

ปฏิกิริยาทางเคมีเชิงกล: Grignard Synthesis

ดร.องอาจ ธนศนิตย์

ศูนย์ความปลอดภัย อาชีวอนามัยและสิ่งแวดล้อม จุฬาฯ

28 มีนาคม 2565

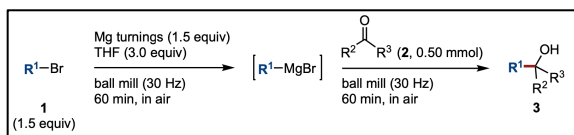
ในการทำงานกับสารเคมีที่มีความเป็นอันตรายสูง ตัวอย่างเช่น การทำงานกับสารที่ว่องไวในการเกิดปฏิกิริยา (อาทิ สารที่ระเบิดได้ สารที่ว่องไวต่ออากาศ สารที่ว่องไวต่อน้ำ) ผู้ปฏิบัติงานจำเป็นต้องทราบข้อมูลความเป็นอันตรายของสารที่ใช้งาน อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากกิจกรรม เช่น การจัดเก็บ การเคลื่อนย้าย การใช้งาน การกำจัด และอันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้งานอุปกรณ์และเครื่องมือที่เกี่ยวข้อง ทั้งนี้ เพื่อสามารถประเมินและควบคุมความเสี่ยงในกิจกรรมต่าง ๆ ได้ หนึ่งในปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับสารที่ว่องไวในการเกิดปฏิกิริยาและเป็นที่ยอมรับกันดีสำหรับใช้สังเคราะห์สารทางเคมีอินทรีย์ คือ ปฏิกิริยา Grignard (Grignard Synthesis) โดยปฏิกิริยาดังกล่าว จะต้องมีการเตรียม Grignard reagent (โดยทั่วไป คือ $R-MgX$ หรือ $Ar-MgX$) ซึ่งมีความว่องไวในการเกิดปฏิกิริยา โดยเตรียมได้จากการนำสารประกอบเฮไลด์ อาทิ alkyl หรือ aryl halide มาทำปฏิกิริยากับโลหะแมกนีเซียม ในตัวทำละลาย ethereal solvent ที่ปราศจากน้ำ (เช่น diethyl ether, THF) เพื่อนำมาทำปฏิกิริยาต่อกับ electrophile ที่สนใจ (เช่น carbonyl compounds) ดังนั้น ผู้ปฏิบัติงานต้องปฏิบัติงานภายใต้มาตรการควบคุมต่าง ๆ ที่มีความเหมาะสม เช่น การทำปฏิกิริยาภายใต้สภาวะเฉื่อย ตัวทำละลายต้องปราศจากน้ำ โดยหากขาดการควบคุมหรือการจัดการด้านความปลอดภัยที่ดีแล้ว ก็อาจ

เป็นสาเหตุและก่อให้เกิดอุบัติเหตุขึ้นได้ (เช่น การเกิดไฟไหม้และการระเบิด)

จากบทความเรื่อง “Crush It Safely: Safety Aspects of Mechanochemical Grignard Synthesis” โดย ศาสตราจารย์ ดร.ธีรยุทธ วิไลวัลย์¹ นำเสนอแนวทางเลือกในการทำปฏิกิริยา Grignard โดยอาศัยการทำปฏิกิริยาทางเคมีเชิงกล (การบด) ซึ่งมีความสะดวกในการปฏิบัติงานและมีความเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมมากขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการแบบดั้งเดิม รวมทั้งสอดแทรกแนวคิดด้านการบริหารความเสี่ยงด้านความปลอดภัยในการทำงาน Mechanochemical Grignard Synthesis โดยมีเนื้อหาสาระที่สำคัญดังแสดง (แปล และเรียบเรียงจากบทความ: “Crush It Safely: Safety Aspects of Mechanochemical Grignard Synthesis” doi.org/10.1021/acs.chas.2c00018)

“การเตรียม Grignard reagent โดยวิธีการแบบดั้งเดิมนั้น พบว่ามีข้อจำกัดไม่น้อย เช่น ตัวทำละลายที่ใช้งานต้องปราศจากน้ำ ปฏิกิริยาต้องทำภายใต้สภาวะเฉื่อย ซึ่งต้องมีการใช้เครื่องมือที่มีความเฉพาะเจาะจง เช่น การใช้ Schlenk line หรือ glove box ในบางกรณีก็ต้องการกระตุ้นพื้นผิวของโลหะแมกนีเซียมที่ใช้งาน (surface activation) ด้วยวิธีการที่เหมาะสม เช่น การ ultrasonication การใช้ etching agent (อาทิ 1,2-dibromoethane) หรือแม้กระทั่งการเตรียม high dispersed magnesium powder ขึ้นมาใหม่เพื่อใช้งาน จากบทความวิจัยของ Takahashi และคณะ² พบว่า การ

เตรียม Grignard reagent โดยใช้วิธีการ mechanochemical-assisted synthesis นั้น สามารถทำได้โดยง่ายและมีความเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม เมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการแบบดั้งเดิม โดยนำสารตั้งต้นมาบด (grind) ให้เข้ากันโดยอาศัย ball-milling technique ทำงานภายใต้ ambient atmosphere (ไม่ต้องทำภายใต้สภาวะเฉื่อย) และใช้ปริมาณตัวทำละลายที่น้อยมาก จากนั้นเติม electrophile ที่สนใจ เพื่อทำปฏิกิริยาต่อ ภายใต้ ball-milling condition ข้างต้น นอกจากนี้สามารถเตรียม Grignard reagent จาก insoluble aryl halide ซึ่งไม่สามารถเตรียมได้กับวิธีการแบบดั้งเดิม



ภาพที่ 1 แสดงตัวอย่างสมการทางเคมีของปฏิกิริยา Grignard โดยวิธีทางเคมีเชิงกล (เทคนิค ball-milling)²

ที่มาของภาพ: Mechanochemical synthesis of magnesium-based carbon nucleophiles in air and their use in organic synthesis (Supplementary Information) Nat. Commun., 12, 6691-6700 .(doi: 10.1038/s41467-021-26962-w)

สำหรับการเตรียม Grignard reagent โดย mechanochemical-assisted synthesis นั้น สมบัติทางเคมีของ Grignard reagent ที่เตรียมได้ ยังคงมีความว่องไวในการเกิดปฏิกิริยาเช่นเดียวกับการเตรียมด้วยวิธีการแบบดั้งเดิม เพียงแต่ Grignard reagent ที่เตรียมได้นั้น จะอยู่ในรูปของ thick paste แทน ethereal solvent โดยทั้งนี้ ในด้านความปลอดภัย ผู้ปฏิบัติงานยังต้องทำงานภายใต้มาตรการการควบคุมด้านความปลอดภัยในการทำงานกับสารที่ว่องไวในการเกิดปฏิกิริยาทั้งต่ออากาศและน้ำ การคาดคะเนอัตราการเกิดปฏิกิริยา

ในการเกิด Grignard reagent นั้นทำได้ค่อนข้างยาก ซึ่งอาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดปฏิกิริยาที่ควบคุมไม่ได้ (runaway reaction) โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อทำการขยายขนาดการทดลอง (scale-up experiment) ซึ่งมักจะมีการคายความร้อนในปริมาณมากตามมา เป็นสาเหตุทำให้เกิดไฟไหม้และการระเบิดขึ้นได้ อย่างไรก็ตาม การควบคุมอัตราการเกิดปฏิกิริยา สามารถทำได้โดยการควบคุมปริมาณสารตั้งต้นที่ใส่ลงไปในการปฏิกิริยา การควบคุมอุณหภูมิของปฏิกิริยา รวมทั้งการตรวจติดตาม (monitoring) อุณหภูมิและความดันในแบบ real-time (ภายใน reaction vessel)

ดังนั้น เพื่อให้เกิดความปลอดภัยในการทำงาน ผู้ปฏิบัติงานต้องสามารถบ่งชี้ความเป็นอันตรายและบริหารความเสี่ยงในการปฏิบัติงานได้ ซึ่งจะสอดคล้องตามหลักการ RAMP³ (Recognize hazards-การทราบถึงอันตราย, Assess risk-การประเมินความเสี่ยง, Minimize risk-การลดความเสี่ยง, and Prepare for Emergencies-การเตรียมพร้อมตอบโต้ภาวะฉุกเฉิน) ในกรณีที่มีการเปลี่ยนแปลงวิธีการสังเคราะห์ไปใช้วิธีอื่นที่ไม่ใช่ Mechanochemical Grignard Synthesis ผู้ปฏิบัติงานก็สามารถนำหลักการ RAMP มาปรับใช้ในการบริหารความเสี่ยงในการปฏิบัติงานได้ ซึ่งจะก่อประโยชน์ในด้านความปลอดภัย ทั้งต่อตัวผู้ปฏิบัติงาน องค์กร สังคม และรวมทั้งสิ่งแวดล้อม”

เอกสารอ้างอิง

1. Vilaivan, T. (2022). Crush It Safely: Safety Aspects of Mechanochemical Grignard Synthesis. *ACS Chemical Health & Safety*, 29, 132-134.
 2. Takahashi, R.; Hu, A.; Gao, P.; Gao, Y.; Pang, Y.; Seo, T.; Jiang, J.; Maeda, S.; Takaya, H.; Kubota, K.; Ito, H. (2021) Mechanochemical Synthesis of Magnesium-based Carbon Nucleophiles in Air and Their Use in Organic Synthesis. *Nat. Commun.*, 12, 6691-6700.
 3. ACS Institute. What is RAMP?. Available at: <https://institute.acs.org/lab-safety/safety-basics-and-ramp/what-is-ramp.html> (Accessed: 28 March 2022)
 4. Kryk, H.; Hessel, G.; Schmitt, W.; Tefera, N. (2007). Safety Aspects of the Process Control of Grignard Reactions. *Chemical Engineering Science*, 62(18-20), 5198-5200.
-