

# LABORATORIO DI SINTESI

## BUONA PRATICA DI LABORATORIO

### 1-CONCETTI PRELIMINARI

Il successo dell'attività di ricerca sperimentale condotta nel laboratorio dipende in modo critico da una combinazione di fattori tra cui:

a) ricerche bibliografiche. L'attività scientifica non può prescindere dalla conoscenza della letteratura preesistente sull'argomento trattato o su argomenti affini. Nel caso particolare di sintesi organiche, prima di intraprendere la preparazione di una molecola nota (anche la più banale!) è **INDISPENSABILE CONSULTARE PREVENTIVAMENTE COLLANE "STORICHE"** come *Beilstein, Houben-Weil, Organic Syntheses*, nelle quali è riassunta la produzione scientifica fino alla metà del secolo scorso. Utili sono anche testi di chimica organica pratica (es.: Vogel's [1]) o di chimica organica avanzata (es.: March's [2]). Un ulteriore strumento di lavoro sono le storiche Dispense di Chimica Organica del Prof. Ugo Folli, ricchissimo compendio suddiviso in una Parte Generale ed in una Parte Sistemica. La consultazione della produzione più recente è facilitata dal pacchetto SCI-FINDER, che offre molteplici opzioni di ricerca (per autore, per formula, per struttura molecolare, ecc.), ma che **NON ESAURISCE IN ALCUN MODO LA LETTERATURA CHIMICA**. Gli articoli sono normalmente rintracciabili in formato cartaceo (presso la BSI) o elettronico, eventualmente attraverso il servizio gratuito NILDE. Nel caso risulti impossibile accedere agli articoli desiderati, contattare AJ per ulteriori suggerimenti. In generale, è preferibile (in termini di risparmio di tempo e denaro) dedicare un pomeriggio in più alla ricerca bibliografica piuttosto che intraprendere una sintesi sulla base di informazioni lacunose!

La letteratura recente sulla tematica trattata deve essere esplorata in modo sistematico facendo riferimento sia al pacchetto SCI-FINDER (ricerca per tematica) che direttamente alle Tables of Contents (TOC) delle principali riviste scientifiche, tra cui **Nature, Nature Materials, Nature Nanotechnology, Science, Journal of the American Chemical Society, Inorganic Chemistry, Angewandte Chemie, Chemistry – A European Journal, Chemical Communications, Nanoletters, Langmuir, Physical Review Letters, Physical Review B**. La ricerca bibliografica viene idealmente affidata ogni settimana ad un componente del gruppo, che durante il successivo group-meeting settimanale mostra i lavori più significativi apparsi in letteratura.

b) abilità operativa e rigore nell'esecuzione delle operazioni sperimentali (es.: purificazione e anidificazione dei solventi, mantenimento dei recipienti di reazione in atmosfera inerte, distillazione, anidificazione, ecc.). **Ogni procedura sperimentale rispecchia principi chimici e chimico-fisici dalla cui comprensione non è possibile prescindere**. Ad esempio, per condurre una buona distillazione è essenziale conoscere i principi-base della distillazione, in concetto di tensione di vapore, i diagrammi di fase, ecc.. Questi sono descritti nei testi di chimica organica pratica (Vogel's [1]) ma vengono normalmente dati per scontati negli articoli scientifici!

c) eventuali dettagli mancanti o errori nel materiale bibliografico. Molte delle procedure presenti in letteratura – soprattutto quella più recente – sono descritte con un livello di dettaglio appena sufficiente a riprodurre l'esperimento. Inoltre, sono spesso presenti errori o omissioni (non sempre involontarie) che nella maggior parte dei casi non è difficile individuare. Ad esempio, non di rado le quantità e/o le masse dei reagenti sono indicate in maniera erronea, e può essere risolutivo controllare la congruità tra quantità di sostanza (in moli o mmol) e masse (in g o mg), oppure ricorrere a considerazioni di carattere stechiometrico. **E' essenziale abituarsi a leggere la procedura con senso critico, cercando di razionalizzare ogni operazione sulla base dei principi generali della chimica (stechiometria di reazione, aspetti meccanicistici, ecc.)**. E' spesso molto utile leggere attentamente non solo la descrizione dettagliata della procedura, come appare nella sezione sperimentale di un articolo, ma anche la parte introduttiva e la discussione dei risultati.

d) impiego corretto del tempo. La maggior parte del lavoro sperimentale ha un carattere non ripetitivo e altamente creativo. La produzione di risultati non è dunque una semplice funzione lineare del tempo speso all'interno del laboratorio nè della velocità con cui si opera. **NÈ UN'ATTIVITÀ FRENETICA E SPASMODICA, NÈ UN'ATTIVITÀ TROPPO DILUITA NEL TEMPO SONO I CARATTERI DISTINTIVI DI UN SERIO LAVORO SCIENTIFICO! I RITMI DI LAVORO DEVONO INFATTI PERMETTERE:**

1. la raccolta preventiva di tutte le informazioni disponibili in letteratura;
2. lo svolgimento dell'esperimento in sè nelle migliori condizioni sperimentali realizzabili, nel rispetto delle norme di sicurezza;
3. la compilazione tempestiva ed accurata del Quaderno di Laboratorio (QdL);
4. la caratterizzazione dei prodotti ottenuti;
5. l'archiviazione dei prodotti solidi o liquidi ottenuti e di eventuali intermedi ritenuti interessanti, i.e. il loro trasferimento da palloni o beute in vial ben chiusi, etichettati e conservati al riparo da fonti di calore e dalla luce solare. Umidità, alte temperature e luce solare possono causare reazioni indesiderate! La prolungata conservazione dei prodotti in palloni o beute deve essere evitata per non ridurre la disponibilità di vetreria. *E' sconsigliabile conservare prodotti in palloni o beute aperte o semi-aperte.* I prodotti organici sono quasi tutti dotati di una tensione di vapore apprezzabile e risultano spesso igroscopici! L'etichetta deve riportare la data dell'esperimento e la natura chimica del contenuto (formula di struttura o nome), nonchè l'indicazione dell'eventuale "frazione" (quando il prodotto proviene da una distillazione o cristallizzazione frazionata, oppure da una cromatografia). *L'etichetta deve essere in grado di durare nel tempo.* Per questo motivo è assolutamente sconsigliabile l'utilizzo di marker o pennarelli, anche se indelebili, in quanto le scritte vengono facilmente rimosse per sfregamento o per contatto accidentale con solventi. Altrettanto sconsigliabile è l'impiego di semplici etichette adesive di carta, che sono soggette a facile distacco. La soluzione migliore consiste nel coprire etichetta con un ampio lembo di nastro adesivo trasparente meglio se in grado di avvolgere tutto il recipiente, come quando l'etichetta viene applicata a piccoli vial o sul collo di matracci tarati. In alternativa, secondo un'antica tradizione proveniente dal laboratorio del prof. Ugo Folli, è possibile ricoprire l'etichetta con paraffina fusa, usando un largo pennello.
6. l'interpretazione approfondita degli spettri MS o NMR (es.: accurato peak-picking e integrazione);
7. l'approfondimento degli aspetti generali del problema affrontato;
8. la pulizia della vetreria e il riordino della zona di lavoro e di tutte le aree condivise;
9. la discussione con i colleghi dei risultati ottenuti e delle difficoltà incontrate;
10. lo svolgimento delle attività di manutenzione, aggiornamento archivi ecc..

e) registrazione tempestiva ed accurata del QdL. Il QdL deve diventare il principale strumento di lavoro e comunicazione all'interno del laboratorio. Per questo è importante che venga compilato secondo regole semplici e condivise (vedi apposita sezione). E' inoltre importante che esista (fisicamente) un unico QdL che raccolga attività simili (es.: sintesi, caratterizzazione, ecc.) piuttosto che tanti QdL quante sono le persone che operano in laboratorio. Il QdL deve risultare disponibile in qualsiasi momento, anche al di fuori dei normali orari di lavoro, e deve essere conservato in un LUOGO SICURO E NOTO A TUTTI all'interno del laboratorio stesso. In questo modo, i dettagli delle attività già svolte e di quelle in corso risulteranno facilmente recuperabili (di importanza vitale in situazioni di emergenza!). Il QdL non è soltanto un registro delle attività, ma favorisce ritmi di lavoro ottimali e migliora la qualità del lavoro scientifico. La sua compilazione immediata e tempestiva stimola infatti la riflessione sulle attività da svolgere e rallenta la naturale tendenza a "fare-fare-..." per poi "scrivere-scrivere-...", sostituendola con la buona abitudine di "scrivere – fare – scrivere – fare...". Le regole per la compilazione prevedono infatti l'eliminazione di tutti i "supporti provvisori" come fogli di brutta e quaderni personali, che vengono sostituiti con il QdL stesso. Ciò impone di svolgere calcoli preliminari e tracciare schemi di reazione direttamente sul QdL, nonchè di realizzare, prima di dare inizio all'esperimento, una tabella dei reagenti (contenente nome, formula bruta, MW, densità, massa o volume e n. di moli di ogni sostanza utilizzata). Una registrazione contestuale allo svolgimento delle operazioni sperimentali garantisce un livello di dettaglio superiore rispetto ad una compilazione "a posteriori", evitando inutili sforzi mnemonici o ricopiature. Infine, il controllo "sociale" cui è soggetto il QdL favorisce l'adozione da parte di tutti di standard di lavoro qualitativamente elevati, omogenei ed adeguati alla fase finale dell'attività scientifica: la pubblicazione. Il mancato rispetto di queste semplici regole porta – prima o poi – a grossolani errori ed omissioni che limitano fortemente il valore scientifico del lavoro svolto. Errori ed omissioni – spesso individuati in fase di scrittura di relazioni, tesi e pubblicazioni – richiedono lunghe verifiche o addirittura la ripetizione degli esperimenti stessi, con ENORMI perdite di tempo.

f) archiviazione razionale e sicura dei dati. I dati raccolti durante la sintesi e caratterizzazione dei campioni devono essere archiviati in modo da essere facilmente recuperabili e da non deteriorarsi nel tempo. L'archiviazione su CD-ROM o DVD è adatta qualora si preveda di non dover accedere frequentemente all'archivio sia in lettura che in scrittura (es.: set di frame di raccolta generati dal diffrattometro). Il rischio di danneggiare accidentalmente il disco con frequenti manipolazioni ed accessi rende preferibile l'archiviazione

su hard-disk (esterno) con periodico trasferimento di batches consistenti di dati (ca. 700 MB) su CD-ROM o DVD. L'hard-disk verrà allora normalmente impiegato per accedere ai dati archiviati, mentre il CD-ROM o il DVD servirà come supporto di archiviazione a lungo termine, e come back-up in caso di accidentale perdita dei dati su hard-disk. Esistono sofisticati software per il recupero dei dati in CD-ROM o DVD danneggiati (es. IsoBuster), ma è preferibile non dover ricorrere a queste soluzioni estreme! E' importante, anche, ricordare che dopo ogni operazione di ricopiatura dei dati è necessario verificare attentamente la corrispondenza con l'originale usando appositi software (es. QVerify).

g) rispetto delle norme di sicurezza e di buon comportamento. Sul sito Web del Wellesley College (USA), <http://www.wellesley.edu/>, si legge:

#### Top Five Ways to Get Thrown Out of Chemistry Lab

5. Pretend an electron got stuck in your ear, and insist on describing the sound to others.
4. Give a cup of liquid nitrogen to a classmate and ask, "Does this taste funny to you?"
3. Mutter repeatedly, "Not again... not again... not again."
2. Pop a paper bag at the crucial moment when the professor is about to pour the sulfuric acid.
1. Deny the existence of chemicals.

Q: What's the difference between Chemistry and cooking?

A: In Chemistry, you should never lick the spoon.

Per concludere, è opportuno ricordare che nelle strutture in cui vengono condotte sperimentazioni non cliniche sulla sicurezza di sostanze chimiche per la salute umana o per l'ambiente, la Buona Pratica di Laboratorio è codificata da regole precise, descritte in direttive comunitarie e Decreti Legislativi del Ministero della Salute. Essa riguarda il processo organizzativo e le condizioni in cui gli studi vengono *programmati, eseguiti, controllati, registrati e riportati* ed ha l'obiettivo di promuovere la generazione di dati qualitativamente ineccepibili, per migliorare la tutela della salute umana e dell'ambiente e rendere i dati reciprocamente accettabili nei vari paesi. Ad esempio, nel Decreto 5 agosto 1999 del Ministero della Sanità si legge una frase familiare: "*Tutti i dati prodotti durante lo studio devono essere immediatamente e direttamente registrati in modo accurato e leggibile. Tutte le registrazioni devono essere firmate o parafate e datate. Qualunque eventuale modifica dei dati grezzi deve essere apportata in modo da non rendere illeggibile la registrazione precedente e recare una motivazione, oltre che la data e la firma o le iniziali di chi la esegue*".

[1] B. S. Furniss, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, A. R. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5ª edizione, Longman: UK, **1989**.

[2] M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5ª edizione, John Wiley & Sons, Inc.: New York, **2001**.

## 2-NOZIONI TEORICHE E PRATICHE SULLA GESTIONE DI UN ESPERIMENTO

### 6 SEMPLICI REGOLE PER L'UTILIZZO DELLE CIFRE SIGNIFICATIVE

Il grado di precisione con cui si ritiene di conoscere una quantità misurata è associato al numero di cifre significative (NCS) con cui è riportato il risultato della misura. Infatti in un numero che rappresenta il risultato di una misura scientifica, *l'ultima cifra a destra è considerata inesatta* (cioè affetta da errore, normalmente  $\pm 1$ ), mentre tutte le cifre alla sua sinistra sono considerate esatte.

Se i risultati di misure di grandezze diverse vengono introdotti in un calcolo matematico, la precisione del risultato dipende dalla precisione dei dati inseriti. Attraverso semplici regole sulle cifre significative, è possibile rendersi conto immediatamente della precisione associata al risultato.

**REGOLA 1.** Per determinare il NCS si legge il numero da sinistra a destra e si contano tutte le cifre partendo dalla prima diversa da zero.

**REGOLA 2.** Nella somma e nella sottrazione, il numero di *cifre decimali* del risultato deve essere uguale al numero di cifre decimali dell'addendo con *meno cifre decimali*.

**REGOLA 3.** Nella moltiplicazione e nella divisione, il NCS del risultato deve essere uguale al NCS del fattore con *meno cifre significative*.

**REGOLA 4.** Il numero di cifre decimali di  $y = \log(x)$  deve essere uguale al NCS di  $x$ .

**REGOLA 5.** L'arrotondamento (= riduzione del NCS) deve essere condotto in modo da minimizzare la differenza tra il numero arrotondato e il numero originale. Nei casi ambigui (prima cifra non significativa = 5, seguita eventualmente solo da 0) l'ultima cifra significativa è resa arbitrariamente *p*ari.

**REGOLA 6.** Risolvendo i problemi numerici con la calcolatrice, nei calcoli intermedi è bene usare tutte le cifre fornite dal display e solo alla fine arrotondare al corretto NCS.

### **CALCOLO DELLA RESA**

L'obiettivo principale di un esperimento di sintesi è la preparazione del composto desiderato con la massima resa e purezza possibili. Per calcolare la resa e la resa percentuale, procedere come segue:

- (a) scrivere l'equazione di reazione bilanciata;
- (b) trasformare le masse di reagenti utilizzate in quantità di sostanza (in mol o mmol);
- (c) individuare il **reagente limitante**, ovvero il reagente che determina la quantità massima di prodotto che si può ottenere;
- (d) calcolare la quantità massima di prodotto ottenibile (in mol o mmol) e convertirla in grammi, ottenendo la cosiddetta **resa teorica**.
- (e) dividere la massa di prodotto ottenuta (in g), detta **resa**, per la resa teorica e moltiplicare il risultato per 100, ottenendo la **resa percentuale**.

### **QUANDO ESSERE O NON ESSERE ACCURATI E PRECISI**

- (a) se la procedura di sintesi richiede di misurare una massa o un volume "esattamente", occorre avvicinarsi il più possibile al valore indicato, con la massima accuratezza e precisione possibili.
- (b) se la procedura di sintesi richiede di misurare una massa o un volume "accuratamente", occorre avvicinarsi ragionevolmente al valore indicato (entro 5-10%) ed eseguire la misura con la massima accuratezza e precisione possibili.
- (c) in una procedura nella quale i reagenti non limitanti sono in forte eccesso, solo il reagente limitante deve essere misurato con la massima accuratezza e precisione possibili.
- (d) in una procedura nella quale tutti reagenti sono in quantità stechiometriche, occorre misurarli tutti con la massima accuratezza e precisione possibili.
- (e) solo raramente i solventi richiedono misure accurate (un cilindro graduato è spesso sufficiente).

### **SCELTA DEI RECIPIENTI DI REAZIONE**

Il volume dei recipienti usati per le reazioni (palloni, beute, beaker, ecc.) deve essere commisurato al volume della miscela di reazione. Occorre evitare di dover sostituire il recipiente nel corso dell'aggiunta di reagenti o, al contrario, di sfruttare solo una piccola parte del volume disponibile. Idealmente, il contenitore deve essere riempito per un volume compreso tra  $\frac{1}{4}$  e  $\frac{1}{2}$  della sua capacità, per evitare fuoriuscite in caso di flussaggio con gas inerte o di ebollizione tumultuosa e per migliorare la termalizzazione se si utilizza un bagno termostatico. Per questo, è opportuno esaminare tutta la procedura e determinare il volume massimo raggiunto dalla miscela di reazione.

### **PRELIEVO DI SOLIDI E LIQUIDI**

Il prelievo di solidi o liquidi dai recipienti in dotazione deve essere condotto in modo da NON CONTAMINARE IL PRODOTTO NON PRELEVATO. Per questo motivo,

- 1) il prelievo deve essere effettuato con spatole o pipette perfettamente pulite e asciutte;
- 2) eventuale prodotto prelevato in eccesso NON DEVE essere reintrodotta nel recipiente principale;
- 3) i recipienti principali devono restare aperti per il tempo strettamente necessario al prelievo; nel caso di sostanze igroscopiche o reattive nei confronti di CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, ecc. può essere conveniente prelevare velocemente più prodotto del necessario e trasferirlo in un contenitore chiuso (es. pesafiltri di vetro con tappo smerigliato), rimuovendo poi progressivamente il prodotto fino a raggiungere la massa desiderata (il prodotto in eccesso deve essere eliminato!).

### **PRELIEVO DI SOLIDI: USO DELLE BILANCE**

#### **PRIMA DELLA MISURA**

- 1) verificare che la massa degli oggetti da pesare non superi la portata della bilancia;
- 2) assicurarsi che le caratteristiche della bilancia siano commisurate alla precisione da ottenere: per pesare 10.0 g di un solido, usare la bilancia tecnica!
- 3) verificare che l'assetto della bilancia sia corretto ("in bolla");
- 4) le sostanze da pesare non devono MAI essere posti direttamente sul piattello; utilizzare apposite cartine per pesata, carta oleata, carta da forno, vetri da orologio o piccoli contenitori (**ricordarsi di premere il**

**tasto di azzeramento per sottrarre la tara!);**

- 5) i liquidi volatili o le sostanze igroscopiche o reattive nei confronti della CO<sub>2</sub> o dell'O<sub>2</sub> presenti nell'aria devono essere pesati in contenitori CHIUSI;
- 6) gli oggetti da pesare devono essere collocati al centro del piattello;
- 7) sui piattelli non devono essere esercitate pressioni elevate con spatole o altro.

#### **DURANTE LA MISURA**

- 8) la pesata deve essere condotta a sportelli CHIUSI;
- 9) durante la pesata non si devono urtare la bilancia o il ripiano;
- 10) evitare la presenza di correnti d'aria o di gradienti termici eccessivi.

#### **DOPO LA MISURA**

- 11) eventuali tracce di solidi o liquidi sul piattello o nelle vicinanze devono essere prontamente rimossi, ponendo preventivamente in standby la bilancia;
- 12) gli sportelli della bilancia devono essere chiusi al termine della pesata;
- 13) considerare significative **tutte le cifre decimali fornite dal display**.

#### **ALCUNI CONSIGLI UTILI**

- 14) per pesate di precisione, utilizzare la tara più piccola possibile (es.: cartine per pesata al posto di capsule o vetri da orologio); ad esempio, se le frazioni raccolte in una cromatografia su colonna hanno massa di poche decine di mg, è insensato pesarle "per differenza" utilizzando palloni pre-pesati da 100 mL!
- 15) per pesate di grande precisione, seguire la procedura seguente:
  - a. eseguire TRE pesate della tara; dopo ogni pesata, rimuovere la tara dalla bilancia (usando una pinzetta), ri-chiudere gli sportelli e verificare che il display si azzeri nuovamente; mediare i risultati;
  - b. eseguire TRE pesate del campione+tara, come descritto al punto (a); mediare i risultati;
  - c. trasferire il campione;
  - d. eseguire nuovamente TRE pesate della tara; se la differenza rispetto al risultato ottenuto in (a) è significativa, utilizzare come tara la media aritmetica dei valori qui ottenuti; se la differenza non è significativa, mediare tutti i valori della tara;
  - e. se è presente un piccolo drift nella lettura del display, stabilire un tempo  $\Delta t$  (es.: 15 sec) e eseguire la lettura quando l'ultima cifra del display non è soggetta a variazione entro  $\Delta t$  secondi.

#### **PRELIEVO DI LIQUIDI: USO DI CILINDRI GRADUATI, PIPETTE TARATE O GRADUATE E BURETTE**

In laboratorio sono disponibili molti tipi diversi di vetreria che consentono di misurare volumi di liquido. Alcuni tipi di vetreria (**cilindri graduati, pipette, burette**) servono a **prelevare** un volume noto di liquido, altri (**matraci tarati**) vengono usati per **contenere** volumi noti.

#### **REGOLE GENERALI**

- 1) La vetreria è calibrata ad una specifica **temperatura** (normalmente prossima alla temperatura ambiente); misure di volume fatte a temperature diverse da quella di calibrazione sono necessariamente affette da un errore sistematico a causa dell'espansione/contrazione del vetro;
- 2) La lettura del volume di liquido deve essere effettuata in corrispondenza della **tangente inferiore al menisco**;
- 3) Nella lettura del volume, è assai facile commettere **un errore di parallasse** quando l'occhio non si trova esattamente alla stessa altezza del menisco;
- 4) La vetreria tarata (pipette, matraci) consente di prelevare/contenere solo volumi prefissati di liquido (es.: 10, 25, 50, 100 mL);
- 5) La vetreria graduata (cilindri, pipette, burette) consente di prelevare volumi variabili di liquido, da 0 alla capacità massima;
- 6) La precisione della lettura sulle scale graduate non può essere superiore a **1/10 della distanza tra due divisioni successive**; pertanto, occorre valutare esattamente il volume indicato dalle divisioni e aggiungere un'ulteriore cifra significativa stimando la posizione del menisco tra due divisioni successive; es.: in un cilindro graduato con divisioni da 1 mL, è possibile leggere il decimo di mL; **usare un numero appropriato di cifre significative!**
- 7) La calibrazione di beaker e beute è molto approssimata e questi recipienti non dovrebbero mai essere utilizzati per misure di volume.

### **USO DEI CILINDRI GRADUATI**

- 1) con i cilindri graduati vengono eseguite misure di bassa precisione;
- 2) i cilindri graduati vengono riempiti versando il liquido direttamente dal recipiente in dotazione o utilizzando una pipetta Pasteur.

### **USO DELLE PIPETTE TARATE**

- 1) le pipette tarate vengono riempite e svuotate servendosi di un apposito **macroaspiratore** ("pipettatrice"); a questo scopo, **non utilizzare mai la bocca!**
- 2) alcune pipette presentano **due** segni circolari di calibrazione sul vetro; in questo caso, la pipetta deve essere riempita con il macroaspiratore **fino al segno superiore**; il liquido deve quindi essere trasferito nel recipiente di destinazione fino a che il livello non raggiunge il **segno inferiore**;
- 3) altre pipette presentano **un solo segno** di calibrazione; in questo caso la pipetta deve essere riempita fino al segno, quindi deve essere svuotata per semplice gravità, attendendo 10 s circa dopo lo svuotamento per favorire la discesa del liquido che aderisce alle pareti e infine appoggiandone la punta alla parete interna del recipiente di destinazione per rimuovere le ultime tracce di liquido, senza forzare lo svuotamento completo (la piccola quantità di liquido che resta all'interno della pipetta è già stata considerata in fase di calibrazione).

### **USO DELLE PIPETTE GRADUATE**

- 1) le pipette graduate vengono riempite e svuotate servendosi di un apposito **macroaspiratore** ("pipettatrice"); a questo scopo, **non utilizzare mai la bocca!**
- 2) se la pipetta viene inizialmente riempita fino al livello superiore di zero, il livello raggiunto dal liquido dopo il prelievo corrisponde direttamente al volume erogato; diversamente, il volume viene ricavato per differenza.

### **USO DELLE BURETTE**

- 1) prima dell'uso, le burette devono essere **avvinate** usando la stessa soluzione con cui dovranno essere riempite; l'avvinatura ha lo scopo di eliminare eventuali impurezze; si realizza introducendo 3-5 mL di soluzione nella buretta, portando quest'ultima in posizione quasi orizzontale e facendola ruotare lentamente in modo che la soluzione bagni uniformemente le pareti; la buretta viene quindi riportata in posizione verticale e la soluzione di lavaggio eliminata attraverso il rubinetto;
- 2) le burette vengono riempite versando il liquido direttamente dal recipiente di origine o utilizzando una pipetta Pasteur; è consigliabile servirsi di un piccolo imbuto per evitare fuoriuscite di liquido;
- 3) dopo il riempimento, l'aria contenuta nel beccuccio deve essere eliminata aprendo velocemente il rubinetto in modo che il liquido occupi tutto il beccuccio; per questa ragione è consigliabile riempire la buretta oltre la linea di "zero";
- 4) una goccia di liquido regolarmente lasciata sul beccuccio ( $\sim 0.05$  mL) contribuisce agli errori sistematici;
- 5) se la buretta viene inizialmente riempita fino al livello superiore di zero, il livello raggiunto dal liquido dopo il prelievo corrisponde direttamente al volume erogato; diversamente, il volume viene ricavato per differenza;
- 6) prima di eseguire qualsiasi lettura di volume dopo il riempimento della buretta o dopo un prelievo attendere circa 30 s, per consentire la discesa del liquido che aderisce alle pareti.

### **USO DEI MATRACCI TARATI**

I matracci tarati contengono volumi accuratamente noti di soluzioni. **La taratura è corretta alla temperatura indicata sul matraccio.** I matracci tarati vengono utilizzati generalmente per preparare soluzioni a concentrazione accuratamente nota, operando come segue:

- 1) introdurre il soluto (solido o liquido) nel matraccio;
- 2) aggiungere il solvente (Es.: acqua) fino a riempire il matraccio per circa la metà del suo volume;
- 3) agitare energicamente fino a dissoluzione completa;
- 4) aggiungere altro solvente fino a pochi mL dal segno di riferimento sul collo del matraccio;
- 5) servendosi di una pipetta Pasteur, aggiungere il volume mancante di solvente, fino a che la parte inferiore del menisco non risulta tangente al segno di riferimento;
- 6) chiudere il matraccio con l'apposito tappo e agitare energicamente fino a soluzione omogenea.



### 3-PULIZIA DELLA VETRERIA

Subito dopo essere stata utilizzata, la vetreria deve essere lavata. Il tipo di lavaggio dipende dalle caratteristiche delle sostanze presenti.

(a) **sostanze inorganiche solubili in acqua:** abbondante lavaggio con acqua corrente, ultimo risciacquo con acqua deionizzata; essiccazione in portavetreria o stufa;

(b) **sostanze organiche o metalloorganiche poco solubili o insolubili in acqua:** prelavaggio con la minima quantità possibile di un solvente organico di bassa tossicità (es.: acetone o etanolo 95%), lavaggio con acqua e detersivo, ultimo risciacquo con acqua deionizzata; essiccazione in portavetreria o stufa;

(c) **sostanze incrostanti:** lavaggio con miscela solfocromica (eventualmente calda) o aqua regia, risciacquo con acqua corrente, lavaggio con acqua e detersivo, ultimo risciacquo con acqua deionizzata; essiccazione in portavetreria o stufa;

(d) **sostanze oleose a base siliconica:** immersione in soluzione concentrata di KOH in isopropanolo o NaOH(sat) in etanolo, risciacquo con acqua corrente, ultimo risciacquo con acqua deionizzata; essiccazione in portavetreria o stufa.

Per accelerare l'essiccazione in stufa, può essere conveniente eseguire un ultimo risciacquo con pochissimo acetone. L'uso di solventi organici in fase di lavaggio deve essere limitato ai casi in cui risulta strettamente necessario. Inoltre, devono essere preferibilmente utilizzati solventi di bassa tossicità e basso costo, come acetone o etanolo. Dopo lunghi periodi di conservazione, può essere necessario un nuovo lavaggio della vetreria.

**Note sul lavaggio dei gooch filtranti in vetro sinterizzato:** molti reagenti e solventi corrodono la carta da filtro e per le filtrazioni si usano spesso gooch filtranti contenenti un setto di vetro sinterizzato. Per pulire il gooch, rimuovere meccanicamente la maggior quantità possibile di solido e far passare acqua (per solidi polari) oppure acetone o etanolo (per solidi moderatamente polari e apolari) attraverso il filtro. Se il risultato non è soddisfacente, lavare il filtro con acqua distillata e poi con acido nitrico concentrato (1 volume del filtro). Risciacquare con acqua distillata (4 volumi del filtro) e poi con acetone (1-2 volumi del filtro) e seccare in vuoto per alcuni minuti. **ATTENZIONE: non mischiare acetone e acido nitrico sul filtro, pericolo di esplosione!**

NOTA1: dopo ripetuti utilizzi, il setto tende ad incrostarsi internamente in modo difficilmente eliminabile e a mostrare una ridotta efficienza (filtrazioni molto lente). Ciò non costituisce un problema quando è di interesse il solido filtrato e non la fase liquida. Diversamente, può convenire sostituire il gooch.

NOTA2: per evitare che il setto si sporchi internamente in modo permanente, le filtrazioni con carbone decolorante devono essere eseguite su letto di celite, in modo da evitare che il carbone entri in contatto con il filtro. La pulizia di un setto contaminato di carbone decolorante può essere fatta solo per riscaldamento in atmosfera riducente (H<sub>2</sub>).

### 4-SMALTIMENTO RIFIUTI SOLIDI E LIQUIDI

- **RIFIUTI SOLIDI INORGANICI:** i residui inorganici devono essere buttati nell'apposito contenitore (*rifiuti solidi inorganici o sali inorganici*) solo se ben essiccati. Verificare accuratamente la reattività del composto inorganico da smaltire. Es. solidi reattivi come metalli alcalini ed alcalino terrosi e i rispettivi idruri devono essere disattivati prima di essere buttati.
- **SOLUZIONI INORGANICHE:** devono essere versate nelle apposite bottiglie per lo smaltimento (*soluzioni inorganiche*); anche in questo caso è buona norma verificare la reattività della soluzione, es. portare a pH neutro soluzioni molto acide o molto basiche.
- **SOLUZIONI DI SCARTO DOPO LAVAGGIO CON AQUA REGIA:** versare nel recupero apposito, qualora non sia possibile riciclare la miscela.
- **SOLUZIONI DI SCARTO CONTENENTI MISCELA SOLFOCROMICA:** *TALI SOLUZIONI NON DEVONO ASSOLUTAMENTE ESSERE VERSATE NEL LAVANDINO O NEL RECUPERO SOLUZIONI INORGANICHE/ORGANICHE.* Il cromo è cancerogeno e altamente inquinante!!! Smaltire la soluzione esausta e i successivi lavaggi, fino a soluzione incolore, nell'apposito contenitore.
- **OLII ESAUSTI PROVENIENTI DA POMPA MECCANICA E DA BAGNI RISCALDANTI:** devono essere trasferiti in appositi recipienti etichettati per lo smaltimento.
- **RIFIUTI SOLIDI ORGANICI:** devono essere buttati nell'apposito bidone previo essiccamento. Per tali

rifiuti si intendono anche i materiali che siano venuti a contatto con sostanze organiche: anidrificanti esausti, silice post-cromatografia, celite e altri supporti inerti per filtrazione, carta da filtro e per pesata, ovatta, vetreria rotta e sporca di sostanze organiche, incluse le pipette pasteur, i tubi di gomma in cui siano passate sostanze organiche, ecc.

- **SOLUZIONI ORGANICHE:** le soluzioni organiche contenenti solventi e/o sostanze alogenate devono essere smaltite nell'apposito recipiente (**solventi organici alogenati**), mentre le altre soluzioni devono essere versate nel recipiente apposito (**solventi organici non alogenati**). E' strettamente necessario disattivare le soluzioni organiche reattive, es. soluzioni di NaOMe, residui di distillazione dei solventi anidri, prima di versarle nello smaltimento solventi!
- **SOLUZIONI ACETONICHE DI LAVAGGIO:** l'acetone utilizzato per l'ultimo risciacquo della vetreria prima della sua essiccazione in stufa può essere ridistillato e riutilizzato!
- **VETRERIA ROTTA O DI SCARTO:** se bonificata da residui organici ed inorganici può essere buttata nella campana del vetro; se inquinata e impossibile da bonificare, buttarla nei rifiuti solidi organici o inorganici.

**IL CORRETTO SMALTIMENTO DEI RIFIUTI IN UN LABORATORIO CHIMICO E' FONTE DI SICUREZZA PER GLI OPERATORI E RAPPRESENTA UN FONDAMENTALE ATTO DI ETICA PROFESSIONALE.**

## **5-PIANO DI CONDUZIONE**

La conduzione del Laboratorio comprende la corretta gestione degli strumenti e delle procedure e lo svolgimento di operazioni di manutenzione ordinaria.

- 1) Gestione di strumenti e procedure: richiede l'acquisizione di specifiche competenze tecnico-scientifiche, da integrare attraverso consultazione di testi, ricerche su Internet ecc.. Per ogni attrezzatura o procedura il Laboratorio si propone di sviluppare un *vademecum* nel quale siano raccolte le norme di buona gestione:
  - A) corretto utilizzo e manutenzione delle **pompe da vuoto** (check periodico livello di vuoto, rinnovo trappole, pulizia rampa, cambio olio);
  - B) corretto utilizzo e manutenzione della **dry-box** (check periodico livello di H<sub>2</sub>O e O<sub>2</sub>, rigenerazione trappole e catalizzatori, pulizia interna periodica);
  - C) corretto utilizzo e manutenzione degli **evaporatori rotanti** (check periodico dei tubi in gomma e del manifold, pulizia periodica integrale);
  - D) corretto utilizzo e manutenzione dei **microscopi ottici** e del materiale cristallografico;
  - E) corretto utilizzo e manutenzione delle **bilance** (pulizia e taratura periodiche);
  - F) gestione dei **rifiuti** e applicazione delle **norme di sicurezza** (check periodico zona rifiuti, rinnovo etichette, assistenza raccolta differenziata e smaltimento);
  - G) **riparazione vetreria** (raccolta, consegne e ritiri);
  - H) compilazione **ordini**;
  - I) gestione nuovi prodotti e aggiornamento **Chemical Inventory**;

Una formidabile fonte di informazioni sui materiali da laboratorio, le apparecchiature e le principali tecniche è G. S. Coyne, "The Laboratory Companion – A Practical Guide to Materials, Equipment and Technique", Wiley-VCH, 2006 (proprietà del vetro, misure di massa e di volume, gestione dei sistemi da vuoto, bombole di gas compressi, criogenia, ecc.).

- 2) Manutenzione ordinaria: non richiede l'acquisizione di competenze tecnico-scientifiche particolari ed è condotta secondo un calendario prestabilito.



A) pulizia:

- i) cappe (2 zone): piano di lavoro, vetri, pareti, reagentario acidi/basi/solventi;
- ii) banchi: piani di lavoro, mensole, armadi;
- iii) lavandino (2 zone);

B) carico e scarico *vetreria in stufa*;

C) check-out finale giornaliero (check waste, dry-box, pompe da vuoto, fluidi di raffreddamento, impianto di condizionamento aria).

## 6-ACQUA DEIONIZZATA

Le principali impurezze presenti nella comune H<sub>2</sub>O potabile sono

- (a) sostanze inorganiche o organiche in sospensione (polvere, fibre, particelle di ossidi metallici), eliminabili per semplice *filtrazione*;
- (b) sostanze inorganiche o organiche disciolte (cationi: Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>; anioni: HCO<sup>3-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, Cl<sup>-</sup>; zuccheri, macromolecole, microorganismi), eliminabili per *distillazione*;
- (c) gas disciolti (CO<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, gas nobili), eliminabili per *ebollizione*.

L'acqua utilizzata nella maggior parte degli esperimenti di laboratorio è acqua deionizzata o demineralizzata, impropriamente detta "acqua distillata" (il processo di distillazione è molto costoso e non si presta alla produzione di grandi volumi di acqua). L'acqua deionizzata è un'acqua contenente cationi ed anioni in bassissima concentrazione. E' prodotta con un processo di deionizzazione (o demineralizzazione) che utilizza **resine a scambio ionico**.

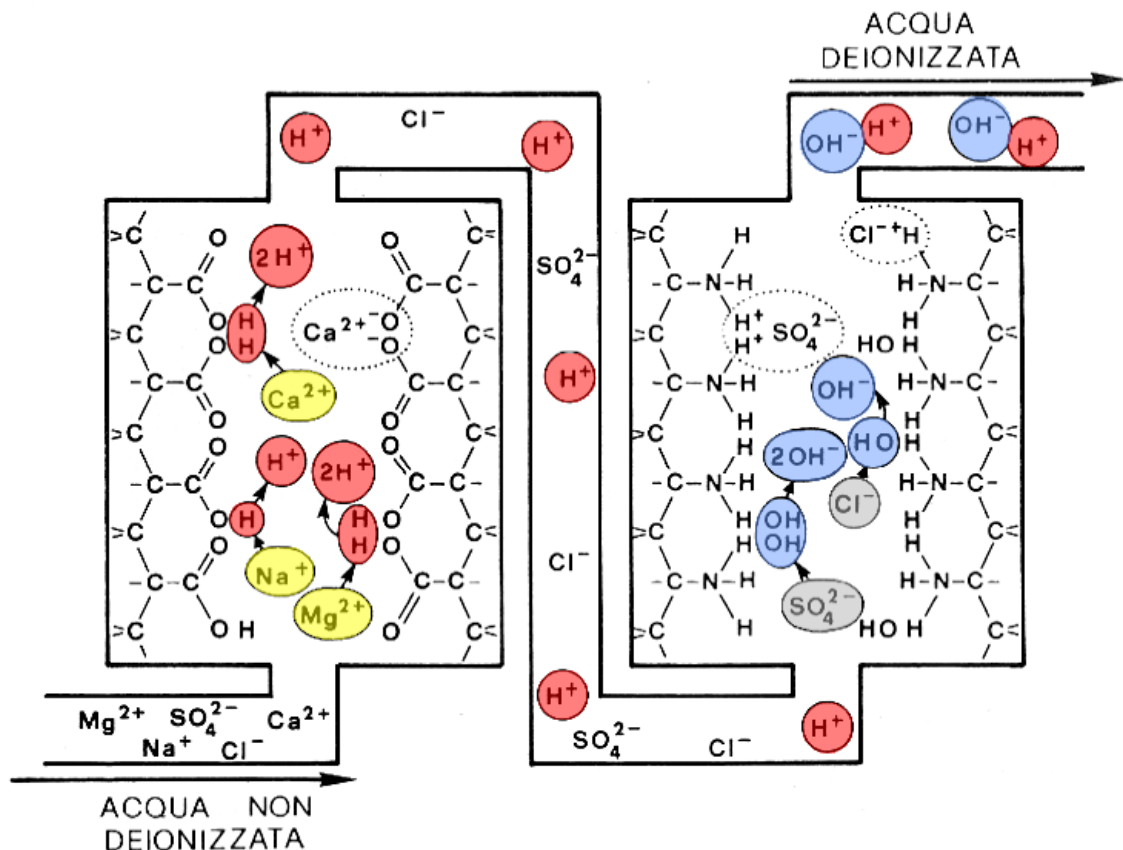


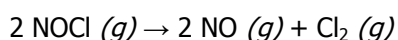
Fig. II-4, 1. Schema di funzionamento delle resine a scambio ionico

## 7-PREPARAZIONI VARIE

**Reattivo per lo sviluppo di TLC (Prof. R. Grandi).** 6 g di ammonio molibdato e 1 g di cerio solfato (ico) vengono sciolti in 469 g di acqua distillata. Alla soluzione vengono aggiunti 37 g (17 mL) di acido solforico concentrato. Si lascia ricadere fino a completa solubilizzazione.

**Miscela solfocromica.** La procedura che segue non richiede riscaldamento esterno. Sciogliere 5 g di bicromato di sodio,  $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ , in 5 mL di acqua. Aggiungere *lentamente* 100 mL di acido solforico concentrato, sotto agitazione (**ATTENZIONE: reazione esotermica!!!**). NOTA: si può usare anche il bicromato di potassio, che però risulta meno solubile in acqua. Poiché la miscela solfocromica contiene cromo esavalente molto tossico, quando possibile è consigliabile sostituirla con agenti ossidanti diversi (acido nitrico, aqua regia, ecc..).

**“Aqua regia” (lat).** Si ottiene mescolando acido nitrico e acido cloridrico concentrati in rapporto 1:3 v/v.



Cloruro di nitrosile e cloro sono volatili (*oltre che molto tossici*) e impartiscono alla miscela un colore giallo-arancio. L'uso dell'aqua regia per la pulizia della vetreria è consigliato quando si voglia evitare l'uso di metalli paramagnetici (es.:  $\text{Cr}^{3+}$  formato nella miscela cromica esausta). Ad esempio, è conveniente nel lavaggio dei tubi NMR o dei gooch per preparativa metalloorganica.

## 8-FILTRAZIONE, PURIFICAZIONE e RACCOLTA di SOLIDI CRISTALLINI OTTENUTI da SOLVENTI ORGANICI

Nel laboratorio di sintesi capita spesso di dover isolare campioni cristallini o microcristallini ottenuti da soluzioni organiche, es. per diffusione liquida, per diffusione di vapori o per evaporazione. Le operazioni da svolgere sono, in sequenza:

**a) trasferimento del solido su un gooch filtrante di opportuna porosità** (eventualmente pre-pesato, vedi d)), montato su una beuta codata o su una provetta per filtrazione tramite apposito porta-gooch; viene effettuato *senza aspirazione*, utilizzando con una pipetta Pasteur eventualmente tagliata in punta per permettere il prelievo dei cristalli più grandi. Insieme al solido deve essere trasferita la minima quantità possibile di liquido.

**b) aspirazione blanda** con la pompa ad acqua, lasciando un velo di liquido a ricoprire il solido (*non portare a secco!*). Per applicare condizioni di vuoto ancora più blande, utilizzare un macroaspiratore collegato alla presa da vuoto della beuta codata. Aggiunta di un opportuno solvente o miscela di solventi (in piccolissime quantità) che favorisca la rimozione completa del liquido madre, *senza provocare né la precipitazione di solidi dal liquido madre né la dissoluzione del solido*.

- Nel caso il solido sia stato ottenuto via diffusione di vapori, e la diffusione sia andata a completezza, utilizzare a questo scopo la *miscela esterna* della diffusione, nella quale il solido è quasi sicuramente insolubile.
- Nel caso il solido provenga da diffusione liquida, una miscela con la stessa composizione della *fase liquida finale* (risultante dal mescolamento della fase inferiore con quella superiore) dovrebbe dare buoni risultati.
- Nel caso il solido sia stato ottenuto per evaporazione differenziata di una miscela solvente (es.:  $\text{Et}_2\text{O}$ - $\text{MeOH}$ ), può essere scelto il solvente meno volatile (i.e. insolubilizzante), meglio se in miscela con una piccola quantità dell'altro (i.e. solubilizzante) per evitare la precipitazione del soluto dal liquido madre. Nel migliore dei casi, l'aggiunta di ulteriori volumi di miscela solvente porta a lavaggi incolori.

N.B. prima di trattare tutto il solido è consigliabile verificare preventivamente il comportamento dei cristalli, prelevandone una piccolissima porzione, immergendoli nelle diverse miscele solventi, e controllandone il comportamento al microscopio ottico.

**c) (eventuale) flottazione** per rimuovere particolato, solidi amorfi ecc. La flottazione può essere fatta

all'interno dello stesso gooch, se di altezza sufficiente, o in una piccola provetta. Consiste nel sospendere i cristalli in un eccesso di un solvente nel quale il solido sia completamente stabile e insolubile (ciò può essere fatto aspirando il liquido con una pipetta e espellendolo poi velocemente). Normalmente, i cristalli più grandi sono i primi a sedimentare, mentre il particolato resta in sospensione e può essere prelevato con la pipetta insieme alla parte superiore della fase solida. L'operazione viene ripetuta finché non si osserva più particolato in sospensione, e il risultato viene confermato mediante osservazione al microscopio ottico.

**d) (eventuale) lavaggio ulteriore** con un solvente volatile nel quale il solido sia completamente stabile e insolubile.

**e) essiccazione** prima alla pompa a membrana e poi alla pompa meccanica, pesata del solido e trasferimento in vial etichettato. Questa procedura è del tutto priva di controindicazioni se il solido non contiene solvente di cristallizzazione volatile. In caso contrario il pompaggio può condurre alla rimozione totale o parziale del solvente, e la composizione del solido può dunque dipendere dalle condizioni di pompaggio (tempo, livello di vuoto). In questi casi, e qualora si voglia conservare il campione nella forma cristallina originale, è consigliabile ricorrere alla seguente procedura: filtrare il solido su gooch pre-pesato, e lavarlo come descritto ai punti precedenti; rimuovere il solvente di lavaggio in eccesso applicando il livello di vuoto più blando possibile; pesare nuovamente il gooch per determinare la resa; conservare il campione tal quale, ermeticamente chiuso e in frigorifero; per ovviare alle inevitabili perdite di solvente di cristallizzazione, può essere utile inserire il gooch sigillato all'interno di un tubo più grande contenente un opportuno solvente o miscela di solventi in grado di stabilizzare la struttura cristallina (es.: la stessa miscela esterna della diffusione di vapori, o una miscela di composizione simile).

Nel laboratorio di sintesi può capitare di effettuare filtrazioni su carta, ad esempio per separare un anidrificante. Tuttavia, questo tipo di filtrazione è molto lenta in quanto incompatibile con l'applicazione del vuoto, che tende a rompere il filtro. Inoltre, i composti chimici possono reagire con la cellulosa della carta. E' allora più conveniente utilizzare un gooch. Alternativamente, una tecnica rapida di filtrazione per gravità prevede l'utilizzo di un imbuto a gambo sottile, all'interno del quale si inserisce un batuffolo di cotone, sufficientemente compatto da non uscire dal gambo dell'imbuto ma non troppo per non rallentare eccessivamente la filtrazione. La pulizia dell'imbuto è assai più semplice e meno dispendiosa rispetto a quella del gooch !

## 9-PURIFICAZIONE dei SOLVENTI ORGANICI

**Solventi che formano perossidi (potenzialmente esplosivi!).** Dietiletere, dimetiletere, THF, diossano, acetale, dimetiletere del glicole etilenico, eteri vinilici, ciclopentadiene, diacetilene, metilacetilene, decalina, tetralina, cicloesene.

La preparazione di solventi anidri è una operazione frequente. Ogni solvente richiede una procedura particolare. Preziose fonti di informazione sono il Vogel's, lo Stork e il Perrin-Armarego. Si veda anche il documento seguente pubblicato online dalla Michigan State University. Quando sono richieste grandi quantità di solventi – con continuità – si utilizzano distillatori permanenti, che rimangono sempre attivi e pronti per il prelievo, mantenendo il solvente a reflusso. Quando l'uso è discontinuo, il distillatore viene montato di volta in volta. Lo spegnimento del "pot", cioè la distruzione dell'agente essiccante ( $\text{CaH}_2$ , Na, NaK o altro) è un'operazione noiosa che richiede particolare cura e attenzione per ridurre al minimo i rischi. Per questo è buona norma utilizzare la minima quantità possibile di agente essiccante. Il solvente commerciale viene quindi spesso pre-trattato con agenti anidrificanti come  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , ecc..

Ad esempio, l'etere etilico viene di norma lasciato su  $\text{CaCl}_2$  per 1-2 giorni, filtrato (G4) per eliminare l'agente essiccante, quindi posto a reflusso con Na metallico sotto  $\text{N}_2$  per 1 h. Solitamente bastano 2-3 g di Na per litro di solvente. Il metallo viene tagliato in cubetti di 5 mm di lato sotto etere di petrolio, quindi lavato con poco etere etilico (o *n*-pentano) e aggiunto al solvente. L'aggiunta di benzofenone (3-4 g) porta nel giro di 1/2 ora alla comparsa di un'intensa colorazione blu. La distillazione viene condotta in modo da lasciare un residuo di etere di almeno 50 mL. Dopo il raffreddamento, si fa passare una corrente di azoto nel distillatore e si aggiunge lentamente toluene (100 mL) e poi EtOH assoluto goccia a goccia fino a quando la colorazione blu non è completamente scomparsa e la soluzione diventa limpida. A questo punto si può proseguire nella cauta aggiunta di EtOH, sempre in corrente di azoto, fino a esaurimento del Na, oppure si possono estrarre con una lunga pinza i pezzi più grandi di Na. Il metallo può essere conservato sotto *n*-esano e riutilizzato.

Una procedura simile si utilizza per distruggere il Na usato per anidrificare THF, toluene, benzene, e idrocarburi saturi.

Solventi in grado di subire riduzione (es. clorurati, acetonitrile, dimetilformammide, dimetilsolfossido, ecc.) non devono MAI essere anidrificati su sodio! Si utilizzano spesso idruri, come NaH e CaH<sub>2</sub>. La distruzione dell' NaH richiede l'aggiunta di toluene in corrente d'azoto e poi di metanolo goccia a goccia e in bagno di ghiaccio. La distruzione del CaH<sub>2</sub> è molto più semplice e avviene versando il solido su ghiaccio, *in piccole porzioni*, e sostituendo il ghiaccio man mano che fonde.

Alternativamente, molti solventi organici possono essere anidrificati usando setacci molecolari (D. B. G Williams, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8351-8354).

## Safety - Standard Operating Procedures - Solvent Stills

---

### Solvent Stills

The principle purpose of solvent stills is to provide a source of pure, completely dry solvent with a minimum of lead time. Whether or not a solvent requires a permanent, recycle type still or a more temporary solution depends on both the volume and frequency of its use. Several different varieties of still heads are commercially available. For permanent setups the best designs can be set to recycle rather than to collect solvent. This would allow the stills to be kept permanently hot rather than having to be started from room temperature each time distilled solvent is needed. It is very important in this type of still to size the receiver vessel appropriately to the still-pot. The receiver should never be more than half the size of the still-pot. For commonly used solvents, two and five liter still-pots are the most commonly used. Solvents used in lesser quantities can be dispensed from smaller stills; but stills smaller than about 250 mL are, in most cases, more trouble than they are worth. The still-pot should always have at minimum two necks; otherwise the still will have to be taken apart to add fresh solvent or drying agent. To keep stills dry and oxygen free, they are connected to an inert gas source, and fitted with a bubbler to vent excess pressure.

Among the first decisions to be made is whether to use argon or nitrogen as the inert gas. Nitrogen is cheaper and house nitrogen is generally pure and dry enough for stills. Argon, being denser than air, has a better blanketing effect, but it is more expensive and generally only available in cylinders. Nitrogen is probably the best choice in most cases as the permanence of a house supply means the stills will not be deprived of inert gas by a cylinder being emptied over a long weekend.

The use of a sodium benzophenone ketyl solution is among the most common methods to prepare pure, anhydrous, oxygen-free solvents. The use of a ketyl solution is, of course, restricted to solvents that do not react with the alkali metals. Suitable solvents include various ethers and hydrocarbons.

Chlorinated solvents, and solvents subject to reduction such as dimethylformamide, dimethylsulfoxide and acetonitrile, should be dried with calcium hydride.

The question of whether to use potassium or NaK versus sodium in ketyl stills is a common conundrum. Potassium (m.p. 64°) and NaK have lower melting points and thus tend to form their ketyls more easily (fresh metal surface is continually being exposed to the benzophenone solution). However, a sodium ketyl, once formed, is just as capable as the others in preparing dry and oxygen free solvents. It also has the advantage of being much more simply and safely disposed of. In the case of solvents like toluene and xylenes that boil above sodium's melting point (m.p. 98°) there is no question that they will be dried quickly and thoroughly by sodium. The most commonly used solvents and how they should be purified are listed below:

**Diethyl ether**, b.p. 34.6°. Ether from freshly opened cans can be added directly to a ketyl pot. Sodium metal (5 g per liter of solvent) should be cut into roughly 5 mm cubes, first under hexane to remove adhering oil and then transferred to a small bath of ether to wash away any hexane, and finally transferred to the ketyl pot. Benzophenone (10 g per liter) is then added and the solution heated to reflux. Diethyl ether's ketyl is a deep royal blue. If, after refluxing for twenty minutes, the still-pot is not permeated by the dark blue of the ketyl, more sodium is needed. Cool the still-pot to room temperature and carefully add a few more pieces of metal, then reheat.

**Tetrahydrofuran**, b.p. 65.4°. As THF is completely miscible with water it is best not to take any chances as to it being wet. THF should be first refluxed 24 hours over calcium hydride (10 g per liter) then distilled for use in the ketyl pot. Sodium preparation is similar to that for diethyl ether, the final wash of course would be with THF. THF's ketyl is a deep purple color.

**Benzene**, b.p. 80.1°, **Toluene**, b.p. 110.6°, **Xylenes**, b.p. 138-144°. These aromatic solvents, from freshly opened bottles, can be added directly to a ketyl pot. No pretreatment of these solvents is necessary. Sodium and benzophenone amounts should be as for diethyl ether. Ketyl color will be dark blue to purple. Be sure to leave plenty of expansion room in toluene and xylene stills. Their high boiling points and relatively high expansion coefficients can lead to serious problems if not allowed for.

**Pentane**, b.p. 36.1°, **Hexane**, b.p. 68.7°. These hydrocarbons need extensive pretreatment. Either should be stirred for at least one week over concentrated sulfuric acid ((250 mL per L solvent). The acid should be changed as it turns black. Once fresh acid is no longer darkened the hydrocarbon is ready for the next step. Wash twice with water, then carefully wash with saturated bicarbonate. Dry thoroughly over calcium chloride, then add to still. In addition to the sodium and benzophenone, diglyme is necessary to solubilize the ketyl ((10 ml per liter solvent). The ketyls are dark blue after reflux overnight.

**Acetonitrile**, b.p. 82°. Acetonitrile can be used directly from a freshly opened bottle with no pretreatment. Calcium hydride (10 g per liter) is used as the drying agent.

**Dichloromethane**, b.p. 40.0°. Dichloromethane can be used directly from a freshly opened bottle with no pretreatment. Calcium hydride (10 g per liter) is used as the drying agent.

**Dimethylformamide**, b.p. 153°. Calcium hydride (10 g per liter) is used as the drying agent, followed by filtering off the hydride and distillation. Serious decomposition problems occur with acidic or basic drying agents. DO NOT reflux with the calcium hydride. Can be used directly from a freshly opened bottle with no pretreatment.

**Dimethylsulfoxide**, b.p. 190°. Although fully miscible with water, DMSO from freshly opened bottles is dry enough to be used without preliminary drying. Calcium hydride (10 g per liter) is used as the drying agent.

---

### Quenching Solvent Stills

The quenching of used still-pots, especially ketyl pots, is potentially dangerous but can be done safely if appropriate precautions are taken. These include: wearing goggles, labcoat and gloves; working in a well ventilated hood behind a safety shield; and quenching the reactive compounds slowly.

Stills that used calcium hydride as the drying agent are the easiest to quench. After the majority of the solvent has been decanted away from the drying agent, the remainder, along with the calcium hydride, is poured slowly over crushed ice. The ice is replaced as it melts so that the unreacted calcium hydride is always being added to a solution that consists mostly of ice. Lumps stuck in the still-pot must be carefully removed with a spatula. When nothing but a thin film of hydride remains in the stillpot it can be washed out with cold water.

Ketyl pots require special care. First, one must be certain as to whether the still had contained sodium, potassium, or NaK. The process is similar for all three; if uncertain, assume potassium is present and use the following procedure:

1. The entire quenching process should be carried out under a steady stream of nitrogen with a large opening to vent both the nitrogen stream and the hydrogen gas which is generated.
2. Pour off excess solvent, and refill the flask with dry xylene or toluene.
3. Add a reflux condenser and an addition funnel filled with sufficient dry tert-butyl alcohol to react with 150% of the expected amount of metal.
4. The alcohol is added dropwise, stopping if the solution begins to boil too vigorously.
5. After the addition is complete, the solution is heated to reflux overnight.
6. The process is repeated with isopropanol and then methanol.
7. If no bubbling is observed upon addition of methanol a small (1 mL) quantity of water is added to confirm that all of the metal has been quenched. If the still only used sodium the tert-butyl alcohol step may be omitted and the process may be begun with isopropanol. The final mixture may be safely disposed of in a hazardous waste container.



## Common Organic Solvents: Table of Properties<sup>1,2,3</sup>

Solvent	formula	MW	boiling point (°C)	melting point (°C)	density (g/mL)	solubility in water (g/100g)	Dielectric Constant <sup>3,4</sup>	flash point (°C)
acetic acid	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	60.05	118	16.6	1.049	Miscible	6.15	39
acetone	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O	58.08	56.2	-94.3	0.786	Miscible	20.7(25)	-18
acetonitrile	C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> N	41.05	81.6	-46	0.786	Miscible	37.5	6
benzene	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	78.11	80.1	5.5	0.879	0.18	2.28	-11
1-butanol	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> O	74.12	117.6	-89.5	0.81	6.3	17.8	35
2-butanol	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> O	74.12	98	-115	0.808	15	15.8(25)	26
2-butanone	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O	72.11	79.6	-86.3	0.805	25.6	18.5	-7
<i>t</i> -butyl alcohol	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> O	74.12	82.2	25.5	0.786	Miscible	12.5	11
carbon tetrachloride	CCl <sub>4</sub>	153.82	76.7	-22.4	1.594	0.08	2.24	--
chlorobenzene	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	112.56	131.7	-45.6	1.1066	0.05	2.71	29
chloroform	CHCl <sub>3</sub>	119.38	61.7	-63.7	1.498	0.795	4.81	--
cyclohexane	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	84.16	80.7	6.6	0.779	<0.1	2.02	-20
1,2-dichloroethane	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	98.96	83.5	-35.3	1.245	0.861	10.42	13
diethyl ether	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> O	74.12	34.6	-116.3	0.713	7.5	4.34	-45
diethylene glycol	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>	106.12	245	-10	1.118	10	31.7	143
diglyme (diethylene glycol dimethyl ether)	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	134.17	162	-68	0.943	Miscible	7.23	67
1,2-dimethoxy-ethane (glyme, DME)	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	90.12	85	-58	0.868	Miscible	7.2	-6
dimethylether	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O	46.07	-22	-138.5	NA	NA	NA	-41
dimethyl-formamide (DMF)	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NO	73.09	153	-61	0.944	Miscible	36.7	58
dimethyl sulfoxide (DMSO)	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> OS	78.13	189	18.4	1.092	25.3	47	95
dioxane	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	88.11	101.1	11.8	1.033	Miscible	2.21(25)	12
ethanol	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O	46.07	78.5	-114.1	0.789	Miscible	24.6	13
ethyl acetate	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	88.11	77	-83.6	0.895	8.7	6(25)	-4
ethylene glycol	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	62.07	195	-13	1.115	Miscible	37.7	111
glycerin	C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	92.09	290	17.8	1.261	Miscible	42.5	160
heptane	C <sub>7</sub> H <sub>16</sub>	100.20	98	-90.6	0.684	0.01	1.92	-4
Hexamethylphosphoramide (HMPA)	C <sub>6</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> OP	179.20	232.5	7.2	1.03	Miscible	31.3	105
hexane	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	86.18	69	-95	0.659	0.014	1.89	-22
methanol	CH <sub>4</sub> O	32.04	64.6	-98	0.791	Miscible	32.6(25)	12
methyl <i>t</i> -butyl	C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> O	88.15	55.2	-109	0.741	5.1	??	-28

Solvent	formula	MW	boiling point (°C)	melting point (°C)	density (g/mL)	solubility in water (g/100g)	Dielectric Constant <sup>3,4</sup>	flash point (°C)
ether (MTBE)								
methylene chloride	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	84.93	39.8	-96.7	1.326	1.32	9.08	1.6
<i>N</i> -methyl-2-pyrrolidinone (NMP)	CH <sub>5</sub> H <sub>9</sub> NO	99.13	202	-24	1.033	10	32	91
nitromethane	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	61.04	101.2	-29	1.382	9.50	35.9	35
pentane	C <sub>5</sub> H <sub>12</sub>	72.15	36.1	-129.7	0.626	0.04	1.84	-49
Petroleum ether (ligroine)	--	--	30-60	-40	0.656	--	--	-30
1-propanol	C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> O	88.15	97	-126	0.803	Miscible	20.1(25)	15
2-propanol	C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> O	88.15	82.4	-88.5	0.785	Miscible	18.3(25)	12
pyridine	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N	79.10	115.2	-41.6	0.982	Miscible	12.3(25)	17
tetrahydrofuran (THF)	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O	72.11	66	-108.4	0.886	30	7.6	-21
toluene	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub>	92.14	110.6	-93	0.867	0.05	2.38(25)	4
triethyl amine	C <sub>6</sub> H <sub>15</sub> N	101.19	88.9	-114.7	0.728	0.02	2.4	-11
water	H <sub>2</sub> O	18.02	100.00	0.00	0.998	--	78.54	--
water, heavy	D <sub>2</sub> O	20.03	101.3	4	1.107	Miscible	??	--
<i>o</i> -xylene	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub>	106.17	144	-25.2	0.897	Insoluble	2.57	32
<i>m</i> -xylene	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub>	106.17	139.1	-47.8	0.868	Insoluble	2.37	27
<i>p</i> -xylene	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub>	106.17	138.4	13.3	0.861	Insoluble	2.27	27

### Notes:

1. This table was originally from: [Prof. Murov's Orgsoltab](#), which was edited and reposted by [Erowid](#)
2. You can find more detailed information (Health & Safety, Physical, Regulatory, Environmental) on various organic solvents from [NCMS](#)
3. The values in the table above were obtained from [ChemFinder Web Server](#), the CRC, or Vogel's *Practical Organic Chemistry* (5th ed.).
4. T = 20 °C unless specified otherwise.