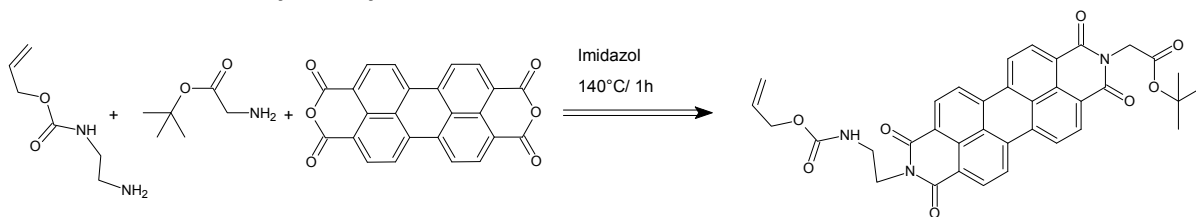


Synthesevorschrift und Gefährdungsbeurteilung

Thema: Alloc-Py-Boc-Synthese



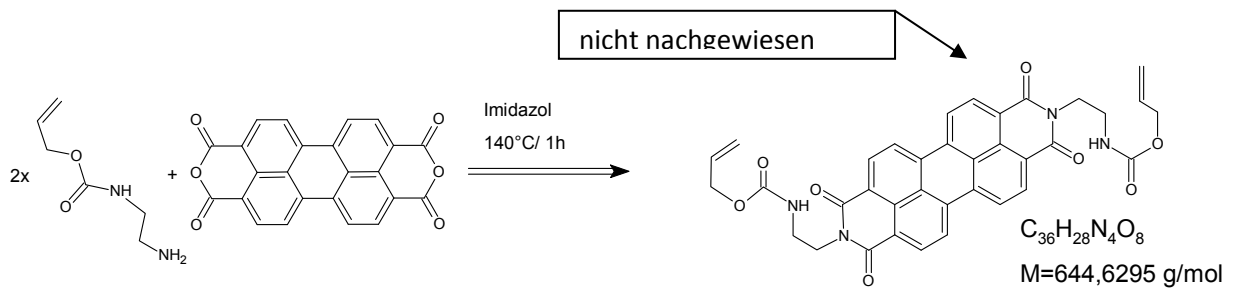
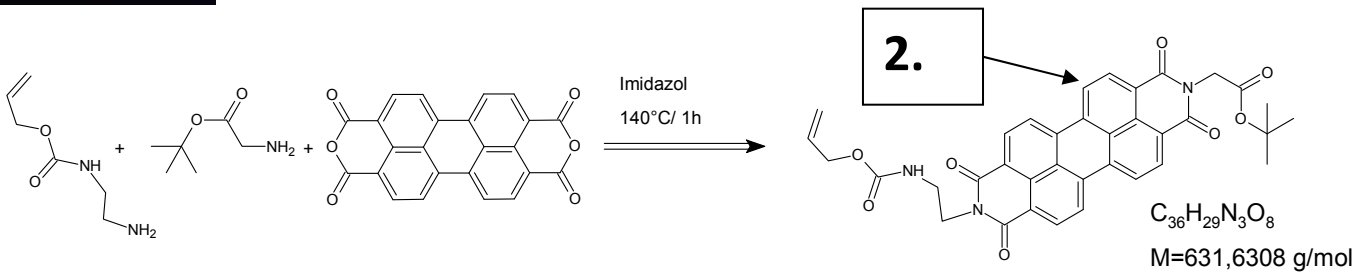
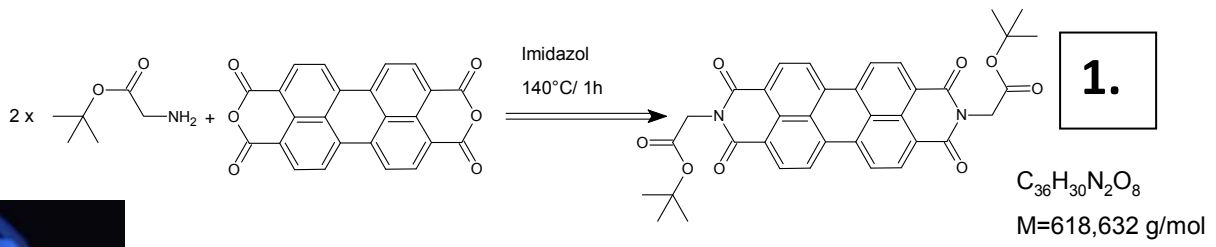
Geräte: Spitzkolben, Reagenzglas, 100 ml-Scheidetrichter, Rotationsverdampfer, Kieselgel 60 Säule

Chemikalien Bezeichnung	Kurzname	Summenformel	Molmasse in g/mol	sonstiges	CAS-Nr. mit Hyperlink zum MSDS
Glycine tert-butyl ester hydrochloride	G-Boc	$H_2NCH_2CO_2C(CH_3)_3 \cdot HCl$	167,63	Smp: 143°C	27532-96-3
N-Alloc-ethylenediamine hydrochloride	D-Alloc	$C_6H_{12}N_2O_2 \cdot HCl$	180,63		223741-66-0
Perylen-3,4,9,10-tetracarbonsäure-3,4:9,10-dianhydrid	Perylen	$C_{24}H_8O_6$	392,33	>350°C	128-69-8
Imidazol	Imidazol	$C_3H_4N_2$	68,08	Dichte 1,03 g/cm ³ ; Smp: 90°C	288-32-4
Dichlormethan (Ersatzstoff prüfen, siehe Gefährdungsbeurteilung!* ¹)	Dichlormethan	CH_2Cl_2		Dichte 1,33 g/cm ³ ; Sdp: 40°C	75-09-2
Silica gel pore size 60 Å, 40-63 µm, technical (grade)	Kieselgel	SiO_2			112926-00-8
Hydrogen chloride solution 1.0 M	Salzsäure	HCl		1.0 M	7647-01-0
Ninhydrin suitable for amino acid detection	Ninhydrin Reagenz	$C_9H_6O_4$		Sprühreagenz	485-47-2

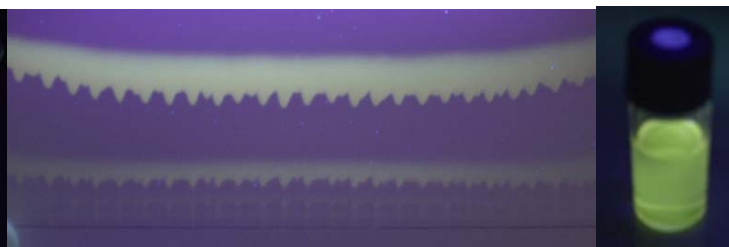
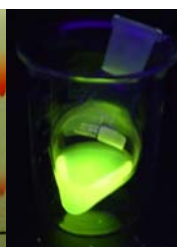
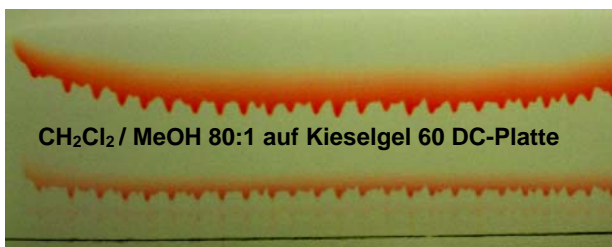
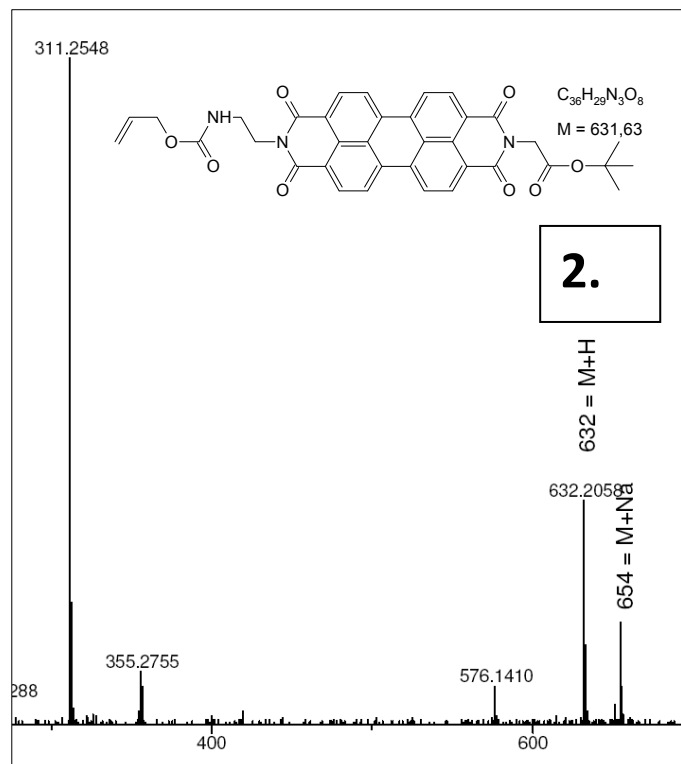
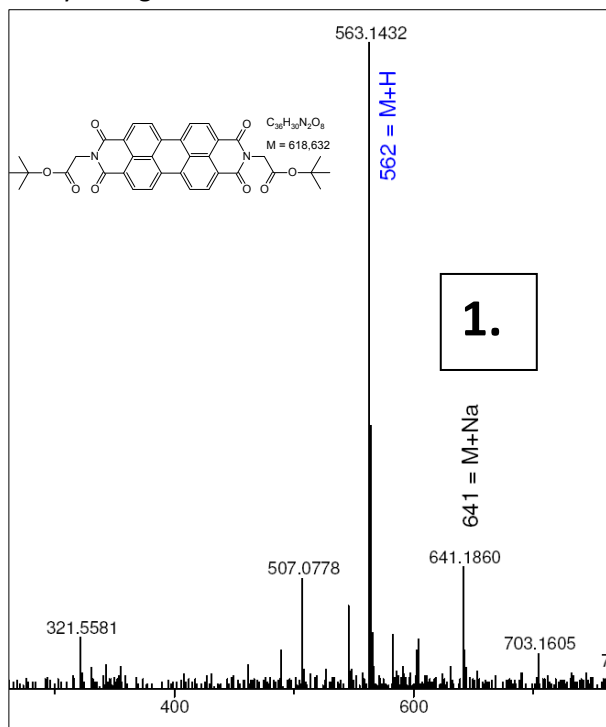
Synthesevorschrift: (alle Arbeiten erfolgen unter dem Abzug mit vorgeschriebener Schutzausrüstung. Siehe dazu die nachfolgende Gefährdungsbeurteilung der geplanten Synthese!!!)

	Chemikalie n	Beschreibung
1.	100mg G-Boc 195,4 mg Perylen 108mg D-Alloc 4g Imidazol 40ml NaH ₂ PO ₄ -Lsg/ Dichlormethan (1:1)	In 3 kleinen Wägeschiffchen werden getrennt 100mg (0,6mmol) Glycerine-tert.-butylester hydrochlorid (G-Boc) und 108 mg (0,6mmol) N-Alloc-1,2-diaminoethan hydrochlorid (D-Alloc) und 195,4 mg (0,5 mmol) Perylen eingewogen. Anschließend werden zunächst die 195,4 mg Perylen zu 4 g bei 110°C geschmolzenen Imidazol in einem 50 ml Spitzkolben mit einem Glasrichter hinzugegeben und solange gerührt, bis eine gleichmäßige Lösung/Suspension entstanden ist. Unter Rühren im Abzug werden dann anschließend G-Boc und D-Alloc bei dieser Temperatur mit einem Glasrichter hinzugegeben und bis 140 °C erwärmt. Der Fortschritt der Reaktion wird nach 30, 60 und 90 min mit DC (Dichlormethan/Methanol 20:1) überprüft (Reaktionsansatz vom Heizbad nehmen und mit Glaspipette eine kleine Probe der Lösung entnehmen). Die Reaktion wird nach 90 min abgebrochen. Es wird abgekühlt auf RT (Vorsicht, mit Thermometer prüfen, sonst verpufft das im Folgendem verwendete Dichlormethan; Sdp: 40°C!). Das feste Reaktionsprodukt wird in 40 ml Dichlormethan (Ersatzstoff prüfen* ¹) aufgenommen und die Suspension einige Minuten im Ultraschallbad gerührt und anschließend über einen Faltenfilter filtriert. Das Filtrat wird 2-3-mal mit je 40 ml einer Lösung von NaH ₂ PO ₄ (10g in 120ml H ₂ O) im Scheidetrichter ausgewaschen. Das Produkt löst sich in der organischen Phase, das Imidazol in der wässrigen Phase! Es bildet sich ein roter Schlamm zwischen den Phasengrenzen, welcher jedoch zunächst immer mit der organischen Phase ausgespült wird. Die wässrige Phase und evtl. Feststoffe werden für evtl. Nachbetrachtungen sicher aufbewahrt! Die wässrige Phase <u>muß</u> später im Lösungsmittelsammelbehälter entsorgt werden! Die organische Phase mit dem Rest Schlammanteil wird dreimal mit 20 mL Wasser nachgewaschen. Nach der letzten Phasentrennung wird nur der organische Rest ohne die Schlammphase über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Die Dichlormethanphase wird am Rotationsverdampfer vorsichtig <u>ohne Vakuum</u> bei einer Badtemperatur von 50°C entfernt und das Produkt bis zur Trockene eingengt.
2.	Dichlormethan/ Ersatzstoff Kieselgel 60	Lösen des Feststoffes in Dichlormethan bzw. dem Ersatzstoff und aufgeben auf eine mit Kieselgel 60 gefüllte Säule. Die Probe wird mit dem Laufmittelgemisch (80:1 Dichlormethan : Methanol) auf der Säule in die zwei beobachteten Produkten aufgetrennt. Die Produkte erscheinen als zwei rote Banden, wobei die Boc-Py-Boc Substanz ganz oben, darunter die Boc-Py-Alloc Substanz auf der DC-Platte laufen. Bei den einzelnen Elutionen wird das Lösungsmittel abrotiert und die verschiedenen Produkte im Vakuum getrocknet!
3.		Die Analytik wird durchgeführt

*¹ Ersatzstoff muss geprüft werden: Die erste Dichlormethan aus dem Ergebnis aus Schritt 2 wird bis zum Feststoff eingengt und anschließend werden verschiedene Lösemittel wie Essigsäuremethylester usw. getestet. Das ungefährlichste Lsm. dient dann zur weiteren Verwendung!



Analytik-Ergebnis:



Gefährdungsbeurteilung der geplanten Synthese:

(siehe unter MyDrive/Wenprojekt/04Sicherheit/allgemeine zu beachtenden Gesetze und Richtlinien:)

00 [Gefahrstoffverordnung - GefStoffV](#);

01 [CMR- Gesamtliste krebserzeugender Stoffe Stand Jan 2009](#);

02 [kommentiertes Mustersicherheitsdatenblatt ab 2011](#);

03 [TRGS-400 Vorgehensweise der Gefährdungsbeurteilung](#);

04 [TRGS-526 für Laboratorien](#);

05 [TRGS-500 Schutzmaßnahmen](#);

06 [TRGS-905 Verwendungsverbote](#);

07 [kmr-Liste Stand Jan 2010 nach neuer Verordnung](#)

und unter: MyDrive/98 Allgemeine chemische Datensuche/01 Internetadressen für Chemierecherche zum Thema Sicherheit, insbesondere die

Priorität 1 (insbesondere die Einstufung Schule muss in der GESTIS-Stoffdatenbank unter dem Punkt **Vorschriften überprüft werden**) unter:

a) <http://www.dguv.de/ifa/de/gestis/stoffdb/index.jsp>

Priorität 2 (Download / Hyperlinks der Sicherheitsdatenblätter usw.) unter:

a) http://www.merck-chemicals.com/erweiterte-suche/german/c_Ebqb.s1O8ukAAAEg0_4U04ux?CountryName=Germany

b) <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/AdvancedSearchPage.do>

c) <http://www.eusdb.de>

d) <http://cms.uni-konstanz.de/agu/arbeitsicherheit/gefahstoffebiostoffe/gefahstoffdatenbanken/>

Priorität 3 (Überprüfung einer möglichen 1A oder 1B Einstufung und dessen Auswirkungen auf die Durchführung) unter:

a) <http://www.dguv.de/ifa/de/fac/kmr/index.jsp>

Folgende Punkte sind zu jeder Synthese zu prüfen und schriftlich zu beurteilen:

<p>1. Prüfung der gefährlichen Eigenschaften aller eingesetzten Stoffe und der möglicherweise gebildeten Produkte! (siehe auch alle vorliegenden Sicherheitsdatenblätter, Literatur und die ausführliche Sicherheitszusammenfassung von Teresa auf MyDrive!)</p> <p>Hier werden nur die auffälligsten Eigenschaften behandelt!!</p>	<p><u>besonders auffällige Gefahrenpunkte:</u></p> <p><u>Perylen-3,4,9,10-tetracarbonsäure-dianhydrid:</u> Die Absorption durch die Haut ist gesundheitsschädlich. Die R- und S-Sätze auf der Verpackung sind zu beachten. Perylene werden von der BASF unter dem Namen Red / Black / Maroon (alles Diimid-Derivate) als FDA-zugelassene Farbstoffe für Lebensmittelbehältnisse eingesetzt. http://www2.basf.us/additives/pdfs/fda_compliant_list.pdf Perylen mit Wasser abwaschen oder mit Polyethylenglycol 400 abtupfen.</p> <p><u>Imidazol:</u> Kann Kind im Mutterleib vermutlich schädigen (H361d) laut Merck MSDS. Sicherheitsdatenblätter: Sigma-Aldrich, 03/2010: kein R63 (aber: giftig beim Verschlucken). Wir gehen aber von der Gültigkeit des H361 d aus! Nur im Abzug abwägen, umfüllen und händeln! Siedepunkt 256°C, Flammpunkt 145°C, Zündpunkt 480°C</p> <p><u>Ninhydrin (DC-Markierungsmittel):</u> Verschlucken sofort Arzt konsultieren.</p> <p><u>Dichlormethan:</u> Verdacht auf krebserzeugende Wirkung. Aspirationsgefahr! Nach Verschlucken mit Aktivkohlenachgabe behandeln. Sicherheitsdatenblatt Sigma-Aldrich, 03/2010: R40 (Verdacht auf krebserzeugende Wirkung!)</p> <p><u>Alloc/Boc:</u> Kann zu Reizung des Atemtrakts führen, Im Brandfall entstehen gefährliche Stickoxide.</p> <p><u>Methanol:</u> Giftig durch Verschlucken und Berührung mit der Haut und beim Einatmen.</p> <p><u>Kieselgel 60:</u> Gesundheitsschädlich beim Einatmen P260, reizt Augen und Haut</p>
---	---

2.	<p>Prüfung der Informationen des Herstellers zum Gesundheitsschutz und zur Sicherheit (insbesondere im Sicherheitsdatenblatt, CMR-Liste usw.)!</p> <p>Wenn Stoff auf CMR-Liste, dann besondere Prüfung der notwendigen Sicherheitsmaßnahmen!!</p>	<p>Dichlormethan: Verdacht auf krebserzeugende Wirkung</p> <p>Allgemeine Hinweise Arzt konsultieren. Dem behandelnden Arzt dieses Sicherheitsdatenblatt vorzeigen.</p> <p>Nach Einatmen Bei Einatmen, betroffene Person an die frische Luft bringen. Bei Atemstillstand künstliche Beatmung durchführen Arzt konsultieren.</p> <p>Nach Hautkontakt Mit Seife und viel Wasser abwaschen. Patient umgehend in ein Krankenhaus bringen. Arzt konsultieren.</p> <p>Nach Augenkontakt Mindestens 15 Minuten mit viel Wasser gründlich ausspülen und Arzt konsultieren.</p> <p>Nach Verschlucken KEIN Erbrechen herbeiführen. Nie einer ohnmächtigen Person etwas durch den Mund einflößen. Mund mit Wasser ausspülen. Arzt konsultieren.</p>
3.	<p>Beurteilung von Ausmaß, Art und Dauer der Exposition unter Berücksichtigung aller Expositionswege während der Verwendung!</p>	<p>Sämtliche Arbeiten mit allen Substanzen erfolgen unter dem geschlossenen Abzug!</p> <p>Dazu zählt auch das Abmessen, Abwiegen, Umfüllen, Abfüllen und Bearbeiten von Stoffen bzw. Gemischen. Der Transport und die Lagerung erfolgt nur in vorschriftsmäßig geschlossenen und beschrifteten Gefäßen. Damit ist das Ausmaß der Exposition weit unter den Grenzwerten gewährleistet!</p>
4.	<p>Prüfung und Beurteilung der physikalisch-chemische Wirkungen (Brand, Explosion, Umwelt usw.)! siehe auch Punkt 1.</p>	<p>Perylen= Xi; Imidazol= Xi Reizend, Xn Gesundheitsschädlich; Ninhydrin= Xn Gesundheitsschädlich; Dichlormethan= Xn Gesundheitsschädlich; Alloc/Boc= beim Einatmen gesundheitsschädlich; Salzsäure= C ätzend, Methanol= F Leichtentzündlich, T Giftig</p>
5.	<p>Prüfung eines möglichen Verwendungsverbotes (TRGS-905 usw.) oder besonderer Gefahren (CMR-Liste)!</p>	<p>Dichlormethan (K 3): wahrscheinlich krebserzeugend, Organ schädigend! Das Verwendungsverbot nach §18 Satz 1 GefStoffV gilt nicht für Forschungs-, Analyse- und wissenschaftliche Lehrzwecke in den dafür erforderlichen Mengen.</p>
5.	<p>Prüfung der Möglichkeiten einer Substitution von gefährlichen Stoffen und Arbeitsweisen durch weniger gefährliche Stoffe und Arbeitsweisen!</p>	<p>Es soll versucht werden Dichlormethan durch Ethylacetat zu ersetzen! Der Ersatz von Imidazol durch weniger gefährliche Substanzen soll ebenfalls geprüft werden!</p>
6.	<p>Beurteilen der Arbeitsbedingungen und Verfahren, einschließlich der Arbeitsmittel und der eingesetzten Gefahrstoffmenge!</p>	<p>siehe ausführliche Gefährdungsbeurteilung von von Teresa auf MyDrive! Bei Einhaltung aller Vorgaben und bei den geringen Einsatzmengen ist von keiner Gefährdung auszugehen!</p>

7.	Prüfung, ob Arbeitsplatzgrenzwerte und biologische Grenzwerte mit der vorgesehenen Arbeitsweise sicher eingehalten werden können!	<p>Arbeitsplatzgrenzwerte: HCL: 3mg/m³ Methanol: 270 mg/m³ Dichlormethan: 260 mg/m³ Kieselgel: 4 mg/m³</p> <p>Ja können sie, da Arbeit im Abzug mit geeigneter Schutzkleidung und mit geringen Mengen gearbeitet wird!</p>
8.	Überprüfung und Kontrolle der Wirksamkeit der getroffenen oder zu treffenden Schutzmaßnahmen!	<p>Siehe allgemeine Gefährdungsbeurteilung von Teresa unter MyDrive.ch. Bei vorgeschriebener Schutzkleidung und Arbeitsweise besteht keine Gefährdung. Die Funktion des Abzuges wird vor Beginn jeder Arbeit überprüft und ständig kontrolliert. Einweghandschuhe sind nach Kontamination sofort durch neue zu ersetzen!</p>
9.	allgemeine Schlussfolgerungen und Zusammenfassung der Arbeitssicherheit zu der Synthese:	<p>Bei Einhaltung der angegebenen Maßnahmen unter Berücksichtigung aller Sicherheitsdatenblätter und der aktuell gültigen Laborordnung ist die Arbeitssicherheit erfüllt. <u>Insgesamt werden zur eigenen Sicherheit alle Stoffe so behandelt, als wenn Sie ein maximales Gefährdungspotential besitzen!</u> Alle Arbeiten erfolgen also unter dem Abzug mit Kittel, Schutzbrille und Handschuhen, ohne die Verwendung offener Flammen! Keine Substanzen verlassen den Abzug in offenen oder nur provisorisch geschlossenen und unbeschrifteten Gefäßen! Nach Abschluss der Arbeiten müssen alle Geräte und der Abzug gereinigt werden und die Abfälle und Substanzen vorschriftsmäßig verwahrt werden. Die Abzüge dürfen <u>nur</u> vom Fachlehrer ausgeschaltet werden!</p>