanja? Razmotrimo to na način kao da ova smjesa sadrži 60% racemata (30% *S* i 30% *R*), a ostatak *S* (40%) je u suvišku i skreće polarizirano zračenje u smjeru (-). Iznos zakretanja će biti proporcionalan koncentraciji tog suviška, koja u ovom slučaju iznosi 40% ukupne koncentracije butan-2-ola. Zbog toga će takva smjesa imati zakretanje od $0,4 \times (-13,5^\circ) = -5,4^\circ$. Navedeno se može izraziti kao enantiomerni višak (engl. *enantiomeric excess*):

$$e. e. = \frac{|d - l|}{d + l} \times 100 \% = \frac{[\alpha]_{\text{smjese}}}{[\alpha]_{\text{čistog enantiomera}}}$$

gdje su *d* i *l* koncentracije svakog od enantiomera. Iz ovog izraza proizlazi da možemo odrediti udio i omjer enantiomera u smjesi (*e. e.*) ukoliko znamo specifično zakretanje jednog čistog enantiomera, a izmjerili smo specifično zakretanje smjese enantiomera. Izračunati *e. e.* se obično izražava kao postotak, a njegovo značenje treba shvatiti kao količinu suviška jednog enantiomera nad racematom. U gornjem primjeru to iznosi 40%.

Osim polarimetrijom, enantiomerni višak može se odrediti i NMR-om nakon dodatka kiralnih *shift* reagenasa ili prevođenja u diastereomernu smjesu upotrebom enantiomerno čistog reagensa. U drugom slučaju moguće je koristiti i standardni HPLC s reverznom fazom. Bez derivatizacije, enantiomere je moguće odijeliti i analizirati GC-om ili HPLC-om upotrebom kiralnih kolona.

6. PISANJE IZVJEŠTAJA

Referati, odnosno izvještaji koje studenti nakon provedene vježbe predaju asistentu služe kako bi se savladale osnove vođenja laboratorijskih bilježaka. Praktikumske vježbe su unaprijed definirani propisi koje student ponavlja te su mu zadani produkti, reagensi, količine i ostali parametri potrebni za uspješnu provedbu reakcije ili izolacije produkta. Ovo je u redu, jer je cilj praktikuma svladati osnovne tehnike, što se ovakvim provođenjem definiranih propisa i postiže. U kasnijem znanstvenom radu Vi ćete stvarati nove spojeve i propise. Kako bi bili što uspješniji potrebno je u startu naučiti voditi bilješke tijekom nekog eksperimenta.

6.1. Izvještaji na praktikumu

Na početku semestra studenti će dobiti radne listove prilagođene za konkretnu vježbu koju izvode. Oni se sastoje od tri dijela:

1. Dio

Student popunjava prije dolaska na praktikum i predaje asistentu prije pristupanja provedbi vježbe.

2. Dio

Student popunjava tijekom vježbe i on se odnosi na same eksperimentalne podatke poput opažanja i iskorištenja.

3. Dio

Student popunjava nakon vježbe i predaje asistentu unutar dogovorenog termina.

Što su opažanja u sintezi?

Bitno je naglasiti da su opažanja vezana uz konkretni eksperiment i samo ih tamo možemo opaziti. Primjerice: kloroform je bezbojna tekućina ili natrijev sulfat je sol bijele boje nije opažanje vezano uz vašu sintezu, već fizikalno svojstvo tvari s kojima radite. S druge strane, opažanja kao: produkt je žuti prah ili reakcijska smjesa je dodatkom kalijeva permanganata iz bezbojne otopine prešla u smeđu suspenziju, su relevantna eksperimentalna opažanja. Zaključno, opisivanje tvari koje koristite tijekom sinteze (uglavnom komercijalno dostupne) ili aparature koju koristite nije relevantno u kontekstu sintetskih opažanja.

6.2. Pisanje laboratorijskog dnevnika u organskoj sintezi

Niže su navedeni podatci koji se obično nalaze u laboratorijskom dnevniku:

- Naziv eksperimenta (šifra) koja će vam kasnije omogućiti da povežete neki propis ili bilješku sa spojem spremljenim u bočicu ili s nekom analizom. Primjerice vaši inicijali i redni broj reakcije (XY-1).
- Datum kad je nešto rađeno kako bi kronološki mogli kasnije povezati analize i postupke.
- Shema reakcije. Ako su veće molekule struktura se može skratiti i navesti samo transformacija koja se odvija tijekom reakcije.
- Količine reaktanata, odnosno masa, množine i ekvivalenti. Ako je reaktant tekućina koju dodajemo nekim odmjernim priborom, tada umjesto mase navodimo volumen.
- Propis kako je reakcija provedena.
- Opažanja tijekom reakcije.
- Detaljan opis kako je spoj izoliran i pročišćen.
- Mase produkta, mjesto gdje je pohranjen, provedene analize i drugi potrebni podatci.
- Ukoliko reakcija nije uspjela ili je produkt slučajno izgubljen, potrebno je jasno navesti ove podatke tako da i nakon par godina možete odmah vidjeti koji je bio problem.

Osloniti se na vlastito pamćenje, česta je greška koju ljudi rade. Uvijek treba zapisati sve relevantne podatke, jer odmak između provedbe eksperimenta i objave tih rezultata može biti i par godina!!!!

7. SPEKTROSKOPSKA IDENTIFIKACIJA ORGANSKIH SPOJEVA

Jedna od najvažnijih zadataka organskog kemičara je identifikacija organskih spojeva, odnosno određivanje njihovih struktura. Nakon sinteze ili izolacije organskog spoja iz prirodnog materijala potrebno je potvrditi njegovu strukturu ili, ukoliko se radi o novom organskoj spoju, provesti detaljnu strukturnu analizu. U današnje vrijeme, identifikacija organskih spojeva temelji se na uporabi različitih instrumentnih spektroskopskih tehnika koje omogućuju dobivanje informacija o molekulskoj strukturi na nedestruktivan način.

Općenito, spektroskopija proučava interakciju elektromagnetskog zračenja i tvari. Elektromagnetsko zračenje ima svojstva čestica (fotona) i valova koji putuju brzinom svjetlosti, a razlikuju se u frekvenciji i valnoj duljini. Frekvencija i valna duljina su obrnuto proporcionalne, a njihov umnožak jednak je brzini svjetlosti:

$$c = \nu \lambda$$

c – brzina svjetlosti ($3 \times 10^8 \text{ m s}^{-1}$)

ν – frekvencija zračenja

λ – valna duljina zračenja

Energija fotona direktno je proporcionalna njegovoj frekvenciji, odnosno obrnuto proporcionalna valnoj duljini prema izrazu:

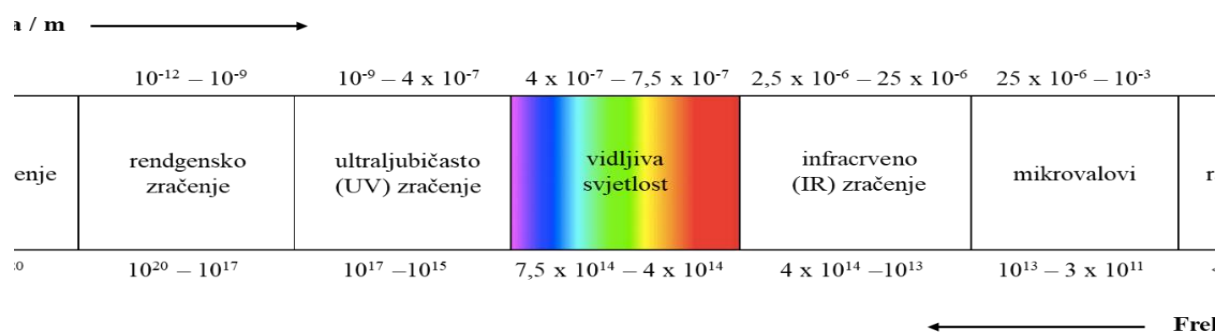
$$E = h \nu = \frac{h c}{\lambda}$$

E – energija fotona

h – Planckova konstanta ($6,626 \times 10^{-34} \text{ J s}$)

Kada je molekula izložena elektromagnetskom zračenju, može apsorbirati foton pri čemu dolazi do povećanja energije molekule za iznos jednak energiji fotona ($h \nu$). Molekule mogu apsorbirati samo fotone određene frekvencije odnosno energije koja ovisi o strukturi molekule, a apsorbirana energija mjeri se uređajem koji se naziva spektrometar.

Raspon svih mogućih energija fotona zove se spektar elektromagnetskog zračenja. Slika 61. prikazuje valne duljine i frekvencije različitih dijelova spektra elektromagnetskog zračenja. Organski kemičari za identifikaciju molekula najčešće koriste infracrvenu (IR) spektroskopiju i spektroskopiju nuklearne magnetske rezonancije (NMR).

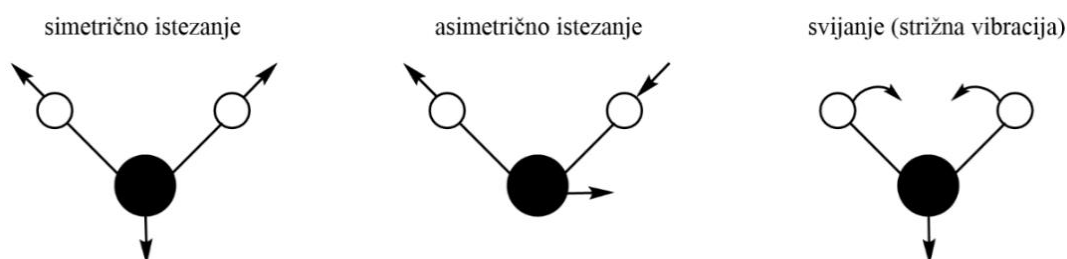


Slika 61. Spektar elektromagnetskog zračenja.

7.1. Infracrvena (IR) spektroskopija

IR spektroskopija koristi se za identifikaciju odgovarajućih funkcijskih skupina prisutnih u molekuli. IR zračenje predstavlja dio spektra elektromagnetskog zračenja između vidljivog i mikrovalnog područja. Za strukturnu analizu organskih molekula najzanimljivije je IR zračenje valnih duljina između $2,5 \times 10^{-6}$ m i 25×10^{-6} m. Jedinice koje se najčešće koriste u IR spektroskopiji su valni brojevi $\tilde{\nu}$ odnosno recipročni centimetri (cm^{-1}) koji su direktno proporcionalni frekvenciji i energiji. Područje valnih duljina od $2,5 \times 10^{-6} - 25 \times 10^{-6}$ m odgovara rasponu valnih brojeva od $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$.

IR zračenje pobuđuje vibracije istežanja i savijanja veza u molekuli (Slika 62.).



Slika 62. Vibracije istežanja i savijanja veza.

Frekvencija vibracije veze ovisi o masama atoma i jakosti veze prema izrazu:

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}}$$

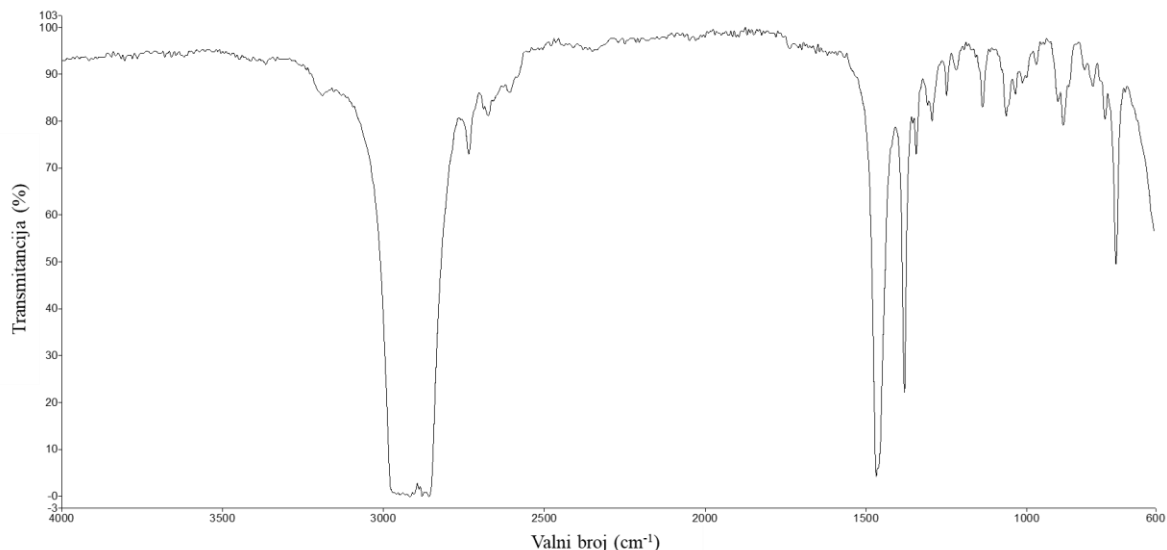
ν – frekvencija vibracije veze

k – konstanta sile (jakost veze)

μ – reducirana masa ($\mu = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2}$)

Prema gornjem izrazu, teži atomi vibriraju sporije (pri nižim frekvencijama) od lakših, a jače veze vibriraju brže (pri višim frekvencijama) od slabijih.

IR spektar prikazuje ovisnost apsorbancije ili transmitancije o valnom broju ili valnoj duljini. Signali koji se javljaju u IR spektrima nazivaju se vrpčama. Čak i jednostavne organske molekule, poput heksana, daju kompleksne IR spektre koji sadrže velik broj apsorpcijskih signala, odnosno vrpce (Slika 63.).



Slika 63. IR spektar heksana

Molekula sastavljena od n atoma posjeduje ukupno $3n$ stupnjeva slobode (načina gibanja) koji odgovaraju Kartezijevim koordinatama svakog atoma u molekuli. U nelinearnim molekulama, tri načina gibanja su rotacije i još tri su translacije, dok preostalih $3n-6$ odgovara fundamentalnim vibracijama. U linearnim molekulama, postoje dva rotacijska i tri translacijska načina gibanja pa je ukupan broj fundamentalnih vibracija jednak $3n-5$. U spektrima se također opažaju kombinacije i viši tonovi fundamentalnih načina vibriranja. Međutim, svaka molekularna vibracija ne apsorbira IR zračenje odnosno ne daje vrpce u IR spektru. Da bi bila IR aktivna, vibracija mora uzrokovati promjenu dipolnog momenta molekule. Što je veća promjena dipolnog momenta, jači je intenzitet vrpce u IR spektru.

IR spektri snimaju se spektrometrom koji mjeri frekvencije IR zračenja koje apsorbira uzorak. Danas se uglavnom koriste IR spektrometri s Fourierovom transformacijom (FT) koji sadrže interferometar. Takvim spektrometrom se istovremeno mjere sve frekvencije te se dobiva interferogram (spektar u vremenskoj domeni) koji se pomoću Fourierovih transformacija prevodi u spektar u frekvencijskoj domeni.

IR spektri se mogu snimiti tekućim, krutim ili plinovitim uzorcima. Tekući uzorci se za snimanje transmisijskih spektara pripremaju na način da se kap uzorka nanese između dviju pločica natrijeva klorida koje se stavljaju u odgovarajući nosač nakon čega se snima spektar. Kruti uzorci se za snimanje pripremaju tehnikom KBr pastile, suspenzijom u parafinskom ulju ili tehnikom otopine. Najčešće se koristi tehnika KBr pastile, budući da je KBr potpuno transparentan za IR zračenje u rasponu valnih brojeva od $4000-400\text{ cm}^{-1}$. Pastila se priprema

miješanjem uzorka sa suhim KBr-om u približnom omjeru 1 : 100. Smjesa se dobro usitni i preša u tanke pločice koje se stavljaju u nosač te se snima spektar. Kruti uzorak se također može pomiješati s malo parafinskog ulja, a dobivena suspenzija nanosi se između pločica natrijeva klorida. Uzorci se mogu i otopiti u prikladnom otapalu kao što je kloroform, a spektri tako pripremljenih otopina snimaju se u odgovarajućim kivetama. Spektri plinovitih uzoraka snimaju se u posebnim plinskim kivetama koje se pune samim uzorkom ili uzorkom pomiješanim s nekim drugim plinom.

Danas se IR spektri vrlo često snimaju tehnikom prigušene totalne refleksije (engl. *attenuated total reflection*, ATR) koja je znatno praktičnija i brža u usporedbi s klasičnim transmisijskim načinom. Tehnika ATR omogućuje mjerenje IR spektara različitih krutih i tekućih uzoraka, a njena najveća prednost je jednostavna priprema uzoraka za snimanje. Uzorak se stavlja na ATR-kristal koji je napravljen od IR-transparentnog materijala s visokim indeksom loma (refrakcije). IR zračenje upada na ATR-kristal te dolazi do gotovo potpune unutarnje refleksije na međupovršini uzorka i kristala. Ipak, dio zračenja malo prodire unutar uzorka i ta pojava naziva se evanescentnim valom. Do apsorpcije zračenja dolazi tijekom interakcije uzorka s evanescentnim valom. Nakon jedne ili više unutarnjih refleksija, IR zraka izlazi iz ATR-kristala i usmjerava se na detektor.

Spektar istog uzorka snimljen tehnikom ATR može se razlikovati od transmisijskog spektra s obzirom da prilikom snimanja spektara načinom ATR dolazi do interakcije zračenja s površinom uzorka dok kod transmisijske spektroskopije zračenje prolazi kroz cijeli uzorak. Dubina prodiranja zračenja tijekom mjerenja tehnikom ATR ovisi o valnoj duljini zračenja te o razlici indeksa loma između uzorka i ATR-kristala. Kao rezultat toga, intenziteti vrpce pri različitim valnim duljinama razlikuju se za isti uzorak u spektru snimljenom tehnikom ATR i transmisijskim načinom. Dubina prodiranja zračenja povećava se s povećanjem valne duljine pa vrpce pri većim valnim duljinama, odnosno manjim valnim brojevima, imaju relativno veće intenzitete u usporedbi s vrpcama pri kraćim valnim duljinama, odnosno većim valnim brojevima. Također, može se opaziti i pomak u položajima vrpce u usporedbi s transmisijskim spektrom. Programski paketi većine IR spektrometara sadrže algoritme koji matematički korigiraju spektar dobiven tehnikom ATR kako bi bio sličniji transmisijskom spektru.

Interpretacija IR spektara

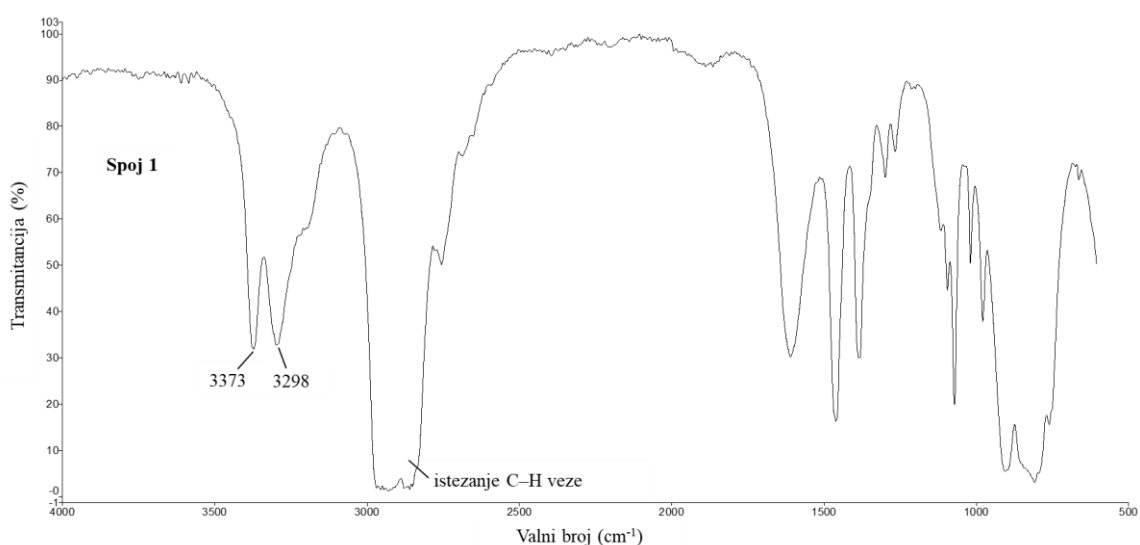
S obzirom da IR spektri čak i jednostavnih molekula sadrže velik broj vibracijskih vrpce, nije moguća, a niti potrebna asignacija svake pojedine vrpce. IR spektri se asigniraju povezivanjem odabranih vibracijskih vrpce s određenim strukturnim jedinicama i funkcijskim skupinama u molekuli. Vrpce u području $4000\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$ odgovaraju vibracijama karakterističnima za većinu funkcijskih skupina (vrpce nekih funkcijskih skupina javljaju se ispod 1500 cm^{-1}) te se taj dio IR spektra naziva područje funkcijskih skupina. Područje $1500\text{--}400\text{ cm}^{-1}$, odnosno područje otiska prsta, znatno je kompleksnije za analizu budući da sadrži mnoštvo vrpce koje

su uglavnom povezane s vibracijama deformacija veza. Uobičajen pristup prilikom interpretacije IR spektara je razmatranje područja funkcijskih skupina kako bi se odredilo koje skupine su prisutne u spoju. S obzirom da se položaji vrpca različitih spojeva ne podudaraju u području otiska prsta (osim ako je riječ o enantiomerima), taj dio IR spektra najčešće se koristi za potvrdu strukture usporedbom sa spektrom poznatog uzorka.

U Prilogu 1 dani su valni brojevi karakterističnih vibracija istezanja veza različitih funkcijskih skupina. Na položaj i izgled vrpce u IR spektru utječu brojni čimbenici kao što su konjugacija i vodikove veze te stoga iste ili slične funkcijske skupine u različitim molekulama mogu apsorbirati IR zračenje pri različitim valnim brojevima.

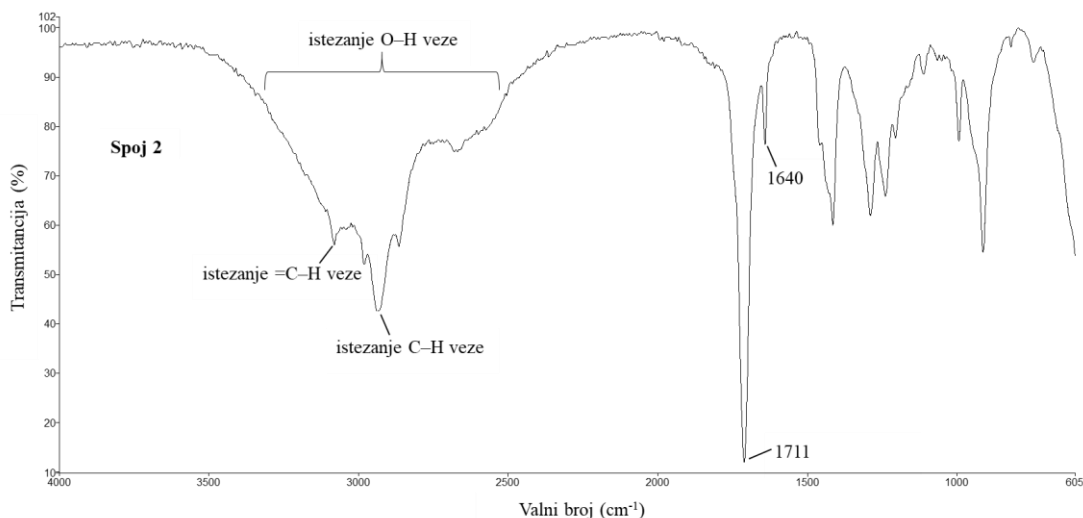
U nastavku su prikazani IR spektri nekoliko organskih spojeva te je opisan postupak njihove analize.

U IR spektru spoja **1** (Slika 64.) uočava se par (dublet) vrpce pri 3373 cm^{-1} i 3298 cm^{-1} koje se mogu pripisati istezanju N–H veza primarnog amina ili amida. Vrpce istezanja C–H veza ispod 3000 cm^{-1} ukazuju na zasićene ugljikove atome. Budući da nema vrpce C=O apsorpcije, može se zaključiti da je spoj **1** zasićeni primarni amin.



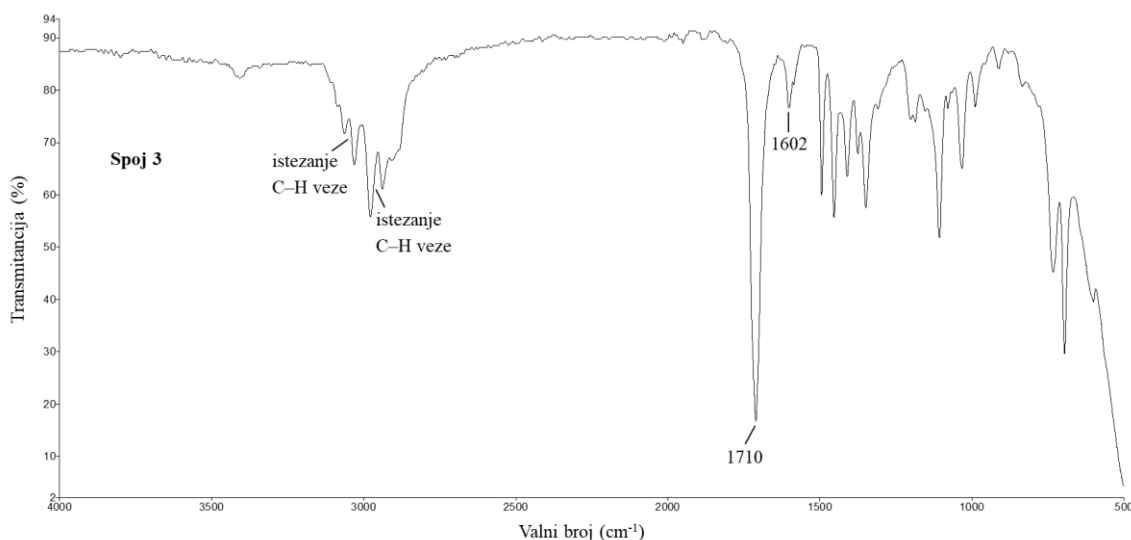
Slika 64. IR spektar spoja **1**

U IR spektru spoja **2** (Slika 65.) opaža se intenzivna vrpca pri 1711 cm^{-1} koja upućuje na karbonilnu skupinu. Široka vrpca u rasponu od oko 3500 cm^{-1} do 2500 cm^{-1} karakteristična je za istezanje O–H veza karboksilnih kiselina. U spektru se osim vrpce koje odgovaraju istezanju C–H veza zasićenih ugljikovih atoma javljaju i vrpce iznad 3000 cm^{-1} koje se mogu pripisati istezanju =C–H veza. Prisutnost nezasićenih dijelova molekule dodatno je potvrđena vrpcom pri 1640 cm^{-1} karakterističnom za istezanje C=C veza alkena. Prema tome, spoj **2** je vjerojatno karboksilna kiselina koja sadrži zasićene i nezasićene dijelove.



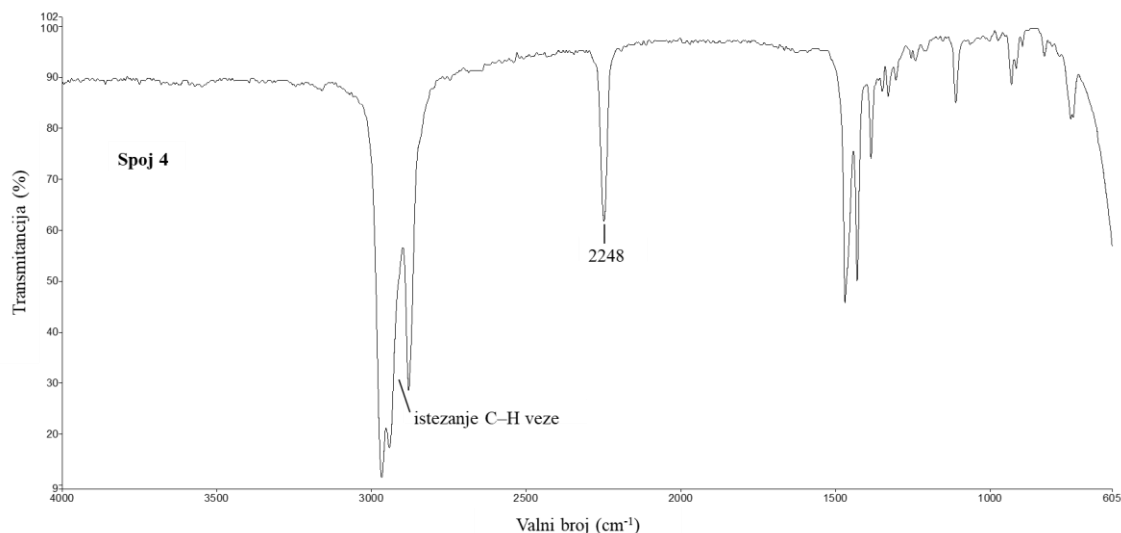
Slika 65. IR spektar spoja 2

U IR spektru spoja 3 (Slika 66.) opaža se intenzivna vrpca pri 1710 cm^{-1} koja ukazuje na prisutnost karbonilne skupine. Budući da nema vrpce istežanja C–H veze aldehida i O–H veze karboksilne kiseline, vjerojatno je riječ o ketonu. U spektru se opaža vrpca pri 1602 cm^{-1} karakteristična za vibraciju istežanja C–C veze aromatskog prstena te vrpca istežanja C–H veze iznad 3000 cm^{-1} , koja također ukazuje na aromatski prsten. Prisutne su i vrpce istežanja C–H veza ispod 3000 cm^{-1} , karakteristične za zasićene ugljikove atome. Može se zaključiti da je spoj 3 nesimetrični keton koji sadrži zasićene i nezasićene (aromatske) dijelove.



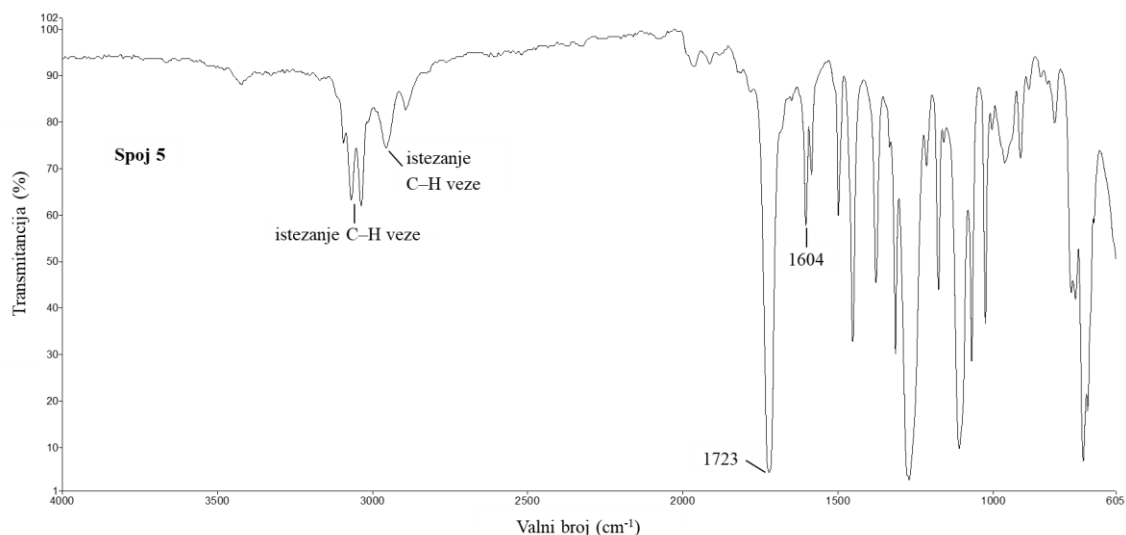
Slika 66. IR spektar spoja 3

U IR spektru spoja 4 (Slika 67.) opažaju se vrpce karakteristične za istežanje C–H veza ispod 3000 cm^{-1} , koje ukazuju na zasićenu molekulu. Prisutna je oštra vrpca pri 2248 cm^{-1} koja bi se mogla pripisati istežanju $\text{C}\equiv\text{N}$ veze nitrila ili $\text{C}\equiv\text{C}$ veze alkina. Budući da su vrpce istežanja $\text{C}\equiv\text{C}$ veze obično slabijeg intenziteta, spoj 4 je vjerojatno zasićeni nitril.



Slika 67. IR spektar spoja 4

U IR spektru spoja 5 (Slika 68.) uočava se oštra vrpca pri 1723 cm^{-1} koja se može pripisati karbonilnoj skupini. Budući da nema vrpce karakterističnih za istežanje O–H veze karboksilne kiseline i C–H veze aldehida, može se zaključiti da je spoj 5 keton ili nezasićeni ester. U spektru se opaža vrpca pri 1604 cm^{-1} koja upućuje na aromatski prsten, što potvrđuju i vrpce istežanja C–H veze iznad 3000 cm^{-1} . Prisutne su i vrpce koje odgovaraju istežanju C–H veza zasićenih ugljikovih atoma. U IR spektrima nezasićenih ketona karakteristične vrpce istežanja C=O veze uobičajeno se javljaju pri nižim valnim brojevima što ukazuje da je spoj 5 ester koji sadrži zasićene i nezasićene dijelove.



Slika 68. IR spektar spoja 5

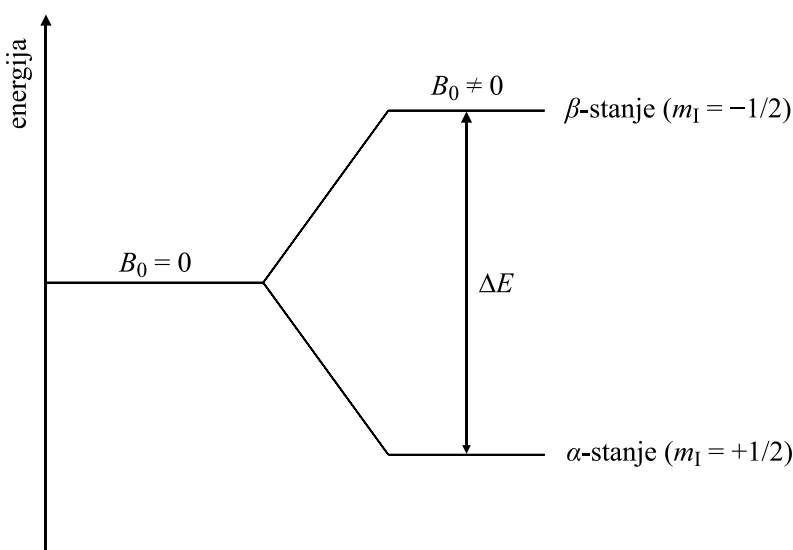
Iako se IR spektroskopijom može dokazati prisutnost ili odsutnost odgovarajućih funkcijskih skupina u molekuli, ova tehnika ne daje mnogo podataka o povezanosti ugljikovih atoma odnosno o strukturi spoja. Za detaljnu strukturnu identifikaciju organskih spojeva znatno korisnija je spektroskopija NMR o kojoj će biti riječi u sljedećem poglavlju.

7.2. Spektroskopija nuklearne magnetske rezonancije (NMR)

Spektroskopija NMR iznimno je važna tehnika za određivanje struktura organskih molekula. Strukture manjih organskih molekula mogu se vrlo često odrediti samo na temelju njihovih spektara NMR, dok se u slučaju kompleksnijih molekula spektroskopija NMR koristi u kombinaciji s drugim tehnikama.

Signal NMR proizlazi iz kvantno-kemijskog svojstva jezgre koje se naziva nuklearni spin, a opisuje se kvantnim brojem nuklearnog spina I . Jezgre s neparnim atomskim ili neparnim masenim brojem (npr. ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{31}P i ^{19}F) posjeduju kvantni broj I različit od nule i mogu se proučavati spektroskopijom NMR. Za organskog kemičara najvažniji su ^1H i ^{13}C NMR koji daju informacije u broju atoma vodika i ugljika u molekuli i načinu na koji su ti atomi međusobno povezani, a također omogućuju identifikaciju prisutnih funkcijskih skupina.

Jezgre ^1H i ^{13}C imaju kvantni broj nuklearnog spina I jednak $1/2$. U prisustvu vanjskog magnetskog polja, B_0 , broj mogućih orijentacija nuklearnog spina iznosi $2I + 1$. Prema tome, jezgre ^1H i ^{13}C u vanjskom magnetskom polju mogu zauzeti dva spinska stanja opisana kvantnim brojevima magnetskog nuklearnog spina (m_I) $+1/2$ i $-1/2$ (Slika 69.).



Slika 69. Energijske razine jezgre s kvantnim brojem nuklearnog spina $I = 1/2$

Stanje $m_I = +1/2$ odnosno α -stanje paralelno je s vanjskim magnetskim poljem i niže je energije od stanja $m_I = -1/2$, odnosno β -stanja koje je antiparalelno vanjskom magnetskom polju. Razlika u energiji, ΔE , između stanja α i β dana je izrazom:

$$\Delta E = \frac{\gamma h B_0}{2\pi}$$

γ – žiromagnetski omjer

B_0 – jakost vanjskog magnetskog polja

h – Planckova konstanta ($6,626 \times 10^{-34}$ J s)

Razlika u energiji, a time i razlika u napučenosti stanja α i β vrlo je mala što spektroskopiju NMR čini znatno manje osjetljivom tehnikom u usporedbi s drugim spektroskopskim metodama npr. IR i UV spektroskopijom. Na razliku u energiji izravno utječu jakost vanjskog magnetskog polja i žiromagnetski omjer koji je karakteristika pojedine NMR-aktivne jezgre.

Kako bi se dobio signal u spektru NMR, mora doći do promjene u napučenosti spinskih stanja koja se postiže korištenjem radiofrekvencijskog polja odgovarajuće frekvencije kojim se jezgra pobuđuje u više energijsko stanje, što se naziva rezonancijom. Frekvencija rezonancije ili Larmorova frekvencija, ν_L , može se opisati izrazom:

$$\nu_L = \frac{\gamma B_0}{2\pi}$$

Apsorpcija energije mjeri se uređajem koji se naziva spektrometar NMR.

Spektrometar NMR

Spektrometar NMR omogućava snimanje spektara tekućih uzoraka i krutih uzoraka otopljenih u pogodnim otapalima. Osnovni dijelovi spektrometra NMR su: supravodljivi magnet koji služi za generiranje magnetskog polja, sonda NMR, radiofrekvencijski odašiljač i prijamnik te računalo (Slika 70.).



Slika 70. Spektrometar NMR

Tijekom snimanja spektara NMR uzorak se nalazi u jakom homogenom magnetskom polju (trenutno najjači komercijalno dostupni magnet NMR ima jakost magnetskog polja od 28,8 T) te je izložen kratkim pulsevima radiofrekvencijskog zračenja koji istovremeno pobuđuju sve željene signale. Dobiveni signal u vremenskoj domeni potom se Fourierovom transformacijom prevodi u spektar NMR u frekvencijskoj domeni.

Uzorci se za snimanje spektara NMR otapaju u cjevčici NMR uobičajenog promjera 5 mm koja se umeće u sondu NMR. Pritom se koriste deuterirana otapala budući da deuterij nema signal u spektru ^1H NMR. Najčešće se koriste deuterirani kloroform, dimetil-sulfoksid, dimetilformamid, benzen, metanol i deuterirana voda. Koncentracija uzorka potrebna za snimanje kvalitetnog spektra NMR ovisi o nekoliko parametara kao što su jakost magneti NMR, vrsta spektra koji se snima, svojstva uzorka, itd.

Zasjenjenje i kemijski pomak

Jezgre u molekulama okružene su elektronima koji ih djelomično zasjenjuju od vanjskog magnetskog polja. Efektivno magnetsko polje, B_{ef} , koje jezgra osjeća slabije je od vanjskog magnetskog polja, B_0 , te je za postizanje rezonancije potrebno primijeniti jače magnetsko polje.

$$B_{\text{ef}} = B_0(1 - \sigma)$$

B_0 – efektivno magnetsko polje

σ – konstanta zasjenjenja

S obzirom da su jezgre u različitim kemijskim okolinama različito zasjenjene, rezonancija se postiže pri različitim frekvencijama. Položaj pojedine jezgre u spektru NMR naziva se kemijski pomak, δ . Kemijski pomaci ne mjere se kao apsolutne vrijednosti nego su definirani prema signalu nekog referentnog spoja:

$$\delta(\text{ppm}) = \frac{\nu - \nu_{\text{ref}}}{\nu_0} \times 10^6$$

Kemijski pomaci definirani na ovaj način nisu ovisni o jakosti magnetskog polja i frekvenciji spektrometra. Najčešće korišten referentni spoj u spektroskopiji ^1H i ^{13}C NMR je tetrametilsilan, $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ (TMS). Signal TMS-a definiran je pri 0 ppm, a signali većine protona i jezgri ^{13}C jače su zasjenjeni od onih u TMS-u pa se δ -skala povećava s lijeve na desnu stranu.

Na vrijednosti kemijskih pomaka jezgara ^1H i ^{13}C u spektrima NMR utječu različiti čimbenici kao što su elektronegativni supstituenti i π -veze. Elektronegativni atomi odvlače elektronsku gustoću čime se smanjuje efekt zasjenjenja odnosno povećava kemijski pomak promatrane jezgre. Sličan utjecaj imaju i π -elektroni u alkenima i aromatskim sustavima.

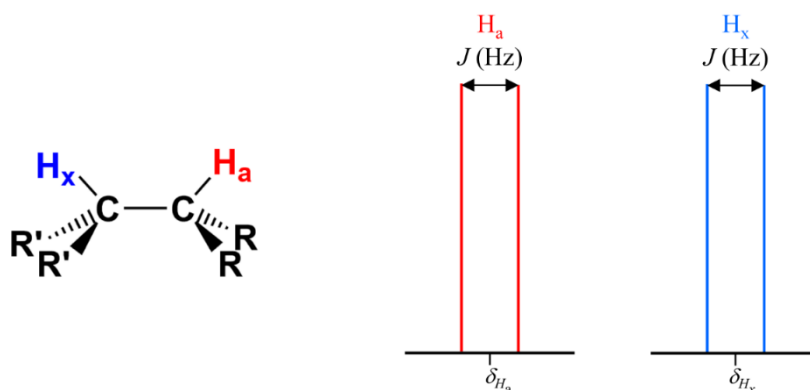
Skala kemijskih pomaka protona proteže se do otprilike 15 ppm (Prilog 2), dok je raspon skale kemijskih pomaka jezgara ^{13}C veći i iznosi oko 250 ppm (Prilog 3).

Površina ispod signala u spektru ^1H NMR proporcionalna je broju protona koji doprinose tom signalu. S druge strane, intenzitet signala ^{13}C nije proporcionalan broju ugljika, o čemu će više riječi biti kasnije.

Sprega spin-spin

Magnetsko polje susjedne jezgre utječe na izgled signala, odnosno na apsorpcijske frekvencije promatrane jezgre. Taj efekt posljedica je interakcije nuklearnih spinova preko kemijskih veza i naziva se sprega spin-spin.

Kako bismo protumačili spregu spin-spin, promotrimo spinove protona H_a i H_x koji su u sprezi (Slika 71.). Zbog male razlike u energiji između α - i β -stanja, proton H_x može biti paralelan ili antiparalelan s vanjskim magnetskim poljem. Susjedni proton H_a osjeća će stoga drugačije ukupno magnetsko polje ovisno o orijentaciji protona H_x . Kad je H_x paralelan s vanjskim poljem, H_a osjeća malo jače ukupno polje, odnosno odsjenjen je. U slučaju kad je H_x antiparalelan s vanjskim poljem, H_a osjeća malo slabije ukupno polje te je zasjenjen. Kao posljedica sprege protona H_a i H_x signal protona H_a javlja se kao dublet. Intenzitet dviju linija dubleta je jednak budući da je vjerojatnost da H_x postoji u α - ili β -stanju približno jednaka. Kemijski pomak protona H_a nalazi se u središtu dubleta, a konstanta sprege (J) jednaka je razmaku između dviju linija dubleta i izražava se u Hz. Jednako kao što H_x cijepa H_a u dublet, H_a također cijepa H_x u dublet odnosno sprega spin-spin je recipročno svojstvo.



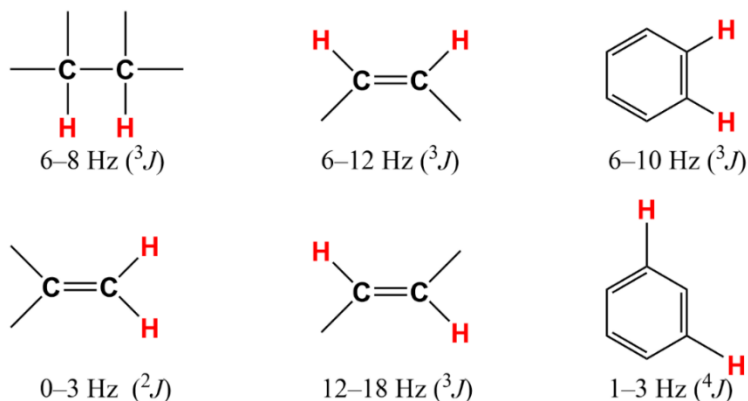
Slika 71. Sprega spin-spin

Općenito vrijedi da se signal NMR promatrane jezgre cijepa u multiplet s $2NI + 1$ linija, pri čemu je N broj susjednih NMR-aktivnih jezgara, a I nuklearni spinski broj odgovarajuće jezgre. Za ^1H i ^{13}C jezgre s $I = 1/2$ broj linija u multipletu bit će $N + 1$. U tom slučaju relativni intenziteti linija opisuju se Pascalovim trokutom (Slika 72.). Takva simetrična raspodjela intenziteta linija u multipletu opaža se samo kada se spinovi međusobno sprežu s istom konstantom sprege.

Broj susjednih NMR-aktivnih jezgara	Relativni intenzitet signala	Multipletnost signala
0	1	singlet (s)
1	1 1	dublet (d)
2	1 2 1	triplet (t)
3	1 3 3 1	kvartet (q)
4	1 4 6 4 1	kvintet
5	1 5 10 10 5 1	sektet
6	1 6 15 20 15 6 1	septet

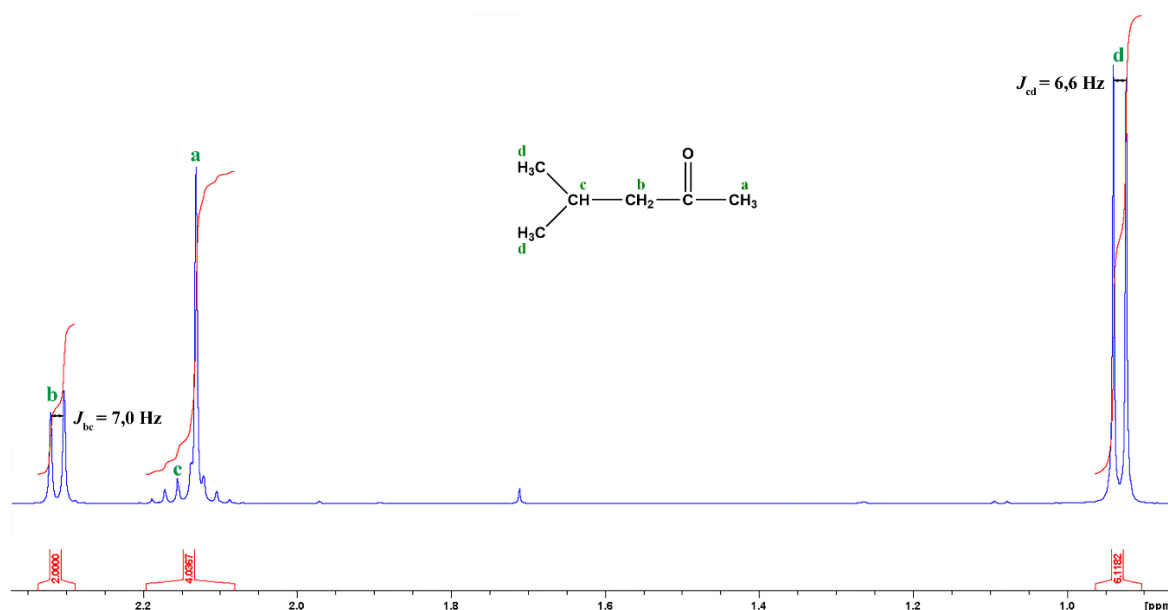
Slika 72. Pascalov trokut i multipletnost signala

Konstanta sprege ne ovisi o magnetskom polju (bit će ista neovisno o tome je li spektar NMR snimljen na spektrometru koji radi pri 400 ili 600 MHz). Nadalje, sprege spin-spin ne javlja se između kemijski ekvivalentnih jezgara. U slučaju protona, do sprege spin-spin obično dolazi između protona udaljenih do tri kemijske veze (kod aromatskih sustava mogu se opaziti sprege između protona udaljenih i do četiri veze). Konstante sprege daju važne strukturne informacije, npr. omogućuju razlikovanje konstitucijskih te *cis*- i *trans*-stereoizomera (Slika 73.).

Slika 73. Karakteristične vrijednosti konstanti sprege između protona udaljenih dvije (2J), tri (3J) i četiri (4J) veze

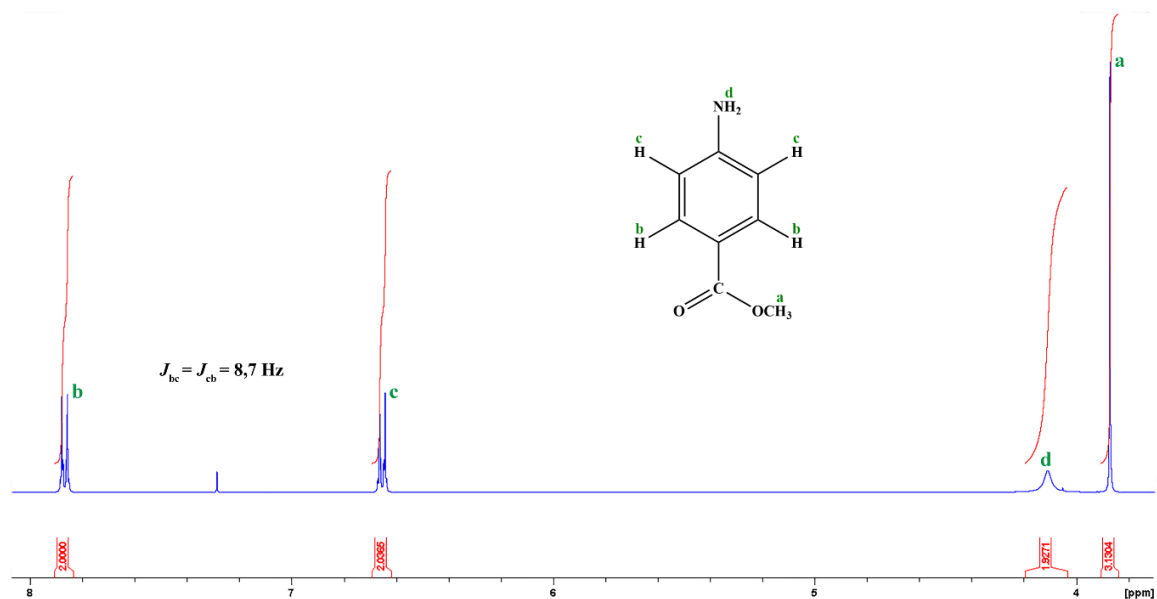
Na Slici 74. prikazan je spektar ^1H NMR 4-metilpentan-2-ona snimljen u deuteriranom kloroformu (CDCl_3). Ovaj spoj sadrži četiri vrste protona odnosno četiri skupine kemijski neekvivalentnih protona (a, b, c i d), što ukazuje da bi se u spektru trebala uočiti četiri signala. Tri protona metilne skupine (a) međusobno su ekvivalentni, kao i dva protona metilenske skupine (b), odnosno šest protona dviju metilnih skupina (d). U spektru 4-metilpentan-2-ona opaža se dublet pri 2,31 ppm, multiplet u rasponu od 2,19–2,09 ppm te dublet pri 0,93 ppm. Na temelju prikazanih vrijednosti integrala površina ispod signala može se zaključiti da dubletu pri 2,31 ppm doprinose dva protona, multipletu pri 2,19–2,09 ppm četiri protona i dubletu pri 0,93 ppm šest protona. Protoni metilne skupine (a) odsjenjeni su susjednom karbonilnom skupinom

i daju singlet. Metilenski protoni (b) također su odsjenjeni karbonilnom skupinom te se cijepaju metinskim protonom (c) u dublet. Proton (c) nalazi se u susjedstvu dviju ekvivalentnih metilnih skupina (d) i metilenske skupine (b) te se cijepa u multiplet. Metilni protoni (d) cijepaju se susjednim metinskim protonom (c) u dublet. Iz karakterističnih vrijednosti kemijskih pomaka vodika prikazanih u Prilogu 2, multipletnosti signala te integrala površina ispod signala može se zaključiti da dublet pri 2,31 ppm odgovara metilenskim protonima (b), multiplet pri 2,19–2,09 ppm protonima (a) i (c), a dublet pri 0,93 ppm metilnim protonima (d). Vrijednosti konstanti sprege između protona (b) i (c) (J_{bc}) te protona (c) i (d) (J_{cd}) pokazuju vrijednosti tipične za spregu spin-spin protona alkilnih skupina koji su udaljeni tri veze.



Slika 74. Spektar ^1H NMR 4-metilpentan-2-ona snimljen u deuteriranom kloroformu (CDCl_3)

Slika 75. prikazuje spektar ^1H NMR metil-4-aminobenzoata snimljen u deuteriranom kloroformu (CDCl_3). U spektru se opažaju četiri signala koja odgovaraju kemijskim neekvivalentnim protonima (a, b, c i d) čiji integrala površina ispod signala redom iznose približno 3, 2, 2 i 2. U aromatskom dijelu spektra prisutna su dva signala koji se mogu pripisati protonima (b) i (c). Aromatski protoni (b) odsjenjeni su esterskom skupinom udaljenom tri veze te daju signal pri višem kemijskom pomaku ($\delta_b = 7,87$ ppm) u usporedbi s protonima (c) ($\delta_c = 6,65$ ppm) koji su zasjenjeni elektron-donorskom amino skupinom. Signali protona (b) i (c), koji su međusobno u *ortho*-položaju, cijepaju se u dublete konstantom sprege koja iznosi $J_{bc} = J_{cb} = 8,7$ Hz. Metilni protoni (a) odsjenjeni su elektronegativnim kisikovim atomom i daju singlet pri 3,87 ppm. U spektru se još može uočiti široki signal pri 4,11 ppm koji pripada protonima amino skupine (d). Protoni na dušikovu atomu, kao i hidroksilni protoni, često daju široke signale u spektrima NMR koji su posljedica umjereno spore izmjene protona u otopini.



Slika 75. Spektar ^1H NMR metil-4-aminobenzoata snimljen u deuteriranom kloroformu (CDCl_3). Signal otapala nalazi se pri 7,26 ppm

Spektroskopija ^{13}C NMR

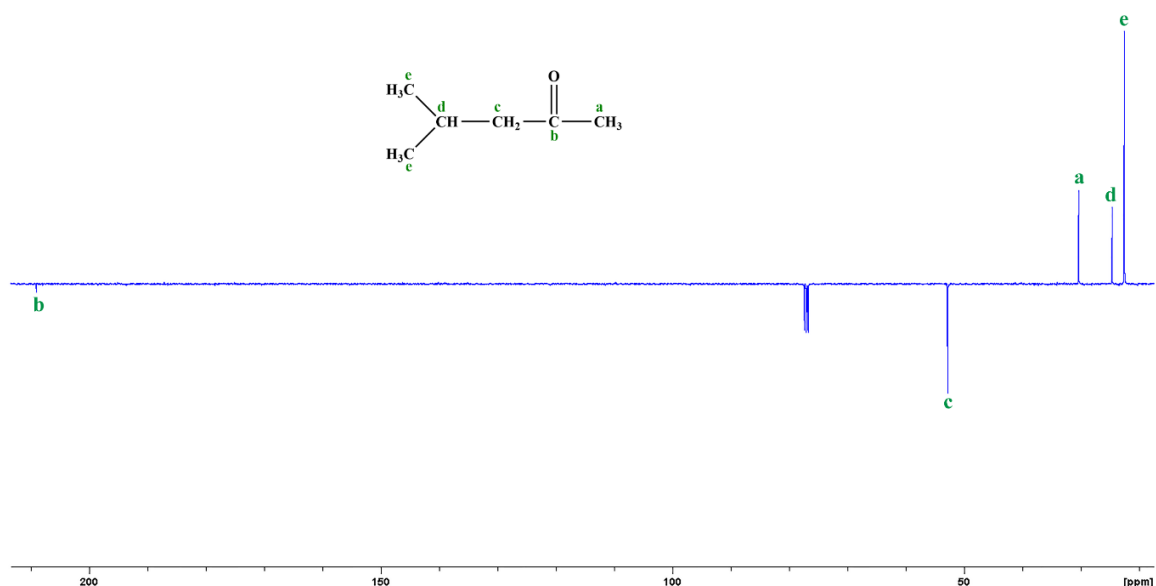
Za potpunu karakterizaciju organskih spojeva, uz spektroskopiju ^1H NMR neophodna je i spektroskopija ^{13}C NMR, posebno kada je potrebno identificirati funkcijske skupine koje ne sadrže protone (npr. karbonilnu skupinu). Za razliku od jezgre ^{12}C koja ima paran atomski i paran maseni broj te stoga ne može dati signal NMR, jezgra ^{13}C ima neparan broj neutrona što je čini NMR-aktivnom jezgrom ($I = 1/2$). Međutim, spektroskopija ^{13}C NMR znatno je manje osjetljiva u usporedbi sa spektroskopijom ^1H NMR. Razlog tome je niska prirodna zastupljenost izotopa ^{13}C koja iznosi samo 1,1 % i njegov relativno mali žiromagnetski omjer ($\gamma(^{13}\text{C}) = 1/4 \gamma(^1\text{H})$). Frekvencija rezonancije ^{13}C je četiri puta manja od frekvencije ^1H (npr. 400 MHz za ^1H i 100 MHz za ^{13}C). Za prikupljanje kvalitetnih spektara ^{13}C NMR stoga je potrebna veća količina uzorka i dulje vrijeme snimanja nego za spektre ^1H NMR.

Za razliku od signala ^1H NMR, površina ispod signala ^{13}C NMR ne može se koristiti za određivanje broja ugljikovih atoma koji doprinose tim signalima. Intenziteti signala nekih vrsta ugljikovih atoma (npr. kvaternih) su inherentno slabiji od drugih (npr. primarnih) (Slike 76. i 77.).

S obzirom na nisku zastupljenost izotopa ^{13}C , vjerojatnost nalaženja dva susjedna atoma ^{13}C u istoj molekuli je vrlo mala. Kao posljedica toga, sprega spin-spin između susjednih ugljikovih atoma ne opaža se u spektrima. Međutim, dolazi do cijepanja signala ugljika s direktno vezanim protonima pa se $-\text{CH}_3$ skupine javljaju kao kvarteti, $-\text{CH}_2$ skupine kao tripleti, $-\text{CH}$ skupine kao dubleti, a kvaterni ugljikovi atomi daju singlet. Kako bi se spektri ^{13}C NMR pojednostavili, obično se snimaju raspregnuti od protona. Na taj način se uklanja preklapanje signala i povećava osjetljivost, odnosno omjer signala prema šumu (omjer S/N).

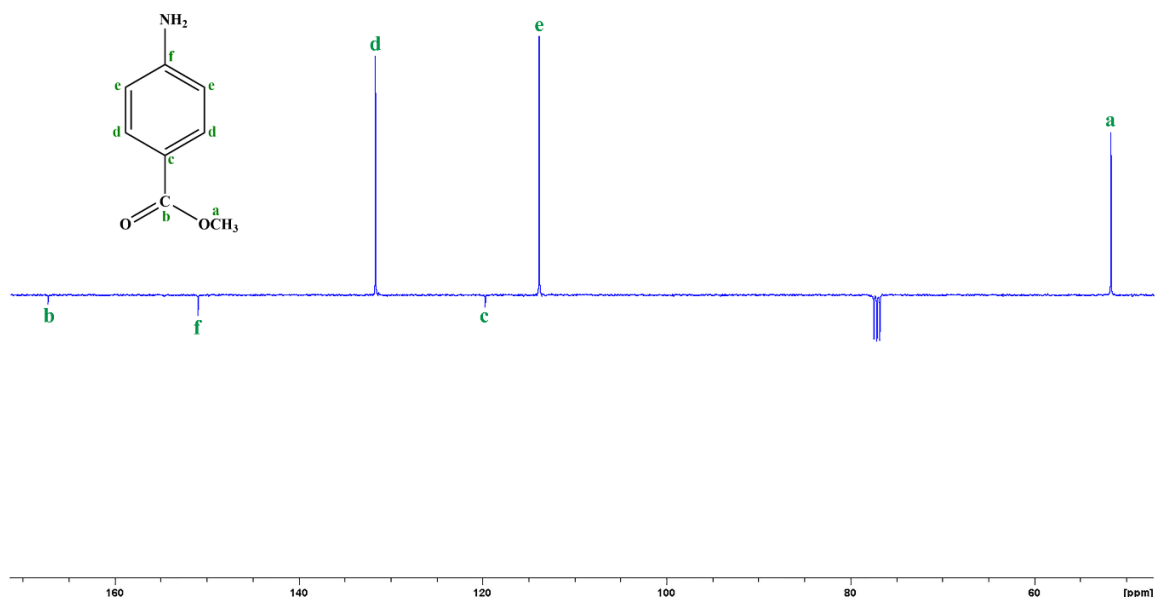
Iako se raspredanjem spinova dobivaju pojednostavljeni spektri ^{13}C NMR, također se gube važni strukturni podaci. Iz tog razloga, razvijene su tehnike ^{13}C NMR koje daju raspregnute signale, ali ipak sadrže informacije o cijepanju odnosno multipletnosti signala. U tu svrhu danas se najčešće koristi tehnika DEPT-Q (engl. *distortionless enhancement by polarization transfer for quaternary carbons*). DEPT-Q omogućuje razlikovanje metilnih ($-\text{CH}_3$), metilenskih ($-\text{CH}_2$), metinskih ($-\text{CH}$) i neprotoniranih (kvaternih) ugljikovih atoma. Ovom tehnikom dobivaju se podspektri od kojih jedan daje pozitivne signale svih ugljikovih atoma, drugi daje pozitivne signale metinskih i negativne signale kvaternih ugljika, a treći daje pozitivne signale metilnih i metinskih ugljika, dok su metilenski i kvaterni ugljikovi signali negativni. Analizom DEPT-Q spektara može se odrediti multipletnost svakog pojedinog ugljika u molekuli.

Na Slici 76. prikazan je spektar DEPT-Q 4-metilpentan-2-ona snimljen u deuteriranom kloroformu (CDCl_3). Ugljikove jezgre metilne ($-\text{CH}_3$) i metinske ($-\text{CH}$) skupine daju pozitivne signale dok se ugljikove jezgre metilenske ($-\text{CH}_2$) skupine i kvaterni ugljikovi atomi javljaju kao negativni signali. U spektru se očekivano može uočiti pet signala koji odgovaraju kemijski neekvivalentnim ugljikovim atomima (a, b, c, d i e). Na temelju karakterističnih vrijednosti kemijskih pomaka ^{13}C (Prilog 3) signali se mogu pripisati odgovarajućim ugljikovim atomima u molekuli. Signal slabog intenziteta pri 209,0 ppm pripada kvaternom karbonilnom ugljikovu atomu (b). U spoju je prisutna jedna metilenska skupina pa se signal pri 52,8 ppm može pripisati ugljikovu atomu (c). Najzasjenjeniji su ugljikovi atomi metilnih skupina (e) čiji je kemijski pomak pri 22,5 ppm. Metilni ugljikov atom (a) odsjenjen je susjednom karbonilnom skupinom i daje signal pri 30,3 ppm. Signal pri 24,6 ppm može se pripisati ugljikovu atomu metinske skupine (d).



Slika 76. Spektar DEPT-Q 4-metilpentan-2-ona snimljen u deuteriranom kloroformu (CDCl_3). Signal otapala nalazi se pri 77,2 ppm

Slika 77. prikazuje spektar DEPT-Q metil-4-aminobenzoata snimljen u deuteriranom kloroformu (CDCl_3). U spektru se može uočiti šest signala koji odgovaraju kemijski neekvivalentnim ugljikovim atomima (a, b, c, d, e i f). Slično kao u prethodnom primjeru, ugljikove jezgre metilne ($-\text{CH}_3$) i metinske ($-\text{CH}$) skupine daju pozitivne signale dok se ugljikove jezgre metilenske ($-\text{CH}_2$) skupine i kvaterni ugljikovi atomi javljaju kao negativni signali. Karakteristične vrijednosti kemijskih pomaka ^{13}C (Prilog 3) i slabi intenziteti negativnih signala pri 167,2 ppm, 150,9 ppm i 119,7 ppm ukazuju da se redom radi o kvaternim ugljikovim atomima (b), (f) i (c). U alifatskom dijelu spektra pri 51,6 ppm javlja se signal ugljikovog atoma metilne skupine (a) koji je odsjenjen kisikovim atomom na koji je direktno vezan. Aromatski ugljikovi atomi (d) odsjenjeni su susjednom esterskom skupinom i daju signal pri 131,6 ppm dok su ugljikovi atomi (e) zasjenjeni susjednom amino skupinom te daju signal pri 113,8 ppm.



Slika 77. Spektar DEPT-Q metil-4-aminobenzoata snimljen u deuteriranom kloroformu (CDCl_3). Signal otapala nalazi se pri 77,2 ppm

8. PROPISI ZA VJEŽBE IZ PRAKTIKUMA ORGANSKE KEMIJE 1

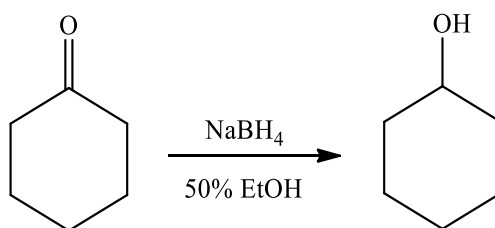
1. Sinteza cikloheksanola	90
2. Sinteza benzojeve kiseline	91
3. Cannizzarova reakcija.....	93
4. Sinteza metil-benzoata.....	94
5. Sinteza acetanilida	96
6. Sinteza p-nitroacetanilida	97
7. Odjeljivanje smjese organskih spojeva ekstrakcijom	99
8. Izolacija kafeina iz listića čaja	101
9. Izolacija eugenola iz klinčića	102
10. Sinteza 1,2:5,6-di- <i>o</i> -izopropiliden- α -D-glukofuranoze	103
11. Odjeljivanje smjese organskih spojeva kromatografijom na stupcu	105

8.1. Sinteza cikloheksanola

Ključni pojmovi: nukleofilna adicija na karbonilnoj skupini, redukcija, kompleksni metalni hidridi

Ključne tehnike: sinteza pri sobnoj temperaturi, ekstrakcija, isoljavanje, tankoslojna kromatografija

Jednadžba kemijske reakcije:



Spoj	Svojstva	Piktogrami
Cikloheksanon	$M_r = 98,15$; $t_v = 155,65$ °C; $t_t = -45$ °C; $\rho = 0,948$ g/mL	
NaBH ₄	$M_r = 37,83$; $t_t = 300$ °C (raspad); topljivost (voda, 25 °C) = 0,55 g/mL	
Cikloheksanol	$M_r = 100,16$; $t_v = 161,1$ °C; $t_t = 25,15$ °C; $\rho = 0,962$ g/mL	

Postupak

U okruglu tikvicu od 100 mL stavi se 2 g cikloheksanona, 20 mL 50%-tnog etanola i 0,19 g NaBH₄. Tako priređena reakcijska smjesa se miješa na magnetskoj miješalici pri sobnoj temperaturi 45 minuta. Prije daljnje obrade sadržaj reakcijske smjese provjeri se tankoslojnom kromatografijom. (1) Reakcijska se smjesa zasiti natrijevim kloridom (postupak isoljavanja). Dobivena zasićena otopina se oddekantira u lijevak za odjeljivanje od 100 mL i ekstrahira tri puta s po 10 mL dietil-etera. S prvih 10 mL otapala potrebno je isprati okruglu tikvicu. Eterski ekstrakti se skupljaju u istu Erlenmeyerovu tikvicu i suše na bezvodnom Na₂CO₃. Suhi organski ekstrakt profiltrira se u okruglu tikvicu (100 mL), a otapalo upari na rotacijskom uparivaču. Produkt se izvaže i izračuna se iskorištenje reakcije.

Napomene

(1) Na startnu liniju TLC pločice nanese se kapilarom uzorci nekoliko reakcijskih smjesa te standard (polazni cikloheksanon). Pločica se eluira u sustavu otapala kloroform : eter = 4 : 1, v/v, posuši i vizualizira Hanessianovim reagensom. Odrede se R_f vrijednosti standarda i

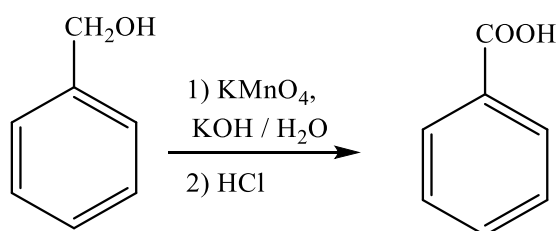
produkta reakcije. Ovim postupkom potrebno je provjeriti samo ima li još prisutnog početnog ketona. Čistoća produkta ovim postupkom provjeravali bi se nakon obrade reakcijske smjese.

8.2. Sinteza benzojeve kiseline

Ključni pojmovi: oksidacija primarnih alkohola, anorganski oksidansi

Ključne tehnike: sinteza pri povišenoj temperaturi, filtriranje, prekrizalizacija

Jednadžba kemijske reakcije:



Spoj	Svojstva	Piktogrami
Benzilni alkohol	$M_r = 108,15$; $t_v = 205,35$ °C; $t_t = -15,3$ °C; $\rho = 1,015$ g/mL	
KMnO ₄	$M_r = 158,03$; $t_t = 240$ °C (raspad)	
KOH	$M_r = 56,11$; $t_t = 361$ °C; topljivost (voda, 25 °C) = 1,21 g/mL	
HCl, konc.	$w = 37\%$; $M_r = 36,46$; $\rho = 1,180$ g/mL	
Benzojeva kiselina	$M_r = 122,13$; $t_t = 122,4$ °C; $t_v = 249$ °C	

Postupak

U okruglu tikvicu od 250 mL doda se 150 mL vode i magnetič te se tikvica postavi na magnetsku miješalicu. U vodu se doda 3 g KOH uz miješanje. Nakon otapanja KOH u otopinu se doda 2,1 mL benzilnog alkohola, također uz miješanje. U smjesu se zatim oprezno dodaje 1,4 ekvivalenta KMnO₄. (1) Tako priređena reakcijska smjesa se uroni u vodenu kupelj i polako zagrijava na temperaturu od 90–95 °C uz stalno miješanje. (2) Nakon što se postigne zadana temperatura reakcijska smjesa se miješa 30 min te nakon toga obradi. U reakcijsku smjesu se dodaje kap po kap 96%-tnog etanola do njezina obezbojenja. Nastali smeđi talog MnO₂ odvoji se filtriranjem preko naboranog filter-papira. (3) Ohlađenom filtratu se zatim kapalicom uz miješanje doda koncentrirana HCl dok se ne postigne pH 2. Sirovi produkt se filtrira pomoću Büchnerovog lijevka, ispere s malo hladne vode i prekrizalizira iz vode. Kristali se prebace na lađicu od papira, nakon sušenja izvažu te im se odredi talište i izračuna iskorištenje reakcije.

Napomene

(1) Jaki oksidansi mogu izazvati snažne eksplozije u kontaktu s bezvodnim organskim spojevima. KMnO_4 se stoga ne smije dovesti u kontakt s benzilnim alkoholom prije nego se u tikvicu doda voda!

(2) Temperatura kupelji se prati pomoću termometra.

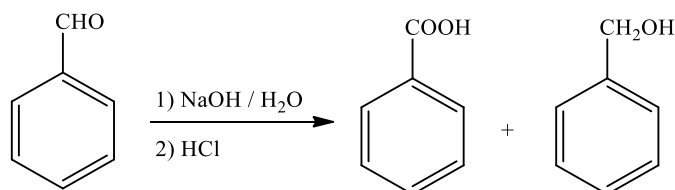
(3) Ako ima još taloga u filtratu, filtriranje se ponovi.

8.3. Cannizzarova reakcija

Ključni pojmovi: oksidacija, redukcija, disproporcioniranje karbonilnih spojeva

Ključne tehnike: sinteza pri povišenoj temperaturi, ekstrakcija, filtriranje, prekrizalizacija

Jednadžba kemijske reakcije



Spoj	Svojstva	Piktogrami
Benzaldehid	$M_r = 106,12$; $t_v = 178\text{ °C}$; $t_t = -26\text{ °C}$; $\rho = 1,044\text{ g/mL}$	
NaOH	$M_r = 40$; $t_t = 318\text{ °C}$; topljivost (voda, 20 °C) = $1,09\text{ g/mL}$	
HCl, konc.	$w = 37\%$; $M_r = 36,46$; $\rho = 1,18\text{ g/mL}$	
Benzilni alkohol	$M_r = 108,15$; $t_v = 205,35\text{ °C}$; $t_t = -15,3\text{ °C}$; $\rho = 1,015\text{ g/mL}$	
Benzojeva kiselina	$M_r = 122,13$; $t_t = 122,4\text{ °C}$; $t_v = 249\text{ °C}$	

Postupak

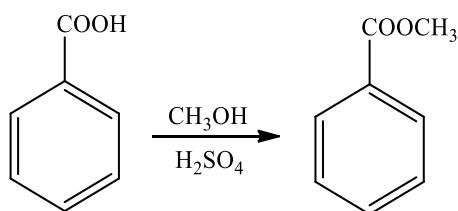
4 g NaOH pomiješa se s 4 mL vode u Schottovoj boci od 100 mL. U bocu se doda 5 mL benzaldehida te se boca začepi i snažno mučka 10 min. Reakcijska smjesa se zatim stavi u sušionik prethodno zagrijan na 60 °C i ostavi 30 min. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu u smjesu se doda 30 mL vode te se boca mučka do otapanja taloga. Smjesa se zatim prebaci u lijevak za odjeljivanje (100 mL), a boca ispere s 30 mL dietil-etera koji se također prebaci u lijevak za odjeljivanje. Nakon mućkanja i odjeljivanja slojeva, vodeni sloj se ekstrahira još jednom s 15 mL etera (oba eterska sloja treba skupljati u istu tikvicu). Spojeni eterski ekstrakti suše se na bezvodnom Na_2SO_4 . Suhi organski sloj se profiltrira u izvaganu okruglu tikvicu (100 mL), a otapalo upari na rotacijskom uparivaču. Produkt se izvaže i izračuna se iskorištenje reakcije. Vodeni sloj se zakiseli dodatkom konc. HCl pomoću kapalice do pH 2. Tikvica se ohladi, sirovi produkt profiltrira preko Büchnerovog lijevka i prekrizalizira iz 50 mL vode. Kristali se prebace na lađicu od papira, nakon sušenja izvažu te im se odredi talište i izračuna iskorištenje reakcije.

8.4. Sinteza metil-benzoata

Ključni pojmovi: nukleofilna supstitucija na karbonilnoj skupini, Fischerova esterifikacija, esteri

Ključne tehnike: sinteza pri povišenoj temperaturi (grijanje uz refluks), ekstrakcija, destilacija pri atmosferskom tlaku

Jednadžba kemijske reakcije:



Spoj	Svojstva	Piktogrami
Benzojeva kiselina	$M_r = 122,13$; $t_f = 122,4 \text{ }^\circ\text{C}$; $t_v = 249 \text{ }^\circ\text{C}$	
Metanol	$M_r = 32,04$; $t_v = 64,7 \text{ }^\circ\text{C}$; $t_f = -98 \text{ }^\circ\text{C}$; $\rho = 0,791 \text{ g/mL}$	
H ₂ SO ₄ , konc.	$w = 98\%$; $M_r = 98,08$; $t_v = 290 \text{ }^\circ\text{C}$; $\rho = 1,84 \text{ g/mL}$	
Metil-benzoat	$M_r = 136,15$; $t_v = 198\text{--}199 \text{ }^\circ\text{C}$; $t_f = -12 \text{ }^\circ\text{C}$; $\rho = 1,088 \text{ g/mL}$	

Postupak

U okruglu tikvicu od 100 mL stavi se 6,1 g benzojeve kiseline, 12,5 mL metanola i 1,5 mL koncentrirane H₂SO₄. (1) U smjesu se dodaju kamenčići za vrenje, tikvica se pričvrsti klemom za stalak te se na nju namjesti povratno hladilo. Na gornji otvor hladila potrebno je staviti klor-kalcijevu cjevčicu. Reakcijska smjesa se zagrijava uz refluks na grijaćoj kapi 45 min. Zatim se ohladi na sobnu temperaturu i prebaci u lijevak za odjeljivanje (100 mL) u kojem se već nalazi 25 mL hladne vode. Reakcijska tikvica se ispere s 15 mL dietil-etera koji se također prelije u lijevak za odjeljivanje. Sadržaj lijevka se izmućka i odvoji donji vodeni sloj. Eterski se sloj ispere prvo s 15 mL vode, a zatim još s dva puta po 15 mL 5%-tne otopine NaHCO₃. (2) Eterski sloj se nakon ekstrakcije prelije u suhu Erlenmeyerovu tikvicu i suši na bezvodnom Na₂SO₄. Sredstvo za sušenje se ofiltrira, a otapalo ukloni uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Sirovi produkt se pročisti destilacijom pri atmosferskom tlaku u Claisenovoj aparaturi. Frakcija iznad 140 °C se skuplja u suhu, izvaganu Erlenmeyerovu tikvicu. Produkt se izvaži i izračuna se iskorištenje reakcije.

Napomene

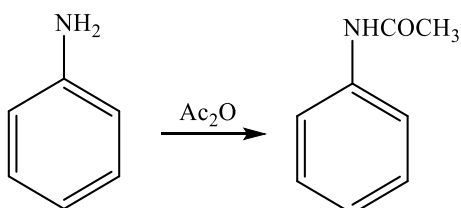
- (1)** Koncentrirana sumporna kiselina dodaje se oprezno uz stjenke tikvice.
- (2)** Lijevak se svaki puta nakon dodatka otopine NaHCO_3 mora mućkati uz često otvaranje pipca dok ne prestane razvijanje CO_2 .

8.5. Sinteza acetanilida

Ključni pojmovi: nukleofilna supstitucija na karbonilnoj skupini, sinteza amida

Ključne tehnike: sinteza pri sobnoj temperaturi, prekrystalizacija

Jednadžba kemijske reakcije:



Spoj	Svojstva	Piktogrami
Anilin	$M_r = 93,13$; $t_v = 184\text{ °C}$; $t_t = -6\text{ °C}$; $\rho = 1,022\text{ g/mL}$	
Acetanhidrid	$M_r = 102,09$; $t_v = 138\text{--}140\text{ °C}$; $t_t = -73\text{ °C}$; $\rho = 1,08\text{ g/mL}$	
Acetanilid	$M_r = 135,16$; $t_t = 113\text{--}115\text{ °C}$; $t_v = 304\text{ °C}$	

Postupak

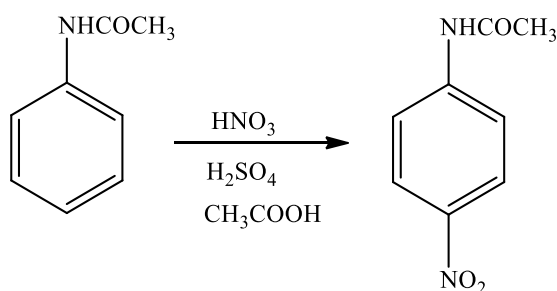
U Erlenmeyerovu tikvicu od 250 mL doda se 30 mL destilirane vode i 2 mL anilina. Nakon toga se u tikvicu pomoću kapalice dokapava 3 mL acetanhidrida i smjesa se miješa pažljivo rukom 10 min. Tijekom miješanja dolazi do taloženja produkta. Sirovi produkt se otfiltrira pomoću Büchnerovog lijevka. Talog koji ostane po stjenkama tikvice ne mora se prebacivati. Sirovi produkt se vrati natrag u istu tikvicu, doda se malo aktivnog ugljena i 70 mL destilirane vode. Smjesa se zagrije na grijaču do vrenja i potpunog otapanja sirovog produkta. Nakon filtracije preko naboranog filter-papira matičnica se hladi u ledenoj kupelji radi taloženja produkta. Kristali se odvoje filtracijom pomoću Büchnerovog lijevka, posuše i izvažu. Izračuna se iskorištenje reakcije.

8.6. Sinteza *p*-nitroacetanilida

Ključni pojmovi: elektrofilna aromatska supstitucija, nitriranje aromata

Ključne tehnike: sinteza pri sobnoj temperaturi, prekrystalizacija

Jednadžba kemijske reakcije:



Spoj	Svojstva	Piktogrami
Acetanilid	$M_r = 135,16$; $t_f = 113\text{--}115\text{ }^\circ\text{C}$; $t_v = 304\text{ }^\circ\text{C}$	
HNO ₃ , konc.	$w = 67\%$; $M_r = 63,01$; $t_v = 121\text{ }^\circ\text{C}$; $\rho = 1,41\text{ g/mL}$	
H ₂ SO ₄ , konc.	$w = 98\%$; $M_r = 98,08$; $t_v = 290\text{ }^\circ\text{C}$; $\rho = 1,84\text{ g/mL}$	
CH ₃ COOH, ledena	$M_r = 60,05$; $t_v = 117\text{--}118\text{ }^\circ\text{C}$; $t_f = 16,2\text{ }^\circ\text{C}$; $\rho = 1,049\text{ g/mL}$	
<i>p</i> -nitroacetanilid	$M_r = 180,18$; $t_f = 213\text{--}215\text{ }^\circ\text{C}$	

Postupak

U Erlenmeyerovu tikvicu od 100 mL u kojoj se nalazi ledena octena kiselina (1 mL) doda se 1 g usitnjenog acetanilida. Smjesa se promiješa te se uz stalno miješanje kapalicom postupno dodaje 2 mL koncentrirane sumporne kiseline. (1) Smjesa će se zagrijati i razbistriti. Tikvica se zatim uroni u ledenu kupelj te se u ohlađenu reakcijsku smjesu uz stalno miješanje kapalicom polako dodaje prethodno pripremljena smjesa koncentrirane dušične (0,5 mL) i koncentrirane sumporne kiseline (0,5 mL). Temperatura reakcijske smjese se tijekom dokapavanja održava ispod 10 °C. Kada je sva kiselina dodana reakcijska se smjesa ostavi na sobnoj temperaturi 45 min uz povremeno miješanje tikvice rukom. Nakon toga tikvica se opet ohladi u ledenoj kupelji i ulije se ledena voda (20 mL) pri čemu se istaloži sirovi produkt. Tikvica se ostavi par minuta u ledenoj kupelji. Talog se odsiše pomoću Büchnerovog lijevka te dobro ispere hladnom

vodom. (2) Suhi sirovi produkt žute boje prekrizalizira se iz 96 % etanola. (3) Nakon prekrizalizacije i hlađenja matičnice čisti produkt se ponovo filtrira pomoću Büchnerovog lijevka, dobro osuši i važe te se izračuna iskorištenje reakcije.

Napomene

(1) Prilikom dodavanja svakog obroka koncentriranih kiselina u ovoj vježbi potreban je oprez. Obavezno treba nositi zaštitnu opremu (naočale i rukavice)!

(2) Talog se ispiri dok filtrat ne bude neutralan (pH 7). Provjera pH vrši se pomoću univerzalnog indikatora.

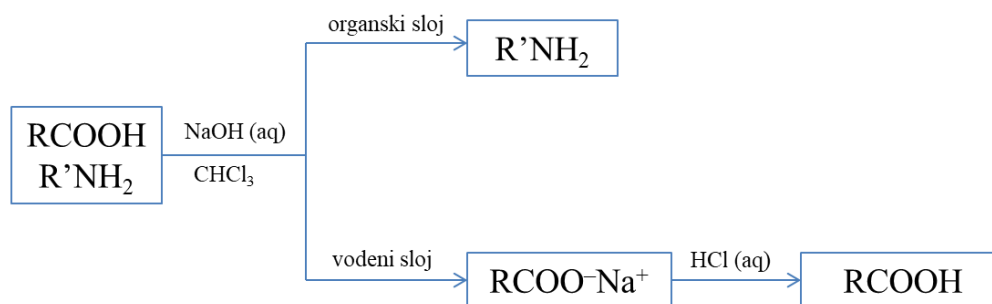
(3) Sporedni produkt reakcije *o*-nitroacetanilid zaostaje u matičnici.



8.7. Odjeljivanje smjese organskih spojeva ekstrakcijom

Ključni pojmovi: karboksilne kiseline, amini, kiselost, bazičnost

Ključne tehnike: kiselo-bazna ekstrakcija, prekrystalizacija, destilacija pri atmosferskom tlaku

Shema odjeljivanja:



Spoj	Svojstva	Piktogrami
Anilin	$M_r = 93,13$; $t_v = 184\text{ °C}$; $t_t = -6\text{ °C}$; $\rho = 1,022\text{ g/mL}$	
Benzojeva kiselina	$M_r = 122,13$; $t_t = 122,4\text{ °C}$; $t_v = 249\text{ °C}$	

Postupak

Smjesa benzojeve kiseline (2 g) i anilina (2 mL) otopljenih u kloroformu (20 mL) zaluži se 10% -tnom otopinom NaOH (do pH ~ 10) vodenog sloja. (1) Smjesa se prelije u lijevak za odjeljivanje, a Erlenmeyerova tikvica ispere s 5 mL kloroforma, koji se također prelije u lijevak za odjeljivanje. Nakon mućkanja i odjeljivanja slojeva, kloroformski (donji) sloj ispusti se iz lijevka u suhu Erlenmeyerovu tikvicu. Vodena otopina koja je ostala u lijevku ekstrahira se još jednom s 10 mL kloroforma i nakon odjeljivanja kloroformski se sloj doda onom iz prethodne ekstrakcije. Kloroformski ekstrakti se zatim suše na bezvodnom Na_2SO_4 . Nakon sušenja kloroformski se sloj profiltrira u okruglu tikvicu (100 mL), a kloroform upari na rotacijskom uparivaču. Dobiveni anilin se pročisti destilacijom u Claisenovoj aparaturi. Frakcija iznad 130 °C se skuplja u suhu izvaganu Erlenmeyerovu tikvicu. Destilira se zagrijavanjem pomoću puhalo na vrući zrak (*heatgun*) i zabilježi temperatura vrenja uzorka. Anilin se izvaže i odredi iskorištenje izolacije.

Vodenoj otopini soli benzojeve kiseline, koja se iz lijevka prelije u Erlenmeyerovu tikvicu, dodaje se kapalicom 10%-tna otopina HCl (do pH ~ 3). Zakiseljavanjem dolazi do taloženja uzorka. Kristalni talog se odvoji filtriranjem na Büchnerovom lijevku, a nakon toga se čisti prekrystalizacijom iz vode. Kristali se prenesu u Erlenmeyerovu tikvicu (100 mL) i otope u

minimalnom volumenu destilirane vode uz zagrijavanje na grijaču. Tikvica se zagrijava zajedno s staklenim lijevkom i naboranim filter-papirom prethodno navlaženim otapalom. Nakon otapanja sirove krutine vruća otopina se preko zagrijanog lijevka i filter papira filtrira u drugu tikvicu i ohladi. Dobivena benzojeva kiselina se odsiše pomoću Büchnerovog lijevka. Suhi kristali uzorka se izvažu, izračuna se iskorištenje izolacije i odredi se talište.

Napomene

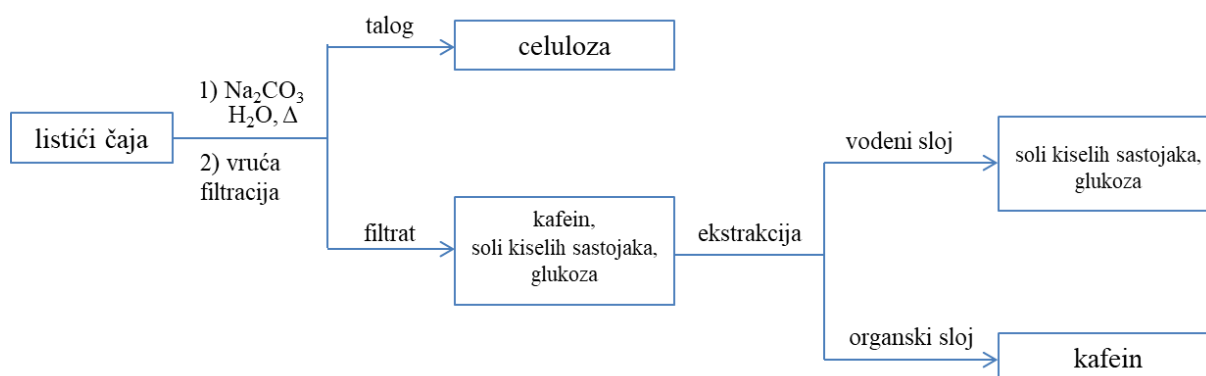
- (1) pH se određuje tako da se staklenim štapićem kap otopine nanese na komadić univerzalnog indikatorskog papira na satnom staklu. Boja papira usporedi se sa skalom.

8.8. Izolacija kafeina iz listića čaja

Ključni pojmovi: prirodni spojevi, alkaloidi

Ključne tehnike: izolacija spojeva iz prirodnog materijala, ekstrakcija

Shema odjeljivanja:



Spoj	Svojstva	Piktogrami
Kafein	$M_r = 194,19$; $t_f = 234\text{--}236,5\text{ }^\circ\text{C}$; $t_{\text{sub}} = 178\text{ }^\circ\text{C}$	

Postupak

U Erlenmeyerovu tikvicu (250 mL) stavi se 6 g listića čaja, 4,5 g Na_2CO_3 i 60 mL vode. Tikvica se spoji s povratnim hladilom i pažljivo zagrijava na električnom grijaču oko 20 min. Vruća se otopina profiltrira preko Büchnerovog lijevka i prešanjem pomoću staklenog čepa lijevka za odjeljivanje voda se maksimalno istisne iz listića. Filtrat se ohladi na sobnu temperaturu, prebaci u lijevak za odjeljivanje i ekstrahira dva puta s 20 mL kloroforma. (1) S prvih 20 mL kloroforma treba prije ekstrakcije isprati bocu za odsisavanje. Organski sloj se ispušta preko lijevka za filtraciju s malo vate (ili filter papira) direktno u izvaganu okruglu tikvicu te se upari do suha na rotacijskom uparivaču. Sirovi produkt se prekrystalizira iz 96%-tnog etanola. Dobiveni kafein se izvaži i odredi se njegov maseni udio u listićima čaja.

Napomene

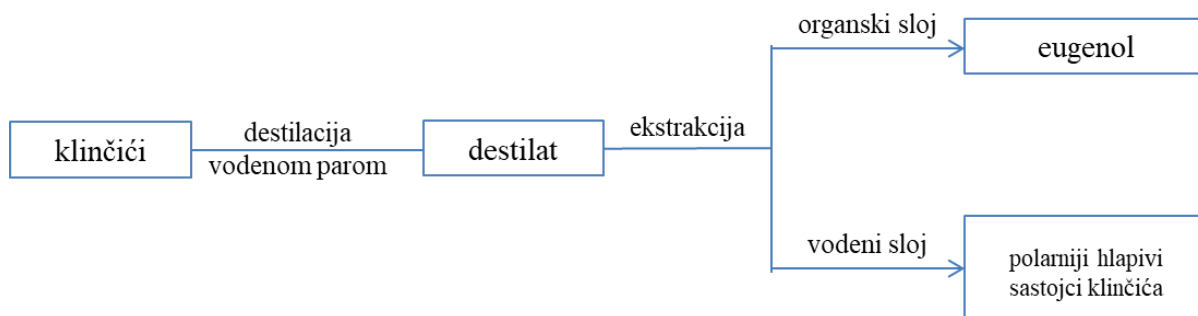
(1) Ekstrakciju je potrebno izvoditi oprezno blagim mućkanjem nekoliko minuta jer snažnim mućkanjem nastaje emulzija.

8.9. Izolacija eugenola iz klinčića

Ključni pojmovi: prirodni spojevi, fenoli

Ključne tehnike: izolacija spojeva iz prirodnog materijala, destilacija vodenom parom, ekstrakcija

Schema odjeljivanja:



Spoj	Svojstva	Piktogrami
Eugenol	$M_r = 164,20$; $t_v = 254\text{ °C}$; $\rho = 1,067\text{ g/mL}$	

Postupak

U okruglu tikvicu (100 mL) stavi se 5 g klinčića, 50 mL vode i kamenčići za vrenje. Tikvica se spoji s hladilom preko T adaptera na kojem se nalazi termometar. Smjesa se destilira pomoću grijaće kape oko 1 sat. (1) Pred sam kraj destilacije zatvori se protok vode kroz hladilo kako bi se unutrašnjost hladila isprala vodenom parom. Destilat mliječno bijele boje zasiti se krutim natrijevim kloridom i ekstrahira u lijevku za odjeljivanje dva puta s po 20 mL dietil-etera. Prvih 20 mL prvo se ulije u Erlenmayerovu tikvicu kako bi se isparala i zatim se prelije u lijevku za odjeljivanje. Eterski ekstrakti se zatim suše na bezvodnom Na_2SO_4 10 min. Nakon sušenja organski sloj se profiltrira u izvaganu okruglu tikvicu preko lijevka za filtraciju s malo vate i otapalo upari na rotacijskom uparivaču. Dobiveni eugenol se izvaži i odredi se njegov maseni udio u klinčićima.

Napomene

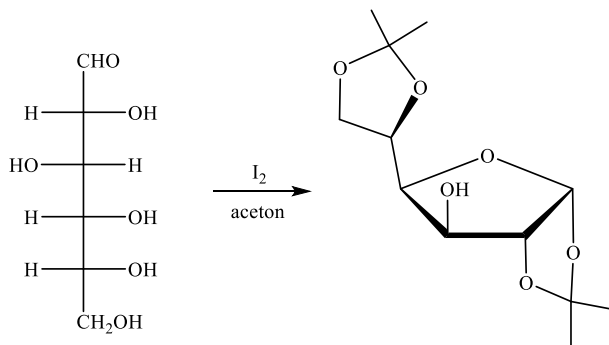
- (1) Vrijeme zagrijavanja treba prilagoditi. Ako grijaća kapa jače grije onda se može destilirati i kraće, oko 45 min.

8.10. Sinteza 1,2:5,6-di-*O*-izopropiliden- α -D-glukofuranoze

Ključni pojmovi: nukleofilna adicija na karbonilnoj skupini, ketali, prirodni spojevi, monosaharidi

Ključne tehnike: sinteza u suhim uvjetima pri povišenoj temperaturi (grijanje uz refluks), ekstrakcija

Jednadžba kemijske reakcije:



Spoj	Svojstva	Piktogrami
D-glukoza	$M_r = 180,16$; $t_f = 153\text{--}156\text{ }^\circ\text{C}$	–
Aceton	$M_r = 58,08$; $t_v = 56\text{ }^\circ\text{C}$; $\rho = 0,791\text{ g/mL}$	
Jod	$A_r = 253,81$; $t_f = 113\text{ }^\circ\text{C}$; $t_v = 184\text{ }^\circ\text{C}$	
1,2:5,6-di- <i>O</i> -izopropiliden- α -D-glukofuranoza	$M_r = 260,28$; $t_f = 110\text{--}111\text{ }^\circ\text{C}$	–

Postupak

U okruglu tikvicu (250 mL) doda se 2,5 g bezvodne glukoze i 0,7 g joda. Doda se magnetič za miješanje i 100 mL acetona. Tikvica se spoji s povratnim hladilom na čijem vrhu je klor-kalcijeva cjevčica te se uroni u uljnu kupelj. Smjesa se refluksira sat vremena na magnetskoj miješalici. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu (1) smjesa se prebaci u lijevak za odjeljivanje, a tikvica se ispere s 30 mL zasićene otopine $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ koja se također prebaci u lijevak za odjeljivanje. Nakon mućkanja donji vodeni sloj se odjeli, a gornji organski se prebaci natrag u tikvicu u kojoj je provedena reakcija. Volumen acetona smanji se na približno 1/3 uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Smjesa se prebaci ponovno u lijevak za odjeljivanje, a tikvica ispere prvo sa 70 mL vode te zatim s 30 mL kloroforma. (2) Nakon mućkanja donji kloroformski sloj se odvoji, a vodeni ekstrahira još jednom s 30 mL kloroforma. Organski slojevi se spoje, suše pomoću Na_2SO_4 i profiltriraju u čistu izvaganu tikvicu okrugla dna. Otapalo se upari i produkt izvaže. Izračuna se iskorištenje reakcije i odredi talište.

Napomene

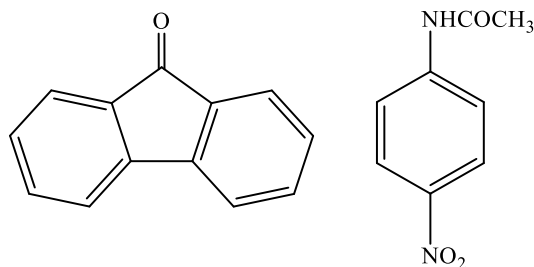
- (1) Nakon što se tikvica izvadi iz uljne kupelji izvana se obriše papirnatim ubrusom.
- (2) Nakon svakog pojedinačnog ispiranja tikvice otopine se prebace u lijevak za odjeljivanje.

8.11. Odjeljivanje smjese organskih spojeva kromatografijom na stupcu

Ključni pojmovi: eluens, eluat, eluiranje, silikagel, kromatogram, R_f vrijednost

Ključne tehnike: kromatografija na stupcu, tankoslojna kromatografija

Sastojci smjese



Spoj	Svojstva	Piktogrami
Acetanilid	$M_r = 135,16$; $t_t = 113\text{--}115\text{ }^\circ\text{C}$; $t_v = 304\text{ }^\circ\text{C}$	
9-fluorenon	$M_r = 180,20$; $t_t = 80\text{--}83\text{ }^\circ\text{C}$; $t_v = 342\text{ }^\circ\text{C}$	

Postupak

Priprava stupca za kromatografiju

Kolona (staklena cijev s pipcem) se klemama pričvrsti okomito na stalak. Na dno kolone se ulije 10 mL mobilne faze (2,5%-tni metanol u kloroformu) i pomoću staklenog štapića se sabije komadić vate na dno i laganim lupkanjem (gumenim čepom kapalice) ukloni zrak iz sabijene vate. U zasebnoj čaši suspendira se silikagel (nepokretna faza) u eluensu. (1) Nastala suspenzija dobro se promiješa te se polako preko lijevka ulijeva u kolonu kojoj je pipac otvoren tako da eluens kapa iz kolone. Laganim lupkanjem po stjenkama kolone postiže se jednolično i gusto pakiranje nepokretne faze. Potrebno je sav silikagel prebaciti iz čaše u kolonu. Kada se silikagel slegne otapalo se ispusti do samog ruba nepokretne faze. Pri tome treba paziti da iznad silikagela ostane mali volumen eluensa.

Nanošenje uzorka

Uzorak (smjesa 200 mg acetanilida i 200 mg 9-fluorenona) otopi se u 2 mL eluensa i kapalicom pažljivo ispusti uz stjenku kolone što bliže površini silikagela. Otvaranjem pipca podesi se sporo kapanje eluensa iz kolone u Erlenmeyerovu tikvicu pri čemu uzorak ulazi u stupac silikagela. Kada površina uzorka dodirne površinu silikagela, stijenka kolone se oprezno kapalicom ispere s 1 mL čiste mobilne faze. (2) Nakon što eluens uđe u stupac silikagela, u kolonu se ulije veća količina eluensa pazeći da se ne poremeti površina silikagela na koju je nanesen uzorak.

Eluiranje uzorka

U prvu frakciju (Erlenmeyerova tikvica od 50 mL) obično se uzima nešto veći volumen eluensa (~25 mL) i ona se naziva predfrakcijom (predstavlja otapalo koje se nalazilo u koloni prilikom nanošenja uzorka). U epruvete označene rednim brojevima (1–15) uzimaju se frakcije do označenog ruba.

Tankoslojna kromatografija

Na staklenoj pločici silikagela se olovkom označi startna linija 1 cm od ruba pločice i u istoj ravnini obilježi se 7 mjesta na koja se nanosi uzorak. Sadržaj pojedine frakcije uzima se kapilalom i laganim dodirivanjima površine silikagela ispusti u jednu točku na pločici, pazeći da promjer nanesenog uzorka bude što manji. Kapilaru je potrebno držati okomito (ne pod kutem!). Da se nanese dovoljna količina uzorka iz neke frakcije, na start treba jednom ispustiti cijeli sadržaj kapilare. U prvu točku uz lijevi rub pločice nanosi se standard (smjesa acetanilida i 9-fluorenona otopljena u ~ 1 mL otapala koju je dovoljno kapilalom nanijeti jedanput). Kao otapalo za razvijanje pločice koristi se otapalo istog sastava kao što je bio sastav mobilne faze u kromatografiji na stupcu. Pločica sa nanesenim uzorcima stavlja se u komoru za razvijanje u kojoj se već nalazi mobilna faza. **(3)** Dok se pločica razvija čaša se ne smije micati. Pločica se prestane eluirati kad otapalo dođe na oko 1 cm od gornjeg ruba pločice. Običnom olovkom označi se fronta otapala i pločica se posuši.

Detekcija

TLC pločica se vizualizira uz pomoć UV lampe ($\lambda = 254 \text{ nm}$). Kromatogram se precrtava u laboratorijski izvještaj (u mjerilu 1 : 1) i izračunaju R_f vrijednosti. Sve istovrsne frakcije preliju se u prethodno izvagane okrugle tikvice, otapalo upari na rotacijskom uparivaču, a uzorci izvažu.

Napomene

- (1)** Dobivena suspenzija ne smije biti pregusta niti prerijetka. Prije prebacivanja suspenzije iz čaše na kolonu sadržaj čaše je potrebno dobro promiješati staklenim štapićem.
- (2)** Čista mobilna faza se iz boce u kojoj je pripravljena ne smije uzimati onečišćenim kapalicama.
- (3)** Komora za razvijanje sastoji se od staklene čaše, filter papira i Petrijeve zdjelice koja služi kao poklopac. Razina mobilne faze u komori ne smije biti viša startne linije sa nanesenim uzorcima na pločici.

9. PROPISI ZA VJEŽBE IZ PRAKTIKUMA ORGANSKE KEMIJE 2

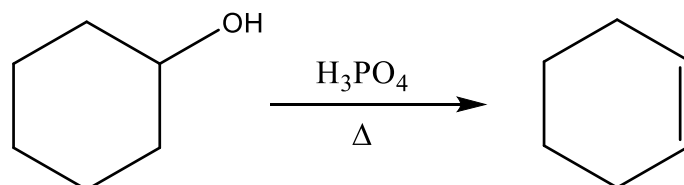
1. Sinteza cikloheksena.....	108
2. Aldolna kondenzacija	110
3. Sinteza brombenzena	111
4. Sinteza trifenilmetanola	113
5. Sinteza 2-acetilcikloheksanona.....	115
6. Sinteza alil-fenil-etera.....	117
7. Izolacija piperina iz papra.....	119
8. Sinteza bi-1,1'-naftil-2,2'-diola (binol-a)	120
9. Rezolucija smjese (\pm)-binol-a.....	122

9.1. Sinteza cikloheksena

Ključni pojmovi: reakcije eliminacije

Ključne tehnike: odvođenje produkta tijekom reakcije, grijanje uz refluks, frakcijska destilacija, isoljavanje

Jednadžba kemijske reakcije:



Spoj	Svojstva	Piktogrami
Cikloheksanol	$M_r = 100,16$; $t_v = 161,1$ °C; $t_t = 25,15$ °C; $\rho = 0,962$ g/mL	
H ₃ PO ₄ , konc.	$w = 85\%$; $M_r = 98,00$; $t_v = 158$ °C; $\rho = 1,685$ g/mL	

Postupak

U tikvicu s okruglim dnom (100 mL) ulije se 20,8 mL cikloheksanola, 5 mL 85%-tne fosforne kiseline (1) i doda nekoliko kamenčića za vrenje. Složi se uređaj za frakcijsku destilaciju. Reakcijska tikvica zagrijava se u grijaćoj kapi (2) najprije pri nižoj temperaturi, tako da sadržaj vrije oko 10 minuta, a potom se grijanje pojača tako da kroz kolonu destiliraju produkti. (3) Zagrijavanje se prekine kad se ukupni volumen reakcijske smjese smanji na otprilike 5 mL. (4) Sadržaj predloške prenese se u lijevak za odjeljivanje i ispere s 25 mL zasićene otopine natrijevog klorida. (4) Slojevi se odijele, organski se prenese u čistu i suhu tikvicu, te se suši na bezvodnom Na₂SO₄. U suhi uređaj za frakcijsku destilaciju profiltrira se sirovi produkt i destilacija ponovi. Produkt se skuplja u prethodno izvaganu tikvicu kao frakcija od 75–85 °C. Zabilježi se vrelište produkta i snimi mu se IR spektar.

Dodatni pokusi:

Pribor: stalak s epruvetama, kapalice, otopina broma u diklormetanu, otopina KMnO₄.

Provedite kemijske testove kojima ćete pokazati reagiraju li cikloheksanol i cikloheksen s bromom, odnosno KMnO₄. Napišite jednadžbe odgovarajućih reakcija.

Napomene

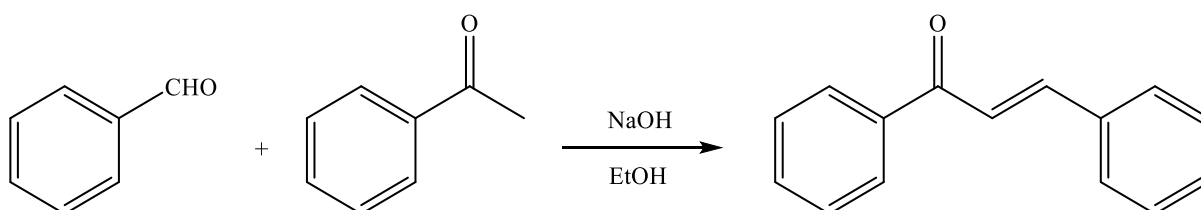
- (1) Potreban je oprez prilikom rukovanja s konc. H_3PO_4 . Utvrdite je li miješanje ovih reagensa endoterman ili egzoterman proces.
- (2) Tikvica mora "sjediti" u kapi, tj. mora postojati dodirna površina između grijaće kape i tikvice.
- (3) Potrebno je zapisati temperaturu destilacije. Ona ne bi smjela biti viša od $100\text{ }^\circ\text{C}$.
- (4) Odmah po odvajanju predloške, uređaj treba isprati acetonom jer cikloheksen koji je zaostalo po stijenkama isparava i pare neugodnog mirisa šire se po laboratoriju (i izvan njega!). Osim toga, pare cikloheksena vrlo su zapaljive. Predloška se začepi i odloži na sigurno mjesto gdje ne postoji mogućnost da će se prevrnuti.

9.2. Aldolna kondenzacija

Ključni pojmovi: aldolna reakcija, α -karbanion, kiselost karbonilnih spojeva, zelena kemija

Ključne tehnike: sinteza u otopini, sinteza pri sobnoj temperaturi, filtracija, prekrystalizacija

Jednadžba kemijske reakcije:



Spoj	Svojstva	Piktogrami
Benzaldehid	$M_r = 106,12$; $t_v = 178\text{--}179\text{ }^\circ\text{C}$; $\rho = 1,044\text{ g/mL}$	
Acetofenon	$M_r = 120,15$; $t_v = 202\text{ }^\circ\text{C}$; $\rho = 1,03\text{ g/mL}$	
NaOH	$M_r = 40,00$; $t_f = 318\text{ }^\circ\text{C}$; vrlo higroskopan	
Halkon	$M_r = 208,26$; $t_v = 55\text{--}57\text{ }^\circ\text{C}$; $\rho = 1,044\text{ g/mL}$	

Postupak

U Erlenmeyerovu tikvicu ulije se 4 mL 96%-tnog etanola. Doda se 1 mL benzaldehida (1) i ekvimolarna količina acetofenona. Zatim se doda 0,5 mL 37,5 % vodene otopine NaOH i reakcija miješa staklenim štapićem oko 10 minuta. Potom se u tikvicu doda 10 mL ledene vode te nastali produkt profiltrira preko malog Büchnerovog lijevka. Sirovi reakcijski produkt se izvaže. Prekrystalizira se iz 96 %-tnog etanola. Snime se IR spektri reaktanata i produkta. Odredi se talište produkta.

Napomene

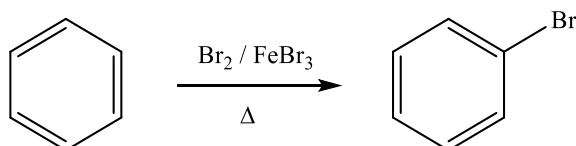
(1) Benzaldehid je potrebno pročistiti (destilirati pod sniženim tlakom) neposredno prije reakcije.

9.3. Sinteza brombenzena

Ključni pojmovi: elektrofilna aromatska supstitucija, bromiranje aromata

Ključne tehnike: dokapavanje, grijanje uz refluks, ekstrakcija, destilacija, prekriztalizacija

Jednadžba kemijske reakcije:



Spoj	Svojstva	Piktogrami
Benzen	$M_r = 78,11$; $t_v = 80\text{ °C}$; $t_t = 5,5\text{ °C}$; $\rho = 0,874\text{ g/mL}$	
Br ₂	$M_r = 98,00$; $t_v = 58,8\text{ °C}$; $t_t = -7,2\text{ °C}$; $\rho = 3,119\text{ g/mL}$	
Fe (prah)	$A_r = 55,85$; $t_t = 1535\text{ °C}$; $\rho = 7,86\text{ g/mL}$	
Brombenzen	$M_r = 157,01$; $t_v = 156\text{ °C}$; $t_t = -31\text{ °C}$; $\rho = 1,491\text{ g/mL}$	

Postupak

U dvogrlu tikvicu od 100 mL ulije se 14 mL benzena i ubaci 0.26 g željezne piljevine (1). Na tikvici se nalazi povratno hladilo, čiji je gornji otvor spojen s otopinom za apsorpciju bromovodika. (2) Na bočnom grlu tikvice nalazi se lijevak za dokapavanje koji za vrijeme dokapavanja/reakcije mora biti začepljen. U lijevak se ulije 8,5 mL broma, koji se polako dokapava u reakcijsku smjesu. (3) Dokapavanje broma treba podesiti tako da se ne prekida vrenje koje je uzrokovano egzotermnošću reakcije. Kad burna reakcija iščezne, reakcijska smjesa se zagrijava na vodenoj kupelji tako dugo dok sav brom ne nestane. Reakcijska smjesa se potom oddekanira u lijevak za odjeljivanje, gdje se ispere s 30 mL 2 M otopine NaOH. (4) Organski sloj se ispusti u čistu i suhu Erlenmeyerovu tikvicu te suši nad bezvodnim CaCl₂. (5) Sirovi produkt profiltrira se preko malo vate u Claisenovu tikvicu za destilaciju i potom se produkt pročisti destilacijom. U prethodno izvaganu tikvicu skuplja se frakcija između 140 i 170 °C. Destilacija se prekine kad dođe do naglog pada (6) ili porasta temperature. Izračuna se iskorištenje reakcije.

***p*-dibrombenzen**

Ostatak iz Claisenove tikvice nakon destilacije brombenzena prenese se u Erlenmeyerovu tikvicu (100 mL) pomoću vrućeg etanola. Ukoliko je otopina obojena, doda se aktivnog ugljena i kratko zagrije do vrenja, potom vruće profiltrira preko predgrijanog naboranog filter papira. Filtrat se hladi u ledu i izlučeni kristali odsišu. Izračuna se iskorištenje reakcije.

Napomene

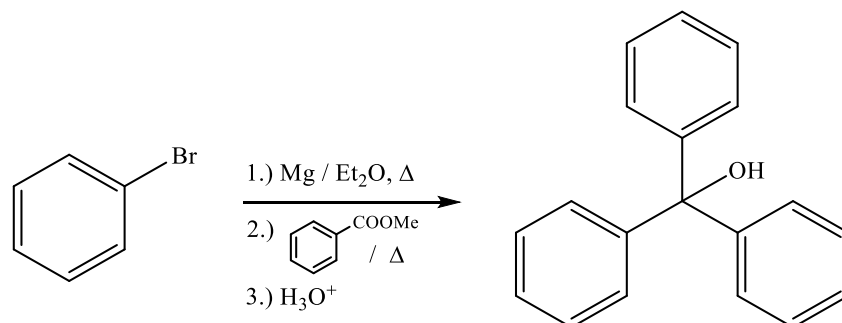
- (1) Paziti da željezna piljevina ne ostane po šlifu tikvice, koristiti tuljac od papira.
- (2) Običan lijevak za filtriranje, koji je sa svojim širokim krajem uronjen u čašu s vodom. Jedan kraj širokog dijela lijevka mora biti pod vodom, a drugi tek dodirivati površinu. Ako je lijevak previše uronjen, može doći do uvlačenja vode u aparaturu zbog izuzetno dobre topljivosti HBr-a u vodi.
- (3) Zbog otrovnosti broma, vježba se u potpunosti izvodi u digestoru. Ukoliko brom kapne na kožu, na spaljeno mjesto se odmah stavi veća količina glicerola. Kod udisanja para broma, olakšanje se može postići udisanjem alkoholnih para.**
- (4) Svi dijelovi uređaja koji su bili u kontaktu s bromom ili njegovim parama najprije se u digestoru potope pod vodu kojoj je dodano 1–2 žličice natrijevog sulfita (po potrebi više). Kad se više ne primjećuje karakteristična boja broma, suđe se može iznijeti iz digestora i oprati u sudoperu. Ostaci željeza i njegovih soli sa stijenki tikvice mogu se isprati HCl-om kojeg ćete dobiti od tehničarke.
- (5) Potrebno je dodati minimalnu količinu sredstva za sušenje, kako ne bi došlo do gubitka na produktu i posljedično smanjenja iskorištenja.
- (6) Uzrok ovog pada temperature ne smije biti loše zagrijavanje ili njegov prestanak.

9.4. Sinteza trifenilmetanola

Ključni pojmovi: nukleofilna adicija na karbonilne spojeve, Grignardova reakcija, organometalni reagensi

Ključne tehnike: provođenje reakcije u bezvodnim uvjetima, sušenje otapala, dokapavanje, grijanje uz refluks, ekstrakcija, prekrizalizacija

Jednadžba kemijske reakcije:



Spoj	Svojstva	Piktogrami
Brombenzen	$M_r = 157,01$; $t_v = 156\text{ }^\circ\text{C}$; $t_t = -31\text{ }^\circ\text{C}$; $\rho = 1,491\text{ g/mL}$	
Mg (strugotine)	$A_r = 24,31$; $t_v = 648\text{ }^\circ\text{C}$; $\rho = 1,74\text{ g/mL}$	
Metil-benzoat	$M_r = 136,15$; $t_v = 198\text{--}199\text{ }^\circ\text{C}$; $t_t = -12\text{ }^\circ\text{C}$; $\rho = 1,088\text{ g/mL}$	

Postupak

U tikvicu s povratnim hladilom i lijevkom za dokapavanje (1) stavi se 2 g magnezijevih strugotina, 5 mL suhog etera (2) i par kristala elementarnog joda. U lijevku za dokapavanje pomiješa se 5,6 mL brombenzena s 10 mL suhog etera i u reakcijsku tikvicu se ispusti nekoliko mililitara te otopine. Ukoliko reakcija ne započne spontano, sadržaj tikvice se zagrije (fenom) do vrenja. Početak reakcije uočljiv je po nestanku boje joda. Nakon što reakcija započne, otopina brombenzena se dokapava takvom brzinom da se vrenje etera ne prekida. (3) Nakon što je dodan sav brombenzen, reakcijska smjesa se zagrijava na kupelji oko 1 h, pri čemu bi glavna magnezija trebala izreagirati. (4)

U istom lijevku za dokapavanje priredi se otopina 2,6 mL metil-benzoata u 5 mL suhog etera. (5) Eterska otopina metil-benzoata dokapava se takvom brzinom da opet dođe do spontane egzotermne reakcije od koje reakcijska smjesa provrije. Kad je dodan sav ester, reakcijska smjesa grije se na refluks još 30 min.

Sadržaj tikvice dekantira se u čašu u koju se prethodno stavi oko 20 g smrvljenog leda. Ukoliko je sadržaj tikvice skrućen i ne da se prebaciti, može se dodati malo etera (ne suhog). Na kraju se neotopljeni magnezij i okrugla tikvica isperu dva puta s po 5 mL etera. Sadržaju čaše se uz miješanje postupno dodaje 15%-tna HCl do kisele reakcije, potom se otopina prelije u lijevak za odjeljivanje, eterski sloj odvoji, a vodeni ekstrahira tri puta s po 10 mL etera. Spojeni organski ekstrakti suše se na natrijevom sulfatu, a zatim se eter upari na rotacijskom uparivaču. U dobivenu tamnu kristalnu kašu doda se 20 mL petroletera (6) i talog odvoji filtracijom preko Büchnerovog lijevka.

Sirovi produkt prekristalizira se iz minimalne količine izopropanola. Odredi se talište čistog produkta i snimi IR spektar.

Napomene

(1) Svi dijelovi aparature moraju biti potpuno suhi, kao i ostali pribor kojeg koristite (menzura/pipeta kojom odmjeravate reagens/otapalo, kapaljke itd.). Za vrijeme reakcije lijevak za dokapavanje mora biti začepljen, a na vrhu hladila postavljena klor-kalcijeva cjevčica.

(2) Ukoliko dietil-eter dugo vremena stoji na svjetlu i u doticaju sa zrakom, npr. u boci od prozirnog stakla, moguć je nastanak dietil-peroksida, $(C_2H_5)_2O_3$, čije je vrelište znatno više od vrelišta dietil-etera, pa se uparavanjem koncentrira, što u konačnici može dovesti do eksplozije. Moguće ga je ukloniti izmućkivanjem etera sa zasićenom vodenom otopinom $FeSO_4$ zakiseljenom s H_2SO_4 . Eter se potom suši 24h na bezvodnom kalcijevom kloridu. Suhi eter pripravlja se refluksiranjem komercijalno dostupnog dietil-etera p.a. čistoće na natriju te potom destilacijom (sve u istoj aparaturi, uz isključenje vlage). Čuva se u tamnoj boci uz nekoliko komadića natrija koji uklanja tragove vlage koja dopiye u bocu kod njezinog otvaranja.

(3) Pare etera ne smiju se kondenzirati visoko u hladilu! Kod svake reakcije koja se odvija uz zagrijavanje uz povrat treba kontrolirati da se pare otapala kondenziraju u donjem dijelu hladila i da voda koja izlazi iz hladila nije topla (ukoliko je, pojačajte dovod vode).

(4) Pipac lijevka za dokapavanje ostavi se otvoren kako bi kondenzat para etera mogao isprati sav brombenzen u reakcijsku smjesu. Lijevak nije potrebno prati niti odvajati od aparature prije sljedećeg koraka.

(5) Metil-benzoat i eter mogu se promiješati tako da se otopina par puta uvuče i ispusti iz kapalice. Provjerite da je kapalica potpuno suha prije nego je upotrijebite!

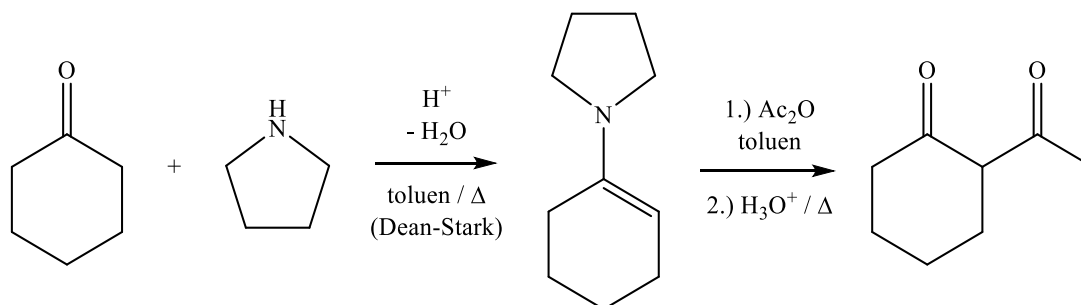
(6) Petroleter se dodaje kako bi se uklonio bifetil.

9.5. Sinteza 2-acetilcikloheksanona

Ključni pojmovi: nukleofilna adicija na karbonilnu skupinu, enamini, α -karbanioni, alkiliranje enamina/enolata, keto-enolna tautomerija, iminsko-enaminska tautomerija, azeotropi

Ključne tehnike: grijanje uz refluks, upotreba Dean-Starkove aparature za odvođenje vode, uklanjanje reaktanta u svrhu poboljšanja iskorištenja reakcije, destilacija pri sniženom tlaku

Jednadžba kemijske reakcije:



Spoj	Svojstva	Piktogrami
Cikloheksanon	$M_r = 98,15$; $t_v = 155,65$ °C; $t_t = -45$ °C; $\rho = 0,948$ g/mL	
Pirolidin	$M_r = 71,12$; $t_v = 87-88$ °C; $\rho = 0,852$ g/mL	
Acetanhidrid	$M_r = 102,09$; $t_v = 138-140$ °C; $\rho = 1,08$ g/mL	
2-acetilcikloheksanon	$M_r = 140,18$; $t_v = 111-112$ °C / 18 mmHg; $\rho = 1,078$ g/mL	–

Postupak

1. termin

Vježba se izvodi u digestoru. U okrugloj tikvici od 100 mL u 40 mL toluena pomiješa se 5 mL cikloheksanona i 4 mL pirolidina. Doda se 0,1 g *p*-toluensulfonske kiseline (1) i tikvica spoji s Dean-Starkovim uređajem na čijem se otvoru nalazi povratno hladilo opremljeno klor-kalcijevom cjevčicom. Reakcijska smjesa zagrijava se 1 h uz refluks. (2) Nakon 1 h ispusti se sadržaj trapa u Erlenmeyerovu tikvicu, ponovno se skupi destilat u trapu i ispušta u tikvicu. To se ponavlja dok se ne skupi oko 40 mL destilata. (3) Potom se reakcijska smjesa ohladi do sobne temperature. U reakcijsku smjesu doda se otopina 4,5 mL acetanhidrida u 10 mL toluena, tikvica se začepi i ostavi stajati na sobnoj temperaturi do sljedećeg termina praktikuma.

2. termin

Reakcijskoj smjesi doda se 5 mL vode i potom zagrijava uz povrat 30 min. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu, sadržaj tikvice prebaci se u lijevak za odjeljivanje u kojem se nalazi 10 mL vode. Vodeni sloj se ispusti, a organski ispire s 3 M HCl (3×10 mL) i s vodom (10 mL). Organski sloj ispusti se u čistu i suhu Erlenmeyerovu tikvicu, gdje se suši na bezvodnom natrijevom sulfatu. Nakon filtracije, otapalo se ukloni na rotacijskom uparivaču uz vakuum. Produkt se pročisti destilacijom pri sniženom tlaku, izvaže i izračuna iskorištenje reakcije. Napravi se TLC produkta i cikloheksanona. Snimi se IR spektar produkta.

Napomene

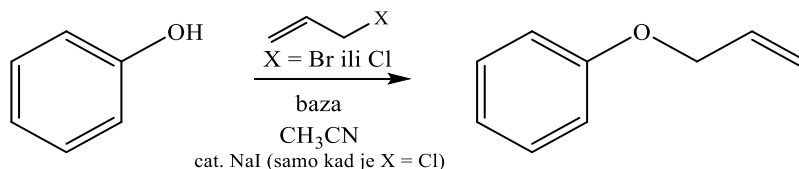
- (1) Pratiti što se događa s reakcijskom smjesom u tikvici neposredno nakon dodatka *p*-TsOH.
- (2) Potrebno je izračunati teorijski volumen vode za kojeg se očekuje da će predestilirati u trap. Usporediti izračunatu vrijednost sa sakupljenom količinom.
- (3) Tikvica sa sakupljenim toluenom odloži se dalje od uređaja, jer se pare toluena mogu zapaliti u dodiru s vrućom površinom miješalice

9.6. Sinteza alil-fenil-etera

Ključni pojmovi: reakcije nukleofilne supstitucije, Williamsonova sinteza etera, izlazne skupine, nukleofilnost, bazičnost

Ključne tehnike: grijanje uz refluks, kiselo-bazna ekstrakcija, destilacija pri sniženom tlaku

Jednadžba kemijske reakcije:



Spoj	Svojstva	Piktogrami
Fenol	$M_r = 94,11$; $t_v = 182\text{ }^\circ\text{C}$; $t_t = 40\text{--}42\text{ }^\circ\text{C}$; $\rho = 1,071\text{ g/mL}$	
Alil-klorid	$M_r = 76,52$; $t_v = 44\text{--}46\text{ }^\circ\text{C}$; $\rho = 0,939\text{ g/mL}$	
Alil-bromid	$M_r = 120,98$; $t_v = 70\text{--}71\text{ }^\circ\text{C}$; $\rho = 1,398\text{ g/mL}$	
K_2CO_3	$M_r = 138,21$; $t_t = 891\text{ }^\circ\text{C}$	
DIPEA	$M_r = 129,24$; $t_v = 127\text{ }^\circ\text{C}$; $\rho = 0,742\text{ g/mL}$	
NaOH	$M_r = 40,00$; $t_t = 318\text{ }^\circ\text{C}$; vrlo higroskopan	
NaI	$M_r = 149,89$; $t_t = 661\text{ }^\circ\text{C}$	
Alil-fenil-eter	$M_r = 134,18$; $t_v = 192\text{ }^\circ\text{C}$; $t_v = 85\text{ }^\circ\text{C}$ pri 19 mm Hg; $\rho = 0,978\text{ g/mL}$	—

Postupak

Studenti će za ovu vježbu biti podijeljeni u skupine. Svaki student postavlja svoju reakciju, a po dvoje studenata provodi reakciju s identičnim reakcijskim uvjetima. Tablicu s količinom i vrstom reagensa koje ćete koristiti u reakciji dobit ćete tjedan dana prije održavanja praktikuma. Na kraju provedene vježbe potrebno je usporediti rezultate svih studenata iz grupe i komentirati razlike koristeći stečena teorijska znanja iz Organske kemije 1 i 2.

U okruglu tikvicu prebaci se fenol i doda 10 mL acetonitrila. Uz miješanje na magnetskoj miješalici doda se alil-halogenid (1) i baza. (2) Dobivena smjesa grije se na vodenoj kupelji 3 sata. (3) Na otprilike pola vremena zagrijavanja i na kraju naprave se TLC-analize.

Ohlađena reakcijska smjesa pomiješa se s 50 mL vode i ekstrahira 3 puta s po 15 mL etera. Spojeni eterski ekstrakti isperu se s 2 M otopinom NaOH i suše se na bezvodnom kalijevom karbonatu. (4) Dok se ekstrakt suši, napravi se njegov TLC i uspoređi s TLC-om reakcijske smjese. Nakon filtracije, eter se upari do uljastog ostatka. Produkt se pročisti destilacijom pri sniženim tlaku.

Napomene

(1) Ako se umjesto alil-bromida koristi alil-klorid, u reakcijsku smjesu se dodaje ekvimolarna količina kalijevog jodida. Fenol se važe u digestoru. S alil-bromidom rukuje se isključivo u digestoru.

(2) Pri dodavanju krutina u tikvicu (fenol, K_2CO_3 , KI), potrebno je obratiti pažnju da one ne ostanu po šlif u tikvice (koristite tuljac od papira). Ukoliko se to ipak dogodi, šlif se može isprati s malom količinom acetonitrila.

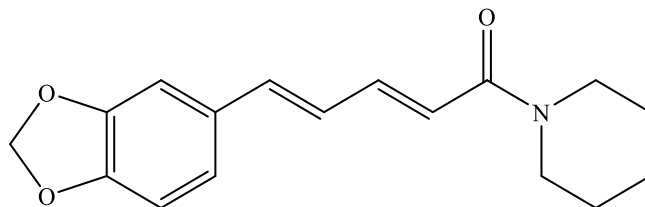
(3) Treba voditi računa o temperaturi kupelji, koja treba biti za oko 10–20 °C viša od temperature vrelišta acetonitrila. Ukoliko se kupelj pregrije (dimi), može doći do samozapaljenja.


(4) Ukoliko je kao baza korištena DIPEA ili TEA (ili neka druga organska baza), potrebno je provesti još dva ispiranja ekstrakta s po 30 mL 2 mol dm^{-3} HCl

9.7. Izolacija piperina iz papra

Ključni pojmovi: prirodni spojevi, alkaloidi, amidi

Ključne tehnike: izolacija iz prirodnog materijala, kontinuirana ekstrakcija kruto-tekuće (Soxhlet), prekristalizacija



Spoj	Svojstva	Piktogrami
Piperin	$M_r = 285,34$; $t_f = 131-135\text{ °C}$	

Postupak

Između 50 i 60 g mljevenog crnog papra izvaže se u tuljcu od filter-papira, pokrije se vatom i tuljac umetne u Soxhletov uređaj za ekstrakciju. U tikvicu se ulije 500 mL 96%-tnog etanola. Sastavi se ostatak aparature za kontinuiranu ekstrakciju i zagrijava na grijaćoj kapi sve dok ekstrakt ne postane (gotovo) bezbojan (oko 3 sata). Vruća reakcijska smjesa profiltrira se preko Büchnerovog lijevka. (1) Filtrat se upari na rotacijskom uparivaču uz vakuum. U ostatak nakon uparavanja doda se 10%-tna otopina KOH u etanolu. (2) Nakon što otopina odstoji barem 10 min pri sobnoj temperaturi, profiltrira se kroz naborani filter papir u čistu i suhu Erlenmeyerovu tikvicu koja se začepi vatom i ostavi stajati tjedan dana u hladnjaku.

Kristali piperina odijele se filtracijom hladne otopine preko Büchnerovog lijevka, isperu s malo vode, zatim s 5 mL etera. Produkt se pročisti prekristalizacijom iz 96%-tnog etanola. Suhim kristalima odredi se talište.

Napomene

(1) Iz taloga se može izolirati kavatin.

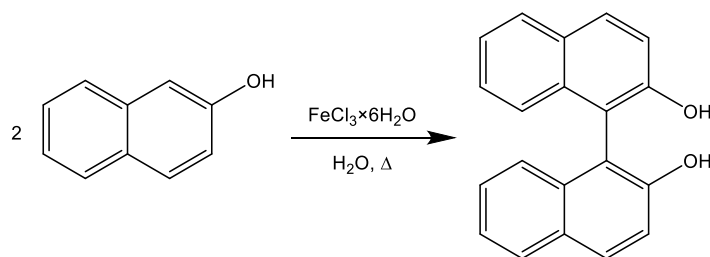
(2) Otopinu KOH potrebno je početi pripremati na početku termina praktikuma, jer se KOH sporo otapa u etanolu. Za 50 g papra potrebno je 25 mL 10%-tne otopine KOH.

9.8. Sinteza bi-1,1'-naftil-2,2'-diola (BINOL-a)

Ključni pojmovi: oksidativno povezivanje aromata, vrste kiralnosti, aksijalna kiralnost, radikali, stabilizacija radikala rezonancijom

Ključne tehnike: grijanje uz refluks, dokapavanje, filtracija, prekrizacija

Jednadžba kemijske reakcije:



Spoj	Svojstva	Piktogrami
Naft-2-ol	$M_r = 144,17$; $t_f = 120-122\text{ }^\circ\text{C}$	
$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	$M_r = 270,30$; $t_f = 37\text{ }^\circ\text{C}$	
1,1'-binaftil-2,2'-diol	$M_r = 286,32$; $t_f = 214-217\text{ }^\circ\text{C}$	

Postupak

U dvogrloj okrugloj tikvici (250 mL) otopi se 2-naftol (1,44 g) u vodi (100 mL) uz grijanje i snažno miješanje. (1) Kad otopina provrije, dokapa se vodena otopina željezovog(III) klorida heksahidrata (2,7 g u 20 mL vode) kroz otprilike 20 minuta. Reakcijska smjesa miješa se 1 sat uz refluks. Još vruća, reakcijska smjesa se profiltrira preko Büchnerovog lijevka i talog ispere vrućom 1 mol dm^{-3} HCl (25 mL) te destiliranom vodom do neutralne reakcije. Produkt se suši na Büchnerovom lijevku uz vakuum. (2, 3)

Sirovi reakcijski produkt prekrizira se iz toluena. (4) Čisti produkt se izvaže i izračuna iskorištenje.

Napomene

(1) Uređaj za reakciju sastavi se odmah i stavi grijati voda dok čekate red na vaganje naft-2-ola i FeCl_3 . Temperatura uljne kupelji treba biti oko $130\text{ }^\circ\text{C}$.

(2) Napravi se tankoslojna kromatografija reaktanta i produkta ove reakcije.

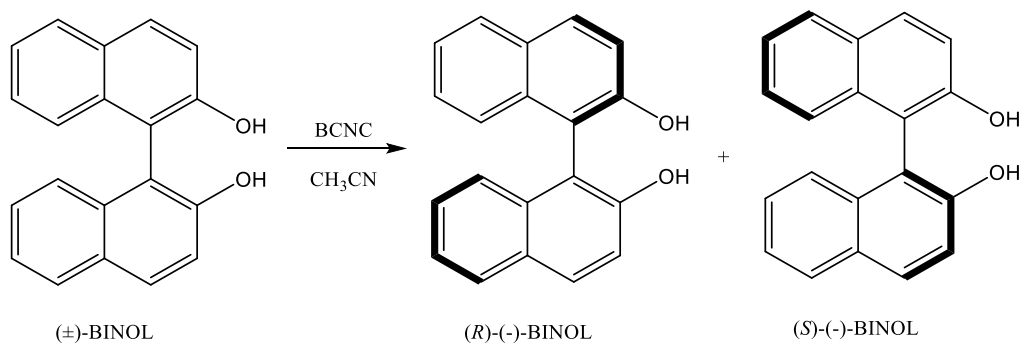
(3) Potpunije sušenje produkta moguće je postići ako se prebaci zajedno s filter papirom u lađicu i ostavi stajati u evakuiranom eksikatoru iznad silikagela (i/ili KOH) preko noći.

(4) Matičnice se preliju u za to predviđenu bocu.

9.9. Rezolucija smjese (\pm)-BINOL-a

Ključni pojmovi: vrste kiralnosti, aksijalna kiralnost, rezolucija racemata, optička aktivnost

Ključne tehnike: grijanje uz refluks, frakcijska kristalizacija, prekrizalizacija, polarimetrija



Spoj	Svojstva	Piktogrami
(\pm)-BINOL	$M_r = 286,32$; $t_f = 214\text{--}217\text{ }^\circ\text{C}$	
<i>N</i> -benzilcinhonidinijev klorid	$M_r = 420,97$; $t_f = 210\text{ }^\circ\text{C}$; $\alpha_D^{20} = -180^\circ$, $c = 1,3$ u H_2O	—
(<i>R</i>)-BINOL	$M_r = 286,32$; $t_f = 208\text{--}210^\circ\text{C}$; $\alpha_D^{21} = +34^\circ$, $c = 1,0$ u THF	
(<i>S</i>)-BINOL	$M_r = 286,32$; $t_f = 208\text{--}210^\circ\text{C}$; $\alpha_D^{22} = -34^\circ$, $c = 1,0$ u THF	

Postupak

U okruglu tikvicu stavi se racemični BINOL (2,94 g), *N*-benzilcinhonidinijev klorid (1,57 g) i acetonitril (30 mL) te se zagrijava uz refluks 3 sata. Reakcijska smjesa se ohladi na sobnu temperaturu te ostavi stajati na ledu 30 minuta. Kristaliničan produkt se profiltrira i opere s dva puta po 10 mL acetonitrila. Iz filtrata se izolira *S*-enantiomer, a iz kristaliničnog produkta *R*-enantiomer.

Izolacija *R*-enantiomera

Kristaliničan produkt se zagrije s 20 mL metanola do vrenja, pusti da se ohladi na sobnu temperaturu te profiltrira. Kristali se isperu s još 10 mL metanola. Zatim se kristali prebace u tikvicu s 40 mL etil-acetata i 20 mL 2M HCl te miješaju na sobnoj temperaturi pola sata. Organska faza se odvoji u lijevku za odjeljivanje te ispere prvo s 20 mL 2M HCl te potom s 20

mL zasićene vodene otopine NaCl. Nakon sušenja nad bezvodnim NaSO₄, otapalo se upari, a kristali osuše i izvažu.

Izolacija *S*-enantiomera

Acetonitril se upari na rotacionom uparivaču. Kristali se stave u tikvicu s 40 mL etil-acetata i 20 mL 2M HCl te miješaju na sobnoj temperaturi 15 minuta. Organska faza se odvoji u lijevku za odjeljivanje te ispere s 20 ml zasićene vodene otopine NaCl. Nakon sušenja s bezvodnim NaSO₄, otapalo se upari, a kristali osuše i izvažu.

Polarimetrija

Za polarimetriju (**1**) je potrebna mala količina suhog i čistog uzorka BINOL-a. Pripreme se 3 otopine koncentracije $c = 1$ u THF-u te se svakoj otopini izmjeri optičko skretanje:

- 1) (*R*)-BINOL
- 2) (*S*)-BINOL
- 3) (\pm)-BINOL




Iz izmjerenog optičkog skretanja izračuna se enantiomerni višak (optička čistoća) za uzorke atropoizomera odijeljenih u ovoj vježbi.

Napomene





















(**1**) Ukoliko je potrebno, polarimetar se neposredno prije mjerenja može provjeriti otopinom saharoze ($\alpha_D^{20} = +66,5^\circ$, $c = 10,0$ u H₂O). Za pripravu otopine treba koristiti suhu saharozu (sušionik, 4 h na 120 °C).

PRILOZI

Piktogrami i svojstva krutih tvari

Spoj	Svojstva	Piktogrami
Na ₂ SO ₄ , bezvodni	$M_r = 142,04$; $t_t = 884$ °C; topljivost (voda, 25 °C) = 0,281 g/mL	–
Na ₂ CO ₃ , bezvodni	$M_r = 105,99$; $t_t = 851$ °C; topljivost (voda, 20 °C) = 0,213 g/mL	
K ₂ CO ₃ , bezvodni	$M_r = 138,21$; $t_t = 775$ °C; topljivost (voda, 20 °C) = 0,138 g/mL	
CaCl ₂ , bezvodni	$M_r = 110,98$; $t_t = 891$ °C; topljivost (voda, 25 °C) = 0,081 g/mL	
NaHCO ₃	$M_r = 84,01$; $t_t = 300$ °C; topljivost (voda, 20 °C) = 0,096 g/mL	–
Na ₂ S ₂ O ₃ × 5H ₂ O	$M_r = 248,18$; $t_t = 48,3$ °C; $t_v = 100$ °C (raspad); topljivost (voda, 20 °C) = 0,701 g/mL	–
Aktivni ugljen	$M_r = 12,01$; $t_t = 3550$ °C	–

Piktogrami i svojstva otapala

Spoj	Svojstva	Piktogrami
Dietil-eter	$M_r = 74,12$; $t_v = 34,6$ °C; $\rho = 0,71$ g/mL	 
Etanol, 96 %	$M_r = 46,07$; $t_v = 78$ °C; $\rho = 0,789$ g/mL	 
Kloroform	$M_r = 119,38$; $t_v = 60,5$ – $61,5$ °C; $\rho = 1,492$ g/mL	 
Benzen	$M_r = 78,11$; $t_v = 80,1$ °C; $\rho = 0,88$ g/mL	  
Petroleter	$t_v = 40$ – 60 °C; $\rho = 0,653$ g/mL	   
Izopropanol	$M_r = 60,10$; $t_v = 82$ °C; $\rho = 0,785$ g/mL	 
Toluen	$M_r = 82,14$; $t_v = 110$ – 111 °C; $\rho = 0,865$ g/mL	  
Acetonitril	$M_r = 41,05$; $t_v = 81$ – 82 °C; $\rho = 0,786$ g/mL	 

Prilog 1.**Karakteristične frekvencije vibracija funkcijskih skupina u IR spektrima**

Funkcijska skupina	Vibracija	Valni broj / cm^{-1}
Alkoholi, fenoli	istezanje O–H veze	3640–3610, oštra vrpca jakog intenziteta (slobodne molekule alkohola) 3500–3200, široka vrpca jakog intenziteta (molekule alkohola vezane vodikovim vezama)
	istezanje C–O veze (alkoholi)	1320–1000, vrpca jakog intenziteta
Amini i amidi (primarni i sekundarni)	istezanje N–H veze	3400–3250, široka ili oštra vrpca srednjeg intenziteta
	istezanje C–N veze (aromatski amini)	1335–1250, vrpca srednjeg intenziteta
	istezanje C–N veze (alifatski amini)	1250–1020, vrpca jakog intenziteta
	istezanje C=O veze (amidi)	1690–1630, vrpca jakog intenziteta
Karboksilne kiseline	istezanje O–H veze	3300–2500, široka vrpca srednjeg intenziteta
	istezanje C=O veze	1760–1690, vrpca srednjeg intenziteta
	istezanje C–O veze	1320–1000, vrpca jakog intenziteta
Alkini	istezanje C–H veze	3330–3270, oštra vrpca jakog intenziteta
	istezanje C≡C veze	2260–2100, vrpca slabog intenziteta
Alkeni	istezanje =C–H veze	3100–3000, vrpca srednjeg intenziteta
	istezanje C=C veze	1680–1640, vrpca srednjeg intenziteta
Aromati	istezanje =C–H veze	3100–3000, vrpca srednjeg intenziteta
	istezanje C–C veze	1600–1585, vrpca srednjeg intenziteta 1500–1400, vrpca srednjeg intenziteta
Alkani	istezanje C–H veze	3000–2850, vrpca srednjeg intenziteta
Aldehidi	istezanje C–H veze	2830–2700, dvije vrpce srednjeg intenziteta
	istezanje C=O veze	1740–1720, vrpca jakog intenziteta
Nitrili	istezanje C≡N veze	2260–2220, vrpca srednjeg intenziteta
Esteri	istezanje C=O veze	1750–1735 (zasićeni), vrpca jakog intenziteta 1730–1715 (α,β -nezasićeni), vrpca jakog intenziteta
	istezanje C–O veze	1320–1000, vrpca jakog intenziteta
Ketoni	istezanje C=O veze	1715 (zasićeni), vrpca jakog intenziteta 1710–1665 (α,β -nezasićeni), vrpca jakog intenziteta
	Nitro spojevi	asimetrično istežanje N–O veze
simetrično istežanje N–O veze		1360–1290, vrpca srednjeg intenziteta
Eteri	istezanje C–O veze	1320–1000, vrpca jakog intenziteta

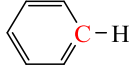
Prilog 2.

Karakteristične vrijednosti kemijskih pomaka ^1H NMR

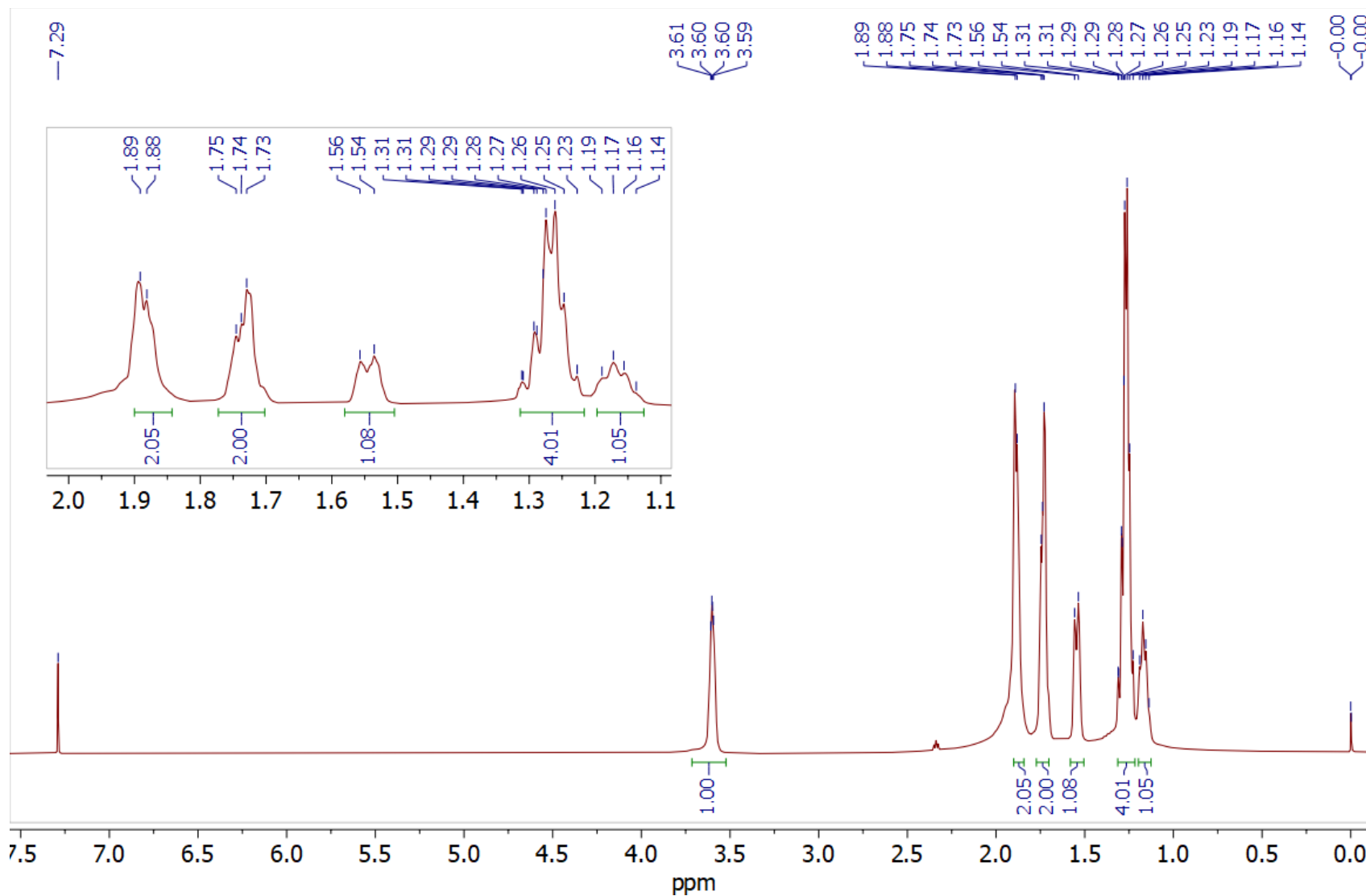
Vrsta protona	Kemijski pomak, δ/ppm	Vrsta protona	Kemijski pomak, δ/ppm
$\text{R}-\text{CH}_3$	0,7–1,3	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$	2,5–3,1
$\text{R}-\text{CH}_2-\text{R}$	1,2–1,4	$\begin{array}{c} \\ \text{H}-\text{C}-\text{X} \\ \\ (\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}) \end{array}$	2,0–4,8
R_3CH	1,4–1,7	$\text{R}-\text{NH}_2$	1,0–5,0
$\begin{array}{c} \\ \text{X}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ (\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}) \end{array}$	1,0–2,1	$\text{R}-\text{OH}$	1,0–5,0
$\text{>C}=\text{C}-\text{CH}_3$	1,6–2,6	$\text{R}-\text{SH}$	1,0–5,0
$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	2,1–2,5	$\text{H}-\text{C}=\text{C}<$	4,5–6,5
$\text{Ar}-\text{CH}_3$	2,3–2,7	$\text{Ar}-\text{OH}$	4,0–7,0
$-\text{S}-\text{CH}_3$	2,1–2,9	ArH	6,5–8,5
$\text{R}_2\text{N}-\text{CH}_3$	2,1–3,0	RCHO	9,0–10
$-\text{O}-\text{CH}_3$	3,3–4,1	RCOOH	11–12

Prilog 3.

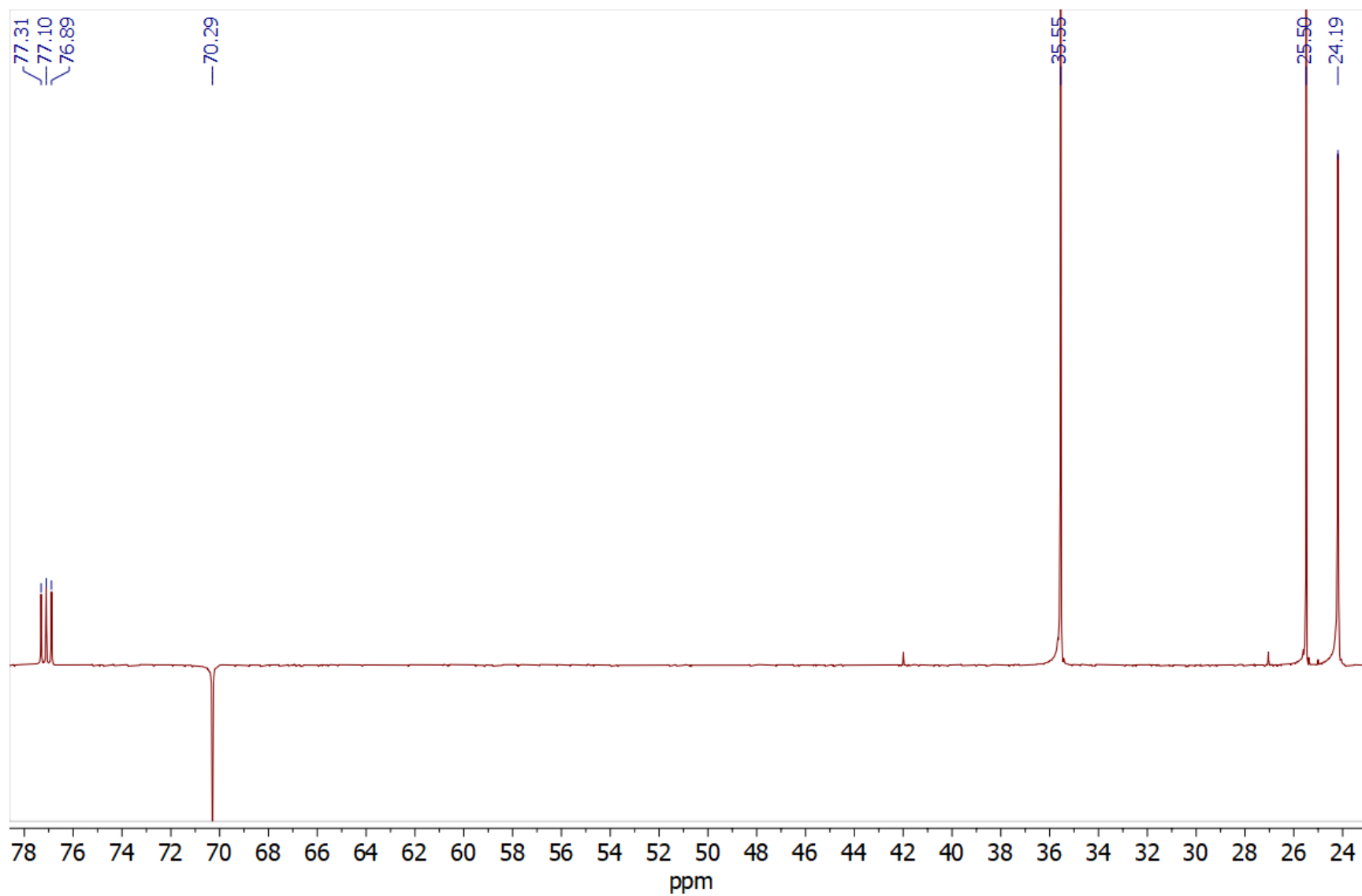
Karakteristične vrijednosti kemijskih pomaka ^{13}C NMR

Vrsta ugljika	Kemijski pomak, δ/ppm	Vrsta ugljika	Kemijski pomak, δ/ppm
$\text{R}-\text{CH}_3$	8–30	R_4C	30–50
$\text{X}-\text{CH}_3$ (X = F, Cl, Br, I)	5–30	$\begin{array}{c} \\ \text{X}-\text{C}- \\ \end{array}$ (X = F, Cl, Br, I)	35–80
$\text{R}_2\text{N}-\text{CH}_3$	15–45	$\begin{array}{c} \\ \text{R}_2\text{N}-\text{C}- \\ \end{array}$	60–75
$-\text{O}-\text{CH}_3$	45–60	$-\text{O}-\begin{array}{c} \\ \text{C}- \\ \end{array}$	75–85
$\text{R}-\text{CH}_2-\text{R}$	15–55	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \end{array}$	100–150
$\text{X}-\text{CH}_2-$ (X = F, Cl, Br, I)	5–40		110–150
$\text{R}_2\text{N}-\text{CH}_2-$	45–60	$-\text{C}\equiv\text{C}-$	75–95
$-\text{O}-\text{CH}_2-$	45–70	$-\text{N}\equiv\text{C}-$	115–125
R_3CH	20–60	$\text{O}=\text{C}\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ (amidi i esteri)	160–175
$\begin{array}{c} \\ \text{X}-\text{C}-\text{H} \\ \end{array}$ (X = F, Cl, Br, I)	35–65	$\text{O}=\text{C}\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ (karboksilne kiseline)	170–185
$\begin{array}{c} \\ \text{R}_2\text{N}-\text{C}-\text{H} \\ \end{array}$	55–70	$\text{O}=\text{C}\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ (aldehidi)	185–210
$\begin{array}{c} \\ \text{O}-\text{C}-\text{H} \\ \end{array}$	65–80	$\text{O}=\text{C}\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ (ketoni)	200–225

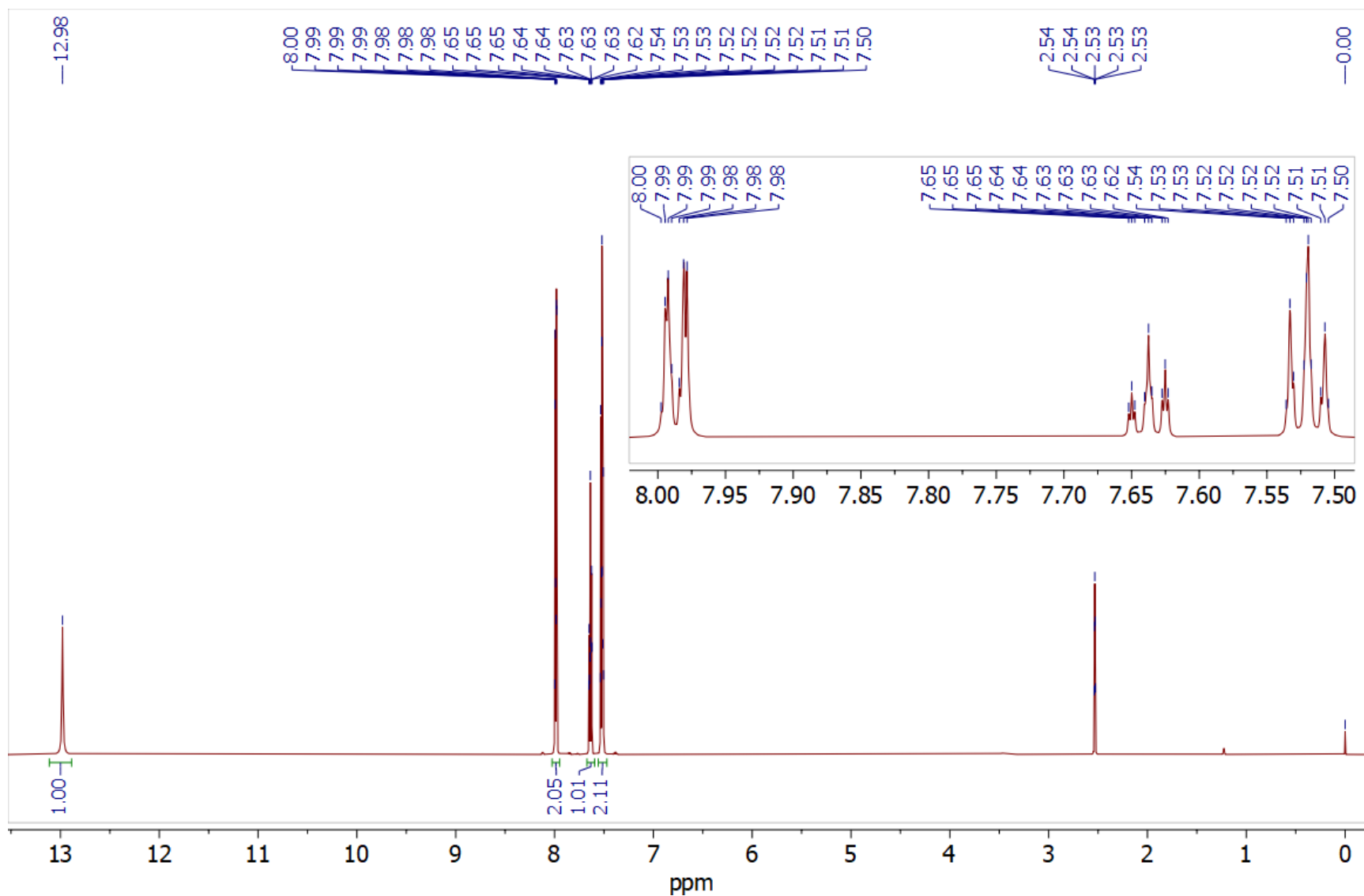
Prilog 4. Spektri NMR



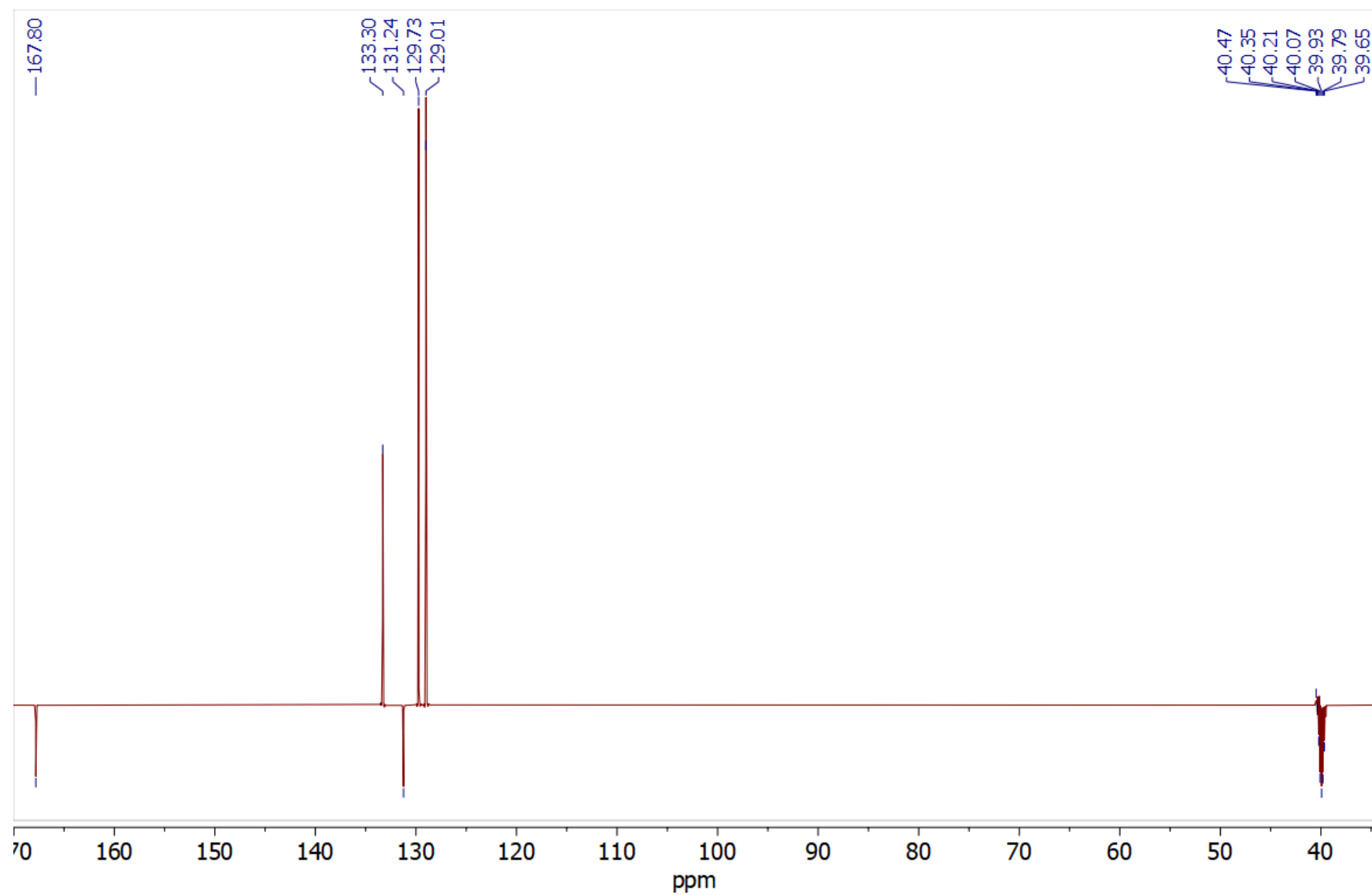
Spektar ^1H NMR: cikloheksanol



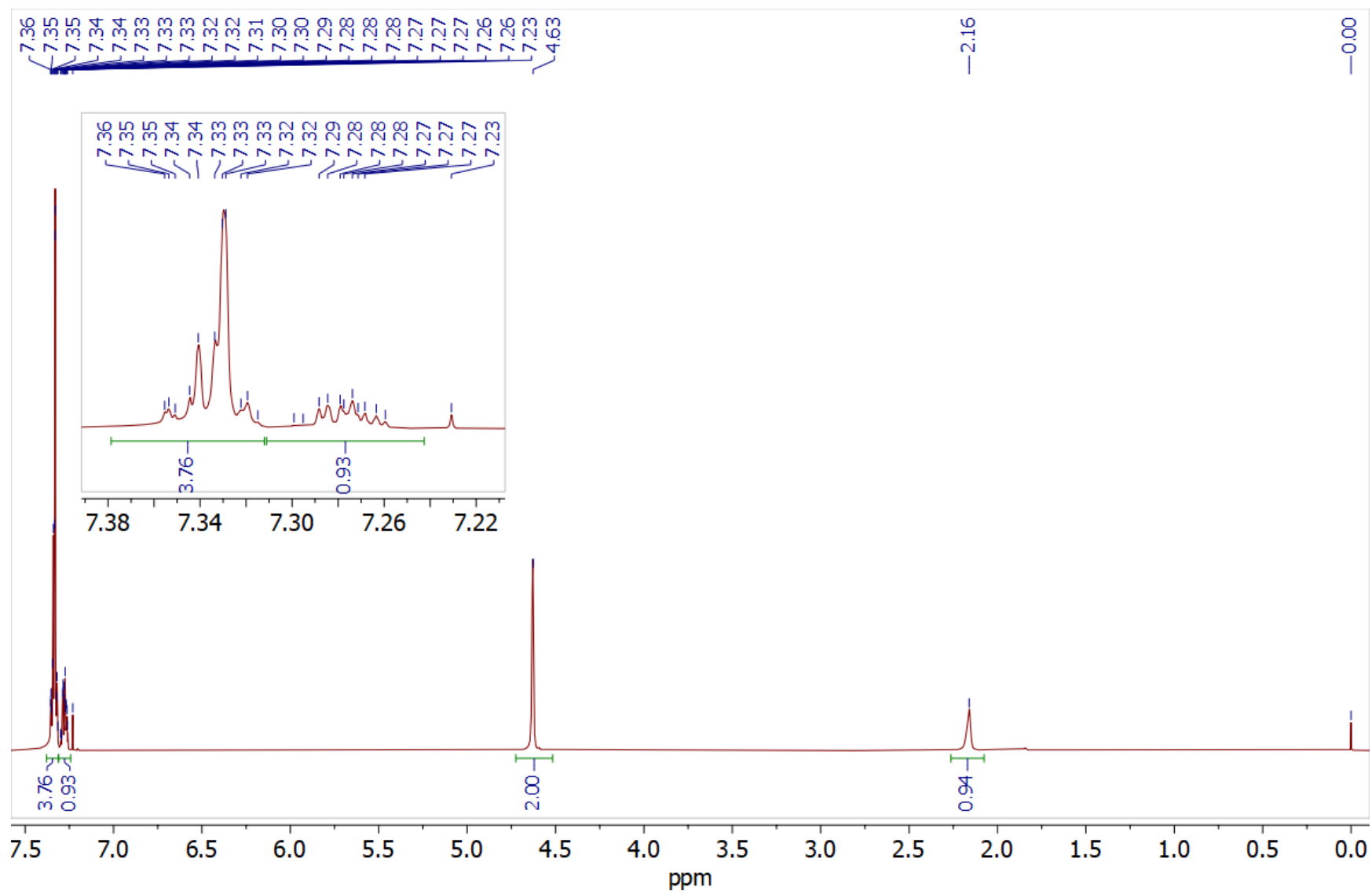
Spektar ^{13}C NMR: cikloheksanol



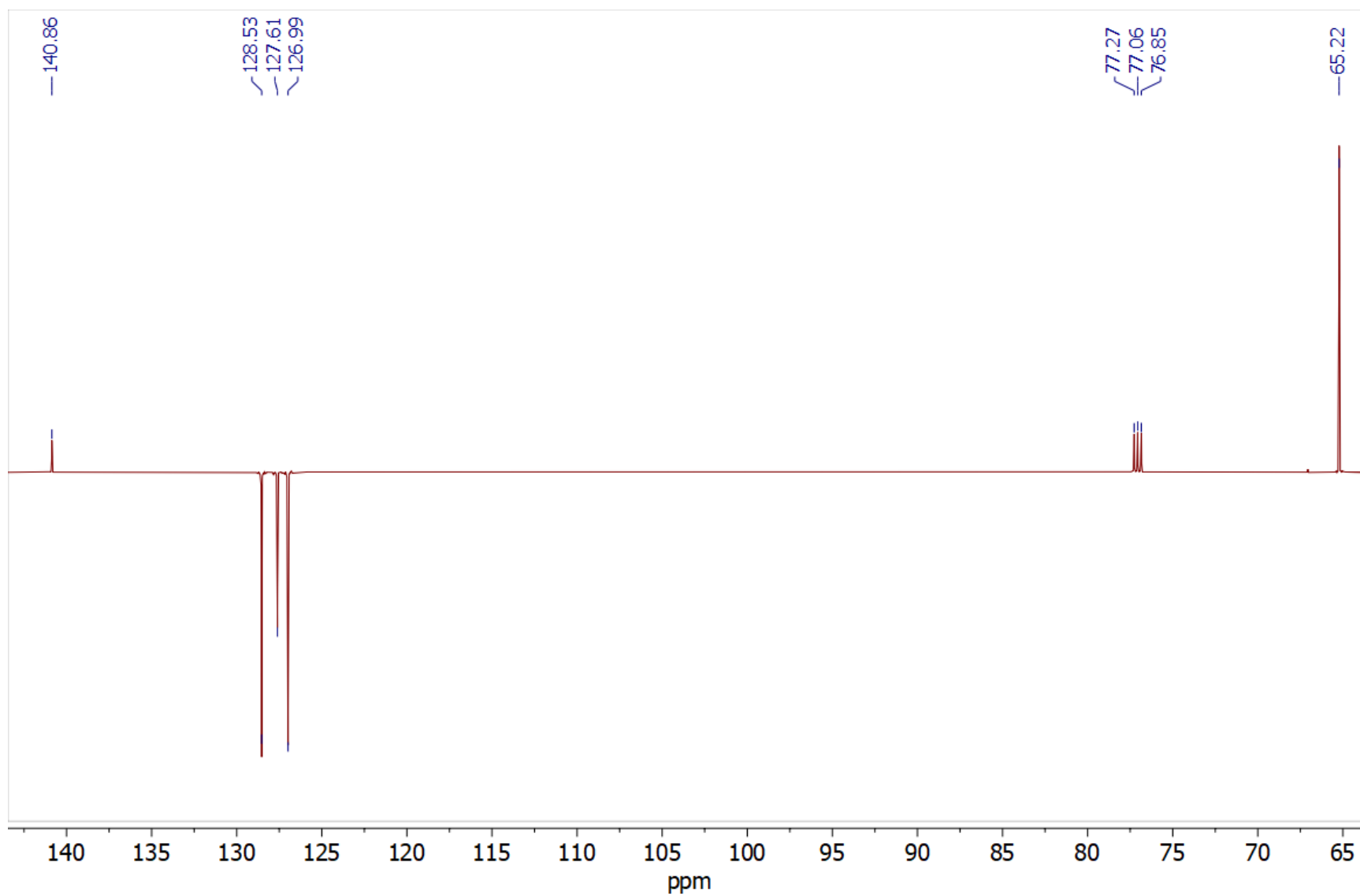
Spektar ^1H NMR: benzojeva kiselina



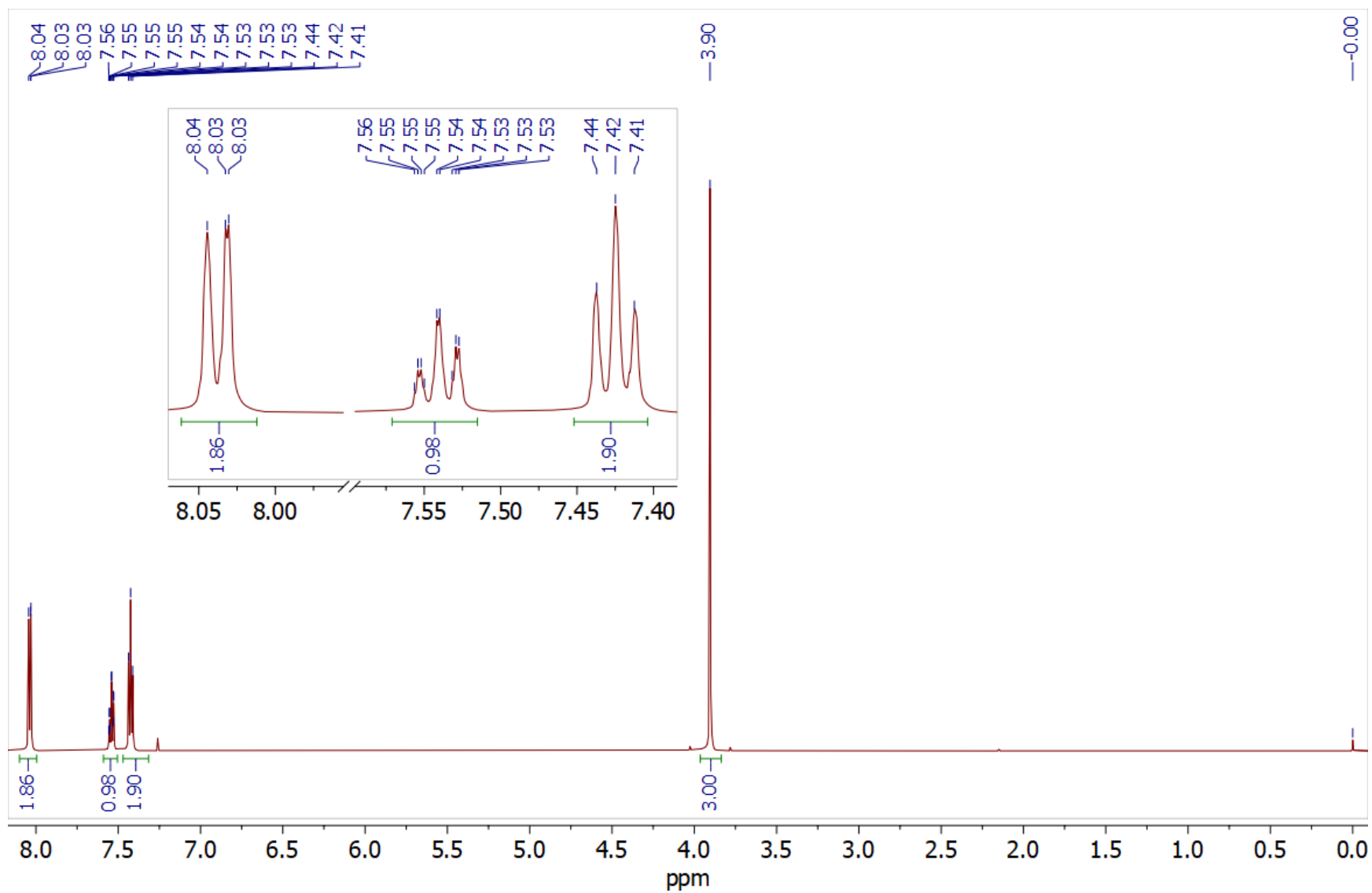
Spektar ^{13}C NMR: benzojeva kiselina



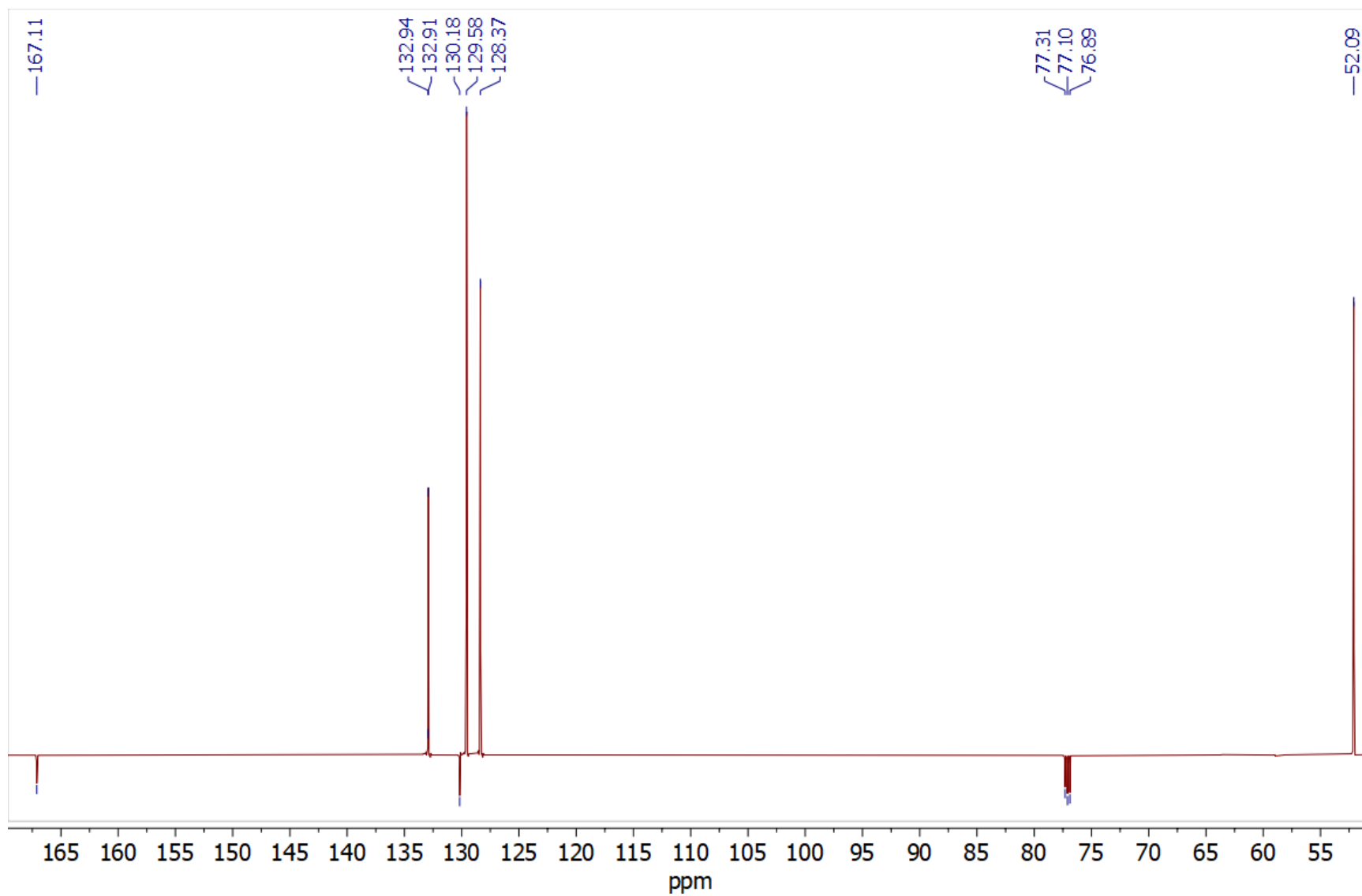
Spektar ^1H NMR: benzilni alkohol



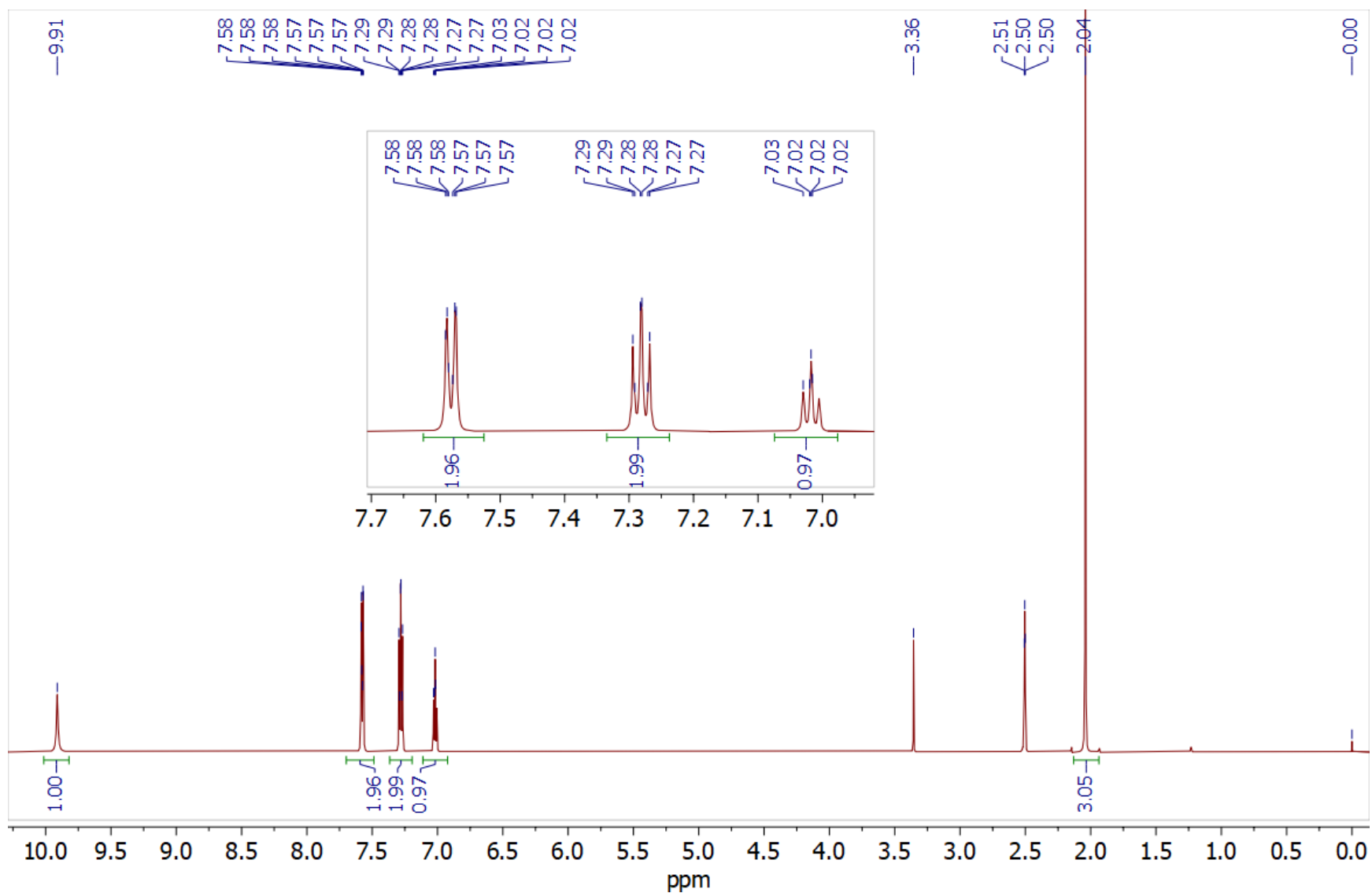
Spektar ^{13}C NMR: benzilni alkohol



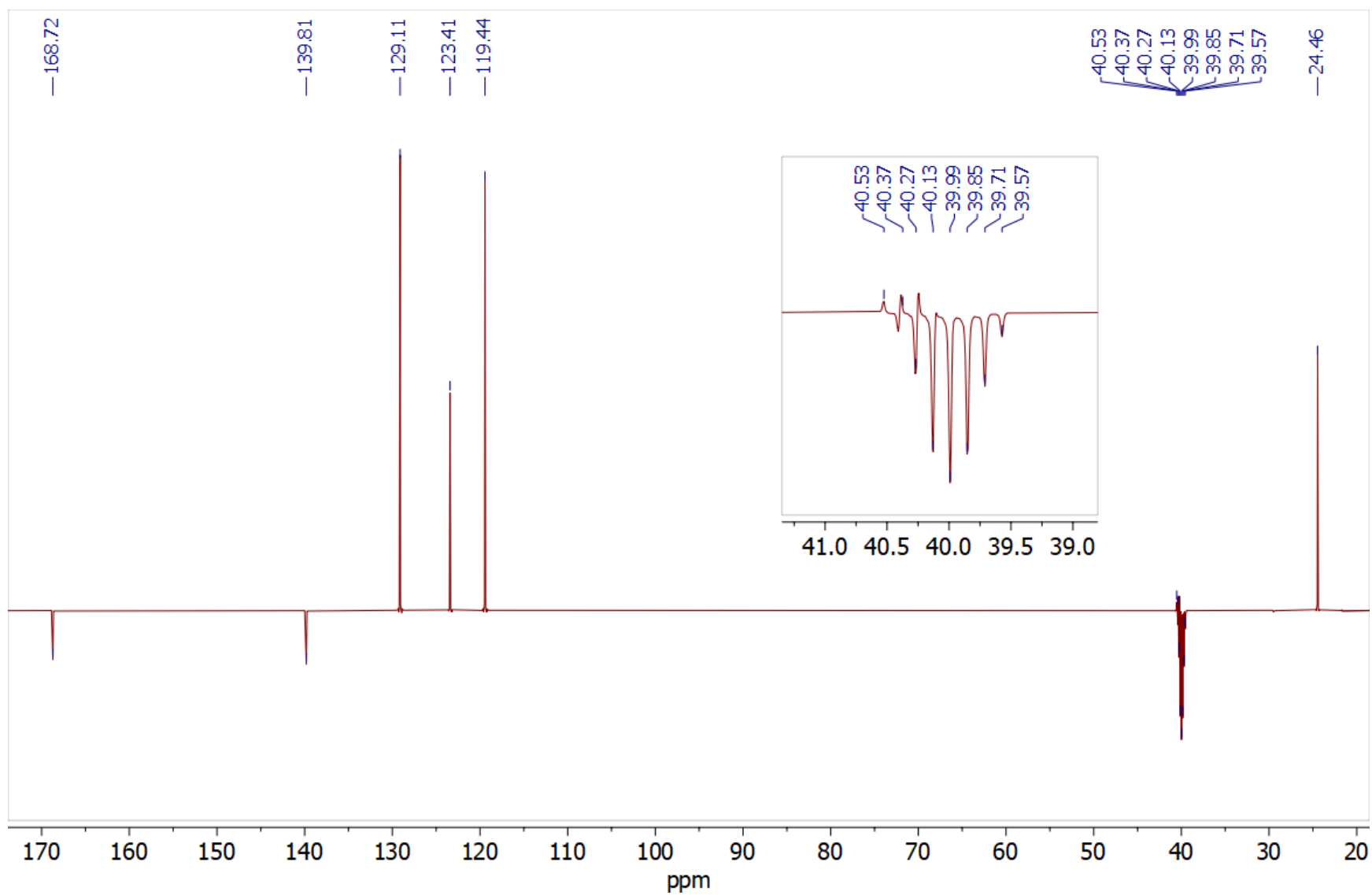
Spektar ^1H NMR: metil-benzoat



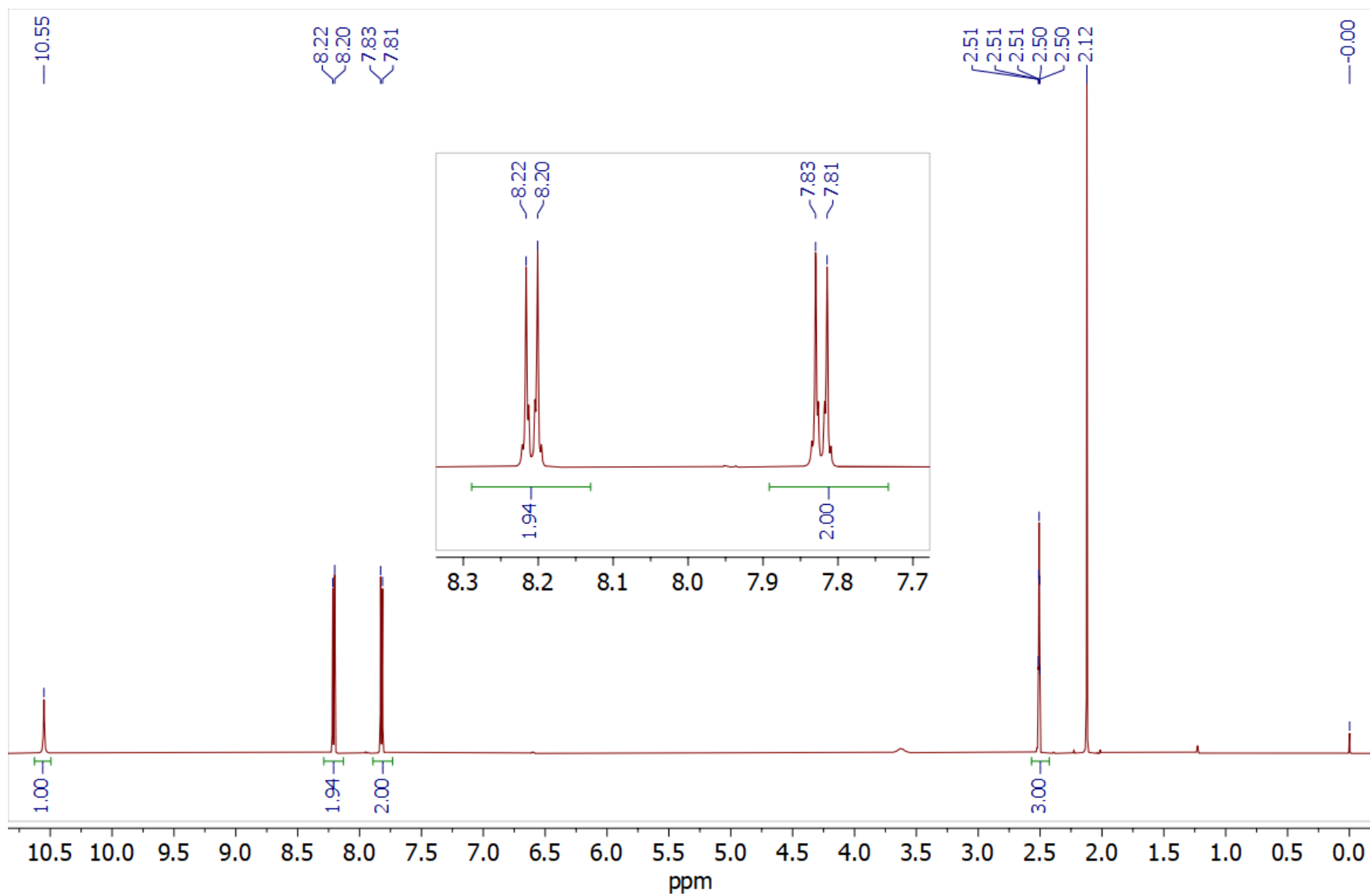
Spektar ^{13}C NMR: metil-benzoat



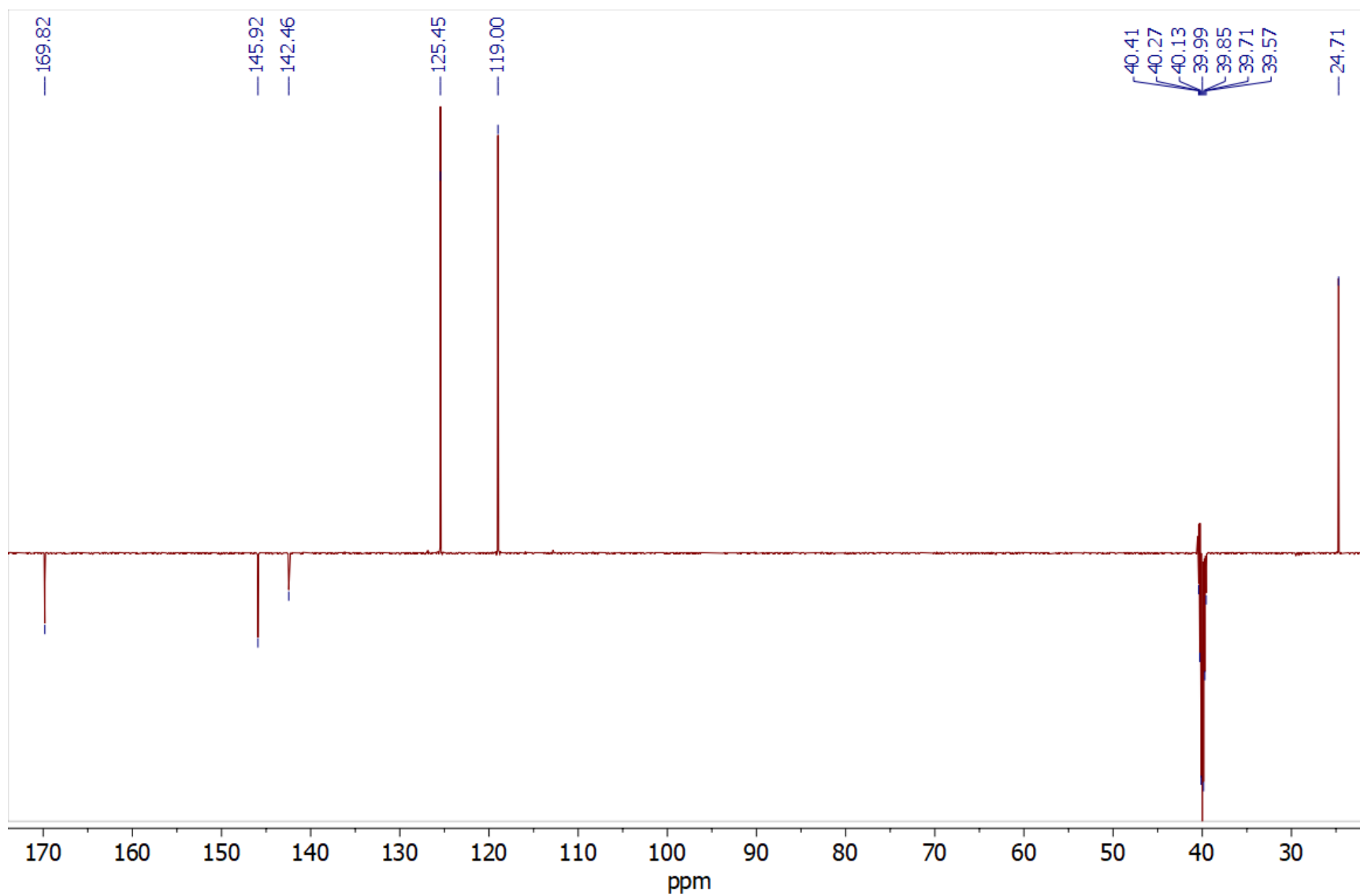
Spektar ^1H NMR: acetanilid



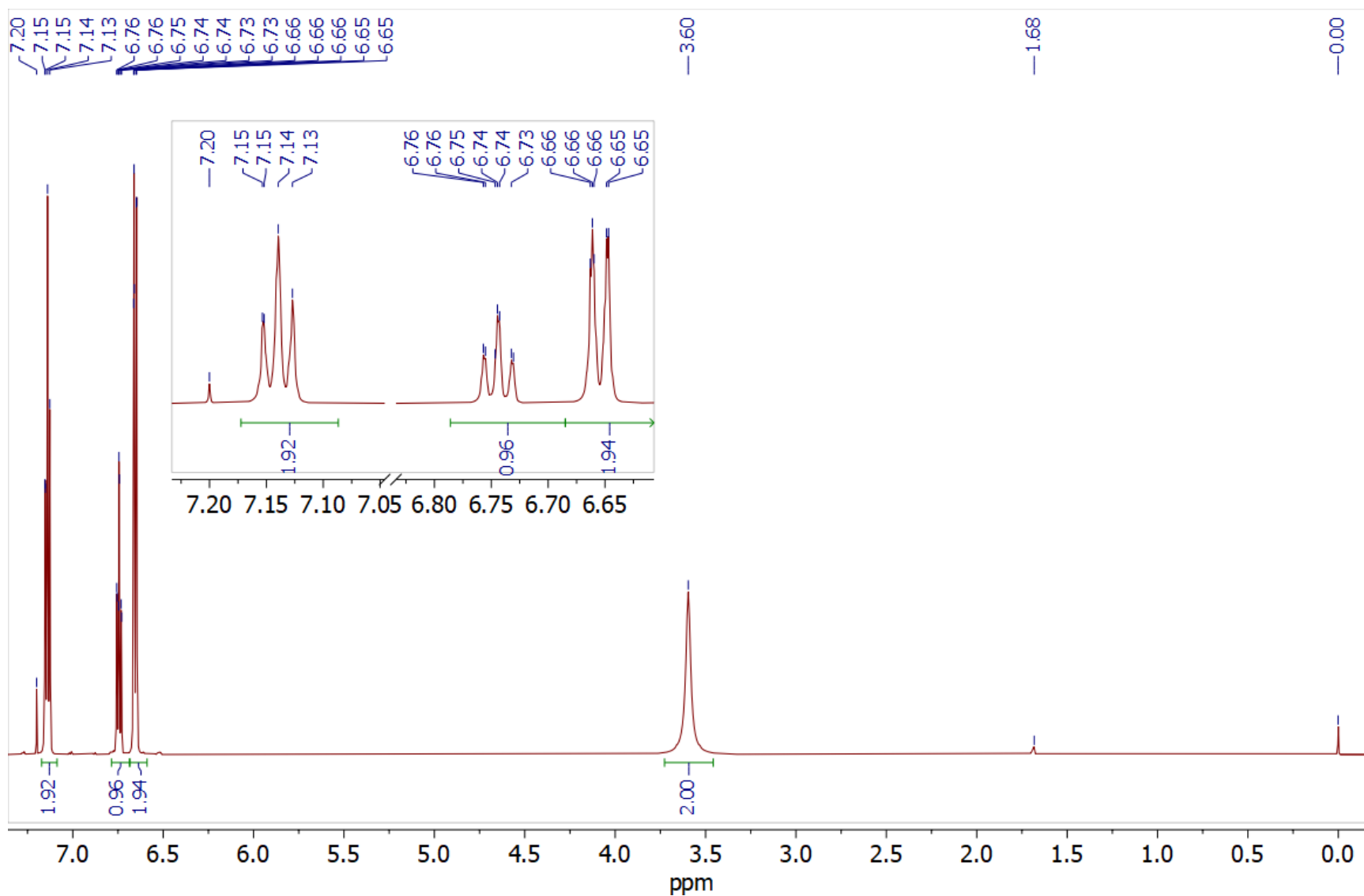
Spektar ^{13}C NMR: acetanilid



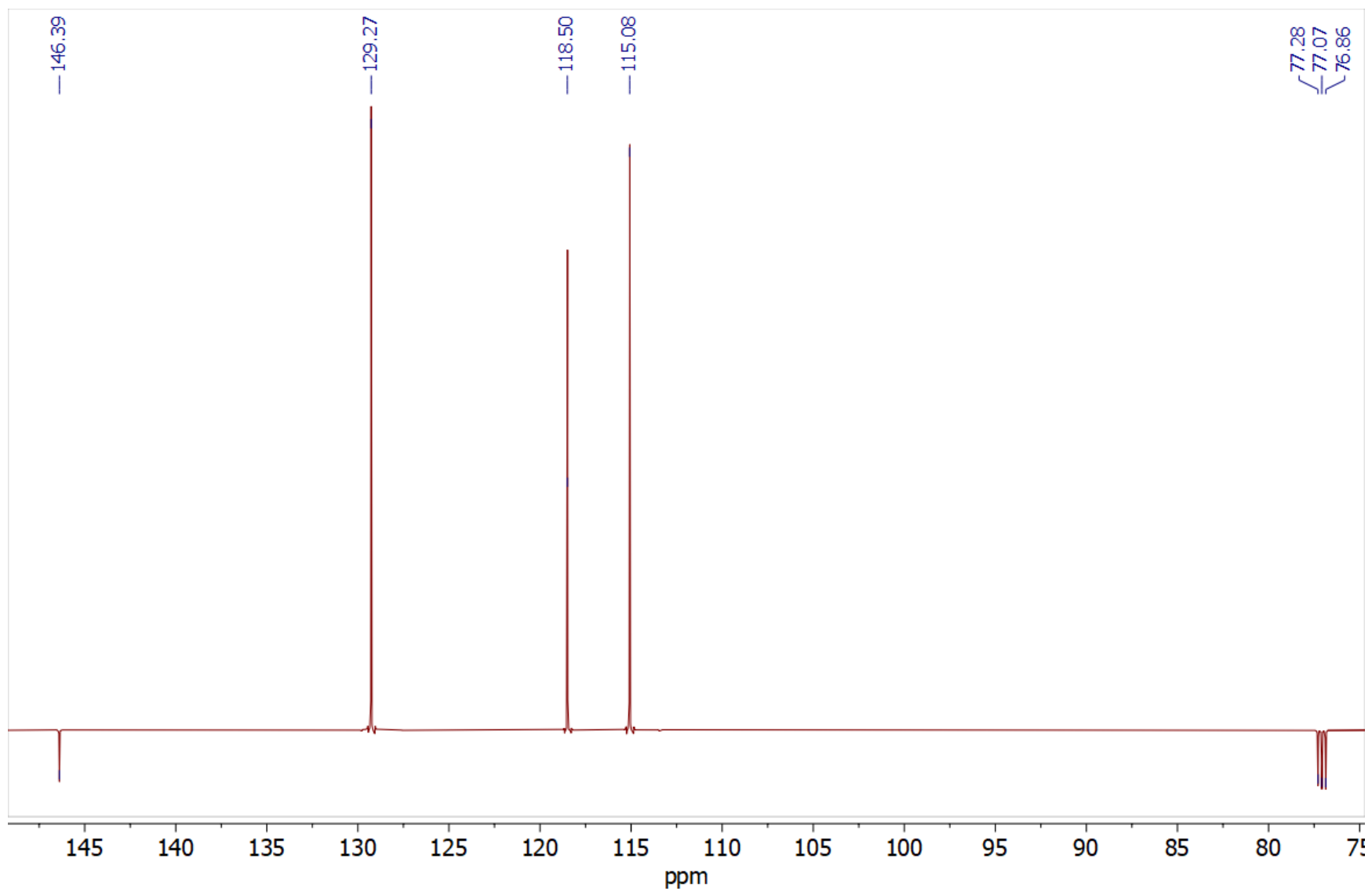
Spektar ^1H NMR: *p*-nitroacetanilid



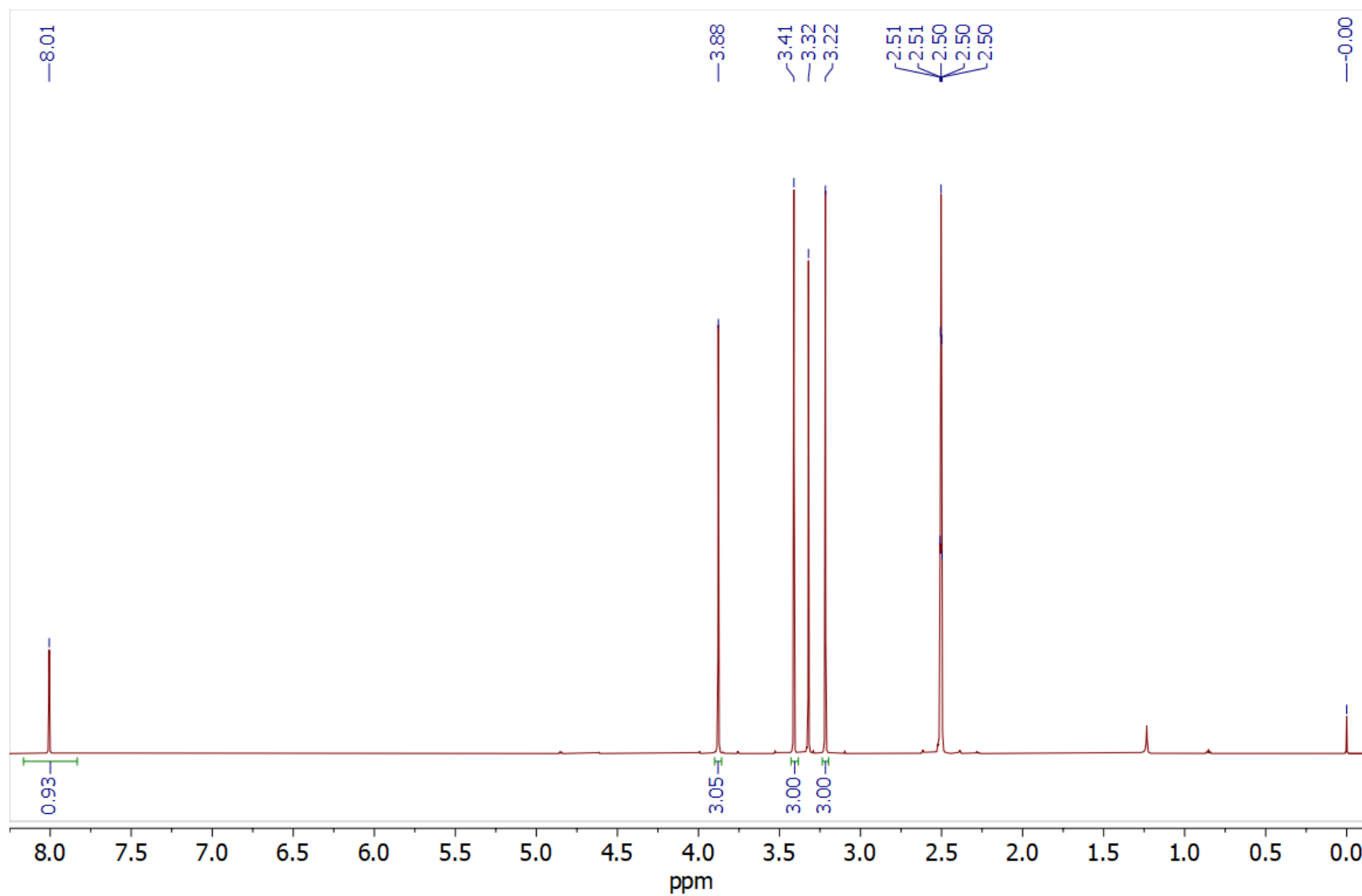
Spektar ^{13}C NMR: *p*-nitroacetanilid



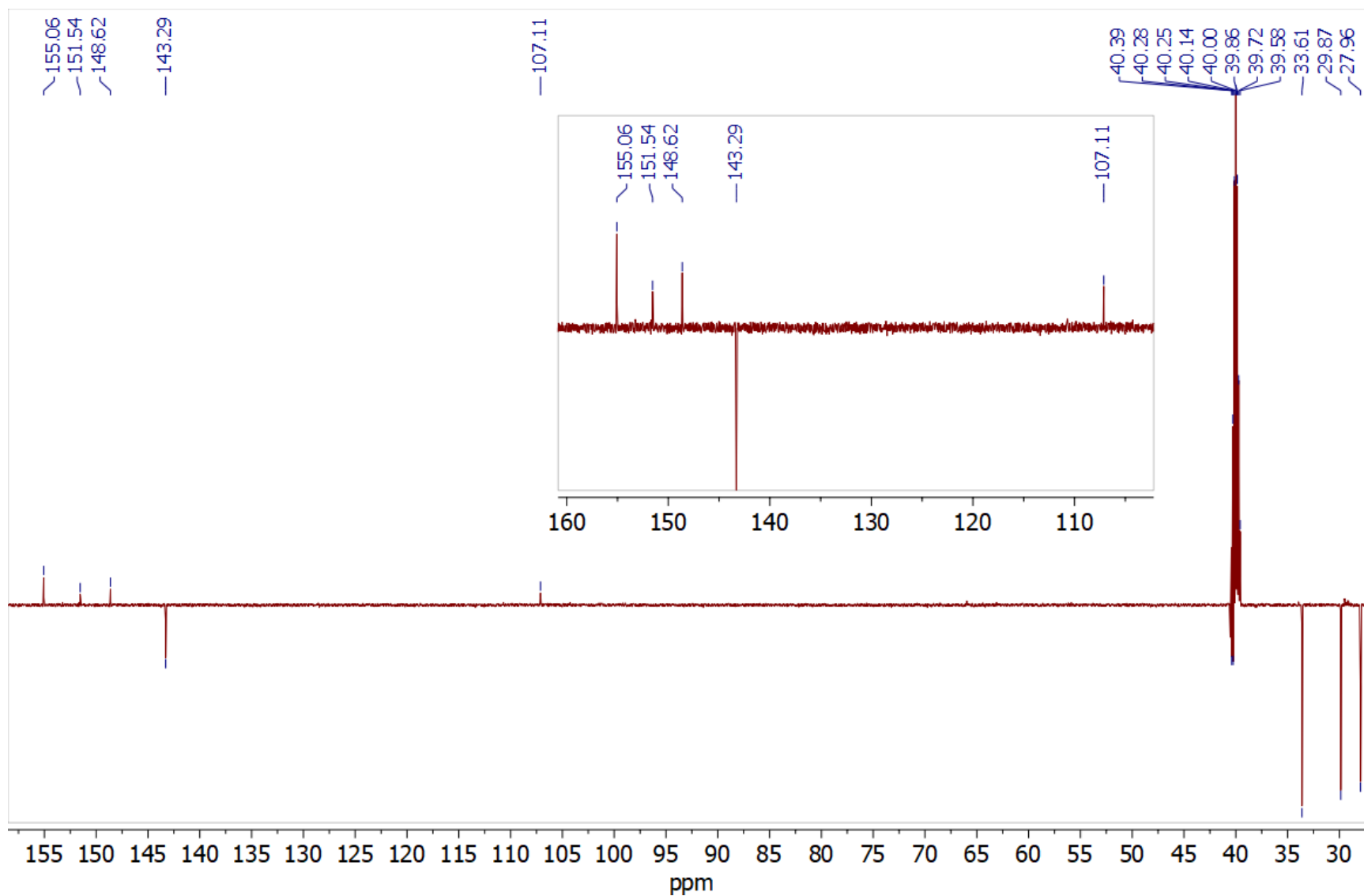
Spektar ^1H NMR: anilin



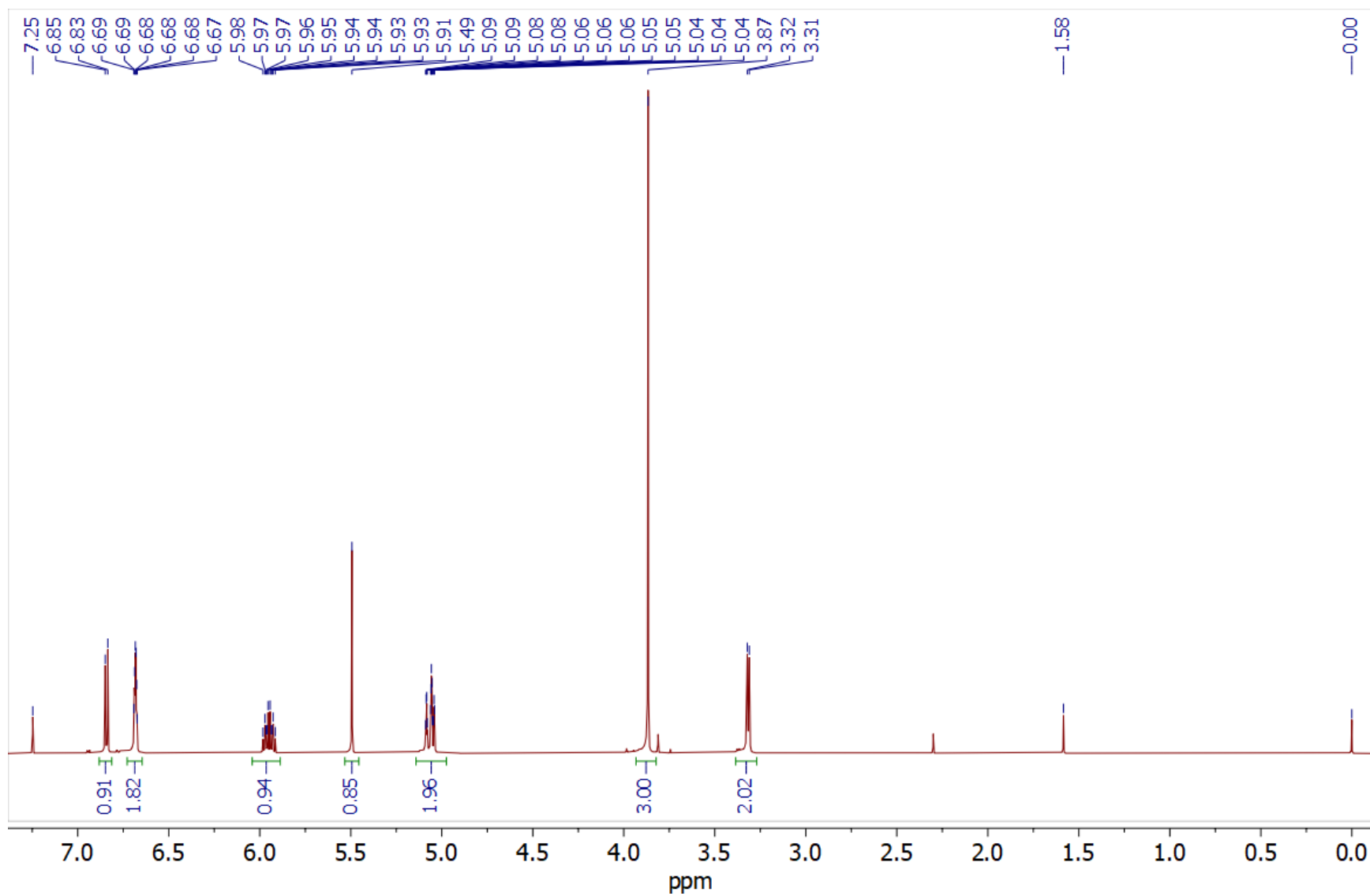
Spektar ^{13}C NMR: anilin



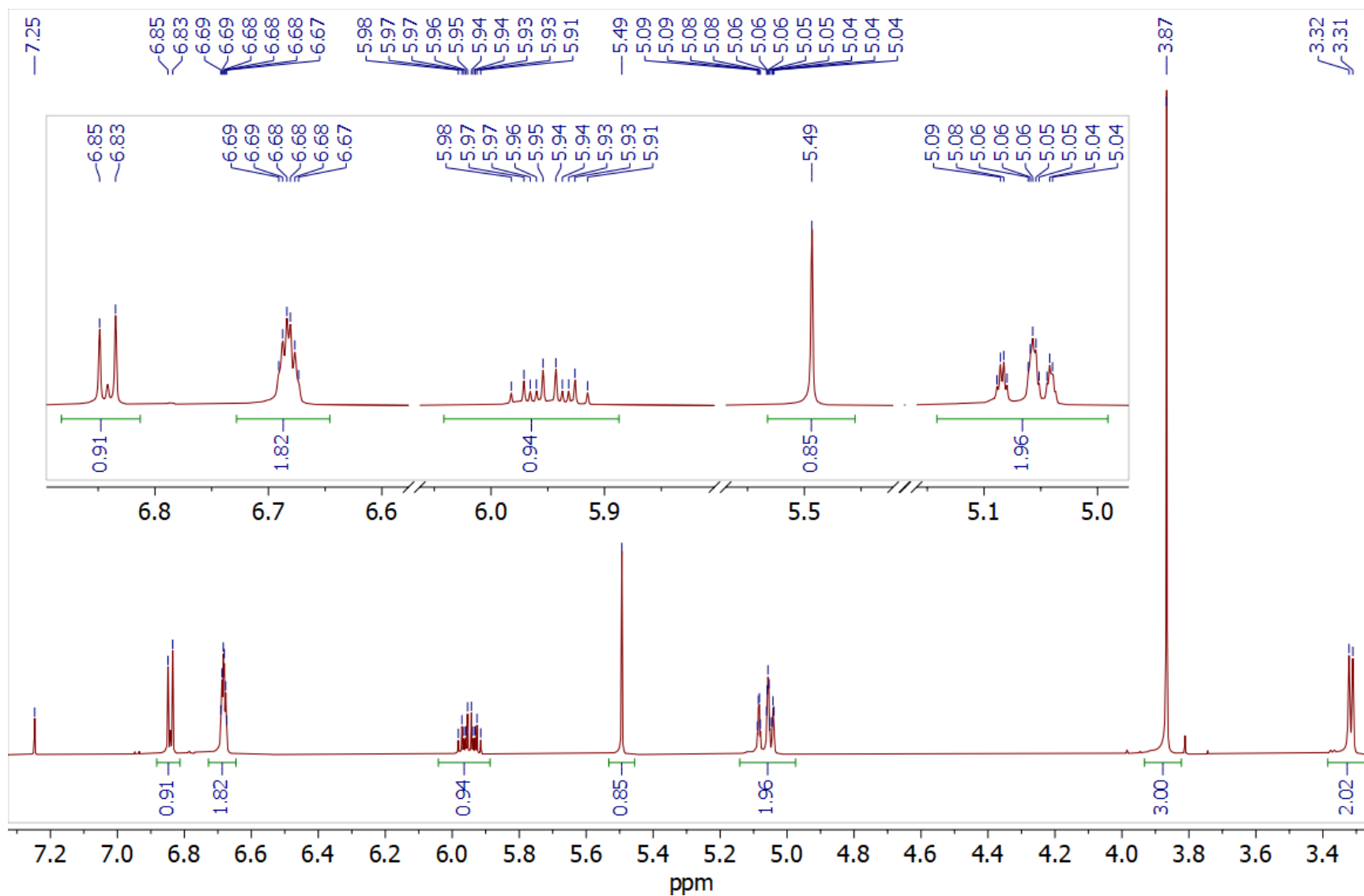
Spektar ^1H NMR: kafein



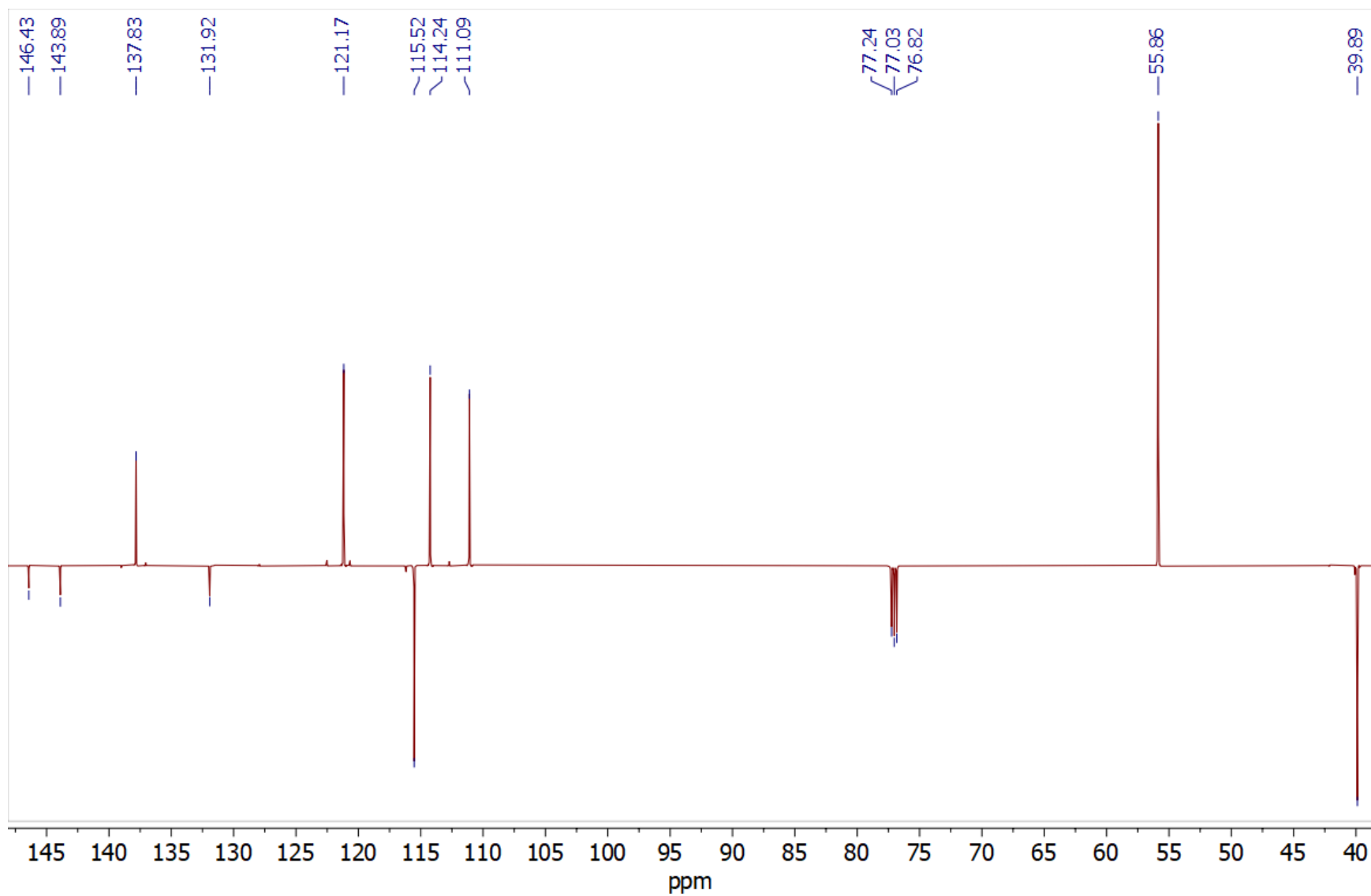
Spektar ^{13}C NMR: kafein



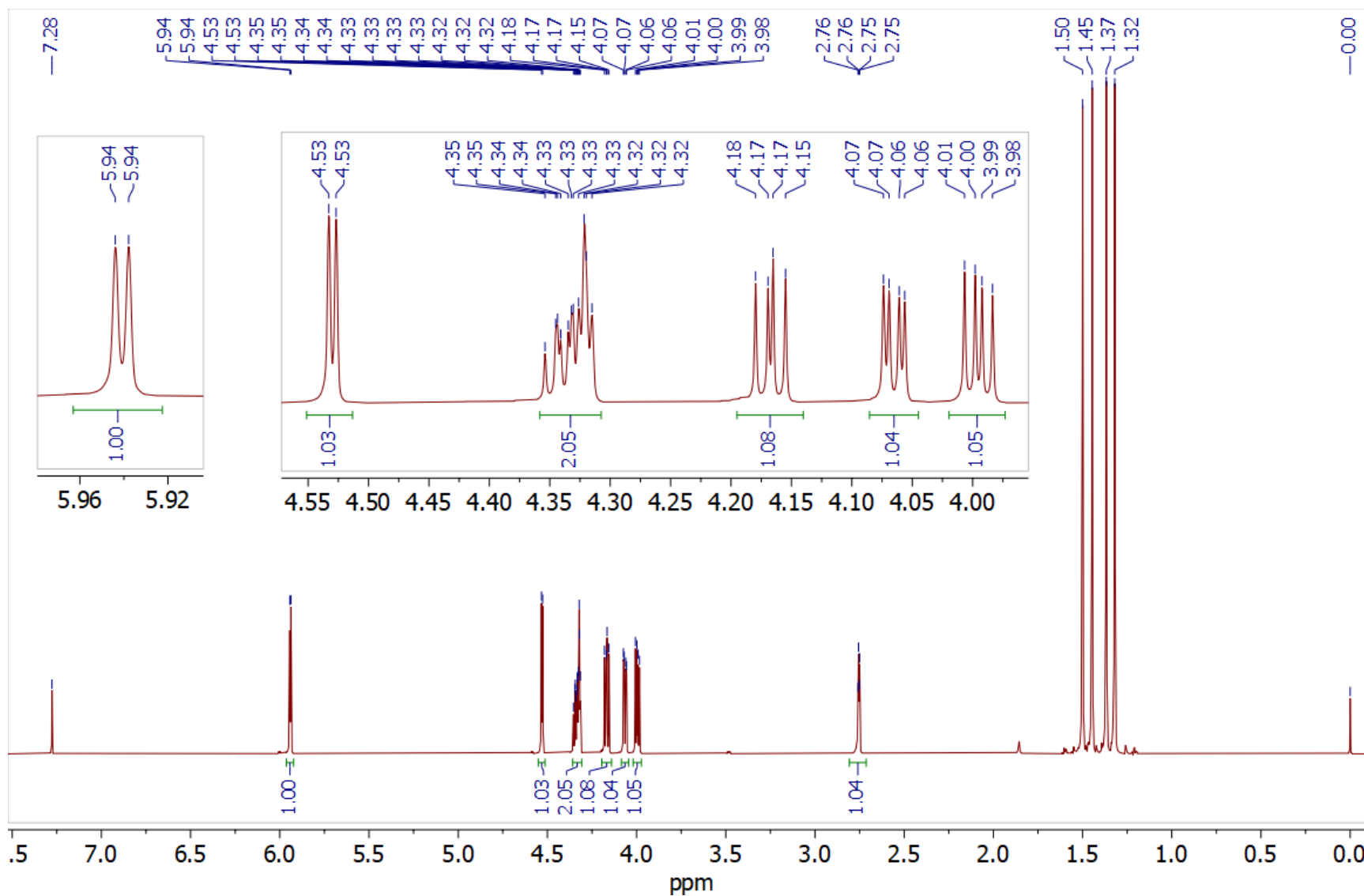
Spektar ^1H NMR: eugenol



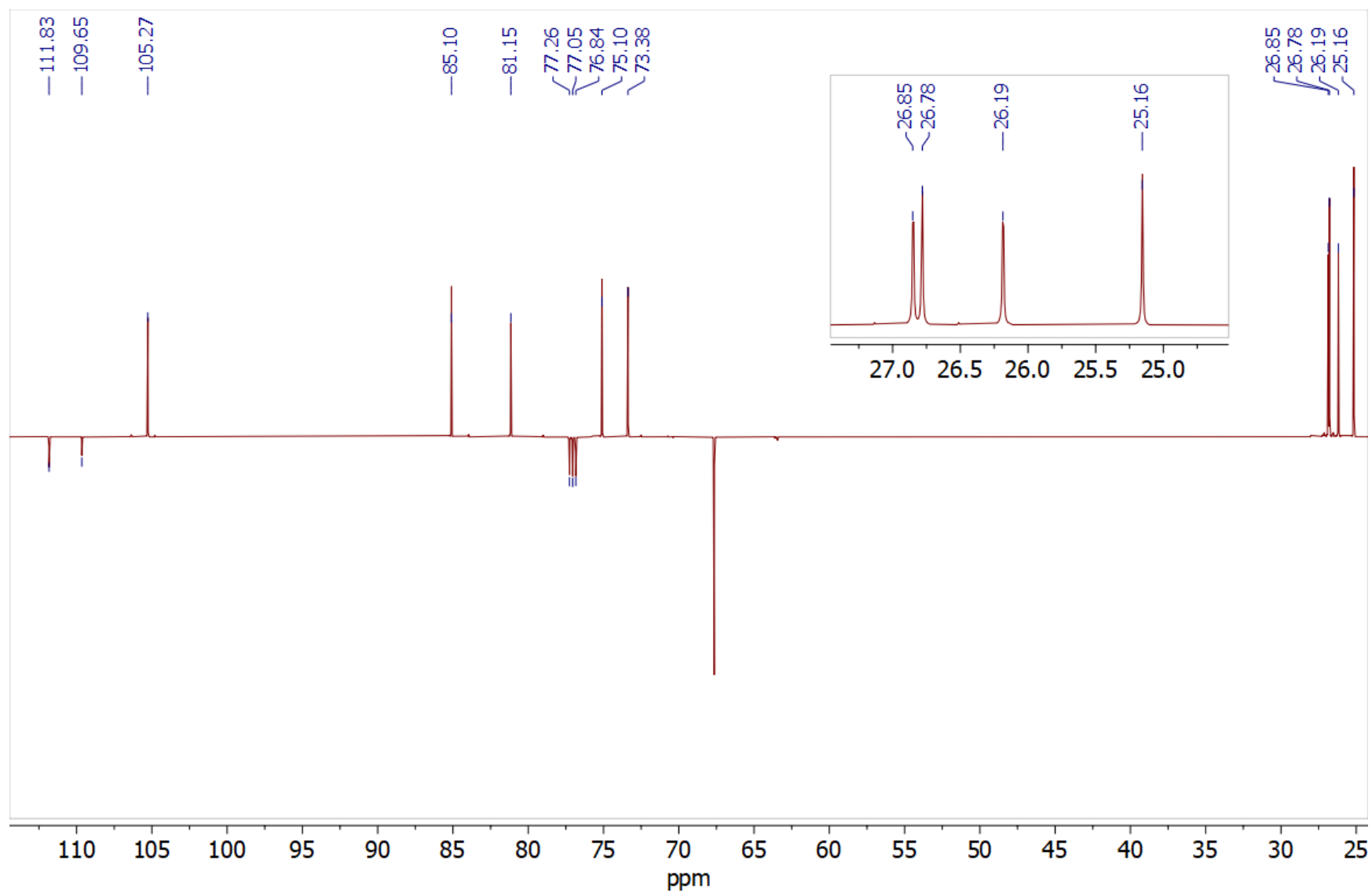
Spektar ^1H NMR: eugenol (prošireno)



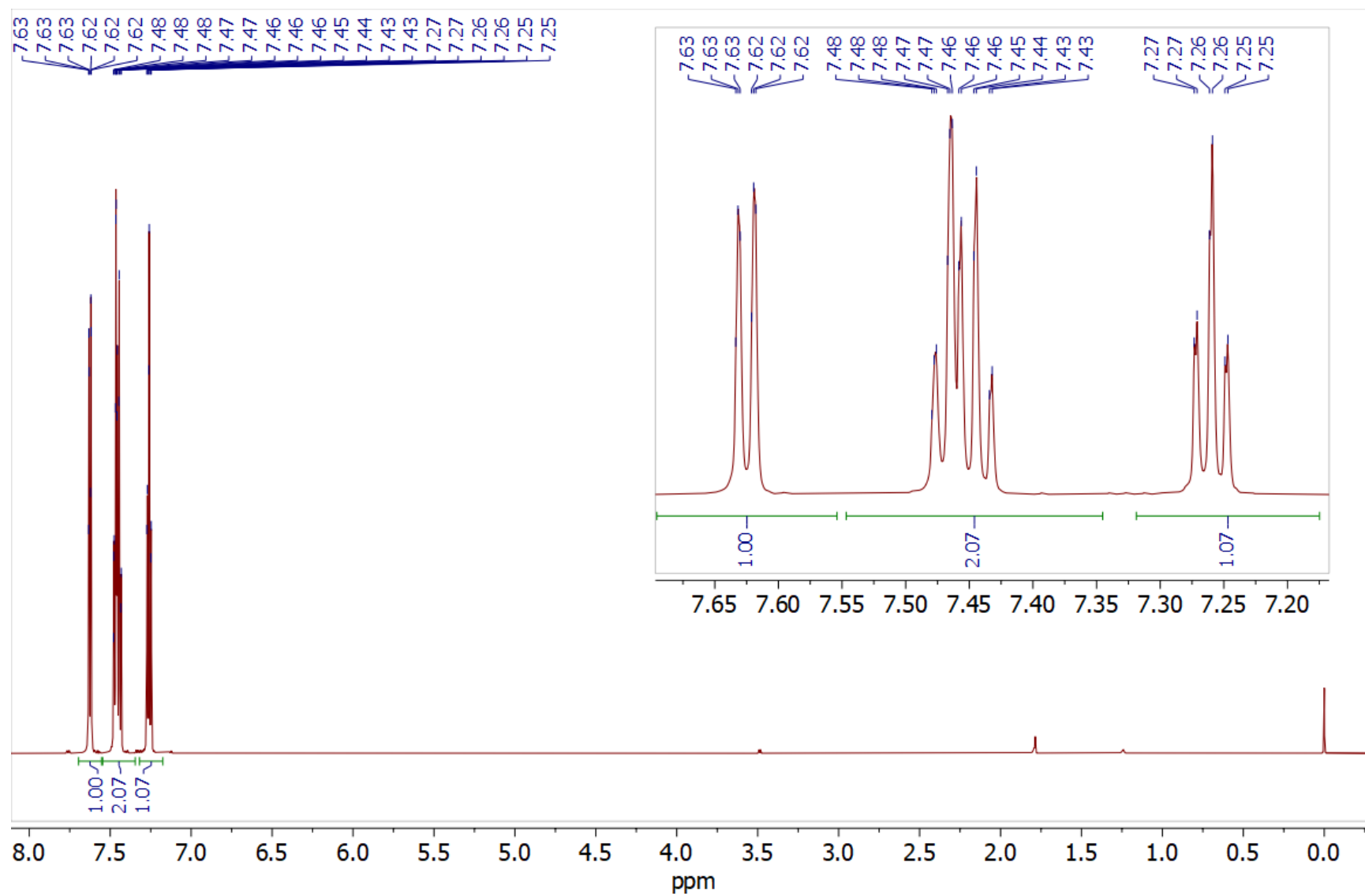
Spektar ^{13}C NMR: eugenol



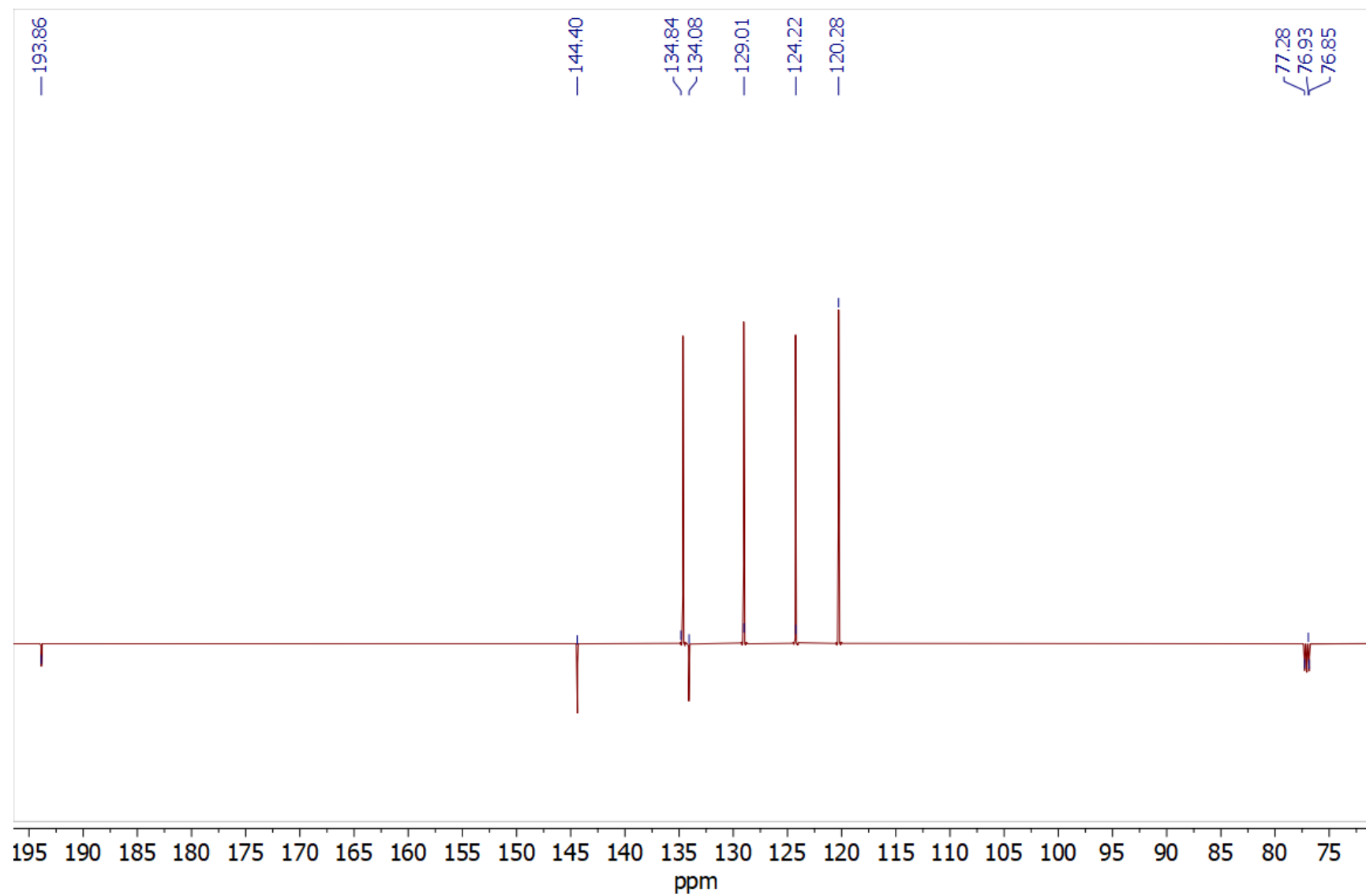
Spektar ^1H NMR glukoza diketal



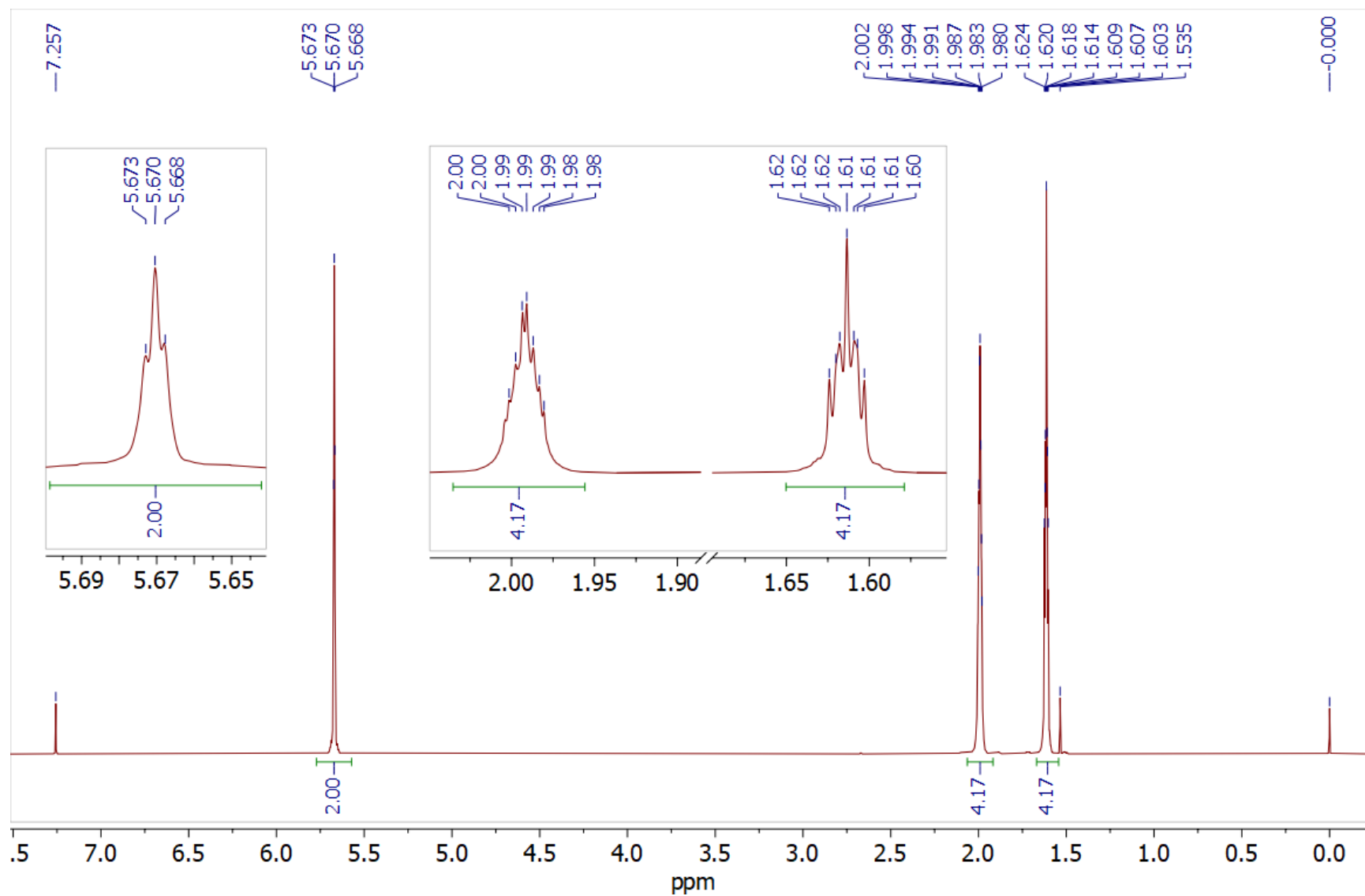
Spektar ^{13}C NMR: glukoza diketal



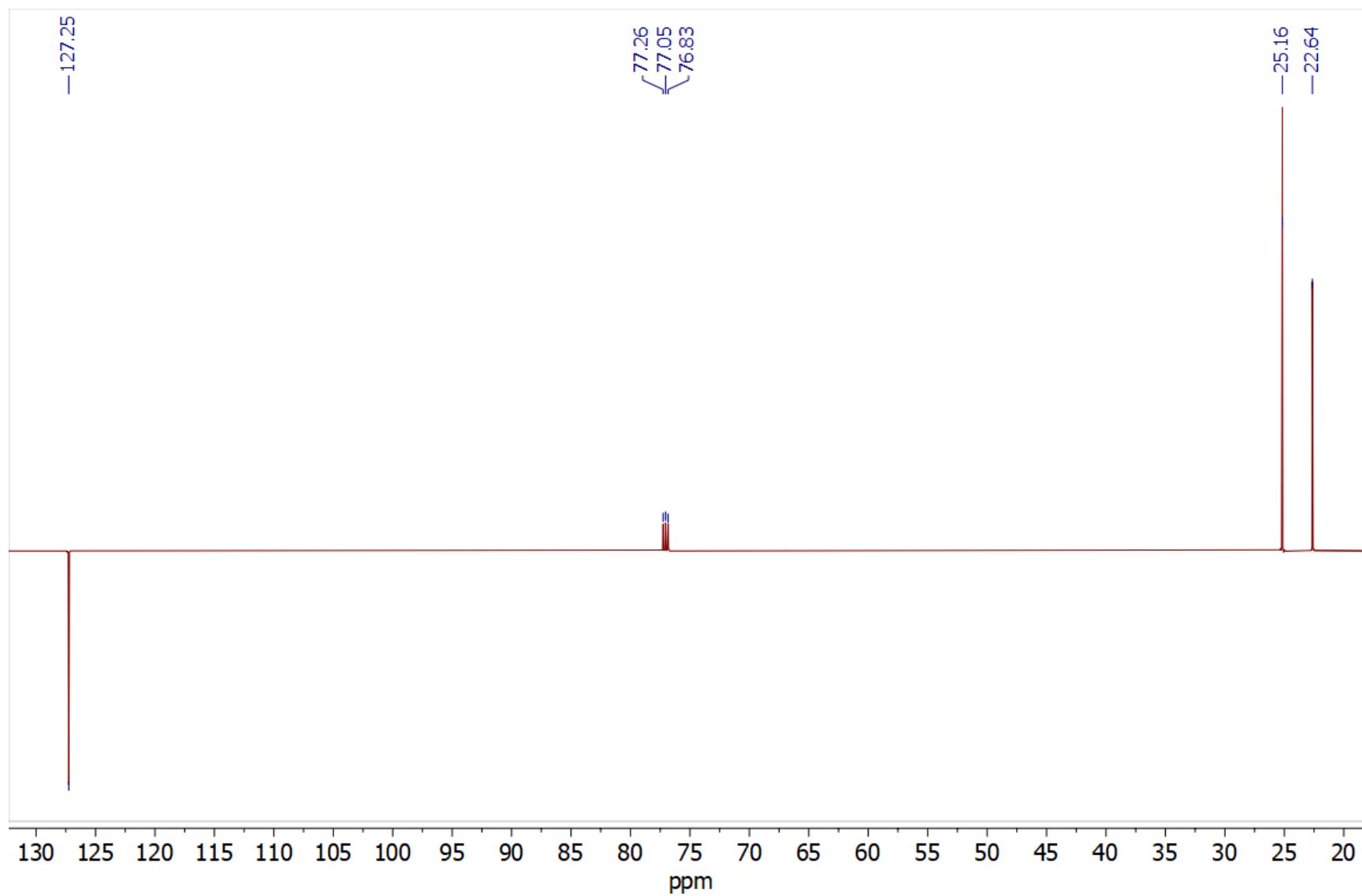
Spektar ^1H NMR: 9-fluorenon



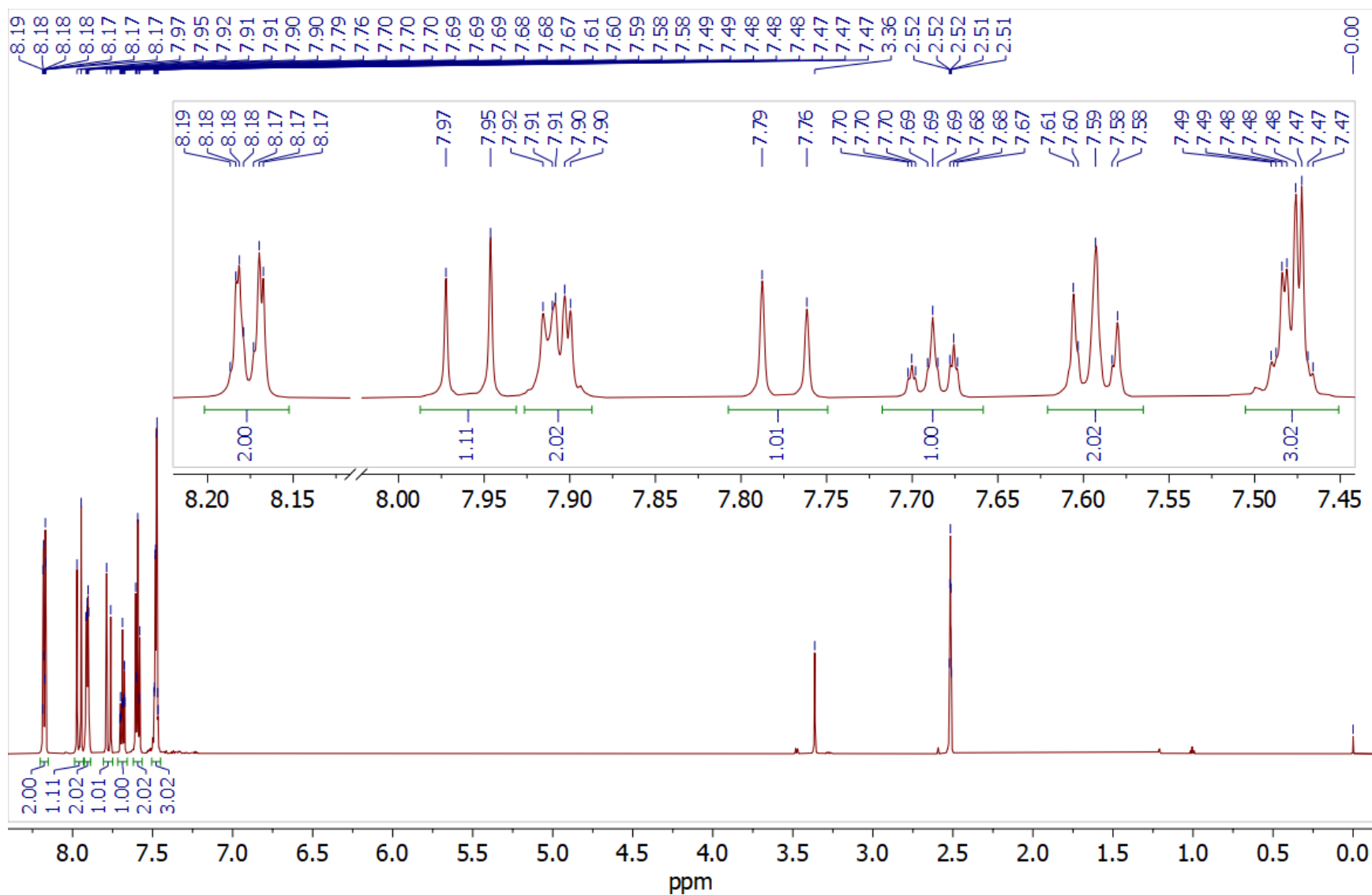
Spektar ^{13}C NMR: 9-fluorenon



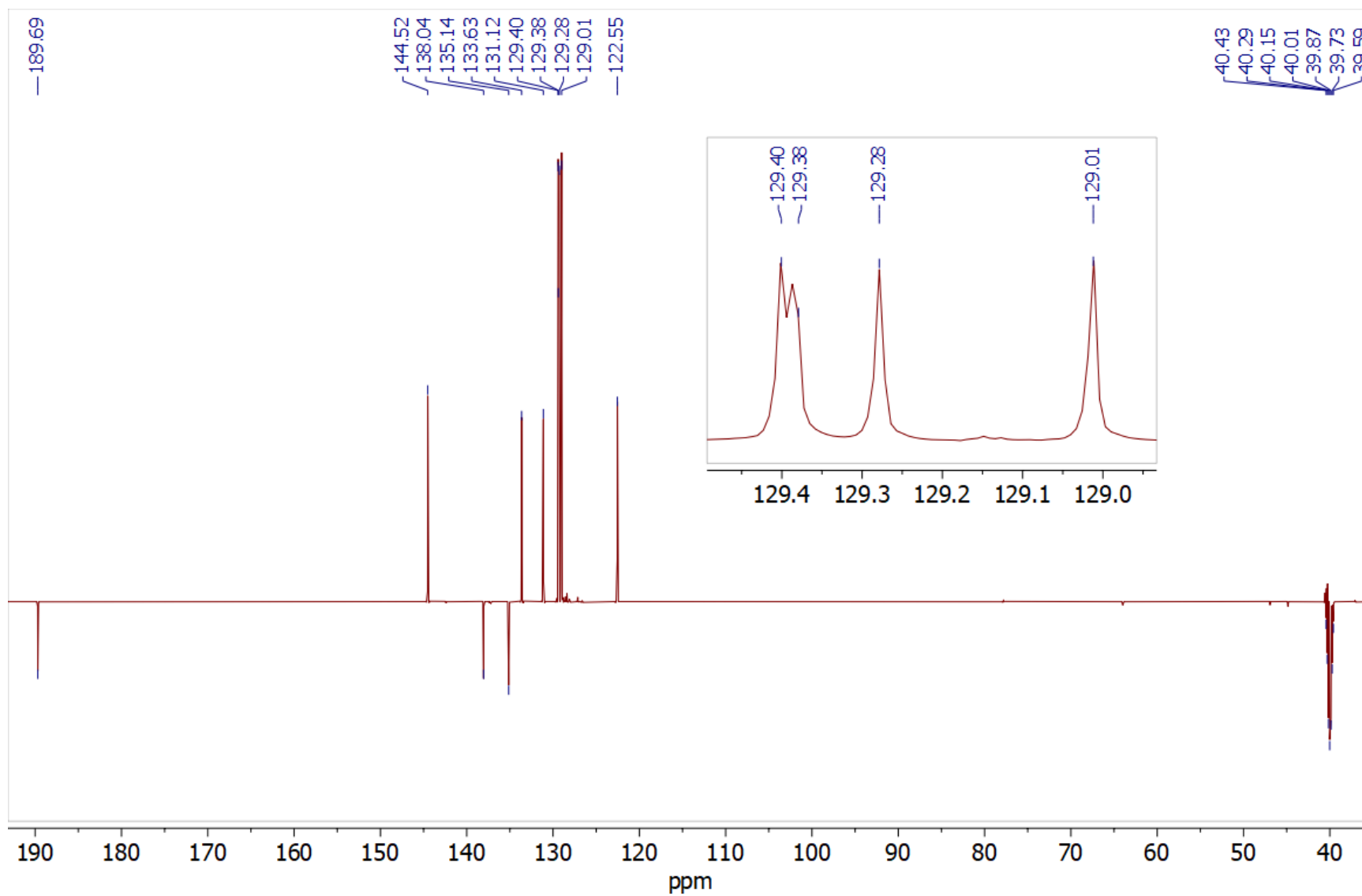
Spektar ^1H NMR: cikloheksen



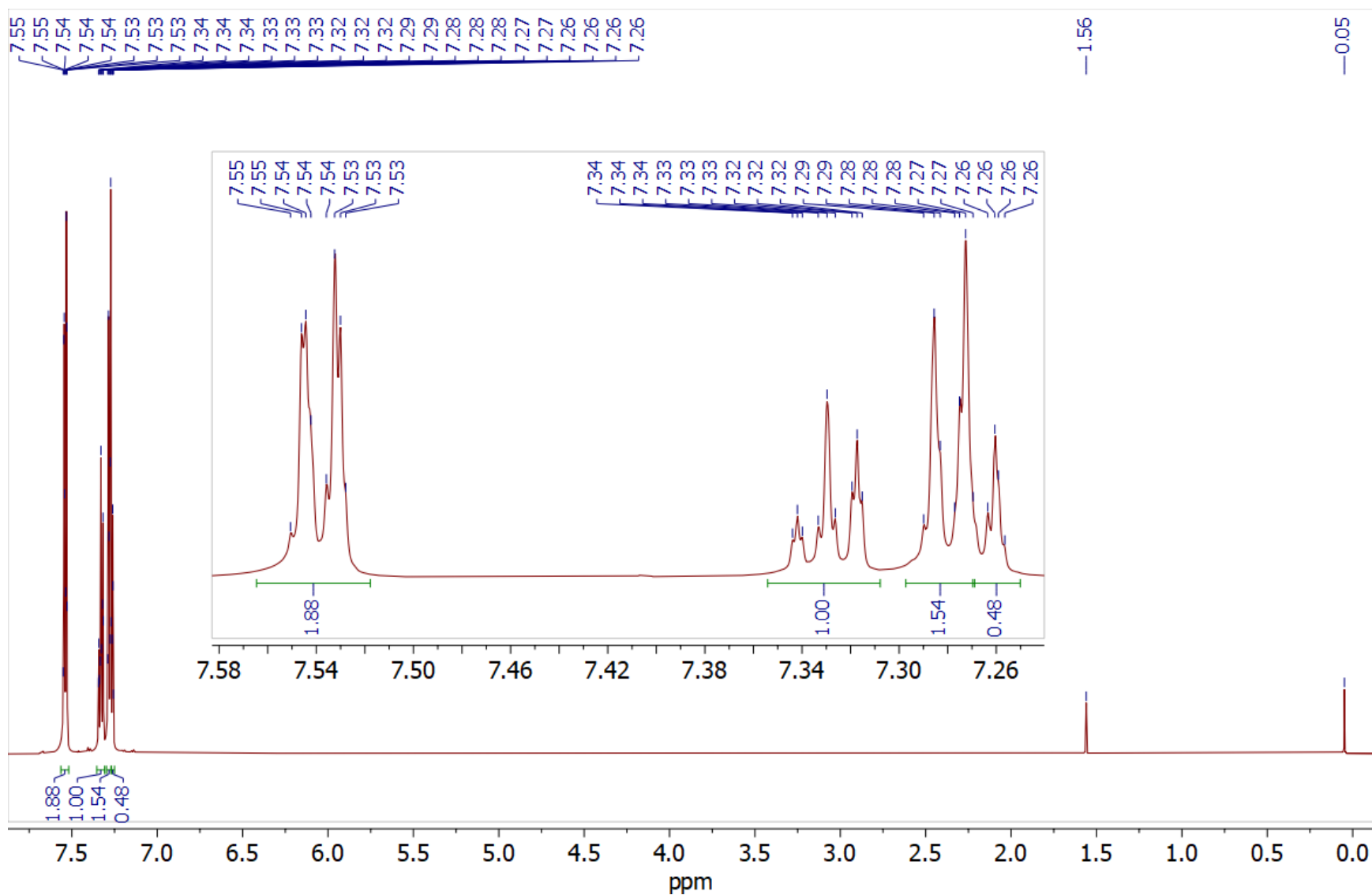
Spektar ^{13}C NMR: cikloheksen



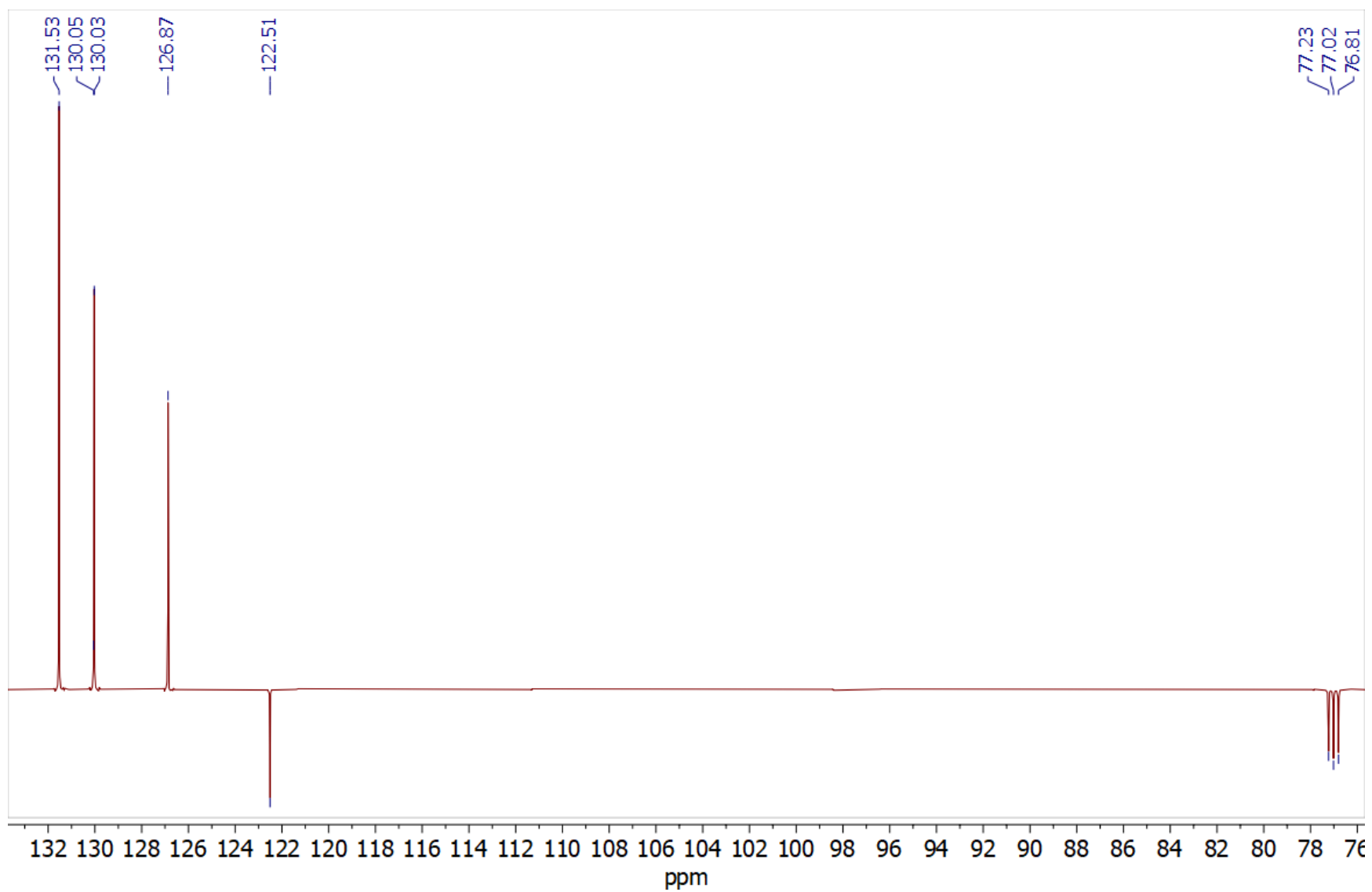
Spektar ^1H NMR: halkan



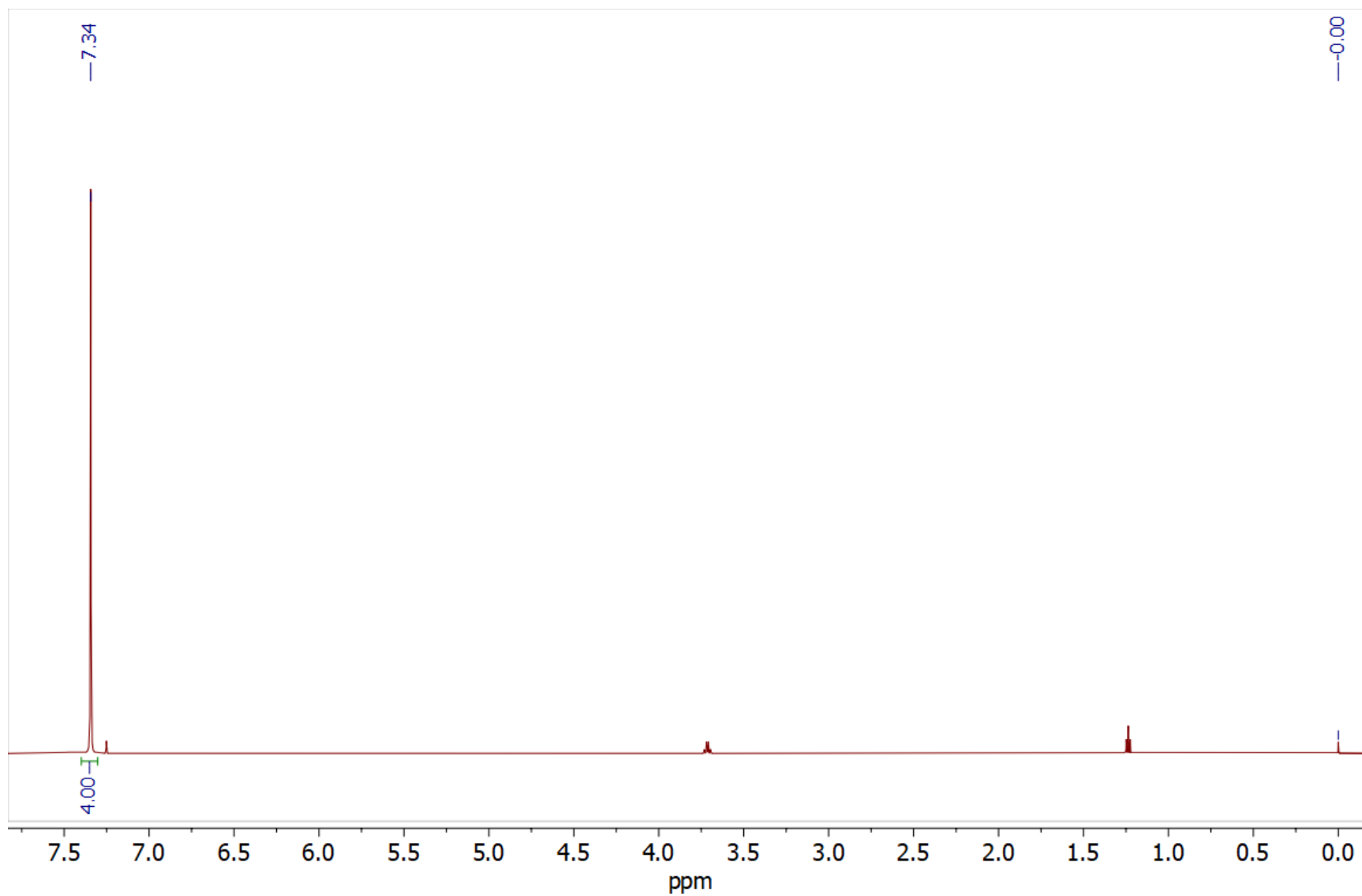
Spektar ^{13}C NMR: halkan



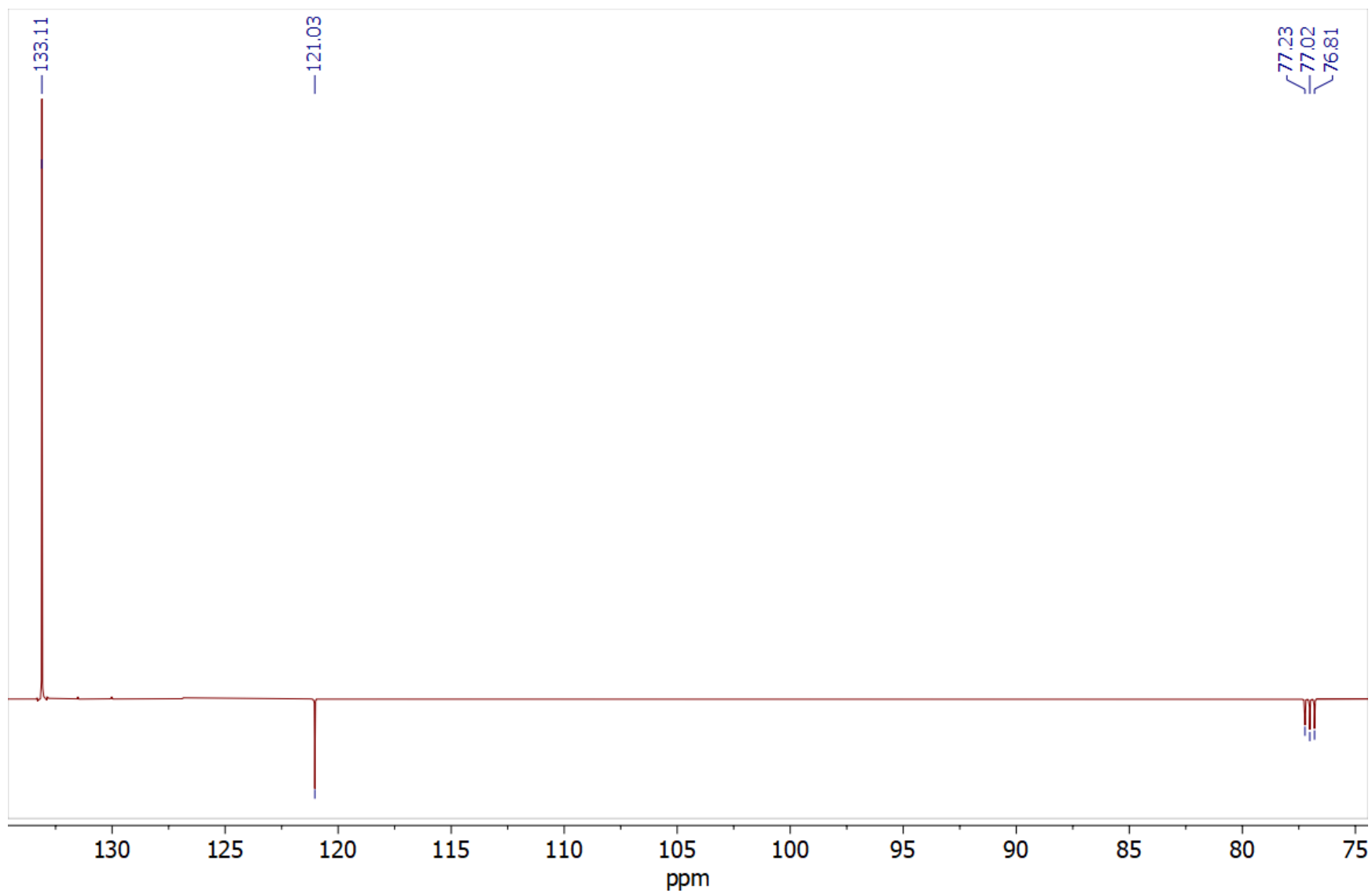
Spektar ^1H NMR: brombenzen



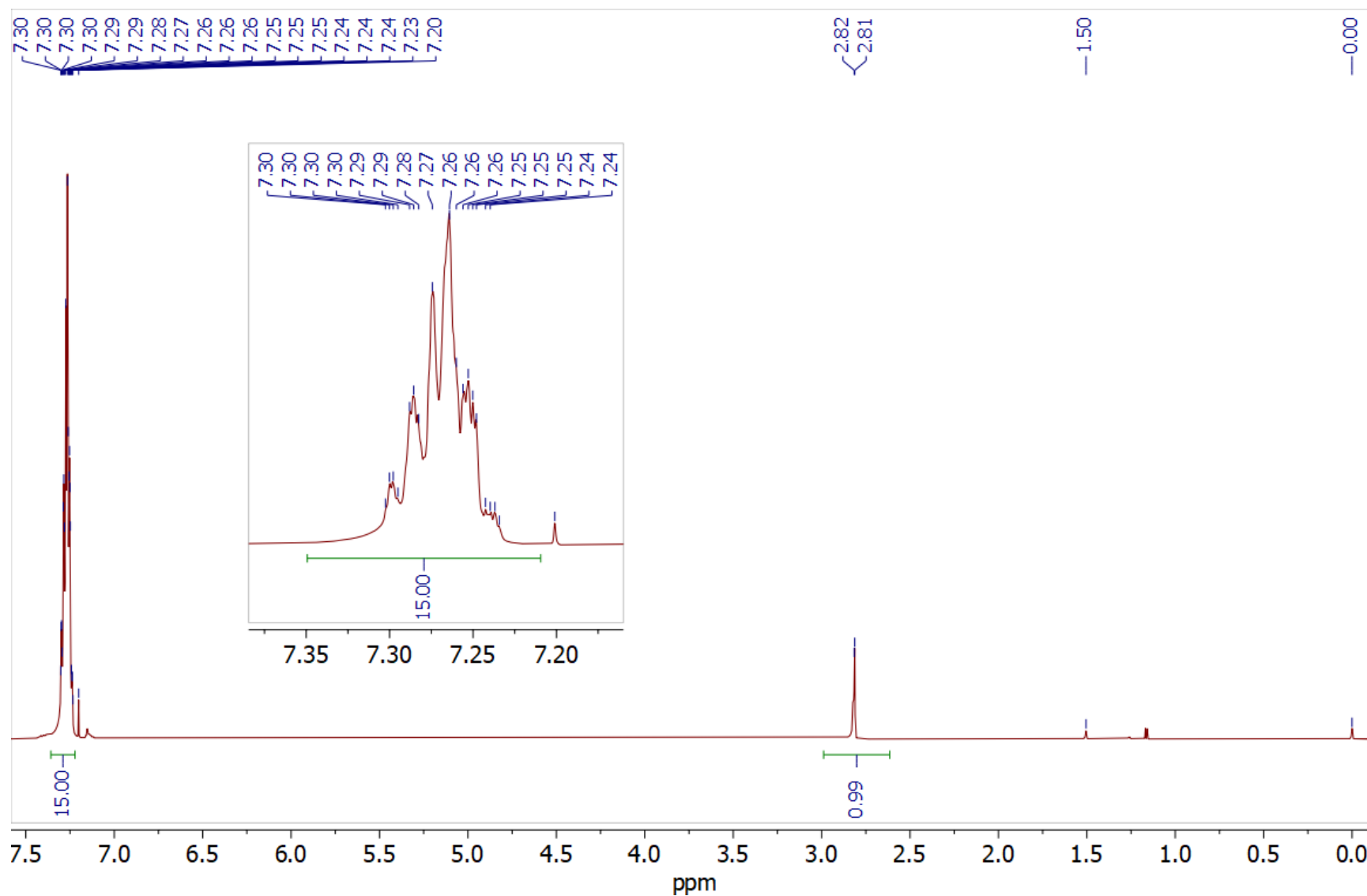
Spektar ^{13}C NMR: brombenzen



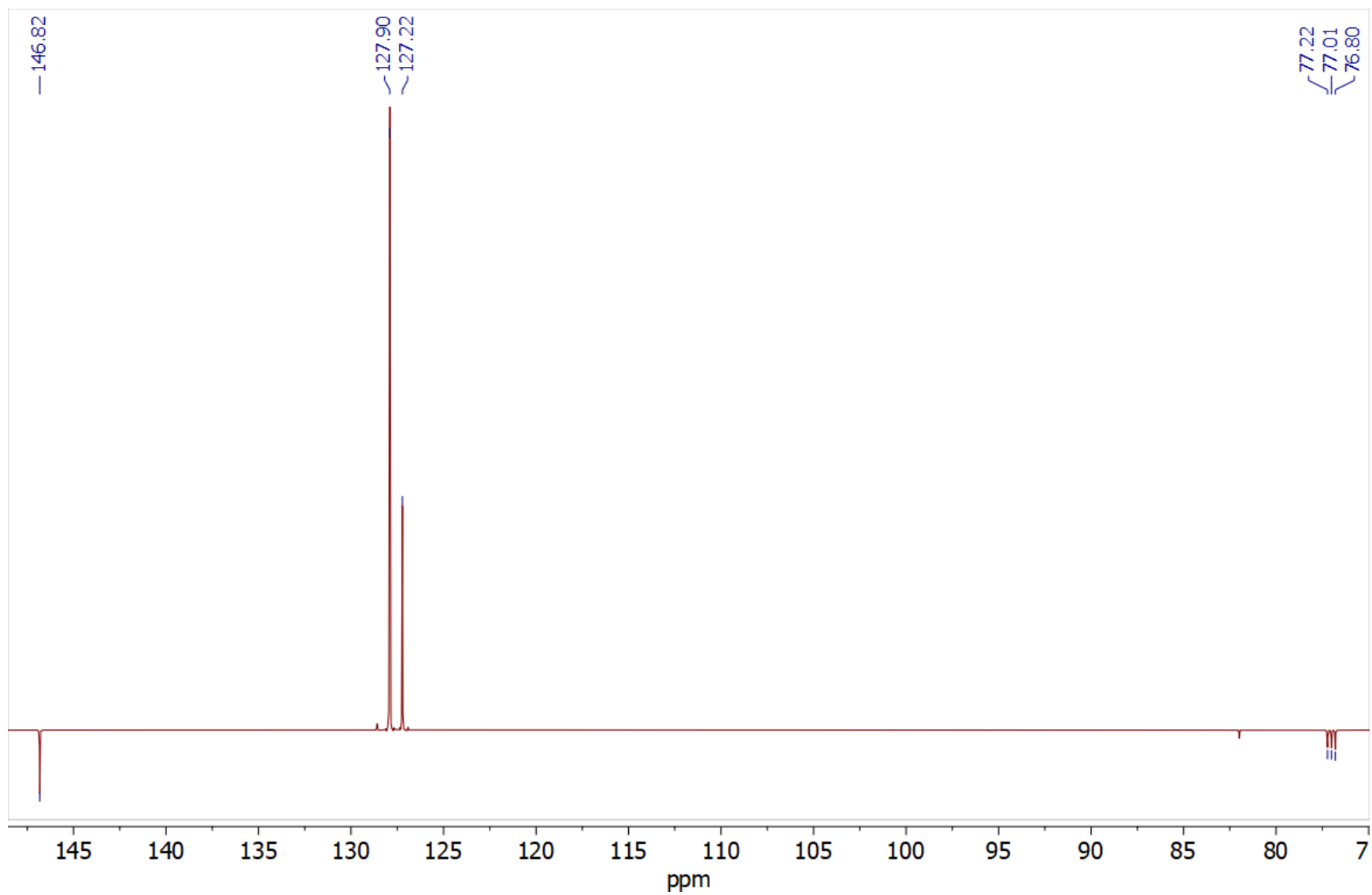
Spektar ^1H NMR: *p*-dibrombenzen



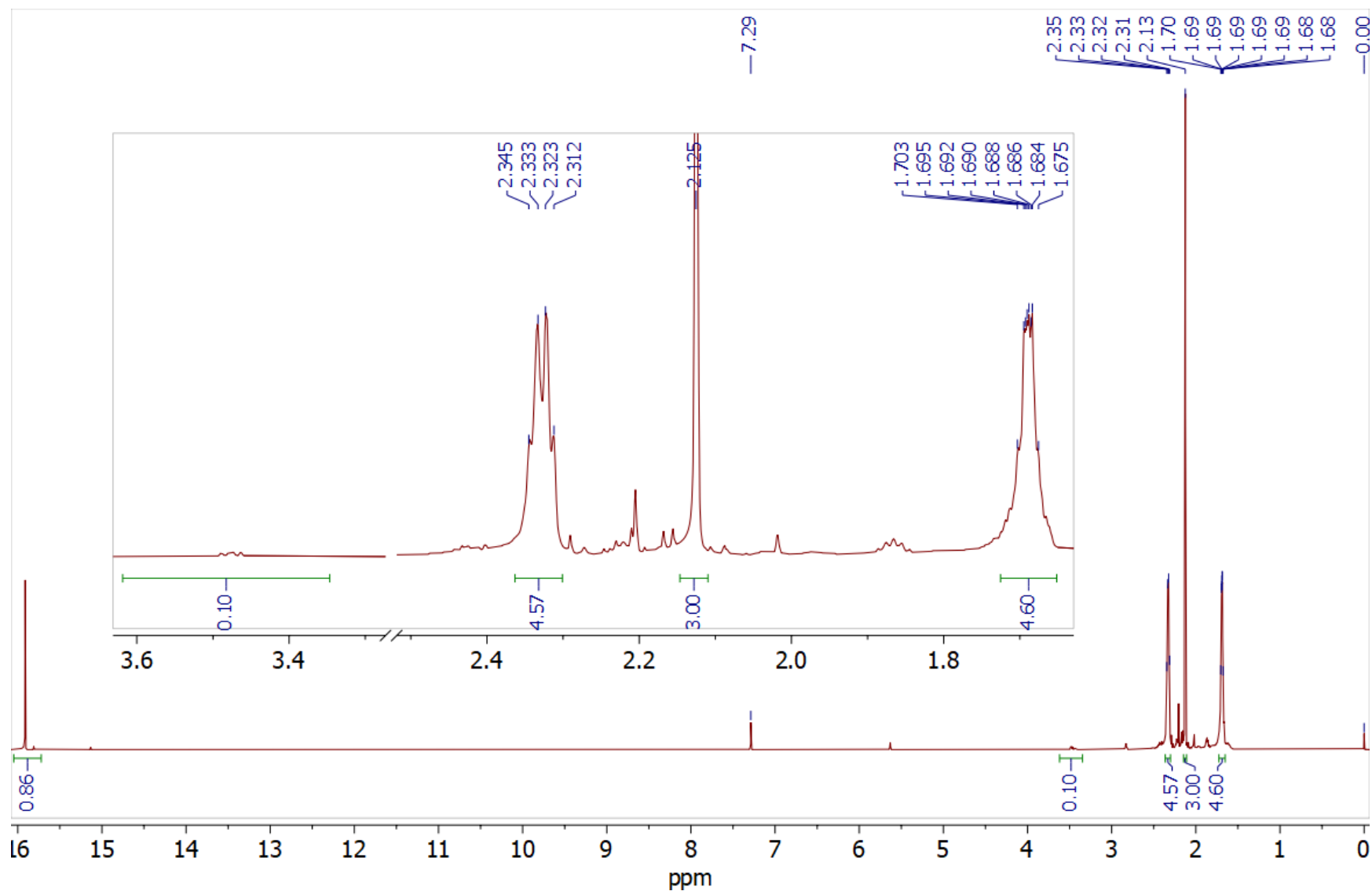
Spektar ^{13}C NMR: *p*-dibrombenzen



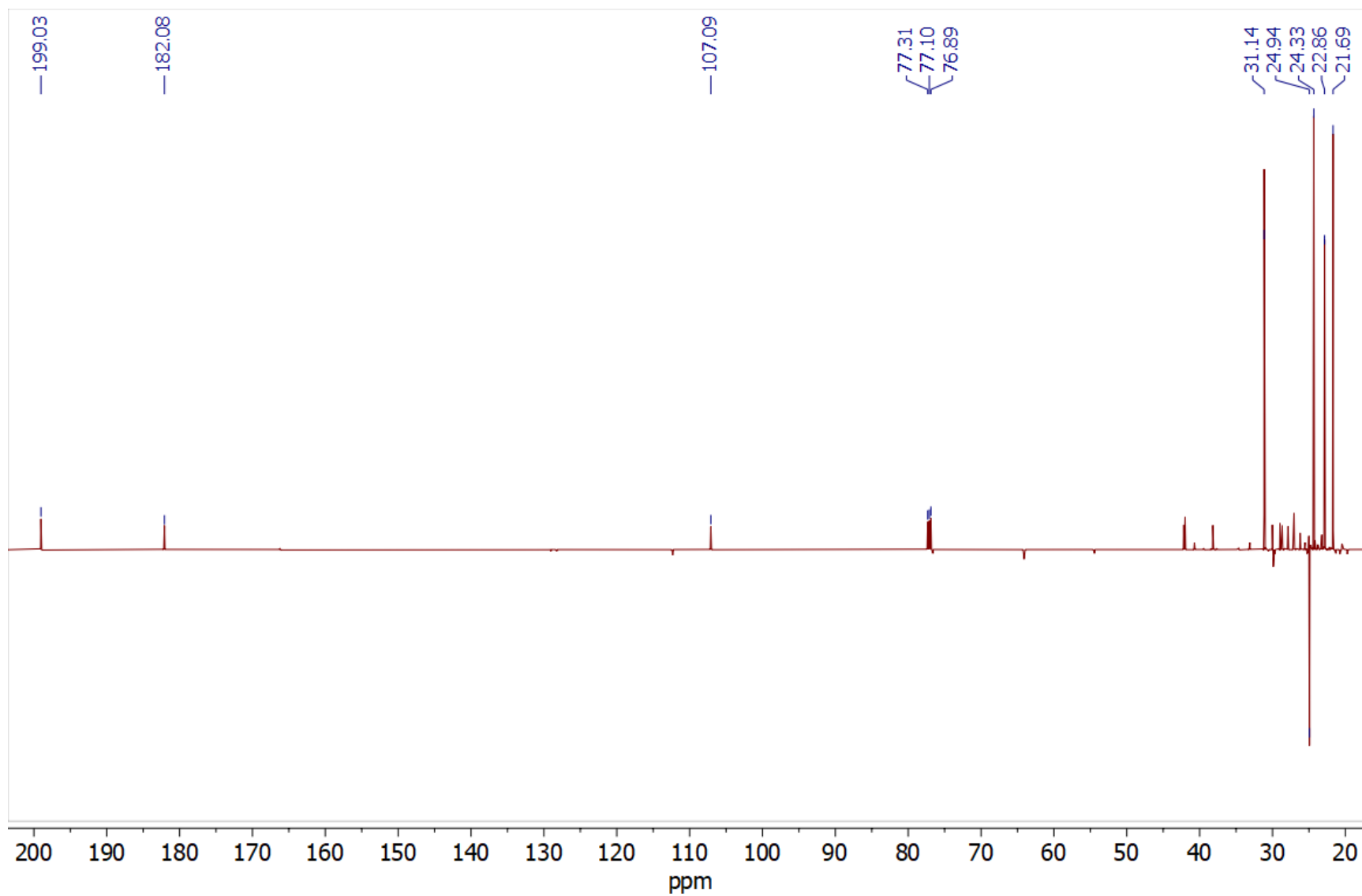
Spektar ^1H NMR: trifenilmetanol



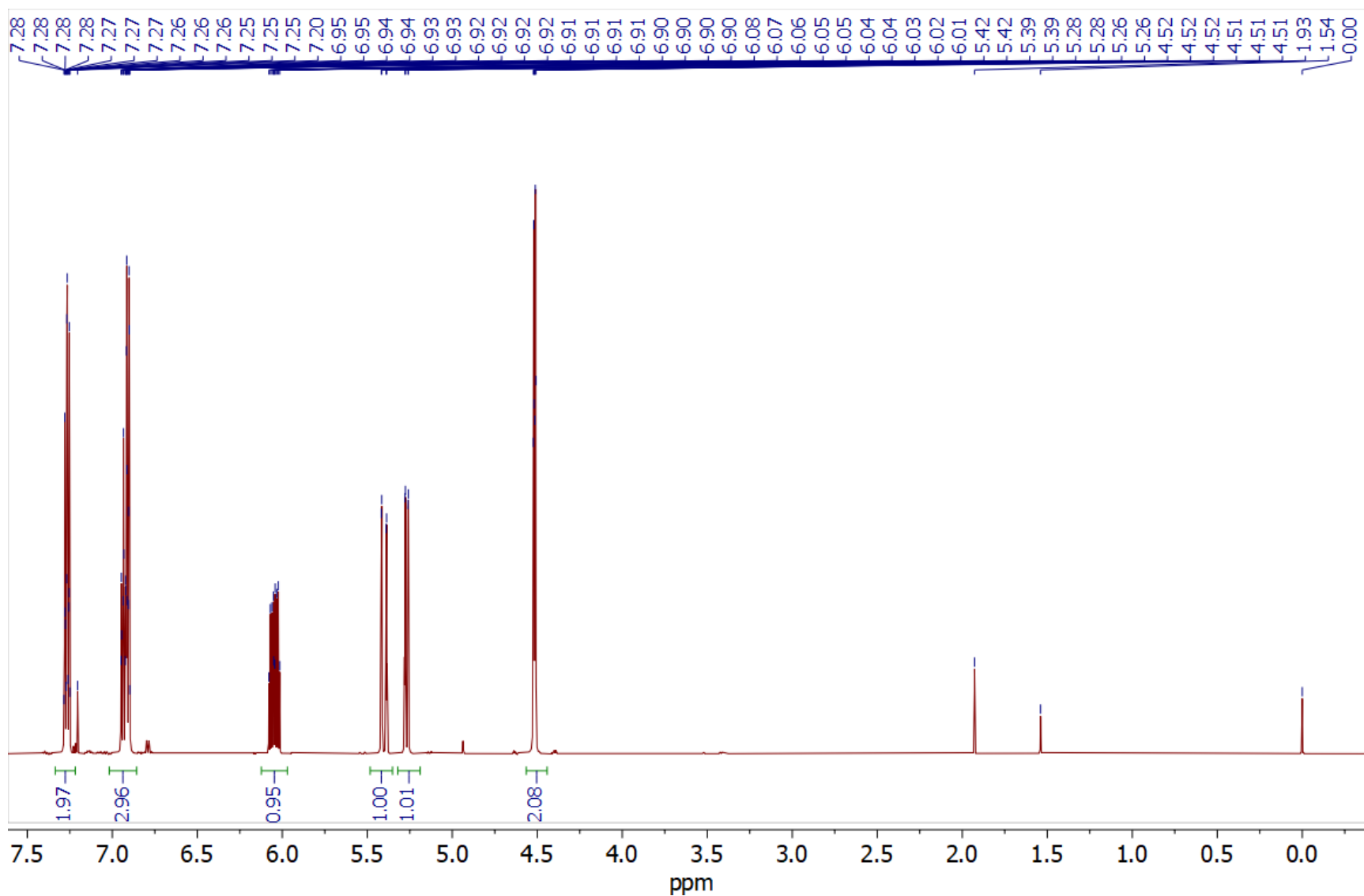
Spektar ^{13}C NMR: trifenilmetanol



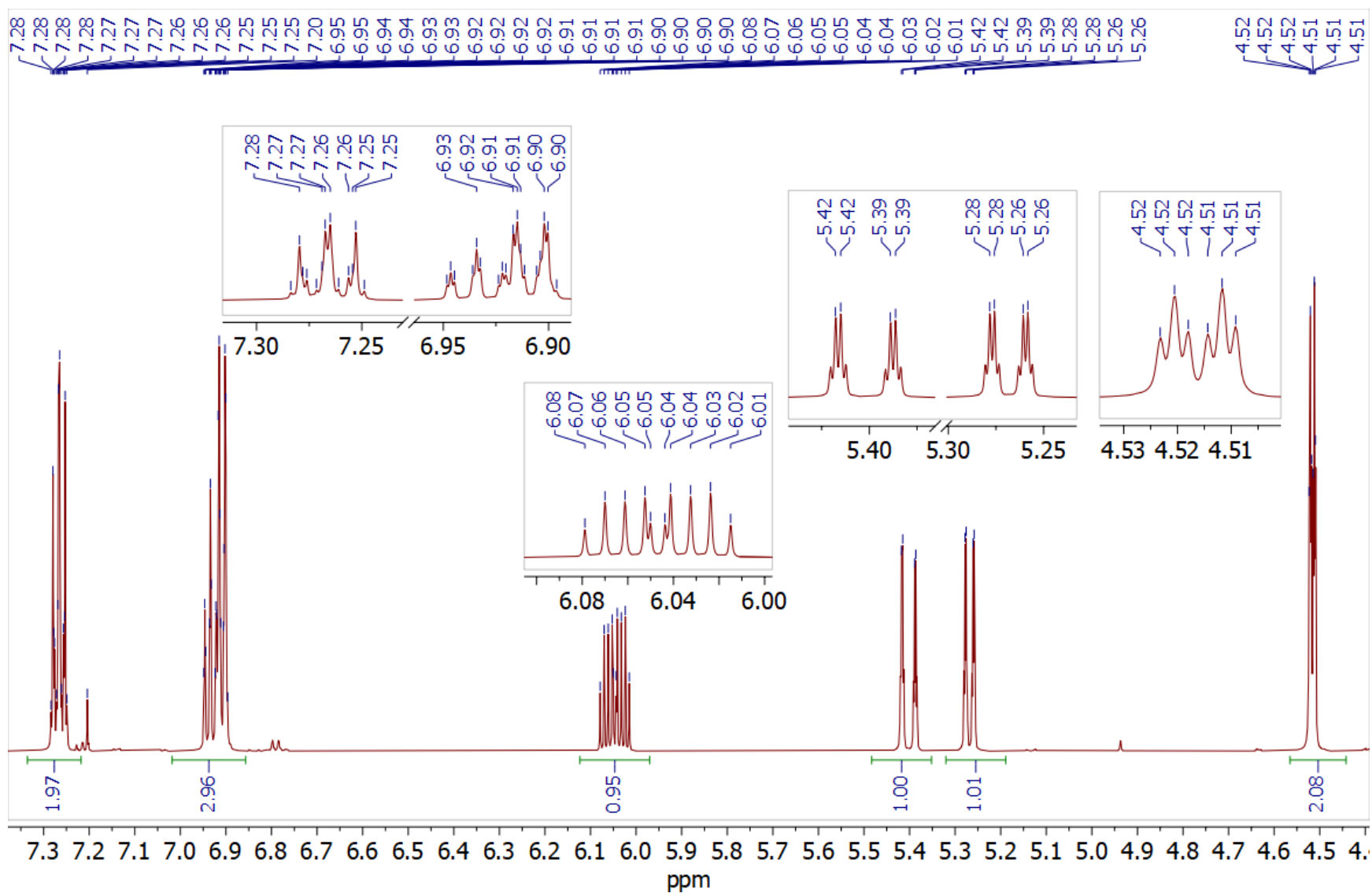
Spektar ^1H NMR: 2-acetilcikloheksanon



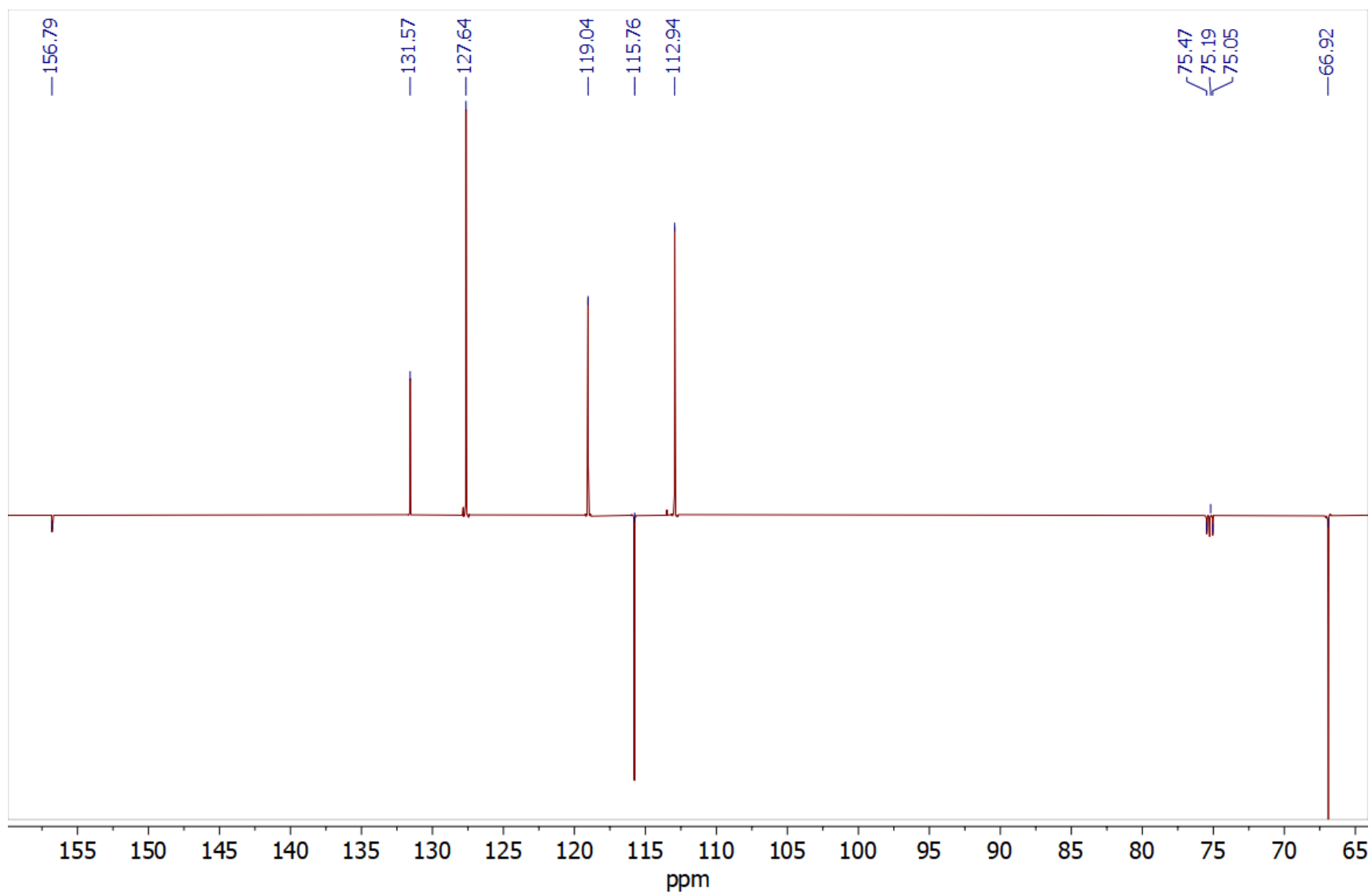
Spektar ¹³C NMR: 2-acetilcikloheksanon



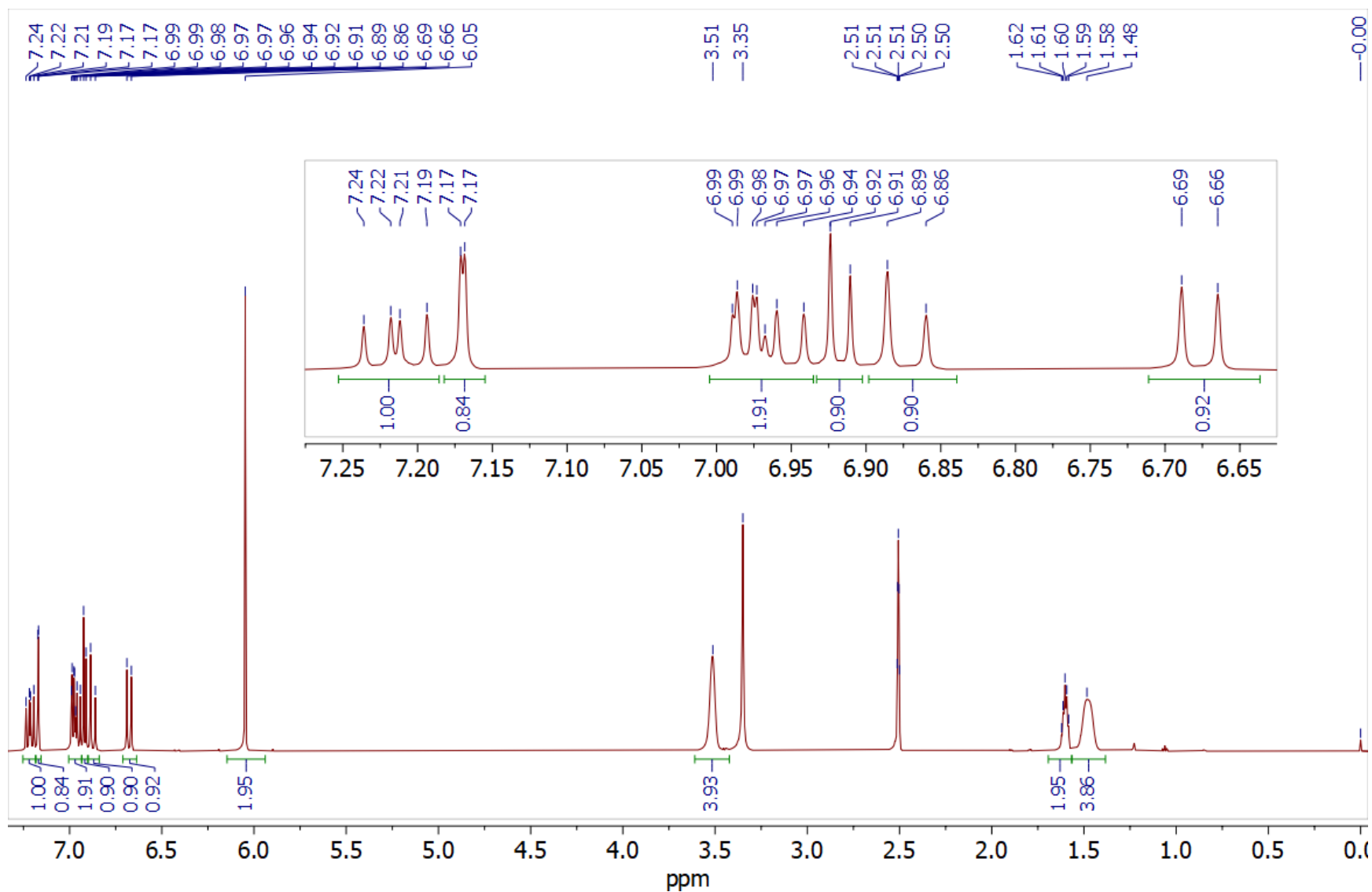
Spektar ^1H NMR: alil-fenil-eter



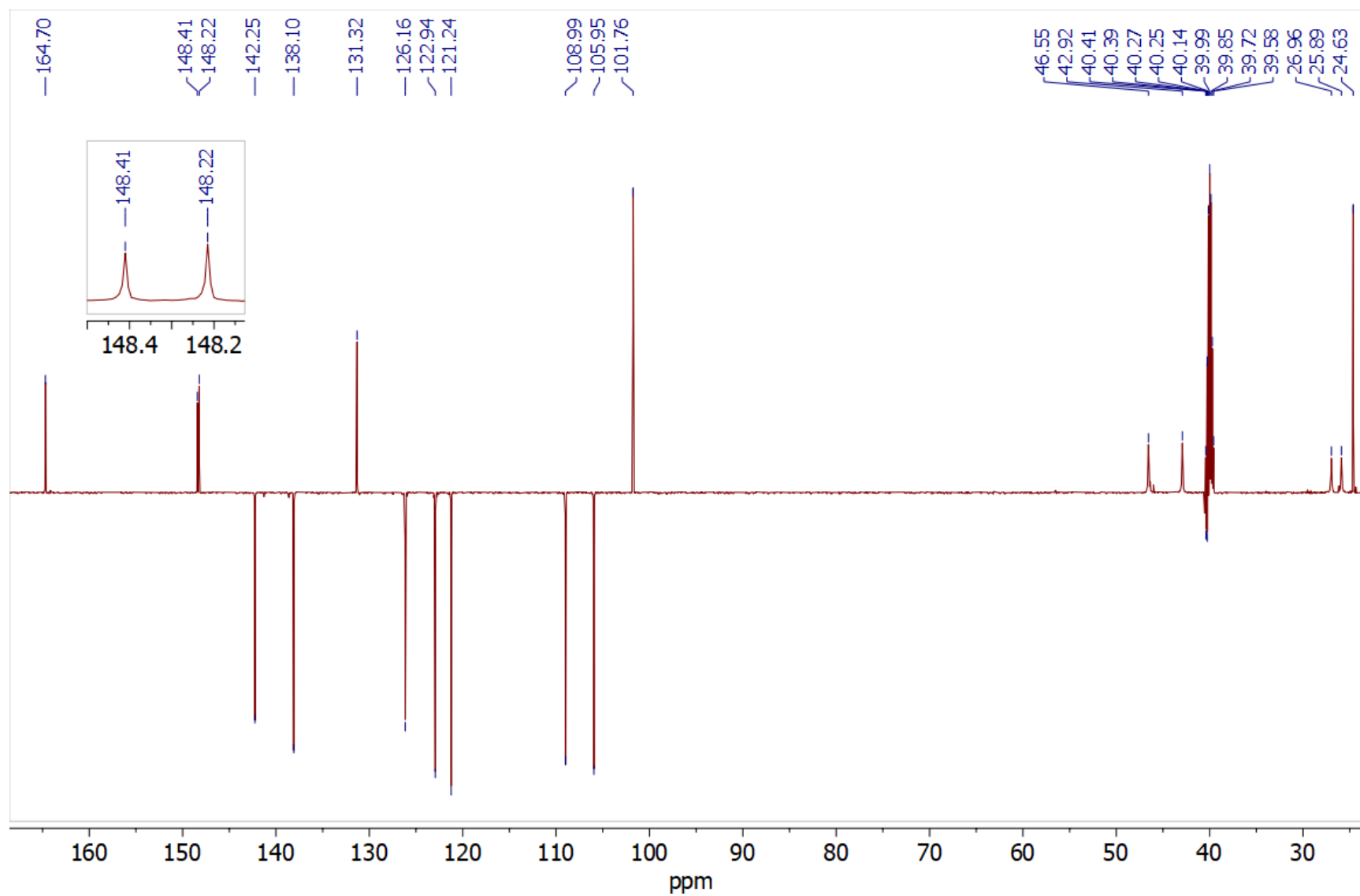
Spektar ^1H NMR (prošireno): alil-fenil-eter



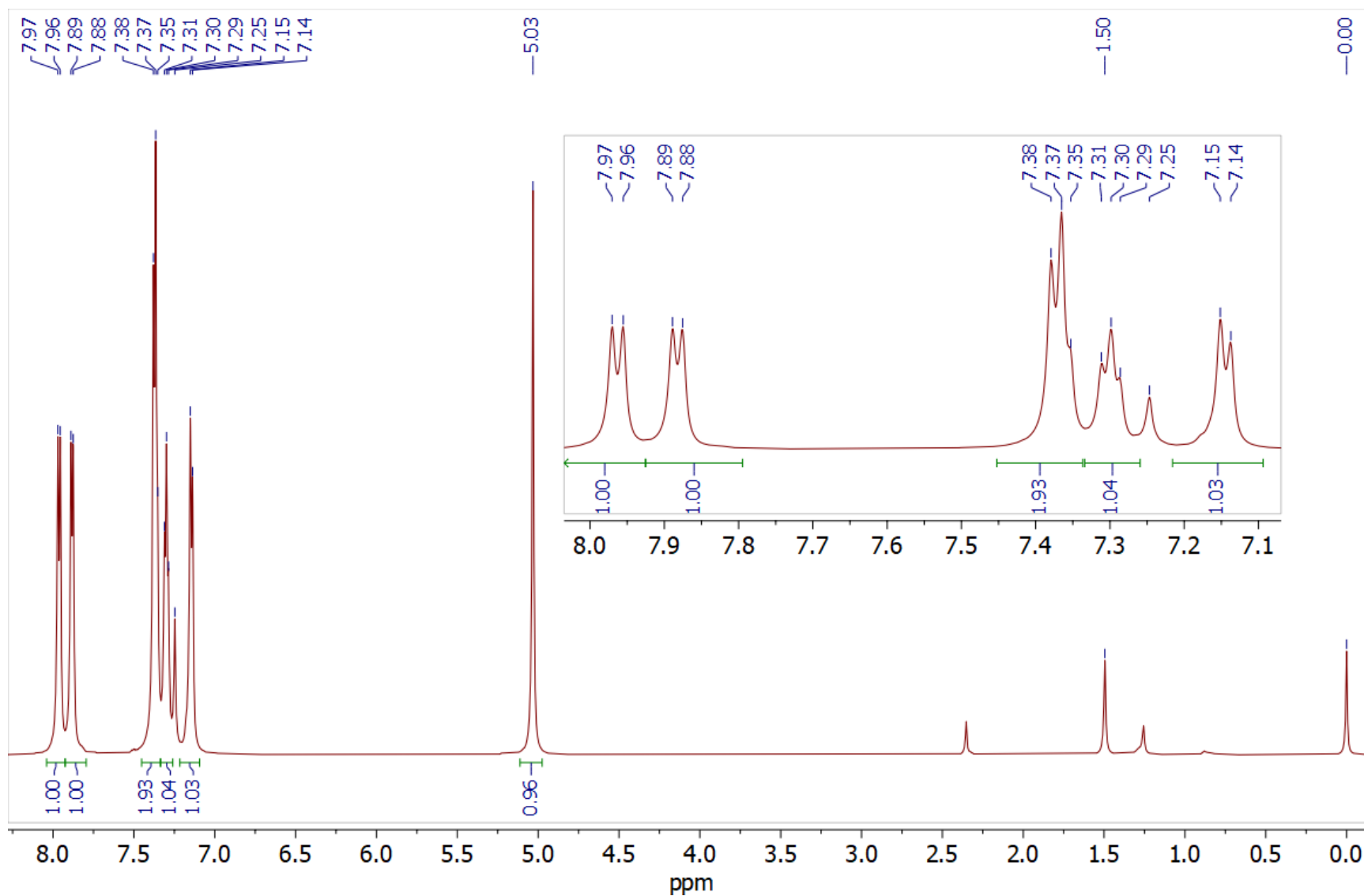
Spektar ^{13}C NMR: alil-fenil-eter



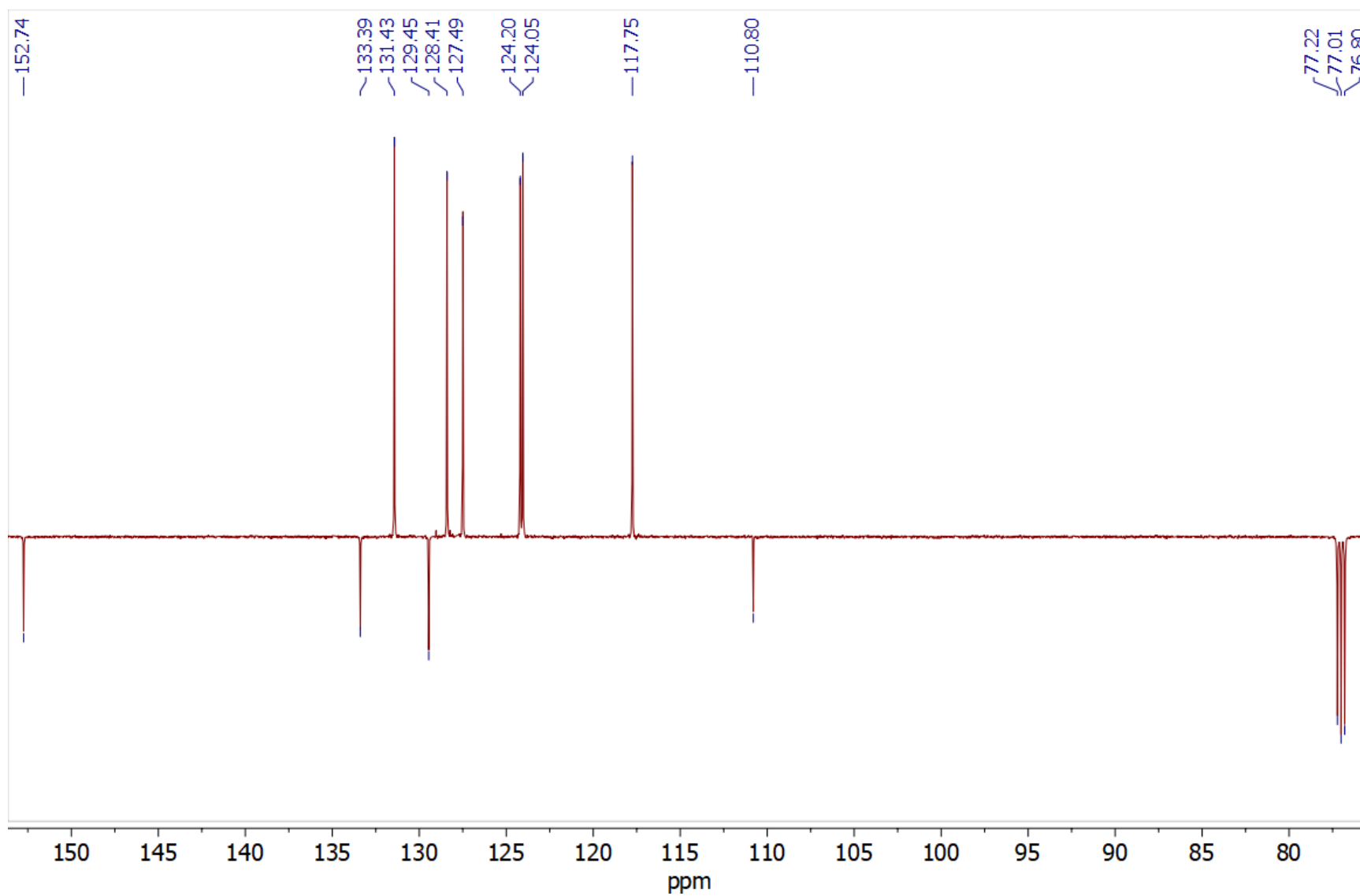
Spektar ^1H NMR: piperin



Spektar ^{13}C NMR: piperin



Spektar ^1H NMR: binol



Spektar ^{13}C NMR: binol