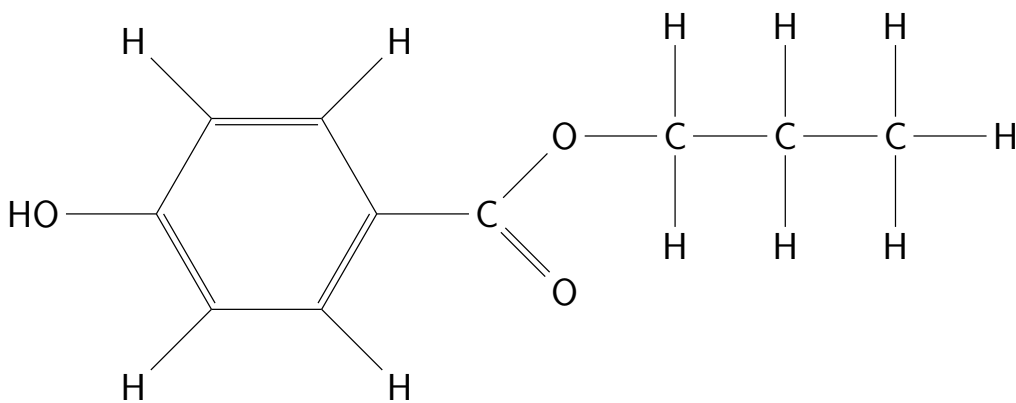
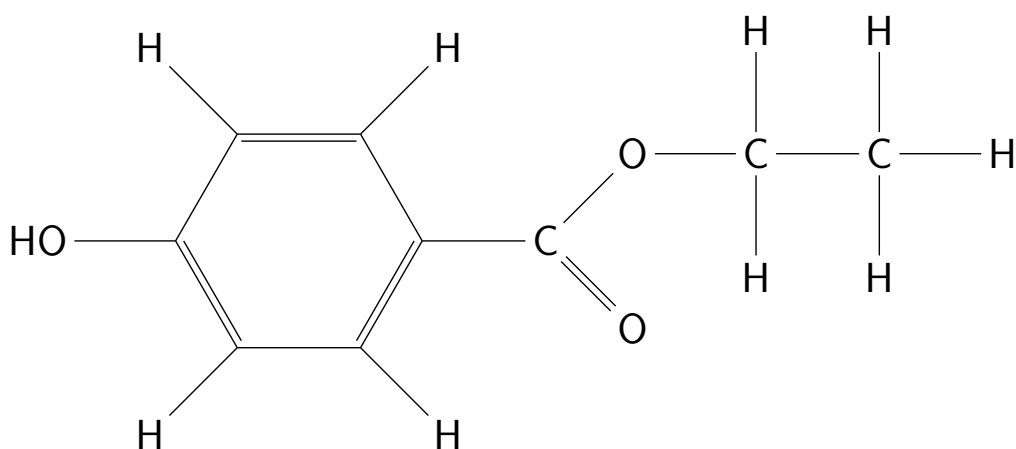


KEMISK PRODUKTION

Syntese af parabener

Oliver Nielsen Bager, 3.A, Tradium HTX

26/4-2024



Indhold

| | | |
|----------|--------------------------------------|-----------|
| 1 | Indledning | 1 |
| 2 | Teori | 2 |
| 2.1 | Parabener | 2 |
| 2.1.1 | Virkningsmekanisme | 2 |
| 2.1.2 | Sundhedsmæssig indvirkning | 3 |
| 2.1.3 | Nedbrydning | 4 |
| 2.2 | Synteseprocessen | 5 |
| 2.3 | Smeltepunktsbestemmelse | 5 |
| 2.4 | Tyndtlagschromatografi | 5 |
| 2.5 | Spektroskopi | 5 |
| 2.5.1 | H-NMR-spektroskopi | 7 |
| 2.5.2 | Kemisk skift | 12 |
| 2.5.3 | IR-spektroskopi | 14 |
| 3 | Metoder | 15 |
| 3.1 | Synteser | 15 |
| 3.1.1 | Syntese 1: Ethylparaben | 15 |
| 3.1.2 | Syntese 2: Propylparaben | 19 |
| 3.1.3 | Syntese 3: Dobbelt syntese | 19 |
| 3.2 | Smeltepunktsbestemmelse | 19 |
| 3.3 | NMR-spektroskopi | 19 |
| 3.4 | IR-spektroskopi | 19 |
| 3.5 | Hæmningsforsøg | 19 |
| 3.5.1 | Mueller-Hinton | 19 |
| 3.5.2 | Fortyndingsrække | 19 |
| 4 | Resultatbehandling | 20 |
| 4.1 | Syntese 1 | 20 |
| 4.1.1 | Smeltepunktsanalyse | 20 |
| 4.1.2 | TLC-analyse | 20 |
| 4.2 | Syntese 2 | 20 |
| 4.2.1 | Smeltepunktsanalyse | 20 |
| 4.2.2 | TLC-analyse | 21 |
| 4.3 | Syntese 3 | 21 |
| 4.3.1 | Smeltepunktsanalyse | 21 |

| | | |
|----------|------------------------------|-----------|
| 4.3.2 | TLC-analyse | 21 |
| 4.4 | H-NMR-spektroskopi | 22 |
| 4.5 | IR-spektroskopi | 24 |
| 4.6 | Hæmningsforsøg | 24 |
| 5 | Diskussion | 25 |
| 6 | Konklusion | 26 |
| A | Gantt-diagram | 27 |
| B | Flowchart | 27 |
| C | Mængdeberegninger | 28 |
| C.1 | Ethylparaben | 28 |
| C.2 | Propylparaben | 28 |
| C.3 | Dobbeltsyntese | 28 |
| D | H-NMR-Spektre | 29 |
| D.1 | Ethylparaben | 29 |
| D.2 | Propylparaben | 31 |
| E | IR-spektre | 33 |
| E.1 | Ethylparaben | 33 |
| E.2 | Propylparaben | 34 |
| F | Hæmningsforsøg | 34 |
| G | Risikovurdering | 34 |

1 Indledning

Konserveringen af fødevarer har gennem tiden spillet en enorm rolle for menneskets overlevelse som art. At kunnet bevare fødevarer gennem perioder med mangel har gjort det muligt at have adgang til mad hele året rundt. I nutiden hvor forsyningen af mad ikke er et problem grundet globaliseringen, har bevaringen af mad fået en ny rolle, nemlig at muliggøre transportation og langvarig opbevaring af egnede fødevarer (Anderson, 2019).

Før i tiden benyttedes oftest “naturlige” metoder til at konservere fødevarer, eksempler på disse kunne være:

- saltning af kød, hvilket medfører dehydrering og derved værre miljø for bakterievækst
- tørring af frugt, grøntsager, medfører igen dehydrering
- syltning, placerer fødevaren i et syrligt miljø hvilket minimerer bakterievækst
- frysning, reducerer enzymaktiviteten drastisk og fryser vandet hvilket gør det ubrugeligt for mikroorganismer
- rygning, dræber overfladebakterier og tørrer den ud, røg indeholder formaldehyd og alkohol som har bevarende virkning

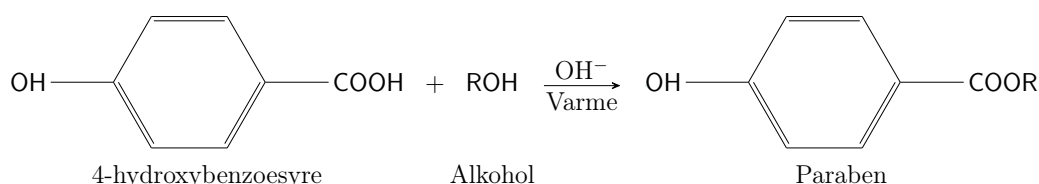
I dag benyttes ofte i stedet syntetiske konserveringsmidler der produceres i laboratorier, grundet deres bedre effektivitet, stabilitet og omkostning. Derudover minimeres også varians mellem partier af konserveringsmidler, hvilket medfører konsekvent bevaring.

Dæmonisering af syntetiske tilsætningsstoffer har dog medført at mange er bange for de syntetiske konserveringsmidlers indvirkning på menneskets sundhed, på trods af manglende empirisk data der understøtter dette. Dette har medført at nogle producenter er begyndt at bevæge sig mod de “naturlige”- eller alternative konserveringsmidler med mindre data der understøtter deres inerte helbredspåvirkning for at appellere til forbrugerne, hvilket kan vise sig at have konsekvenser senere hen grundet den større eksponering til mindre velundersøgte- og potentielt sundhedsskadelige stoffer.

2 Teori

2.1 Parabener

Parabener indgår i en gruppe af estere dannet ved kondensationereaktion mellem 4-hydroxybenzoesyre og en vilkårlig alkohol. Afhængigt af alkoholen der benyttes vedhæftes forskellige alkylgrupper, hvilket ændrer egenskaberne af det endelige molekyle:



Figur 1: Kondensationsreaktion mellem 4-hydroxybenzoesyre og vilkårlig alkohol, dannet vandmolekyle udeladt.

Alternativt kan typisk ester-navngivning også benyttes, dog angives parabener hyppigst ved navnet på deres alkylkæde efterfulgt af *paraben*, eksempelvis: *ethylparaben*. *Paraben* stammer fra navnet på 4-hydroxybenzoesyre. Alternativ navngivning jf. de relative molekylepositioner villet medføre at den kaldes *p*-hydroxybenzoesyre, grundet hydroxygruppens placering i *para*-positionen, derfra kommer *para*-hydroxybenzoesyre.

2.1.1 Virkningsmekanisme

Parabeners virkningsmekanisme er ikke veletableret, og det er endnu ikke fuldstændigt sikkert hvordan de hindrer mikroorganismers vækst. Nogle populære teorier bygger dog på at de (Valkova m.fl., 2001):

- forstyrrelse af membrantransportprocesser
- inhibition af DNA- og RNA-syntese
- inhibition af dannelsen af nødvendige enzymer som ATPase og fosfo-transferase

Samtidigt observeres også et sammenhæng mellem længden af den vedhæftede og deres hæmmende effekt (Cashman & Warshaw, 2005). Dette begrundes i den faldende polaritet af molekylet i takt med at længde på alkylkæden

stiger, hvilket gør det nemmere for den at interagere med den lipide cellemembran.

Dog er dette ufordelagtigt i en række af produkter, da det begrænser muligheden for at benytte dem i varer med vandige faser. Det samme observeres også i to-fasede produkter, hvor der ofte benyttes blandinger af parabener for at sørge for at de ikke blot akkumulerer i fasen hvori de har lettest ved at forblive opløst.

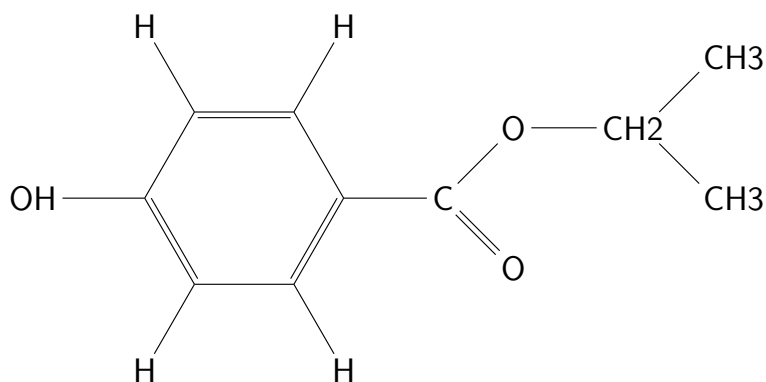
2.1.2 Sundhedsmæssig indvirkning

Bekymring for den sundhedsmæssige indvirkning af en lang række syntetiske produkter bringes ofte op i medierne, samt af offentligheden generelt. Dog er dette oftest uden belæg, og kan hovedsageligt tilskrives den *naturalistiske fejlslutning* — troen på at “naturlige” produkter **altid** er bedre for en end syntetiske alternativer, hvilket selvfølgelig ikke er sandt.

Dette understøttes også af den eksisterende empiriske data, hvor langt størstedelen deraf viser at parabener ikke har nogen negativ indvirkning på menneskets sundhed under realistiske forhold.

En stor del af frykten for parabener kan tilskrives tidligere studier der har påvist endokrin forstyrrelse i mus og rotter (Darbre & Harvey, 2008), samt fund af intakte parabener i kræftramt brystvæv (Darbre m.fl., 2004). Senere studier har dog påvist at der ikke lader til at være et kausativt sammenhæng mellem eksponering for parabener og udvikling af cancer (Hager, 2022), samtidigt med at den østrogeniske effekt af parabener *in vivo* er dokumenteret til i værste tilfælde at være $10 \cdot 10^3$ gange lavere end endogent produceret estradiol (Routledge m.fl., 1998), og anses derfor for at være ubetydelig i realistiske eksponeringsmængder.

Nogle studier har dog også vist en forhøjet endokrin forstyrrende virkning hos parabener med længere alkylkæder- eller forgreninger (Karpuzoglu & Holladay, 2013), hvilket bidragede til at brugen af isopropyl- og butylparaben blev ulovliggjort i kosmetiske produkter beregnet til børn i Danmark (Miljøstyrelsen, 2013), og i fødevarer i EU.



Figur 2: Isopropylparaben, en forgrenet paraben.

På baggrund af den manglende evidens for betydningsfulde sundhedsmæssige konsekvenser ved indtag af parabener er der dog mange der mener at de eksisterende grænseværdier (Committe, 2011) ikke har belæg. Samtidigt tager meget lidt af den empiriske data udgangspunkt i mennesker, og retningslinjerne er derfor udformet med udgangspunkt i dyrestudier (Libner, 2016).

Dog er brugen af methyl-, ethyl-, propyl- og butylparaben erklæret harmløst i kosmetik indenfor en grænseværdi af EUs videnskabskomite, mens det ikke har været muligt at drage definitive konklusioner for isopropyl-, isobutyl-, phenyl-, benzyl- og pentylparabener grundet manglende data (Jacobsen, 2013), og brugen deraf er derfor forbudt. En acceptabel daglig dosis for summen af methyl- og ethylparaben fra fødevarer er 0 – 10mg/kg

Denne værdi er i praksis nærmest umulig at overskride. Et spansk studie (Galvez-Ontiveros m.fl., 2020) fandt et gennemsnitligt parabenindhold på 73.86ng/g, ved undersøgelse af 98 forskellige fødevarer fra et supermarked. En gennemsnitlig person skullet med udgangspunkt deri indtage:

$$\begin{aligned}
 m_{\text{fødevarer}} \cdot 7.386 \cdot 10^{-8} \text{g} &= 10 \text{mg/kg} \cdot 70 \text{kg} \\
 &\Downarrow \\
 m_{\text{fødevarer}} &= \frac{0.7 \text{g}}{7.386 \cdot 10^{-8} \text{g}} \approx 9.5 \text{t}
 \end{aligned}$$

2.1.3 Nedbrydning

TODO: Overfør

2.2 Synteseprocessen

TODO: Overfør

2.3 Smeltepunktsbestemmelse

Smeltepunktsbestemmelse gør det muligt at få en generel ide om et molekyles struktur. Et givent molekyles smeltepunkt er hovedsageligt bestemt af hvor tæt molekylet kan pakkes. I forbindelse med parabener vil vi derfor forvente et fald i smeltepunkt i takt med at længden af alkylkæden stiger, da der er begrænset mulighed for at danne Londonbindinger siden den aromatiske ring optager en stor volumen i rummet.

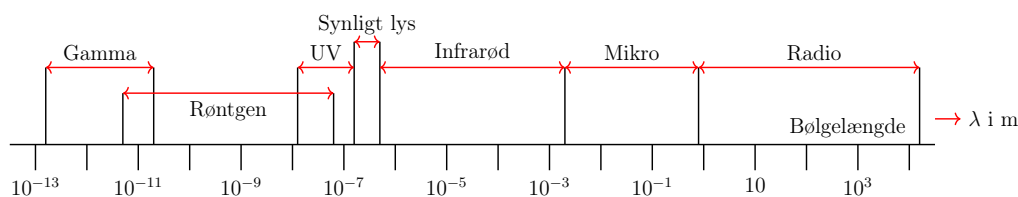
2.4 Tyndtlagschromatografi

Tyndtlagschromatografi benyttes til at analysere renheden af- og identificere eventuelle urenheder i et givent produkt. Metoden benytter den sandsynlige polaritetsforskel af dannede molekyler til at skille dem ad. Dette gøres ved at placere stoffet på en stærkt polær plade (oftest en plade coatet med silicagel grundet dets overfladiske hydroxygrupper). Ved så at tilføje en løbevæske og lade den vandre op ad pladen, vil stofferne “trækkes” forskellige afstande da pladen vil holde bedre fast i de polære- end upolære stoffer.

Endvidere giver dette også mulighed for at samligne med kommercielt indkøbte stoffer, hvor man er sikker på renhed, idet man- hvis det korrekte produkt er dannet, ville forvente at have ens løbelængder.

2.5 Spektroskopi

Spektroskopi er den videnskabelige disciplin der beskæftiger sig med måling- og studiet af frekvensspektra. Et frekvensspektra dannes ved at undersøge hvordan elektromagnetiske bølger (radiobølger, mikrobølger, infrarøde bølger, osv.) interagerer med eksempelvis molekyler (Sigurskjold m.fl., 2024). Afhængigt af deres bølgelængde tildeles de forskellige navne (Lund m.fl., 2012):



Figur 3: Det elektromagnetiske spektrum.

Når en elektromagnetisk bølge pålægges et molekyle er der en række forskellige muligheder, hvorved der konsekvent er mulighed for dannelsen af forskellige spektra der viser det enkelte molekyles spektrofotometriske egenskaber (Elvekjær & Benoni, 2020):

- 1) *Absorbtionsspektrum*, kontinuert spektrum der måler et molekyles evne til at absorbere lys af en given bølgelængde (og derved energi), gør det muligt at identificere bølgelængderne som et molekyle har mulighed for at optage.
- 2) *Emissionsspektrum*, det modsatte af et absorbtionsspektrum, måler bølgelængderne (og derved igen energien) af den elektromagnetisk stråling der emitteres fra molekylet ved at gå fra et højt energistadie, til et lavt energistadie.

Det har vist sig senere hen at lys i virkeligheden ikke opfører sig som udelukkende som en bølge, men i stedet både som en partikel og bølge, kendt som bølge-partikel-dualiteten. Energien af lys er derfor ikke kontinuært, men i stedet følger det kvantemekaniske regler. Dvs. at energien kommer i diskrete klumper, kaldet energikvanter (fotoner). Energien af disse kan bestemmes ved Einstein-Planck relationen givet ved:

$$E = hf$$

Hvor h er Plancks konstant, og f er frekvensen af lyset (Espita, 2022). Dette betyder samtidigt også at energistadierne i et molekyle må være kvantificerede, og derved diskrete (Andersen & Petresch, 2002), hvilket medfører at hvert molekyle har deres egne absorbtionsspektra grundet forskelle i deres struktur, da et molekyle udelukkende kan absorbere fotoner med en energi der svarer til energidifferensen mellem to kvantemekaniske energistadier. Denne egenskab gør det oplagt til kemisk analyse, da det gør det muligt at differentiere mellem forskellige molekyler. Til dette formål benyttes specielt

kernemagnetisk resonans spektroskopi (NMR, samt dets undertyper som H-NMR og C-NMR) og *infrarød spektroskopi* (IR), der har hver deres fordele og ulemper.

2.5.1 H-NMR-spektroskopi

H-NMR-spektroskopi undersøger overgangen mellem kvantemekaniske energistadier, der sker når et molekyle i et ydre magnetfelt udsættes for en elektromagnetisk frekvens af den rette bølgelængde. Ved at detektere et sådant spring mellem energistadierne kan et NMR-spektrum dannes, hvilket gør det muligt at undersøge strukturen af molekyler.

Den unikke interaktion mellem molekyler og ydre magnetfelter begrundes i deres *spin*, der minder meget om vinkelmomentet vi kender fra den makroskopiske verden. Hvor spin kommer fra er enormt komplekst, og endnu ikke definitivt beskrevet gennem fysikken (Cartlidge, 2015), det vides dog at spinnet for elektroner, protoner og neutroner er givet ved $I = \frac{1}{2}$.

For et givent system bestående af n dele der hver har et spin kan dets totale spin, J , beskrives ved:

$$J = \left| \sum_{i=1}^n J_i \right|, \quad \left| \sum_{i=1}^n J_i \right| - 1, \quad \left| \sum_{i=1}^n -J_i \right|$$

Jf. dette er forskellige hydrogenisotopers spin givet ved:

- ^1H , indeholder en proton, $J = \pm \frac{1}{2}$
- ^2H indeholder en proton og en neutron, $J = \pm 1 \vee J = 0$

For større molekyler bliver dette umådeligt komplekst, og der er derfor opstillet generelle regler for hvad et molekyles spin vil være:

| Massenummer | Antal protoner | Antal neutroner | Spin | Eksempel |
|-------------|----------------|-----------------|------------------------------|-----------------|
| Lige | Lige | Lige | 0 | ^{16}O |
| Lige | Ulige | Ulige | $ \mathbb{Z} $ | ^2H |
| Ulige | Ulige/lige | Lige/ulige | $ \mathbb{Z} + \frac{1}{2}$ | ^1H |

Tabel 1: Generelle regler for tilskrivning af molekylært spin.

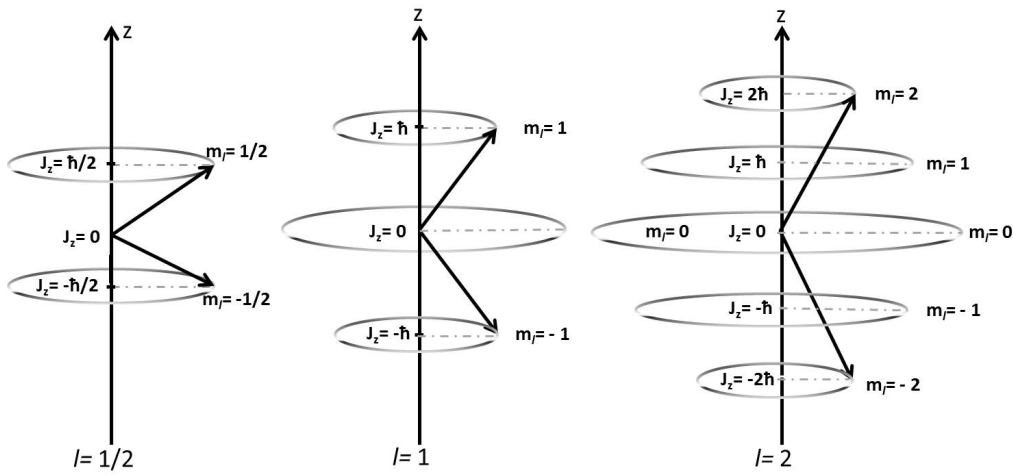
Da spin for atomer er analogt til vinkelmomentet for makroskopiske objekter, må de også kunnet beskrives som vektorer med en magnitude, L og retning,

m . Disse er givet ved:

$$L = h\sqrt{I^2 + I} \quad m = -I, -I + 1, -I + 2, \dots + I$$

Dette medfører at vinkelmomentet påtager sig diskrete værdier afhængigt af den valgte værdi for m , hvorved vinkelmomentet langs z -aksen kan bestemmes ved:

$$I_z = mh$$



Figur 4: Vinkelmomentet langs z -aksen afhængigt af I .

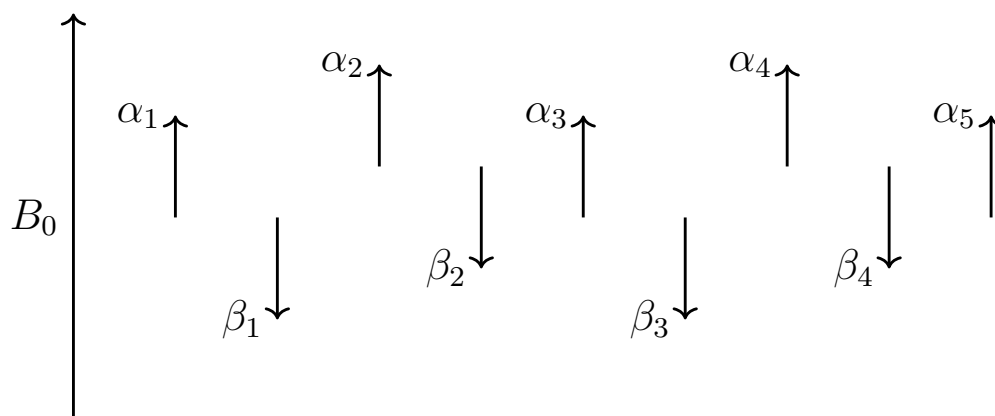
Samtidigt er det klart at da atomkerner er ladede må de, når de bevæger sig, danne et magnetisk felt, og derved også have et magnetisk moment som er givet ved:

$$\mu = \gamma I$$

Hvor γ er det *gyromagnetiske forhold* for kerneisotopen. Idet en given prøve i praksis altid vil indeholde mere end en atomkerne beskriver vi det magnetiske moment ved prøvens *bulk magnetisering*, \vec{M} , svarende til summen af hvert magnetiske moment:

$$\vec{M} = \sum \vec{\mu}$$

Da vektorerne i det fri vil have vilkårlige retninger vil $M = 0$ uden ydre påvirkning. Hvis prøvematerialet derimod *ikke* er i det fri, men i stedet påvirket af et kraftigt ydre magnetfelt, B_0 , vil atomkernernes magnetiske momenter enten rette sig efter (lav energi, $m = -\frac{1}{2}$)– eller mod det (høj energi, $m = \frac{1}{2}$).



Figur 5: Molekylers magnetiske momenter rettet efter- eller mod magnetfeltet.

Da energidifferensen mellem de to niveauer er relativt lille, er populationsforskellen det også, da simple kollisioner mellem molekyler ofte vil være nok til at skubbe et molekyle op i et højere energistadie. Teoretisk kan populationsforskellen bestemmes som en Boltzmann-fordeling beskrevet ved:

$$\frac{n_{\text{høj}}}{n_{\text{lav}}} = e^{\frac{\Delta E}{kT}}$$

som medfører at $M \neq 0$, da der vil være en populationsforskel med bias mod det lave energistadie, hvilket medfører at vi har en bulk magnetiseringsvektor givet ved en positiv skalar af en enhedsvektor langs z -aksen.

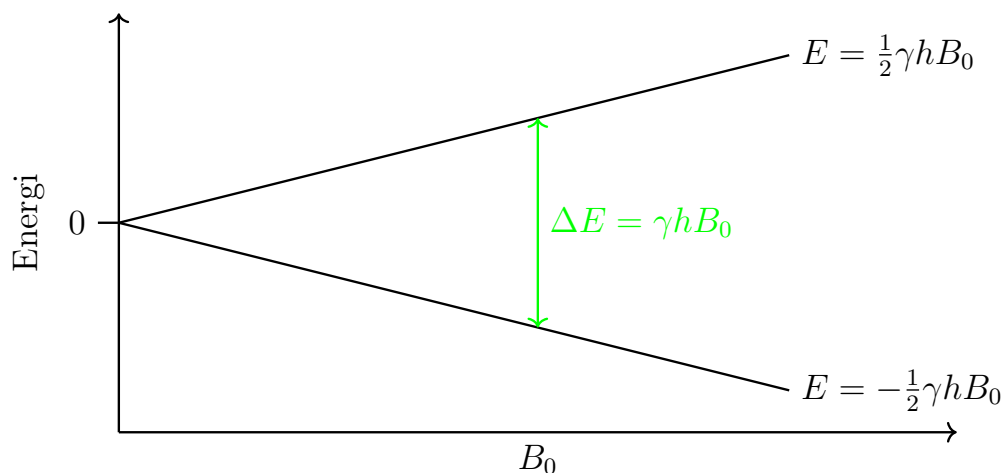
Molekylet der undersøges vil have en række mulige energiniveauer givet ved:

$$n_{\text{energistadier}} = 2I + 1$$

Dette er hvad der gør analyse af molekyler med $I = \frac{1}{2}$ (eksempelvis 1H , ^{13}C) specielt fordelagtigt, da det skaber et simpelt tilfælde med 2 mulige energistadier. Stadiernes energi, samt differensen mellem dem kan beskrives ved:

$$E_{\text{lav}} = -\frac{1}{2}h\gamma B_0 \quad \Delta E = h\gamma B_0 \quad E_{\text{høj}} = \frac{1}{2}h\gamma B_0$$

Hvor h er Plancks konstant. Det er denne energidifferens der muliggør analysen af molekylerne, da vi ved at udsætte dem for elektromagnetisk stråling med energi svarende til energidifferensen kan forårsage et *spin flip*. Dvs. en overgang fra det lave energistadie til det høje.



Figur 6: Stigning i energidifferens som funktion af magnetfeltets styrke.

Jf. Einstein-Planck relationen ved vi at energien af en foton er givet ved:

$$E = hf$$

og da denne skal være lig energidifferens må:

$$\Delta E = hf \Leftrightarrow h\gamma B_0 = hf \Leftrightarrow \omega = \gamma B_0$$

Denne frekvens kaldes *Larmor frekvensen*, noteret ved ω , og angiver hyppigheden af bulk magnetiseringens præcession (Kaseman & Iyer, 2023; Kaseman m.fl., 2023).

Det er præcis denne præcession der kan måles under analyse, da præcessionen af de ladede atomkerner inducerer en strøm, der kan måles i en spole viklet omkring prøvebeholderen. For at forårsage denne præcession indsendes radiofrekvente bølger, hvis frekvens er omkring ω , i prøven sådan at $B_1 \perp B_0$.

Dette medfører at vores bulk magnetiseringsvektor “tippes” ud af ækvilibrium, ved at ændre atomernes spin og derved vende deres enkelte magnetiske momenter.

Når den kortvarige puls ophører vil den begynde at præcessere omkring B_0 . I denne forbindelse defineres 2 tidsintervaller:

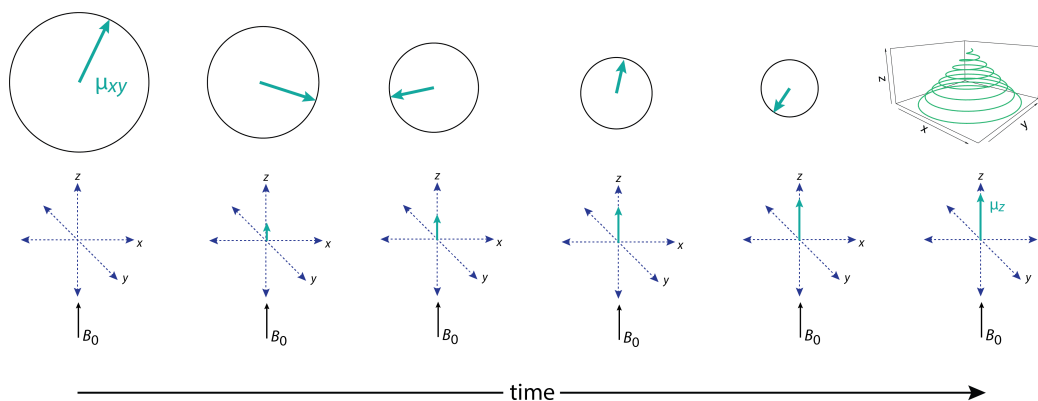
t_1 : *Spin-lattice relaxation time*, tiden det tager for bulk magnetiseringsvektoren at bevæge sig tilbage til startpositionen.

t_2 : *Spin-spin relaxation time*, tiden det tager for xy -komponenterne af bulkmagnetiseringsvektoren igen at blive 0.

Generelt vil $t_1 \geq t_2$, dette er dog ikke en regel, og nedenstående vil derfor ikke altid være sandt, da spin-lattice relaxation tiden ikke altid vil være den begrænsende faktor.

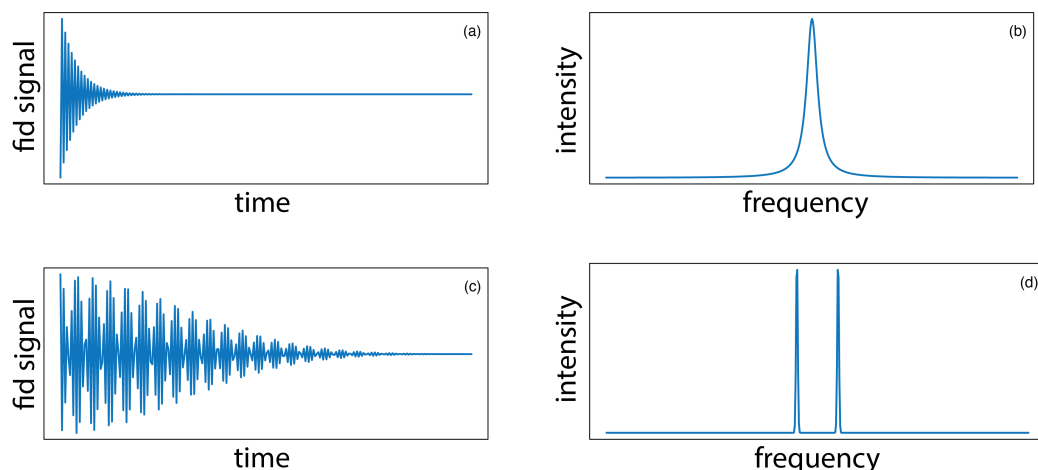
$$\vec{M} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ z \end{bmatrix} \xrightarrow{B_1} \vec{M} = \begin{bmatrix} x \\ y \\ 0 \end{bmatrix} \xrightarrow{t_1} \vec{M} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ z \end{bmatrix}$$

I takt med at magnetiseringsvektoren stabiliserer sig selv ved at præcessere, induceres en strøm grundet den spirallignende bevægelse i xy -planen, da det svarer til en ladning der bevæger sig.



Figur 7: Spirallignende bevægelse i xy -planen i takt med tilbagevendelse til ækvilibrium.

Grafen der dannes med udgangspunkt i den inducerede strøm kaldes *FID* (free induction decay), og giver os et eksponentielt faldende oscillerende signal, der ved Fourier transformation kan flyttes fra tidsdomænet, til frekvensdomænet (Harvey, 2022).



Figur 8: Eksempler på omdannelser fra FID-grafer til NMR-spektra.

Hvor det vil være muligt at separere forskellige kemisk ækvivalente grupperinger af protoner, da deres Larmor frekvenser (og derved kemisk skift) vil være forskellige grundet gensidig beskyttelse fra det lokale elektronmiljø.

2.5.2 Kemisk skift

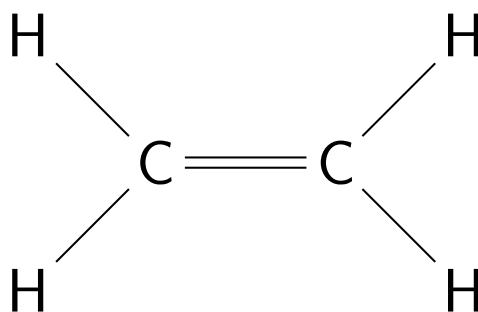
Toppene der ses i et H-NMR-spektrum må altså afhænge af Larmor-frekvensen for en given del af molekylet som der er bundet hydrogen til. Dette angives i kemisk skift, δ , som er en værdi der opnås ved at samligne Larmor-frekvensen for delen af molekylet med en standard defineret af IUPAC, nemlig at $\delta_{\text{tetramethylsilan}} = 0 \text{ ppm}$ (Harris m.fl., 2009), hvilket muliggør beregning af kemisk skift ved:

$$\delta = \frac{\omega_{\text{prøve}} - \omega_{\text{TMS}}}{\omega_{\text{TMS}}}$$

Hvis enhed er *ppm* da ω_{TMS} normal angives i MHz og $\omega_{\text{prøve}}$ i Hz. I nyere tid er det dog også blevet normalt at benytte opløsningsmidlets kemiske skift som en standard, og det noteres derfor altid med spektret. Umiddelbart lader det dog til at dette ville medføre at alle protonerne ville have ækvivalente kemiske skift, dette er dog ikke tilfældet, da de alle påvirkes af det ydre magnetiske felt forskellige grundet beskyttelse mod det grundet elektronerne der befinder sig omkring protonerne, eftersom elektroner per definition har et spin $I = \frac{1}{2}$, hvorved de danner et modsatrettet magnetfelt der skaber interferens.

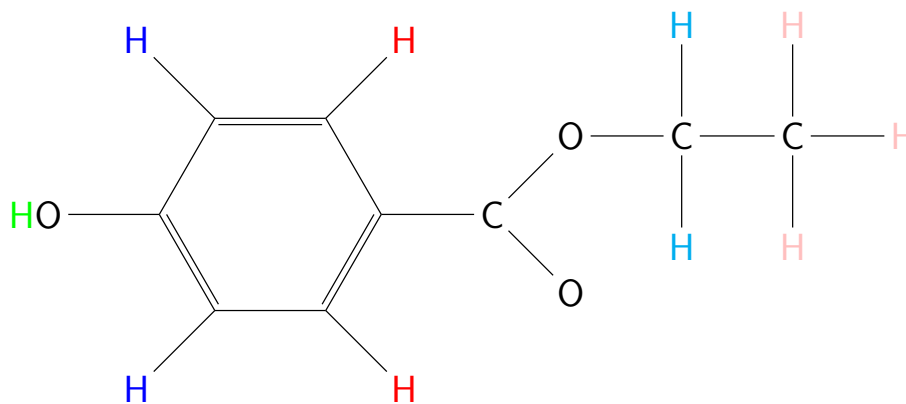
For at identificere protoner der vil have forskellige grader af beskyttelse grundet deres lokale elektrondensitet undersøges de *kemiske miljøer* der er tilstede

i molekylet, dvs: “hvilke protoner vil have den samme mængde beskyttelse mod det ydre magnetfelt”? Dette afhænger af molekylets symmetri. Et simpelt eksempel herpå et alkener:



Figur 9: Ethenmolekyle.

De 4 protoner i dette molekyle er kemisk ækvivalente, og de vil derfor have den samme Larmorfrekvens. Jf. symmetrien begrundes det i at molekylet i sig selv er fuldstændigt symmetrisk, samtidigt er det også klart at hver proton er bundet til et dobbeltbundet carbon. I større, mere komplekse molekyler kan de blive sværere at identificere kemisk ækvivalens. Se eksempelvis ethylparaben:



Figur 10: Ethylparaben med markerede kemisk ækvivalente protoner.

Her er der 5 adskilte kemiske miljøer i molekylet. Åbenlyst nok har protoner bundet på det samme carbon kemisk ækvivalens, forskellen i de kemiske miljøer for carbonatomerne i alkylkæden begrundes hovedsageligt i afstanden til oxygenatomet, grundet dets større elektronegativitet og derved indvirkning på elektrondensiteten omkring de nærliggende molekyler. I benzenringen er

der to forskellige kemiske miljøer grundet dens symmetri, samt påvirkning af oxygenatomet på phenolgruppen, samtidigt er det også klart at protonen vedhæftet oxygenatomet må påvirkes meget kraftigt af oxygenatomets elektronegativitet.

Naboprotoner har også mulighed for at skabe elektromagnetisk interferens. Dette begrundes i at protonerne til enhver tid kan befinde sig i både det positive- og negative spinstadie, hvorved de enten vil forstærke eller udligne det dannede magnetfelt. En generel regel kan derfor opstilles om at mængden af spidser der korresponderer til et givent kemisk miljø vil være givet ved $n + 1$ hvor n er antallet af naboprotoner. For ethylparaben vil det sige at protonen på phenolgruppen vil have en enkelt spids, protonerne på benzenringen vil begge have 2, protonerne på methylengruppen vil have 4, mens dem på methylgruppen vil have 3 (Nanalysis, 2020).

2.5.3 IR-spektroskopi

TODO: Overfør

3 Metoder

3.1 Synteser

Med udgangspunkt i den fundne syntesevejledning (Nielsen & Axelsen, 2019) udføres syntesen for ethyl- og propylparaben grundet deres respektive alcohols lavere farlighed end methanol. Af samme grund benyttes ethanol som opløsningsmiddel under oprensningen, idet der herved helt undgås eksponering for methanol hvilket drastisk minimerer eksponeringen for farlige kemikalier under syntesen.

Det vælges at producere 2 parabener for at muliggøre samling af deres respektive H-NMR-spektre, og begrunde hvorfor disse er opstået.

Derudover giver det også mening jf. et eventuelt hæmningsforsøg at fravælge methylparaben da den generelt ses som havende en lavere effektivitet grundet dens ringere evne til at reagere med mikroorganismernes cellemembraner pga. større polaritet.

Et flowdiagram for syntesen udarbejdes for at give overblik over syntesen, samt for at give bedre overblik gennem processen. Flowdiagrammet kan ses under bilag.

3.1.1 Syntese 1: Ethylparaben

Ca. 5g 4-hydroxybenzoesyre afvejes i rundbundet kolbe med slib:



Figur 11: Afvejning af 4-hydroxybenzoesyre.

Da syntesen sker med et overskud af alkohol vil der ideelt ske en fuldstændig reaktion. På baggrund heraf bestemmes det teoretiske udbytte ved at sætte dets stofmængde lig stofmængden af 4-hydroxybenzoesyre:

$$n_{4\text{-hydroxybenzoesyre}} = \frac{5.1338\text{g}}{138.12\text{g/mol}} = 0.037169\text{mol} = n_{\text{ethylparaben}}$$

Den teoretiske stofmængde af dannet ethylparaben omregnes nu til en masse hvorved det fås at:

$$m_{\text{ethylparaben}} = 0.037169\text{mol} \cdot 166.17\text{g/mol} = 6.1745\text{g}$$

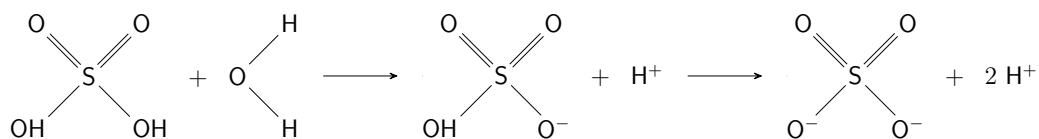
Et regneark udarbejdes til bestemmelsen af det teoretiske udbytte gennem de resterende synteser, en version med værdierne for denne syntese kan ses i bilag 2.

Der afmåles nu 30mL ethanol i måleglas, hvorefter det overføres til den rundbundede kolbe. Kolben rystes til 4-hydroxybenzoesyren er fuldstændigt opløst, hvorefter 2.5mL svovlsyre tilsættes dråbevist under konstant forsigtig omrystning. Opløsningen placeres i en varmekappe og forsynes med et svale-rør for at koge med reflux i ca. 1 time.

Efter timen er gået slukkes varmekappen, hvorefter opløsningen nedkøles indtil det ikke længere er kogende og overføres til et 250mL bægerglas med 75mL demineraliseret vand. Bægerglasset placeres nu på en kogeplade og tilsættes en magnetomrører, hvorefter der sørges for moderat omrøring. Blandingen bestående af 10% natriumcarbonat tilsættes nu opløsningen indtil udviklingen af gas stopper, hvorved svovlsyren vil være neutraliseret.

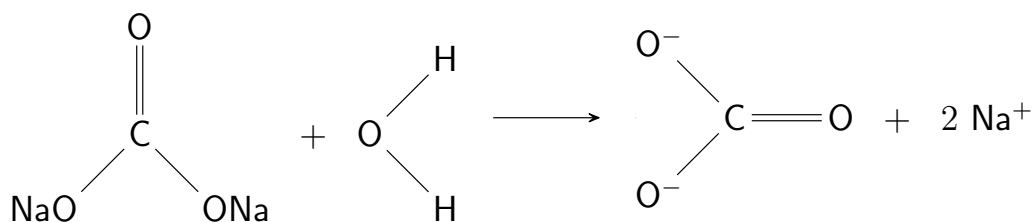
Idet det ikke indgår i forsøgsvejledningen, udregnes mængden af natriumcarbonat der villet være nødvendig for at neutralisere svovlsyren, dog vil der under processen gøres brug af natriumcarbonat i overskud da det ingen negativ virkning vil have, eftersom temperaturen vil være for lav til at forsæbning af parabenen vil kunnet ske.

Da svovlsyre har mulighed for at afgive 2 hydroner hvorved det reduceres til dets syrerest-ion, SO_4^{2-} , må den tilsatte base kunnet optage 2 hydroner for at netrualisere 1 svovlsyremolekyle:



Figur 12: Dissociering af svovlsyre ved tilsættelse til vand.

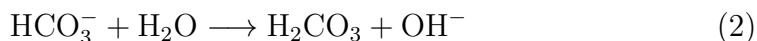
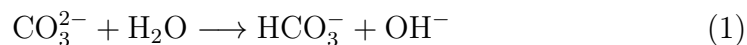
Samtidig er det klart at natriumcarbonat har mulighed for at optage 2 hydroner da det ved tilsættelse til vand øjeblikkeligt dissocierer til natrium- og carbonationer, der herefter reagerer videre for at danne natriumhydroxid.



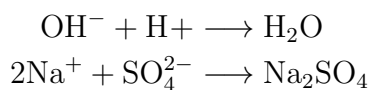
Figur 13: Dissociering af natriumcarbonat ved tilsættelse til vand.

Carbonationen har mulighed for at reagere med vand hvorved der dannes bicarbonat og en hydroxidion, bicarbonationen reagerer videre med vand for at danne ustabil kulsyre og endnu en hydroxidion, hvorefter den ustabile

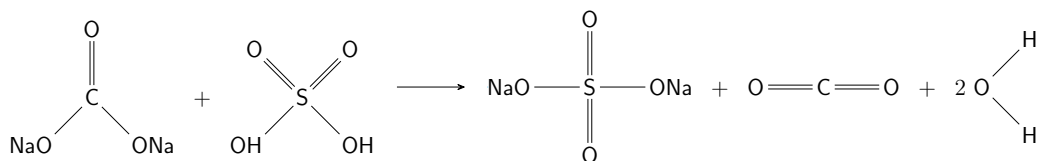
kulsyre brydes hvilket medfører dannelsen af carbondioxid og vand.



De dannede hydroxidioner har nu mulighed for at reagere med hydronerne dannet af svovlsyren, mens natriumionerne har mulighed for at reagere med sulfationerne.



Dette muliggør opskrivning som en totalreaktion ved:



Figur 14: Totalreaktion mellem svovlsyre og natriumcarbonat i vandig opløsning.

Da det nu er klart at reaktionen mellem svovlsyre og natriumcarbonat foregår i forholdet 1:1 og at der under syntesen benyttes 2.5mL svovlsyre med en densitet på 1.84g/mL må det være nødvendigt at bruge:

$$n_{\text{svovlsyre}} = \frac{2.5\text{mL} \cdot 1.84\text{g/mL}}{98.08\text{g/mol}} = 0.04690\text{mol}$$

natriumcarbonat til at neutralisere svovlsyren. Stofmængden omregnes til en masse af natriumcarbonat, her er det vigtigt at pointere at der benyttes natriumcarbonatdecahydrat under fremstillingen af opløsningen, grundet dets effekt på molvægten.

$$m_{\text{natriumcarbonat}} = 0.04690\text{mol} \cdot 286.14\text{g/mol} = 13.4200\text{g}$$

Da det ikke skaber et problem at tilsætte natriumcarbonat i overskud laves opløsning ved brug af 15g natriumcarbonatdecahydrat og 135g vand. En 10% opløsning benyttes for at reducere voldsomheden af reaktionen mellem den stærke syre og base, samt for at modvirke dens store eksotermicitet.

Den neutraliserede opløsning sugefiltreres og skylles 3 gange med demineraliseret vand efter kort tids afkøling. Det isolerede krystallinske stof overføres til et 250mL bægerglas. Samtidigt opvarmes 50mL hhv. ethanol og vand til opvarmning i hvert deres bægerglas. Når ethanolen koger opløses det krystallinske stof i så lidt som muligt hvorefter varmt vand tilsættes til opløsningen bliver uklar.

Opløsningen stilles nu til frivillig nedkøling, hvorved parabenen igen udfældes og kan isoleres ved sugefiltrering i afvejet glasfilterdigel. Det dannede produkt stilles til tørring i glasfilterdiglen benyttet til filtreringen.

3.1.2 Syntese 2: Propylparaben

3.1.3 Syntese 3: Dobbeltsyntese

3.2 Smeltepunktsbestemmelse

3.3 NMR-spektroskopi

3.4 IR-spektroskopi

3.5 Hæmningsforsøg

3.5.1 Mueller–Hinton

3.5.2 Fortyndingsrække

4 Resultatbehandling

4.1 Syntese 1

4.1.1 Smeltepunktsanalyse

| Prøve | Smeltepunkt [°C] | Afvigelse [%] |
|------------|------------------|---------------|
| 1 | 116 | -1 |
| 2 | 115 | -2 |
| 3 | 117 | 0 |
| Gennemsnit | 116 | -1 |

Tabel 2: Smeltepunktsanalyse af produktet dannet ved syntese 1.

4.1.2 TLC-analyse

| Plade | Løbelængde [cm] | Kommercielt [cm] | Eget [cm] | rf kommercielt | rf eget | Afvigelse [%] |
|------------|-----------------|------------------|-----------|----------------|---------|---------------|
| 1 | 5.4 | 1.1 | 1.3 | 0.20 | 0.24 | 18 |
| 2 | 4.5 | 1.0 | 0.9 | 0.22 | 0.20 | -10 |
| 3 | 4.8 | 1.1 | 1.0 | 0.23 | 0.21 | -9 |
| Gennemsnit | | | | 0.22 | 0.22 | 0 |

Tabel 3: TLC-analyse af propylparaben dannet ved syntese 3.

4.2 Syntese 2

4.2.1 Smeltepunktsanalyse

| Prøve | Smeltepunkt [°C] | Afvigelse [%] |
|------------|------------------|---------------|
| 1 | 95 | -2 |
| 2 | 96 | -1 |
| 3 | 96 | -1 |
| Gennemsnit | 95.7 | -1 |

Tabel 4: Smeltepunktsanalyse af produktet dannet ved syntese 2.

4.2.2 TLC–analyse

| Plade | Løbelængde [cm] | Kommercielt [cm] | Eget [cm] | rf kommercielt | rf eget | Afvigelse [%] |
|------------|-----------------|------------------|-----------|----------------|---------|---------------|
| 1 | 4.9 | 3.1 | 3.4 | 0.63 | 0.69 | 10 |
| 2 | 4.8 | 3.2 | 3.1 | 0.67 | 0.65 | -3 |
| 3 | 4.9 | 2.9 | 2.9 | 0.59 | 0.59 | 0 |
| Gennemsnit | | | | 0.63 | 0.64 | 2 |

Tabel 5: TLC–analyse af propylparaben dannet ved syntese 3.

4.3 Syntese 3

4.3.1 Smeltepunktsanalyse

| Prøve | Smeltepunkt [°C] | Afvigelse [%] |
|------------|------------------|---------------|
| 1 | 116 | -1 |
| 2 | 116 | -1 |
| 3 | 117 | 0 |
| Gennemsnit | 116.3 | -1 |

Tabel 6: Smeltepunktsanalyse af ethylparaben dannet ved syntese 3.

| Prøve | Smeltepunkt [°C] | Afvigelse [%] |
|------------|------------------|---------------|
| 1 | 96 | -2 |
| 2 | 93 | -4 |
| 3 | 94 | -3 |
| Gennemsnit | 94.3 | -3 |

Tabel 7: Smeltepunktsanalyse af propylparaben dannet ved syntese 3.

4.3.2 TLC–analyse

| Plade | Løbelængde [cm] | Kommercielt [cm] | Eget [cm] | rf kommercielt | rf eget | Afvigelse [%] |
|------------|-----------------|------------------|-----------|----------------|---------|---------------|
| 1 | 5.0 | 2.5 | 2.5 | 0.50 | 0.50 | 0 |
| 2 | 4.7 | 2.3 | 2.3 | 0.49 | 0.49 | 0 |
| 3 | 4.9 | 2.4 | 2.4 | 0.49 | 0.49 | 0 |
| Gennemsnit | | | | 0.49 | 0.49 | 0 |

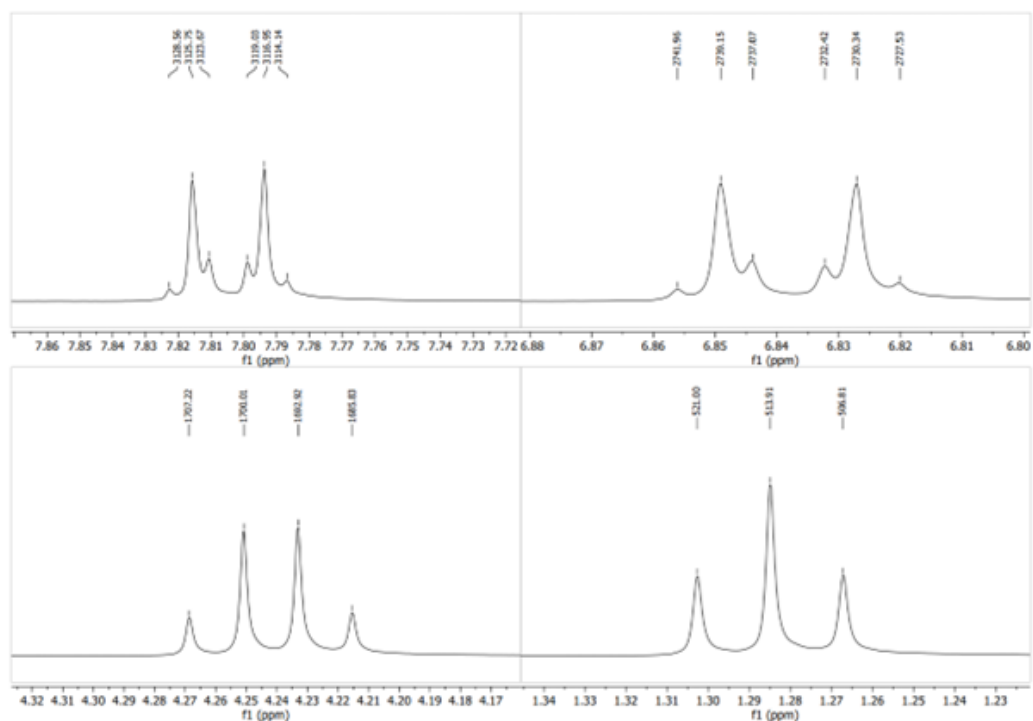
Tabel 8: TLC–analyse af ethylparaben dannet ved syntese 3.

| Plade | Løbelængde [cm] | Kommercielt [cm] | Eget [cm] | rf kommercielt | rf eget | Afvigelse [%] |
|------------|-----------------|------------------|-----------|----------------|---------|---------------|
| 1 | 4.9 | 2.4 | 2.2 | 0.49 | 0.45 | -8 |
| 2 | 4.7 | 2.1 | 2.0 | 0.45 | 0.43 | -5 |
| 3 | 4.9 | 2.2 | 2.2 | 0.45 | 0.45 | 5 |
| Gennemsnit | | | | 0.46 | 0.44 | -3 |

Tabel 9: TLC-analyse af propylparaben dannet ved syntese 3.

4.4 H-NMR-spektroskopi

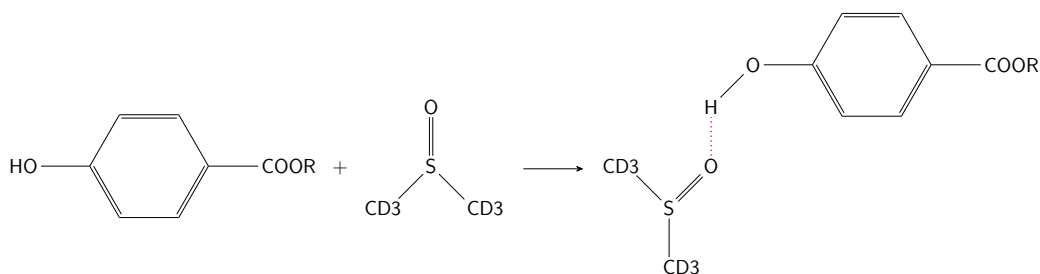
Vi undersøger først spektret for ethylparaben og vurderer om det er sandsynligt at det dannede H NMR-spektrum passer til det vi ville forvente. Til dette formål kigger vi på de individuelle peaks da antallet af spidser kan give os en ide om hvilke atomer de korresponderer til.



opfyldes af methylengruppen. Ved $\delta = 4.25\text{ppm}$ ses 4 peaks, altså må det være methylengruppen idet den har 3 naboprotoner fra methylgruppen.

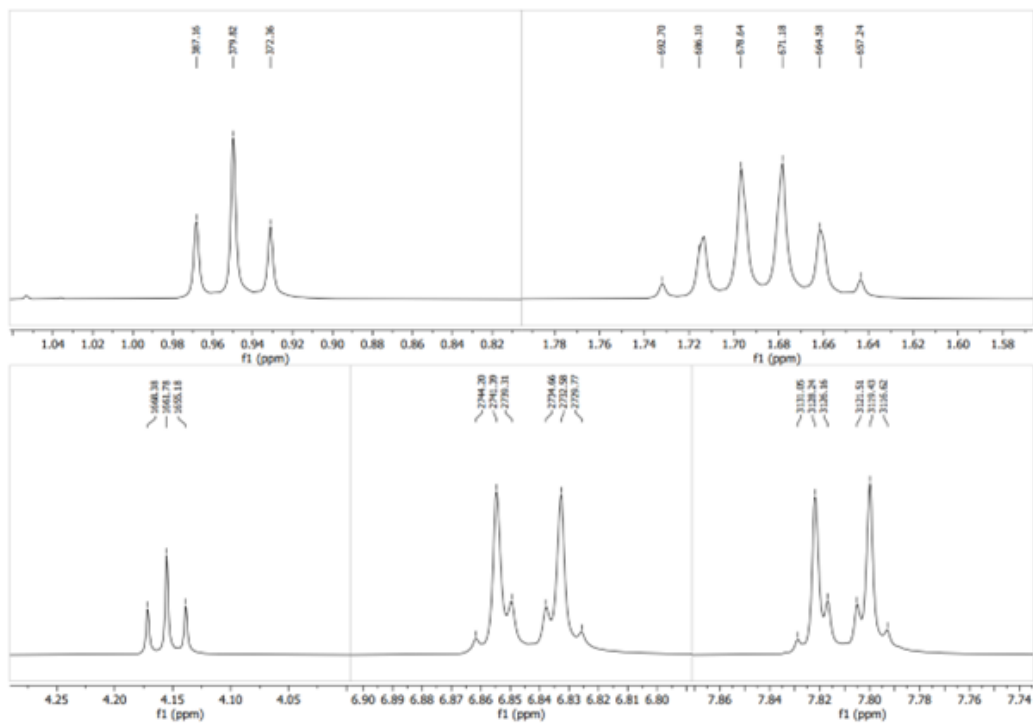
Omkring $\delta = 6.84\text{ppm}$ forventer vi hydrogenerne bundet til carbonatomerne i meta-positionerne i benzenringen, idet de vil have et lavere kemisk skift end dem i ortho-positionen grundet den øgede elektronegativitet fra oxygenatomet der er til stede i phenolgruppen.

I selve spektret ses også en singlet ved $\delta = 10.25\text{ppm}$, dette kemiske skift er højere end hvad vi normalt villet forvente for en phenolgruppe (der normalt villet befinde sig omkring det aromatiske område, ligesom ortho- og meta-carbonatomerne). Dette kan begrundes i det benyttede opløsningsmiddel, DMSO-d6, da det har mulighed for at danne hydrogenbindinger med phenolgruppen (Abraham & Mobli, 2007)



Figur 16: Dannelse af hydrogenbinding mellem DMSO-d6 og vilkårlig para-ben.

Dette medfører at deres elektronegativitet “mødes i midten”, hvorved den lokale elektrondensitet på hydrogenatomet (og derved beskyttelsen mod B_0) øges drastisk.



Figur 17: Peaks for ^1H -NMR analyse af propylparaben.

TODO: kommenter på spektrum

4.5 IR-spektroskopi

4.6 Hæmningsforsøg

5 Diskussion

6 Konklusion

7 Litteratur

- Abraham, R. J., & Mobli, M. (2007). An NMR, IR and theoretical investigation of ^1H Chemical Shifts and hydrogen bonding in phenols. <https://www.modgraph.co.uk/Downloads/SCSPT25.pdf>
- Andersen, E., & Petresch, C. (2002). Borhs atommodel. <https://fysikleksikon.nbi.ku.dk/b/bohrmodel/>
- Anderson, E. (2019). Perservatives – Keeping our foods safe & fresh. <https://www.canr.msu.edu/news/preservatives-keeping-our-foods-safe-fresh>
- Cartlidge, E. (2015). The spin of a proton. *Physics World*. <https://physicsworld.com/a/the-spin-of-a-proton/>
- Cashman, A. L., & Warshaw, E. M. (2005). Parabens: A Review of Epidemiology, Structure, Allergenicity, and Hormonal Properties. <https://www.medscape.com/viewarticle/508430>
- Committe, E. S. (2011). Parabens used in cosmetics. https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/docs/citizens_parabens_en.pdf
- Darbre, P. D., Aljarrah, A., Miller, W. R., Coldham, N. G., Sauer, M. J., & Pope, G. S. (2004). Concentrations of parabens in human breast tumours. https://www.researchgate.net/publication/8900600_Concentrations_of_Parabens_in_human_breast_tumours
- Darbre, P. D., & Harvey, P. W. (2008). Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks. <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jat.1358>
- Elvekjær, F., & Benoni, T. (2020). Fysik AB bogen.
- Espita, G. (2022). Quantum Properties of Light. https://www.physicsbook.gatech.edu/Quantum_Properties_of_Light
- Galvez-Ontiveros, Y., Moscoso-Ruiz, I., Rodrigo, L., Aquilera, M., Rivas, A., & Zafra-Gomez, A. (2020). Presence of Parabens and Bisphenols in Food Commonly Consumed in Spain. <https://www.mdpi.com/2304-8158/10/1/92>
- Hager, E. (2022). Minireview: Parabens Exposure and Breast Cancer. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8834979/>
- Harris, R. K., Becker, E. D., de Menezes, S. M. C., Goodfellow, R., & Granger, P. (2009). NMR nomenclature. Nuclear spin properties and conventions for chemical shifts (IUPAC Recommendations 2001). <https://www.iupac-nmr.org>

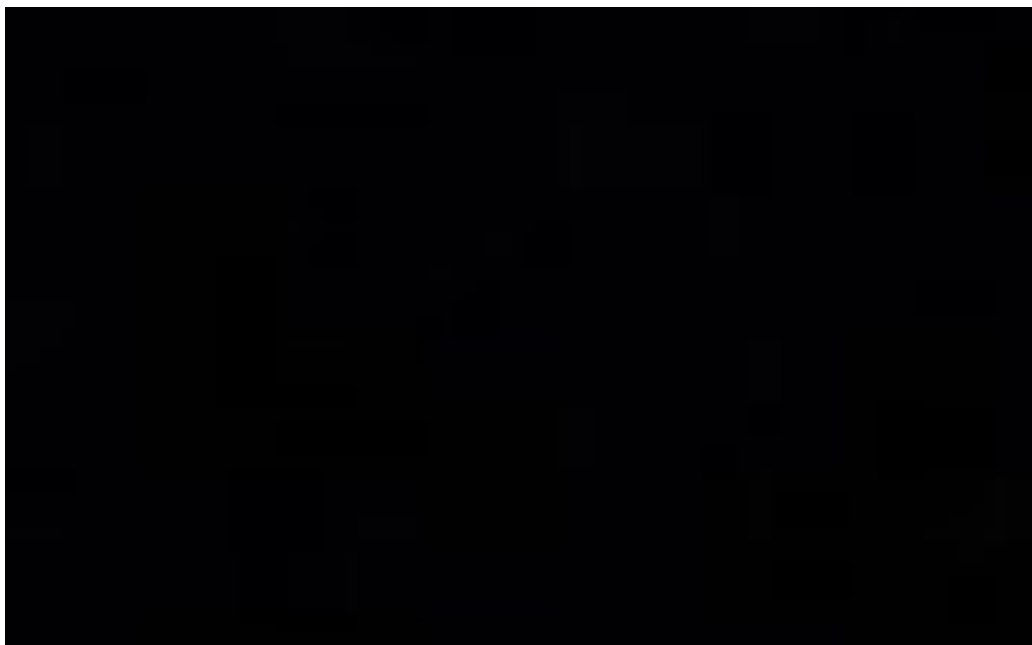
- [//www.degruyter.com/document/doi/10.1351/pac200173111795/html](https://www.degruyter.com/document/doi/10.1351/pac200173111795/html)
- Harvey, D. (2022). *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. Libretexts. [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Supplemental_Modules_\(Organic_Chemistry\)/Spectroscopy/Nuclear_Magnetic_Resonance_Spectroscopy](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Supplemental_Modules_(Organic_Chemistry)/Spectroscopy/Nuclear_Magnetic_Resonance_Spectroscopy)
- Jacobsen, H. (2013). EU scientific committee clears parabens in cosmetics as 'harmless'. <https://www.euractiv.com/section/health-consumers/news/eu-scientific-committee-clears-parabens-in-cosmetics-as-harmless/>
- Karpuzoglu, E., & Holladay, S. D. (2013). Parabens: Potential impact of Low-Affinity Estrogen receptor Binding chemicals on Human health. https://www.researchgate.net/publication/255174651_Parabens_Potential_impact_of_Low-Affinity_Estrogen_receptor_Binding_chemicals_on_Human_health
- Kaseman, D., & Iyer, R. S. G. (2023). *Introduction to NMR*. Libretexts. [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_\(Physical_and_Theoretical_Chemistry\)/Spectroscopy/Magnetic_Resonance_Spectroscopies/Nuclear_Magnetic_Resonance/Nuclear_Magnetic_Resonance_II](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_(Physical_and_Theoretical_Chemistry)/Spectroscopy/Magnetic_Resonance_Spectroscopies/Nuclear_Magnetic_Resonance/Nuclear_Magnetic_Resonance_II)
- Kaseman, D., OZCAN, S., & Du, S. (2023). *NMR - Theory*. Libretexts. [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_\(Physical_and_Theoretical_Chemistry\)/Spectroscopy/Magnetic_Resonance_Spectroscopies/Nuclear_Magnetic_Resonance/NMR_-_Theory](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_(Physical_and_Theoretical_Chemistry)/Spectroscopy/Magnetic_Resonance_Spectroscopies/Nuclear_Magnetic_Resonance/NMR_-_Theory)
- Libner, E. (2016). Bliv klogere på parabenerne: sandt og falsk om parabener. <https://samvirke.dk/artikler/bliv-klogere-paa-parabenerne-sandt-og-falsk-om-parabener>
- Lund, B. M., Kraaer, J., & Holck, P. (2012). *Orbit b htx/eux*. Systime.
- Miljøstyrelsen. (2013). Survey of parabens. <https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2013/04/978-87-93026-02-5.pdf>
- Nanalysis. (2020). Spin-Spin Coupling — Beyond Multiplicity. <https://www.nanalysis.com/nmready-blog/2020/2/11/spin-spin-coupling-beyond-multiplicity>
- Nielsen, O. V., & Axelsen, V. (2019). *Basiskemi A Xperimenter*. Praxis.
- Routledge, E. J., Parker, J., Odum, J., Ashby, J., & Sumpter, J. P. (1998). Some Alkyl Hydroxy Benzoate Preservatives (Parabens) Are Estro-

genic. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041008X98985441>

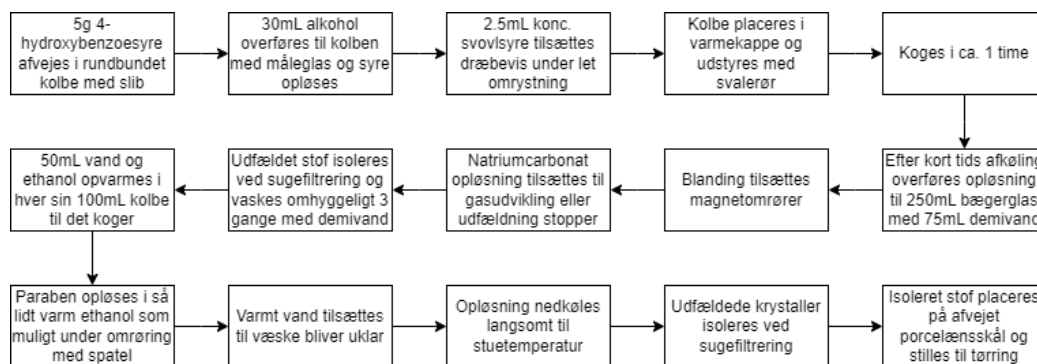
Sigurskjold, B. W., Henningsen, J. O., & Dietrich, O. W. (2024). spektroskopi. *Den Store Danske*. <https://denstoredanske.lex.dk/spektroskopi>

Valkova, N., Lepine, F., Valeanu, L., Dupont, M., Louisette, L., Bisailon, J.-G., Beaudet, R., Shareck, F., & Villemur, R. (2001). Hydrolysis of 4-Hydroxybenzoic Acid Esters (Parabens) and Their Aerobic Transformation into Phenol by the Resistant *Enterobacter cloacae* Strain EM. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC92888/>

A Gantt-diagram



B Flowchart



C Mængdeberegninger

C.1 Ethylparaben

| Stof | Mængde [g ∨ mL] | Densitet [g/mL] | MV [g/mol] | Stofmængde [mol] |
|------------------------|-----------------|-----------------|------------|------------------|
| 4-hydroxybenzoesyre | 5.1338 | | 138.12 | 0.0372 |
| Ethanol | 30 | 0.79 | 46.07 | 0.514 |
| Teoretisk ethylparaben | 5.66 | | | |
| Praktisk ethylparaben | 2.2666 | | | |
| Afvigelse | -60% | | | |

C.2 Propylparaben

| Stof | Mængde [g ∨ mL] | Densitet [g/mL] | MV [g/mol] | Stofmængde [mol] |
|-------------------------|-----------------|-----------------|------------|------------------|
| 4-hydroxybenzoesyre | 5.0346 | | 138.12 | 0.0365 |
| Propanol | 30 | 0.803 | 60.1 | 0.401 |
| Teoretisk propylparaben | 5.55 | | | |
| Praktisk propylparaben | 4.4144 | | | |
| Afvigelse | -20% | | | |

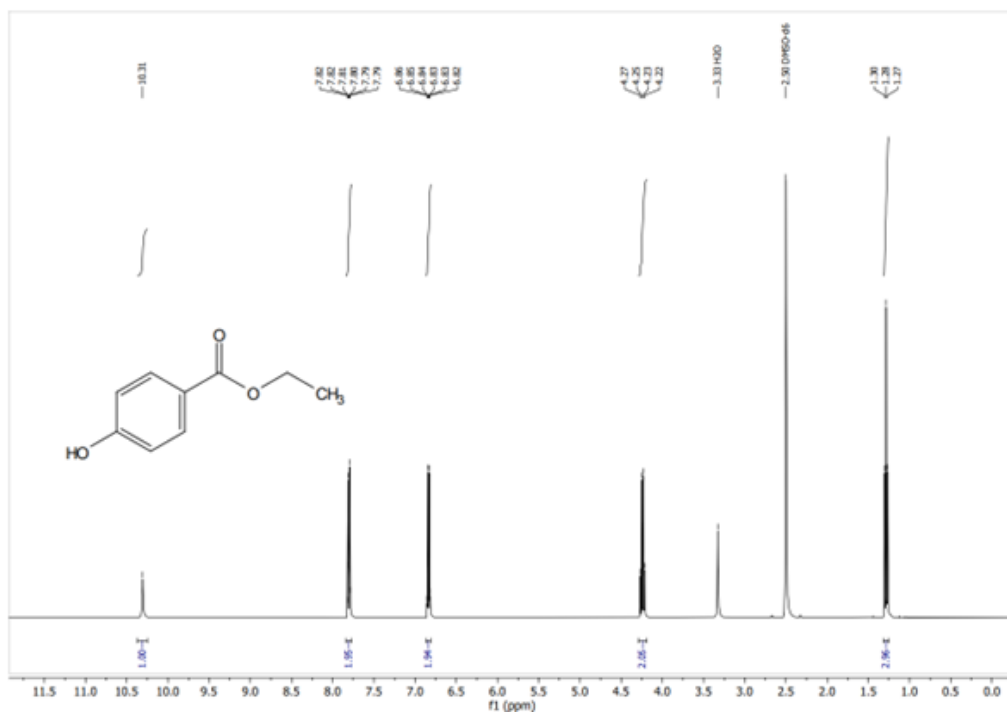
C.3 Dobbeltsyntese

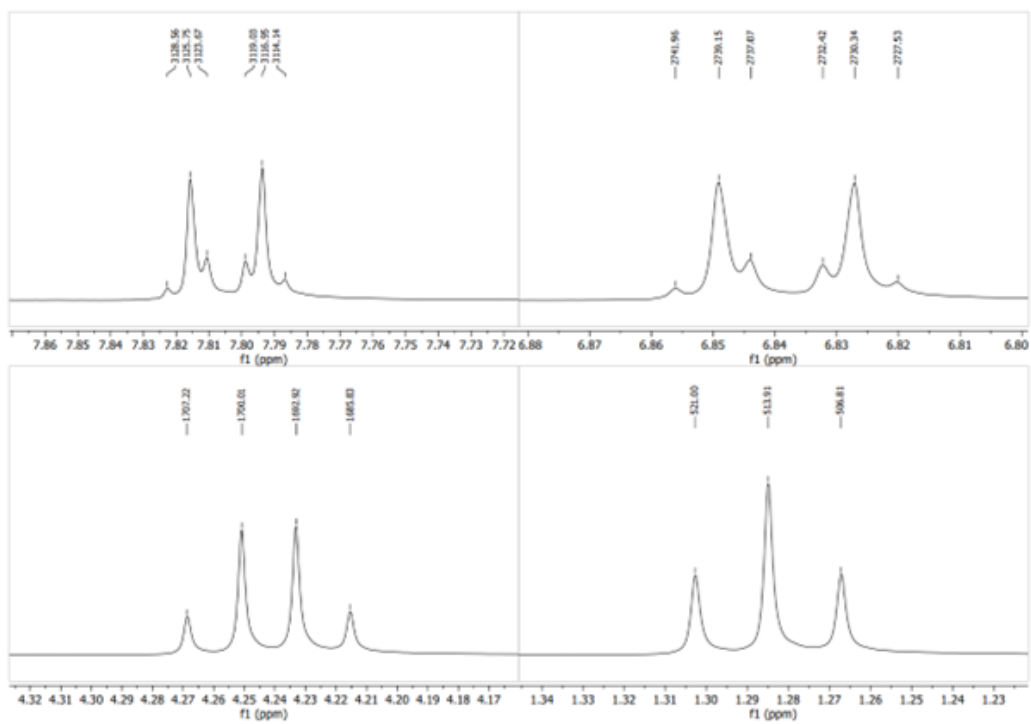
| Stof | Mængde [g ∨ mL] | Densitet [g/mL] | MV [g/mol] | Stofmængde [mol] |
|------------------------|-----------------|-----------------|------------|------------------|
| 4-hydroxybenzoesyre | 5.0176 | | 138.12 | 0.0363 |
| Ethanol | 30 | 0.79 | 46.07 | 0.514 |
| Teoretisk ethylparaben | 5.53 | | | |
| Praktisk ethylparaben | 2.4244 | | | |
| Afvigelse | -56% | | | |

| Stof | Mængde [g ∨ mL] | Densitet [g/mL] | MV [g/mol] | Stofmængde [mol] |
|-------------------------|-----------------|-----------------|------------|------------------|
| 4-hydroxybenzoesyre | 5.0346 | | 138.12 | 0.0365 |
| Propanol | 30 | 0.803 | 60.1 | 0.401 |
| Teoretisk propylparaben | 5.55 | | | |
| Praktisk propylparaben | 0.5692 | | | |
| Afvigelse | -90% | | | |

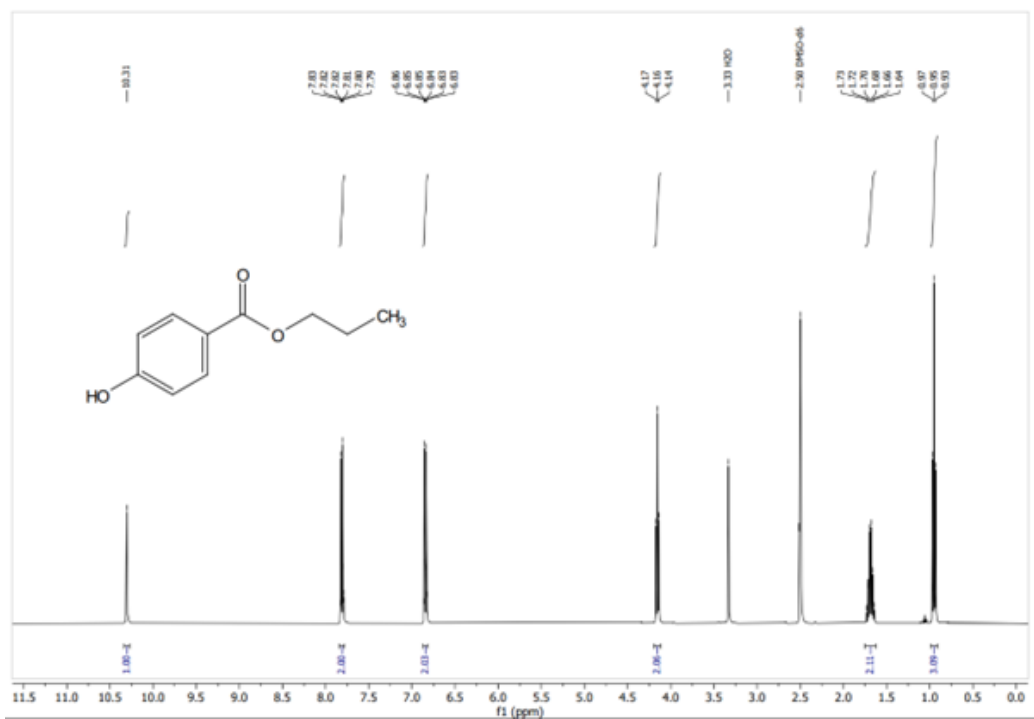
D ^1H -NMR-Spektre

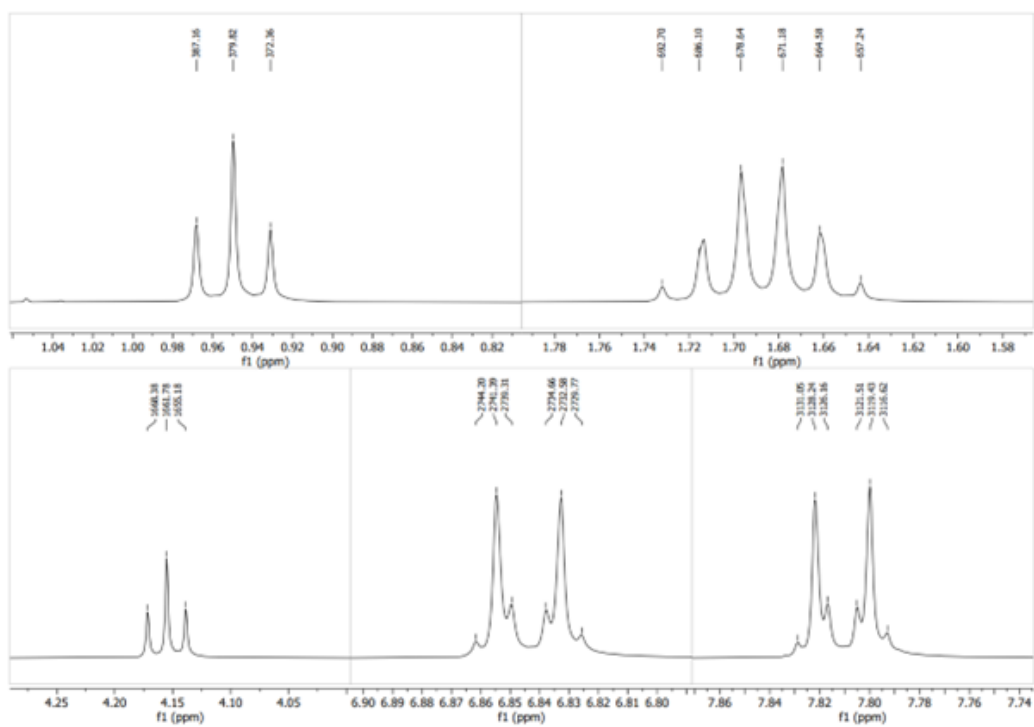
D.1 Ethylparaben





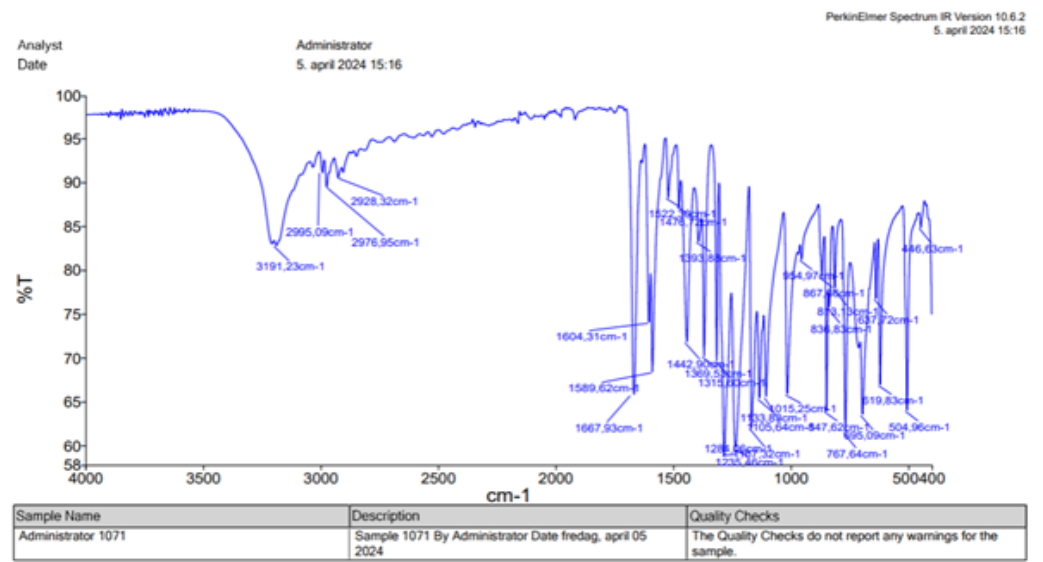
D.2 Propylparaben



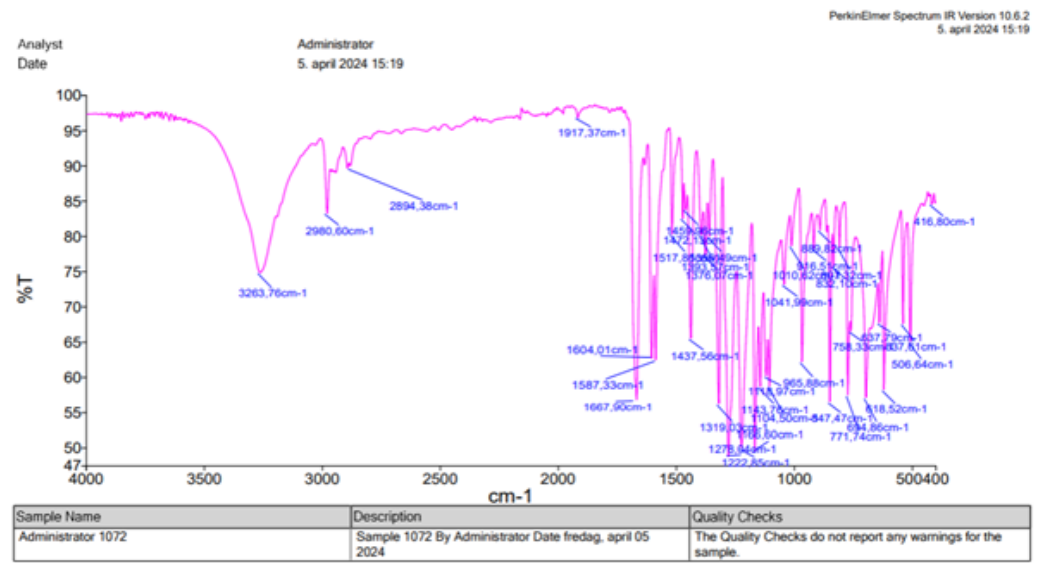


E IR-spektre

E.1 Ethylparaben



E.2 Propylparaben



F Hæmningsforsøg

Risikovurdering Kemiske



Titel

Syntese af ethyl- og propylparaben

Placering i organisationen

Kemi, proces, Biologi

Beskrivelse

Formålet med syntesen er at fremstille hhv. ethyl- og propylparaben med henblik på videre undersøgelse og sammenligning af de dannede produkter ved forskellige analysemetoder (H-NMR, smeltepunktsanalyse, TLC), samt undersøgelse af deres væksthæmningsegenskaber.

Dannelsen af parabener sker ved en kondensationsreaktion mellem 4-hydroxybenzoesyre og dets korresponderende alkohol. Reaktionen katalyseres af koncentreret svovlsyre.

Kemikalier:

- 4-hydroxybenzoesyre (99-96-7)
- ethanol (64-17-5)
- propan-1-ol (71-23-8)
- koncentreret svovlsyre (7664-93-9)
- 10% natriumcarbonat (497-19-8)
- ethylparaben (120-47-8)
- propylparaben (94-13-3)

Syntesen foregår i stinkskab, her sker opvarmning med tilbagesvælg, udfældning af parabenen, isolering af parabenen ved sugefiltrering, senere en omkrystallisering og herefter sugefiltrering igen. Produkter stilles herefter til tørring i stinkskabet.

Alt affald hældes i organisk affaldsdunk i stinkskabet.

De fremstillede parabener faremærkes når de hældes i præparatbeholder.

Farlige egenskaber

- Alkoholerne er brandfarlige og farlige ved indtagelse, hudkontakt og indånding.
- 4-hydroxybenzoesyre er farlig ved indtagelse, hudkontakt og indånding.
- Konc. svovlsyre er stærkt ætsende.

Eksponeringsgrad, -type og -varighed

Alt arbejde sker i stinkskab med brug af sikkerhedsbriller og kittel. Der bruges nitrilhandsker for at minimere risici for hudkontakt, eksponeringsgraden vurderes lav.

Ved ophældning af alkoholer sker det i måleglas i stinkskabet, måleglas stilles til afdampning efter brug og evt. rester hældes i affaldsdunk.

Koncentreret svovlsyre afpipetteres forsigtigt og tilsættes med dræbepipette, pipette samt dræbepipette skylles 3 gange i vand inden de lægges i affaldsbeholder, affald hældes i syre affaldsdunken i stinkskabet.

Der opsættes en pose til affald i stinkskabet, til brugte handsker og lignende. Posen skal blive i stinkskabet til afdampning. Næste dag lukkes posen og den lægges i almindelig affaldsbeholder.

Virkninger af forebyggende foranstaltninger

Alt arbejde i laboratoriet skal foregå efter de ophængte laboratorie regler. Der er ophængt i alle laboratorierne.

<https://www.danskkemidatabase.dk/Riskmatrix.html#21>

Inddragelse af undersøgelser

Substitutionsovervejelser

Den originale syntesevejledning benyttede methanol som opløsningsmiddel til parabenerne, her benyttes i stedet ethanol da der herved helt kan undgås arbejde med det højest faremærkede kemikalie efter svovlsyren.

Forbedringsforslag

Alle sikkerhedsforholdsregler er gældende.

Opfølgningsdato

20-02-2027



Oprettet dato





20-02-2024 Prøvelogin

Ændret dato

20-02-2024 Prøvelogin

Produkter tilknyttet denne risikovurdering: 7

| | Produkt | Leverandør | Farlighed | Miljø | | Faresætninger |
|---|--------------------------|----------------------------|-----------|-------|---|---|
|  | Svovlsyre konc. (885500) | Frederiksen Scientific A/S | ● ● ● | |  | H314 Forårsager svære ætsninger af huden og øjenskader. H290 Kan ætse metaller. |

| | Produkt | Leverandør | Farlighed | Miljø | | Faresætninger |
|---|---|--------------------------|-----------|-------|---|--|
| ✕ | 1-Propanol GPR RECTAPUR | VWR - Bie & Berntsen A/S | ●● | |    | H225 Meget brandfarlig væske og damp. H318 Forårsager alvorlig øjenskade. H336 Kan forårsage sløvhed eller svimmelhed. |
| ✕ | Natriumcarbonatdecahydrat (1.06391) | Merck Life Science ApS | ● | |  | H319 Forårsager alvorlig øjenirritation. |
| ✕ | 4-Hydroxybenzoesyre (4-Hydroxybenzoic acid) | Thermo Fisher Scientific | ●● | |   | H318 Forårsager alvorlig øjenskade. H335 Kan forårsage irritation af luftvejene. |
| ✕ | 4-hydroxybenzoesyreethylester (111988) | Merck Life Science ApS | ● | | | |
| ✕ | 4-hydroxybenzoesyrepropylester | Leverandøruafhængig | ● | | | |
| ✕ | Ethanol 96% | Merck Life Science ApS | ●● | |   | H225 Meget brandfarlig væske og damp. H319 Forårsager alvorlig øjenirritation. |