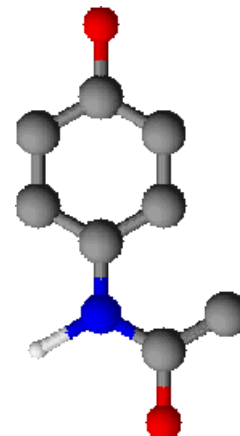


# FÁJDALOMCSILLAPÍTÁS

## Paracetamol-analógok párhuzamos szintézise



**Szerző:** Ken Gadd, 4science, Stratford sub Castle, SP1 3YR, UK;  
[ken@4science.org.uk](mailto:ken@4science.org.uk)

**Nyelv**

Angol, magyar

### Összefoglalás

A gyógyszerkutató cégek igen nagyszámú vegyületet szintetizálnak abból a célból, hogy rátaláljanak arra az egyre, amelyik hatásos egy adott kór vagy betegség gyógyítására. Ezeknek a szintéziseknek a hatékony és eredményes kivitelezése alapvető. A megvalósításhoz jól felhasználható a kombinatorikus kémia, különösen a párhuzamos szintéziseknek nevezett ága.

A paracetamol az egyik olyan fájdalomcsillapító, ami vény nélkül kapható a gyógyszertárakban. Ezen a gyakorlaton a diákok feladata az, hogy csoportokban dolgozva állítsanak elő paracetamolt, illetve hogy kiderítsék néhány, a paracetamolhoz hasonló szerkezetű vegyületről, hogy előállítható-e. A reakcióelegyeket vékonyréteg kromatográfiával vizsgálják.

### Feladatcsoport típusa F

Ez a feladattípus a következő képességek fejlesztését célozza meg:

- Természettudományos ismeretek alkalmazása a problémamegoldás során
- Csapatmunkával kombinált problémamegoldás
- Pénzügyi és anyagi erőforrások kezelése
- Idő-, és munkaterv készítés

### Mérési technikák

Szerves szintézisek

Vékonyréteg kromatográfia

### Alkalmazási terület

Gyógyszerkémia

### Idő

- |                        |          |
|------------------------|----------|
| ▪ Gyakorlati idő:      | 360 perc |
| ▪ Elméletre szánt idő: | 240 perc |
| ▪ Iskolán kívüli idő:  | 120 perc |

**SandardBase szabványvizsgálat:**

Nincs.

**StandardBase mérési technika:**

Nincs.

**Egyéb források**

GlaxoSmithKline, R&D, Stevenage; [www.gsk.com](http://www.gsk.com)

A többi forrás fel van sorolva az anyagban.

## Diák feladatleírás

### Fájdalomcsillapítás: Paracetamol-analógok párhuzamos szintézise (Eredeti cím: PAIN RELIEF: Parallel synthesis of paracetamol analogues)

A gyógyszergyártó cégek kutatói tízezrével végeznek szintéziseket és teszteket annak érdekében, hogy megtalálják azt az egyetlen vegyületet, amelyik szignifikánsan (azaz bizonyítható mértékben) gyógyító hatással bír. Ezeknek a szintéziseknek a hatékony és eredményes elvégzése döntő fontosságú. Ehhez használják a kombinatorikus kémiát. A kombinatorikus kémia egyik ága: a parallel (párhuzamos) szintézisek felhasználása különösen jelentős. Ennek a kivitelezése gyakran robottal történik, de manuálisan is megvalósítható. Ehhez igen kis mennyiségű anyag szükséges. Például a mélyedéseket tartalmazó műanyag tálon 1 milligrammnyi anyag biológiai aktivitását tízféle teszttel vizsgálhatjuk.

#### Rövid összefoglaló

A paracetamol egyike a vény nélkül kapható fájdalomcsillapítóknak. Ezen a foglalkozáson kis csoportokban fogtok dolgozni. Mindenki előállít egy adag paracetamolt. Majd a csoport tagjai egymás között felosztják a kutatási feladatot, amely a paracetamol és a hozzá hasonló szerkezetű (analóg) vegyületek mikroméreteken történő előállítása. A reakcióelegyeket vékonyréteg kromatográfiával (VRK) kell majd vizsgálni.

Eredményeitekre alapozva, a csoportnak tanácsot kell adnia egy gyógyszergyártó cég kutató-fejlesztő (K+F) menedzsmentjének arra vonatkozóan, hogy melyik reakció ad terméket, ami ezáltal nagyobb mennyiségekkel végezve olyan mintát eredményez, aminek a biológiai aktivitása tesztelhető. A tanácshoz pénzügyi számítások is tartoznak, amelyek a vegyületek előállítási költségét tartalmazzák.

#### Elvégzendő vizsgálatok

Négyes csoportokban célszerű dolgozni. Minden csoport 3 **tanulói adatlapot** kap:

- Paracetamol előállítása
- Paracetamol szintézisének vizsgálata mikrométerben
- Paracetamol-analógok előállítása párhuzamos szintézisekkel

#### Tervezés

A csoport minden tagja elvégzi a paracetamol előállítását félmikrométerben (*Paracetamol előállítása*). Hasonlítsátok össze az eredményeiteket: a kitermelési százalékot és a mért olvadáspont-értékeket.

Ezután csoportmunkában parallel szintézissel elő kell állítani a paracetamolhoz hasonló szerkezetű vegyületeket.

A csoport minden tagja olvassa el a *Paracetamol szintézisének vizsgálata mikrométerben* című **tanulói adatlapot**. Meg kell győződni arról, hogy a szintézis és a vékonyréteg kromatográfia végrehajtásának minden lépése mindenki számára érthető.

Olvassátok el a *Paracetamol-analógok előállítása párhuzamos szintézisekkel* című **tanulói adatlapot**! A tanár segítségével ellenőrizzétek, hogy milyen vegyszerek állnak rendelkezésre a gyakorlati munkához.

Mindenki döntse el, hogy mit vállal a feladatból, és osszátok el a munkát a csoport tagjai között. A csoport tagjai manuálisan fogják végezni a párhuzamos szintéziseket, ahogy általában az egyedül dolgozó vegyész is teszi. A párhuzamos szintézisek során kb. 5 mg anyag készül egy eljárással. Magas kitermelés itt nem várható. A kívánt vegyületet kromatográfiával választjuk el és tisztítjuk.

A csoport elosztja a feladatokat, és így a paracetamol-analógok egész sorozatát készíti el. Hogy hányféle vegyület készül el, az függ a rendelkezésre álló vegyszerektől, időtől és munkaerőtől.

### *Gyakorlati munka*

Először el kell döntenie, hogy a csoport egyes tagjai mit csinálnak, elő kell készíteni a kísérleti munka helyszínét, össze kell gyűjteni a szükséges anyagokat és eszközöket.

A gyakorlati munka megkezdése előtt tanulmányozni kell a balesetvédelmi szabályokat.

### Tájékoztatás

- Szüksége lesz a vegyszerek és a felszerelések árát tartalmazó katalógusra. Ilyen például:  
<http://uk.vwr.com/app/Home>  
[http://www.sigmaaldrich.com/Area\\_of\\_Interest/Europe\\_Home/UK.html](http://www.sigmaaldrich.com/Area_of_Interest/Europe_Home/UK.html)

### **Mérési eredmények**

Írjatok egy rövid beszámolót a munkáról és a csoport eredményeiről. Fogalmazás közben képzeljétek el, hogy a jelentés egy gyógyszergyártó cég kutató-fejlesztő menedzsméntjének készül. Meg kell adnotok, hogy mely reakciók eredményeznek terméket és ennek alapján melyek végezhetők el nagyobb mennyiségekkel a biológiai hatékonyság tesztelésére. Azt is meg kell becsülnötök, hogy mennyibe kerülhet a vegyületek előállítása.

A beszámolóban térjete ki a következőkre:

- a félmikro méretű paracetamol-előállítás eredményei
- készítsetek egy összefoglaló táblázatot, amelyben bemutatjátok hogy milyen paracetamol-analógokat állítottatok elő a párhuzamos szintézisekkel.

### **Önellenző feladatok diákoknak**

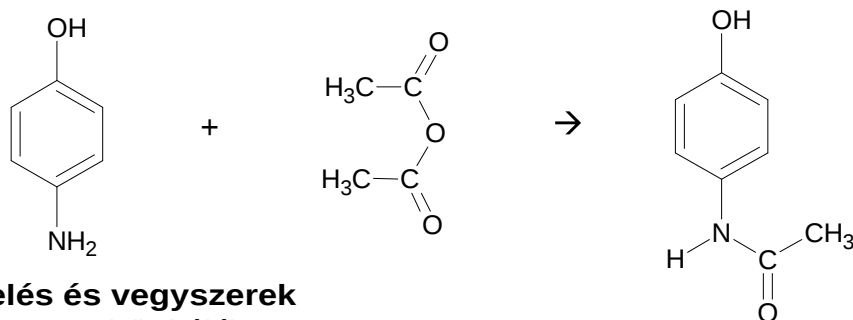
Ez a feladat igényli az elméleti ismeretek felhasználását a problémák megoldásához, csoportmunkában való részvételt a probléma megoldása érdekében, idő- és a munkabeosztás megtervezését, valamint egy pénzügyi terv elkészítését. Minden területről írjatok 50-100 szavas értékelést a következő szempontok szerint:

- a feladat megoldásához felhasznált elméleti ismeretek és készségek
- a csoportmunka tapasztalatai, példák arra, hogy hogyan történt a segítségnyújtás a csoportban
- hogy sikerült az idő- és a munkabeosztás
- hogy sikerült a pénzügyi terv készítése.

## Tanulói adatlap: Paracetamol előállítása

A paracetamol elterjedten használt fájdalomcsillapító. A másik két széles körben használt hasonló gyógyszer az aszpirin és az ibuprofen. A paracetamol kémiai neve: N-(4-hidroxifenil)etánamid.

Laboratóriumban 4-aminofenol és ecetsavanhidrid reagáltatásával állítható elő.



### Felszerelés és vegyszerek

- 4-aminofenol (irritáló)
- ecetsavanhidrid (korrodáló hatású és tűzveszélyes) – fülke alatt dolgozzunk!
- etil-acetát
- 0,01 g pontossággal mérő gyorsmérleg
- 50 cm<sup>3</sup> Erlenmeyer-lombik
- szívópalack, Büchner-tölcsér és szűrőpapír
- vasállvány fogókkal (a Büchner-tölcsér befogásához)
- vízlégszivattyú
- desztilláltvizes palack
- Bunsen-égő, vasháromláb, agyagos drótháló
- kémcső
- 400 cm<sup>3</sup>-es főzőpohár (vízfürdőnek)
- a vékonyréteg kromatográfiához szükséges eszközök (lásd: *Paracetamol szintézisének vizsgálata mikro méretben*)
- elszívó fülke

### Eljárás

Védőszemüveg használata kötelező! A gyakorlati munka megkezdése előtt végig kell gondolni a lehetséges veszélyeket!

1. Mérjünk be 1,0 g 4-aminofenolt egy 50 cm<sup>3</sup>-es Erlenmeyer-lombikba. Adjunk hozzá 9 cm<sup>3</sup> desztillált vizet, majd addig rázogassuk a lombikot, amíg egy szuszpenziót kapunk.
2. Fülke alatt öntsünk a lombika 1,1 cm<sup>3</sup> (1,17 g) ecetsavanhidridet. Az oldódás érdekében óvatosan rázogassuk a lombik tartalmát. Az oldódáshoz kb. 30 másodperc szükséges. Folytassuk a rázogatást, mintegy 2 perc múlva csapadék képződését észleljük.
3. 10 perc múlva szűrjük le a csapadékot a Büchner-tölcséren vízlégszivattyú segítségével, mossuk át egy kevés hideg desztillált vízzel és szárítsuk meg.

Megjegyzés: A szívópalackot feltétlenül rögzítsük. A szűrés megkezdése előtt öntsünk kb. 10 cm<sup>3</sup> desztillált vizet a Büchner-tölcsérbe és szívassuk át a vízlégszivattyú megindításával, hogy a szűrőpapír nedves legyen. Ezt a vizet öntsük ki a palackból, majd utána kezdjük el a szűrést. Ha nem sikerül az

összes szilárd anyagot a tölcsérbe juttatni, akkor a szűrletből öntsünk egy keveset vissza a lombikba, és ismételjük meg a folyamatot.

**Vegyünk egy kevés mintát (A)** a nyerstermékből, és oldjuk fel minimális mennyiségű etil-acetátban, a kémcsőre írjuk rá az „A” jelzést.

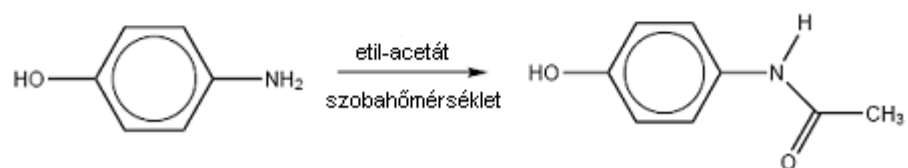
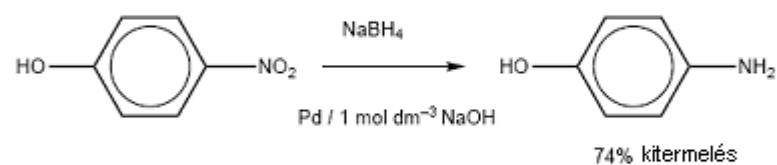
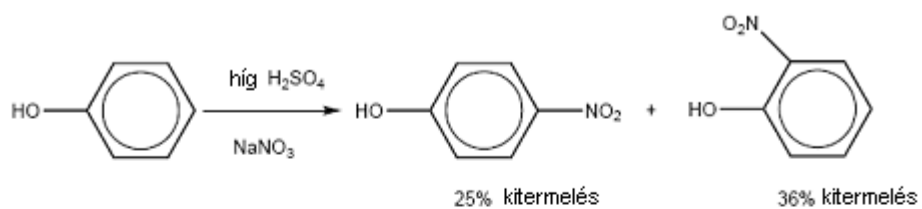
- 4 A nyersterméket tegyük egy kisebb Erlenmeyer-lombikba, és oldjuk fel a lehető legkevesebb (kb. 15 cm<sup>3</sup>) 80 °C-os desztillált vízben. Addig tartsuk az edényt 80 C-os vízfürdőben, amíg a szilárd anyag feloldódik. Ha szükséges, még további néhány csepp forró vizet csöpögtessünk a lombikba.
- 5 Hútsuk le az oldatot folyó csapvíz alatt vagy jeges vízben. Szűrjük le a kivált kristályokat Büchner- tölcséren. Az átkristályosított anyagot mossuk 5 cm<sup>3</sup> jéghideg vízzel.
- 6 Szárítsuk a kapott átkristályosított anyagot szűrőpapírok között, majd szárítószekrényben (105 °C-on). Mérjük le a száraz anyagot, és számítsuk ki a kitermelési százalékot.

**Vegyünk egy kis mintát (B)** az átkristályosított anyagból, oldjuk fel egy kevés etil-acetátban, írjuk a kémcsőre a „B” jelet.

- 7 Határozzuk meg a száraz, átkristályosított termék olvadáspontját. A tiszta paracetamol olvadáspontja 169-171 °C.
- 8 Készítsük el az „A” és a „B” jelű minták vékonyréteg kromatogramját (a) 4-amonifenollal, (b) tiszta paracetammal és (c) 4-amonifenol és paracetamol keverével szemben (mindegyiket etil-acetátban oldjuk). A leírás a *Paracetamol szintézisének vizsgálata mikroméretben* című **tanulói adatlapon** olvasható.

#### **Az eredmények megadása**

- Számítsuk ki a kitermelést %-ban!
- Adjuk meg azt az olvadáspont értéket, amit az átkristályosított paracetamol esetében mértünk!
- Rajzoljuk fel a kapott kromatogramokat (vagy tegyük a kapott kromatogramokat polietilén lapok közé és ragasszuk be a füzetbe)!
- A csoport tagjai hasonlítsák össze a kapott adatokat és próbálják megmagyarázni az eltéréseket!
- Tanulmányozzuk a paracetamol fenolból történő előállításának sémáját:



Átlagolva a csoportban elért kitermelési százalékokat, számítsuk ki, hogy 50 g fenolból hány gramm paracetamol állítható elő!

## Tanulói adatlap: Paracetamol szintézisének vizsgálata mikroméretben

### Előkészítés

#### *Felszerelés és vegyszerek*

- 4-aminofenol (irritáló)
- ecetsavanhidrid (korrodáló hatású és tűzveszélyes) – fülke alatt dolgozzunk a
- vízmentes magnézium-szulfát
- etil-acetát
- desztillált víz
- 2 db félmikro kémcső
- 3 db cseppentő
- 0,001 g pontossággal mérő mérleg
- elszívó fülke

#### *Eljárás*

Védőszemüveg használata kötelező! A gyakorlati munka megkezdése előtt végig kell gondolni a lehetséges veszélyeket!

- 1 Bemérőcsónakot használva mérjük ki 0,1 g 4-aminofenolt, és szórjuk azt egy félmikro kémcsőbe. Adjunk hozzá 1 cm<sup>3</sup> desztillált vizet. Rázogassuk a kémcsövet, így egy szuszpenziót kapunk.
- 2 Fülke alatt adjunk 1 csepp (0,12 g) ecetsavanhidridet a kémcső tartalmához, és óvatosan rázogassuk azt 2 percig.
- 3 Adjunk 1 cm<sup>3</sup> etil-acetátot az oldathoz, és rázogassuk 10-15 másodpercig. Két fázis alakul ki: a termék a felső etil-acetátos rétegben lesz (az alsó réteg főként víz).
- 4 Tiszta cseppentőt használva vigyük át a felső fázist egy másik félmikro kémcsőbe, amelyben egy kevés vízmentes magnézium-szulfát van. Ez eltávolítja a maradék víznyomokat.
- 5 Készítsük el ennek az oldatnak a vékonyréteg kromatogramját a következő oldatokkal szemben: (a) 4-aminofenol etil-acetátban oldva, (b) tiszta paracetamol etil-acetátban oldva, (c) 4-aminofenol és paracetamol keveréke etil-acetátban oldva.  
Ezeket az oldatokat úgy készítjük, 1 cm<sup>3</sup> etil-acetátban feloldunk 1 kis spatulányi (kb. 1-2 rizsszemnyi) anyagot.

## Vékonyréteg kromatográfia (VRK)

### Felszerelés és vegyszerek

- futtató elegy – 2 térfogat etil-acetát és 1 térfogat ciklohexán (illékony, gyúlékony, irritáló, láng ne legyen a közelben, ne lélegezzük be!)
- jód (belélegezve veszélyes) – használjunk gumikesztyűt
- UV fény (bőrrákot és szemkárosodást okozhat – tilos belenézni!)
- lemezek a vékonyréteg kromatográfiához (amelyek szilikagéllel vannak bevonva, és fluoreszcens anyagot is tartalmaznak)
- zárható előhívókád, amelybe elférnek a 10 cm x 5 cm-es TLC-lemezek
- nagyon vékony kapilláris cső (vagy Hamilton-pipetta, a foltok felviteléhez)
- UV lámpa

### Eljárás

Védőszemüveg használata kötelező! Az ultraibolya fény bőrrákot és szemkárosodást okozhat – tilos közvetlenül belenézni! A gyakorlati munka megkezdése előtt végig kell gondolni a lehetséges veszélyeket!

1. Öntsünk annyi futtató elegyet a kádba, hogy az kb. 0,5 cm-es rétegben legyen. Tegyük rá a fedőt, és várjuk meg, amíg a kád légtere megtelik az oldószer gőzével. (Ez a folyamat meggyorsítható, ha a kád egyik oldalához egy szűrőpapírt fektetünk, amely felszívja és párologtatja az oldószerkeletet. Így kb. 30 perc alatt megtörténik a gőzökkel való telítődés.)

2. Fekteszünk egy 10 cm x 5 cm méretű VRK lemezt egy darab tiszta papírra. Vigyázzunk arra, hogy a lemezt csak a szélénél fogjuk meg, a felületét ne érintsük meg! Húzzunk egy ceruzavonalat a lemezen végig 1 cm-re az 5 cm hosszú szélétől. Tegyük a vonalra három kis keresztet, csöppentsünk az elsőre a tiszta paracetamololdatból, a másodikra a termékünkéből, a harmadikra a 4-aminofenol-oldatból. Várjuk meg, amíg a foltok megszáradnak – az átmérőjük 1-2 mm legyen! (A száradás hajszárítóval gyorsítható.)

3. Ha a foltok már szárazak, helyezzük a lemezeket az előhívó kádba. Ezt gyorsan, de gondosan végezzük! Ne zavarjuk fel a folyadékot, azonnal helyezzük vissza a kád tetejét!

Megjegyzés: A ceruzavonalnak a folyadék szintje fölött kell lennie.

4. Futtassuk a kromatogramot addig, amíg a folyadékelegy a lemez felső szélétől 1 cm-re nem ér. Vegyük ki a lemezt, és jelöljük meg az oldószerfron helyét.

5. Hagyjuk a lemezt megszáradni. Tanulmányozzuk UV-fényben és jelöljük meg a látható foltokat. Számítsuk ki a foltok  $R_f$ -értékét.

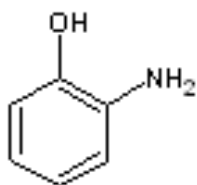
6. Végül, ha időnk engedi, tegyük a kromatogramokat egy olyan lefedett pohárba, amelynek az alján néhány jódkristály van, és figyeljük meg a foltok megjelenését.

## Tanulói adatlap: Paracetamol-analógok előállítása párhuzamos szintézisekkel

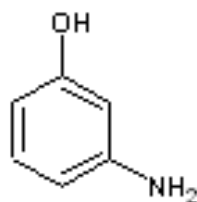
A 4-aminifenol és az ecetsavanhidrid reagáltatásakor alkalmazott mikromódszerrel vizsgálhatjuk a 4-aminifenolhoz hasonló szerkezetű vegyületek reakcióját különböző savanhidridekkel.

Ellenőrizték a tanárokkal, hogy a felsorolt reagensek közül melyek állnak rendelkezésre! Itt bemutatunk néhány alkalmazható vegyületet:

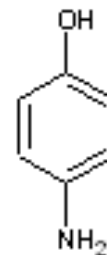
### Felhasználható aminofenolok



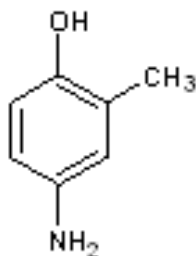
2-aminofenol



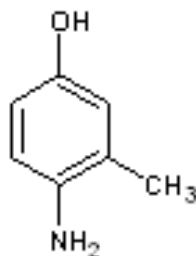
3-aminofenol



4-aminofenol

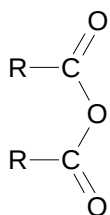


4-amino-2-metilfenol



4-amino-3-metilfenol

### Felhasználható savanhidridek:



R = CH<sub>3</sub>

ecetsavanhidrid

R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

propionsavanhidrid

A következő oldalon látható táblázatban végezhetitek el a tervezést. Másoljátok le a táblázatot megfelelő példányszámban, és írájatok be azoknak az aminofenoloknak a képletét, amelyeket a csoportotok felhasznál. Egyértelműen jelöljétek, hogy melyeket vizsgáltátok!

Minden sorban adjátok meg:

- A kísérletet végző csoporttag nevének kezdőbetűit.
- A felhasznált aminofenol nevét és képletét.
- A szintézis végén várható termék képletét.
- Keletkezett-e új vegyület a vékonyréteg kromatogram alapján?
- 1 g anyag előállításának a költségét.

Megjegyzés: Itt a kitermelést nem lehet meghatározni. (Valójában a párhuzamos szintézisekkel csak bizonyítjuk a termékek képződését, a reakciófeltételek optimalizálása egy következő lépés.) Az azonban nagyon valószínűtlen, hogy 100%-os kitermelést érjünk el. Ezért a költségeket 25%, 50%, 75% és 100%-os kitermelést feltételezve célszerű kiszámítani.

- A termék gyógyító hatásának a megbecsülése.

Megjegyzés: Használjuk az **OSIRIS Property Explorer** (<http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>) honlapot a gyógyhatás megbecsüléséhez. Ennek használatához a Java programnak telepítve kell lennie a számítógépen.

Attól függően töltjük ki a táblázatot, hogy hány szintézist végzett el a csoport.

|  | Aminofenol | Ecetsavanhidrid | Propánsavanhidrid |
|--|------------|-----------------|-------------------|
|  |            |                 |                   |
|  |            |                 |                   |
|  |            |                 |                   |
|  |            |                 |                   |
|  |            |                 |                   |

## Tanári útmutató

### Rövid áttekintés a feladat céljairól

A tanulók elképzelik, hogy egy gyógyszergyár kutató-fejlesztő (K+ F) csoportjában dolgoznak. A csoportnak az a feladata, hogy dolgozza ki a paracetamol és analógjai szintézisét. A költségekről és a szerek gyógyító hatásáról szintén be kell számolniuk.

### Készségfejlesztés

*Tanítási célkitűzések:*

A tanulók

- tudjanak hatékonyan együttműködni adott problémák megoldása érdekében
- képesek legyenek pénzügyi tervet készíteni
- tudják beosztani a rendelkezésre álló idő- és munkaerő-keretet
- tudják felhasználni az elméleti ismereteiket adott feladat megoldásához
- tudjanak megfigyeléseket, méréseket végezni, és a kapott adatokat értelmezni.

### Útmutatás és tanácsok

Hasznos lehet molekulamodell-készlet vagy rajzolóprogram (pl. ChemSketch) használata a szintézisek során végbemenő reakciók illusztrálására.

A feladat megoldása során a tanulók bepillantást nyerhetnek a párhuzamos szintézisek manuális, illetve automatizált végzésének az előnyeibe és hátrányaiba.

A feladat megoldása jelentős mennyiségű gyakorlati munkát igényel, ezért annyi segítséget kell adni nekik, amennyire csak szükség van ahhoz, hogy a munkájuk eredményes legyen.

A tanulóknak azt is be kell bizonyítaniuk, hogy tudnak költségvetést készíteni. Fel kell ismerniük, hogy a vegyszerek ára függ a minőségtől (tisztaságtól) és a vásárolt adag mennyiségétől. A becsült költségek számításakor ezt figyelembe kell venniük. Azzal is tisztában kell lenniük, hogy a kitermelés csak nagyon ritkán közel 100%-os, s a vegyszerek árának a kiszámításakor erre tekintettel kell lenniük.

Arra is kell szánni bizonyos időt, hogy a diákok megtanulják az **OSIRIS Property Explorer** (<http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>) program használatát annak érdekében, hogy megbecsüljék a „Gyógyhatás előrejelzését” és az „Összesített gyógyhatás pontszámot”. Először is meg kell érteniük, hogy mit jelentenek ezek a kifejezések, és a rajzolóprogram segítségével meg kell alkotniuk a különböző szerkezeteket. Ezek használatával először a tanárnak kell megismerkednie.

Az alábbiakban látható a paracetamol oldala:

The screenshot shows a web browser window displaying the Organic Chemistry Portal. The main content area features the OSIRIS Property Explorer interface. At the top, there's a banner for 'Microwave synthesis platform Synthes 3000' by Anton Paar. Below this, the 'Organic Chemistry Portal' logo is visible on the left, and a search bar is present. The central part of the page displays the chemical structure of paracetamol (acetaminophen) in the center. To the right of the structure, a list of calculated properties is shown, including Toxicity Risks (mutagenic, carcinogenic, irritant, reproductive), cLogP, Solubility, Molecular Weight, Drug-likeness, and Drug-Score. The bottom of the page contains a footer with contact information for Thomas Gander and a list of tutorials.

Ezen a szinten a tanulóknak már tapasztalattal kell rendelkezniük a csoportmunkával történő feladatmegoldásban. Ha a csoport korábban már sikeres tapasztalatokat szerzett, akkor önállóbban végezhetik a munkát. Akár gyakorlottak, akár kezdők azonban a csoport tagjai ilyen tekintetben, az órát mindig figyelni kell és szükség esetén a megfelelő ütemű munkavégzést elősegítendő, össze kell hívni az egész osztályt egy megbeszélésre.

Ez a feladat olyan természetű, hogy nem végezhető el sikeresen az adott időtartam alatt, ha a csoport nem tudja hatékonyan beosztani a munkát és olyan célokat kitűzni, amelyekhez konkrét határidőket is rendelnek. Mindemellett a tanulókat bátorítani kell, és arra nevelni, hogy figyelmesen és igényesen dolgozzanak. Ha mégis probléma adódik, a következőkkel kapcsolatosan kell a tanárnak segítségét nyújtani:

- technikai kérdések, beleértve a manuálisan elvégzendő munkát, a vegyszerek és a berendezések szabályos használatát
- baleset-megelőzés, biztonsági rendszabályok
- a tanulók együttműködése a feladat megoldása érdekében.

A [www.presentingscience.com/aflchem/key/groupwork.htm](http://www.presentingscience.com/aflchem/key/groupwork.htm) weboldalon ötleteket találunk azzal kapcsolatban, hogy hogyan célszerű a csoportokat kialakítani.

A feladat megoldása közben a csoportmunka magasabb szintjére juthatnak el a diákok. Kezdetben még szükség lehet arra, hogy a tanár megfelelő kérdésekkel meggyőződjön a feladatfelosztás és az időtartamok megtervezéséről és a csoportmunka stratégiájáról. A feladat elvégzése után a tanár összefoglalhatja, hogy milyen előrelépést tapasztalt, illetve milyen jellegű segítségekre volt szükség, erre építeni lehet a következő feladat elvégzésekor.

A feladat elvégzése közben egy sor olyan követelménnyel is találkozhatnak a tanulók, amelyekre a továbbiakban is szükség lesz. Gyakorlati munkájuk megfigyelése, a megadott űrlapok kitöltése és a beszámoló alapján értékelni lehet a tanulók munkáját, az osztályozás kritériumainak megfelelően.

### **A csoportok szervezése és irányítása**

A tanulók négy fős csoportokban dolgoznak. Az egyik feladatuk a munkaerő és az idő jó beosztása. Ehhez időt és teret kell biztosítani nekik. A terveiket alaposan ellenőrizni kell, nehogy túl sokat vállaljanak, vagy túl keveset.

A lehető legrövidebb feladat két amonifenol és két savanhidrid reakciójának a vizsgálatából állhat. Ez négy mikrométerű szintézist jelent, azaz a csoport minden tagja egyet végezhet. A vegyületek köre bővíthető, de a szubsztituált amonifenolok elég drágák.

A tanulóknak előre meg kell mondani, hogy mikor állnak rendelkezésükre a laboratóriumban lévő eszközök, az IKT eszközök stb. A munkájukat úgy kell megszervezniük, hogy a megadott időtartam alatt elvégezzék a feladatot.

### **Óraterv a tanároknak**

A konkrét időbeosztás több tényezőtől is függ, egy lehetséges megközelítés a következő:

- |                                                                      |           |
|----------------------------------------------------------------------|-----------|
| ▪ Tanári bevezető és az előzetes ismeretek ellenőrzése               | ..60 perc |
| ▪ Csoportbeosztás elkészítése és a munkaterv megvitatása             | ..60 perc |
| ▪ A paracetamol-szintézis kivitelezése félmikro méretben             | 210 perc  |
| ▪ A párhuzamos szintézisek és a kromatográfiás vizsgálatok elvégzése | 150 perc  |
| ▪ A költségek kiszámítása és a gyógyszerhatás tanulmányozása         | 120 perc  |
| ▪ A táblázatok kitöltése, a rövid beszámoló elkészítése              | 120 perc  |

## Technikai megjegyzések

### Előkészítés

Egy táblázatot kell készíteni arról, hogy a különféle eszközök mikor állnak a tanulók rendelkezésére. A tanulóknak ugyanis szükségük lesz erre a saját idő- és munkabeosztásuk elkészítéséhez.

Többek között biztosítani kell:

- a laboratóriumot a gyakorlati munkához szükséges eszközökkel
- a hálózaton vagy katalógusokban megtalálható vegyszerárakat (segítségre lehet szükségük az elnevezésekkel kapcsolatosan)
- számítógépet megfelelő programokkal, például a „Java” programmal a potenciális gyógyhatás becsléséhez.

### Felszerelés és vegyszerek

Néhány alábbi vegyszer igen drága, de a gyakorlat elvégzéséhez csak igen kis mennyiségre van belőlük szükség.

A felhasználható aminofenolok (az árak angol fontban megadva a 2008-ban érvényes Sigma-Aldrich katalógus alapján):

|                      |               |       |        |
|----------------------|---------------|-------|--------|
| 2-aminofenol         | CAS 98-37-3   | 100 g | L10.20 |
| 3-aminofenol         | CAS 591-27-5  | 100 g | L9.60  |
| 4-aminofenol         | CAS 123-30-8  | 250 g | L10.80 |
| 4-amino-2-metilfenol | CAS 2635-95-2 | 5 g   | L38.10 |
| 4-amino-3-metilfenol | CAS 2835-99-6 | 5 g   | L29.90 |

Felhasználható savanhidridek:

|                    |              |                     |        |
|--------------------|--------------|---------------------|--------|
| Ecetsavanhidrid    | CAS 108-24-7 | 1 dm <sup>3</sup>   | L8.90  |
| Propionsavanhidrid | CAS 123-62-6 | 500 cm <sup>3</sup> | L12.50 |

### A paracetamol szintéziséhez szükséges felszerelés és vegyszerek

*Anyagok és CAS számaik*

- 4-aminofenol (CAS 98-37-3)
- ecetsavanhidrid (CAS 108-24-7)
- etil-acetát (CAS 141-78-6)

*Eszközök*

- elektromos mérleg (0,01 g pontossággal)
- 50 cm<sup>3</sup> Erlenmeyer-lombik
- Büchner-tölcsér, hozzá szívópalack és szűrőpapír
- vasállvány fogóval (a szívópalack befogásához)
- vízlégszivattyú
- desztillált víz palackban
- Bunsen-égő, vas háromláb, azbesztes drótháló
- kémcső
- 400 cm<sup>3</sup>-es főzőpohár
- elszívó fülke
- a vékonyréteg kromatográfiához szükséges berendezés (lásd: Paracetamol szintézise mikro méretben)

### **Előállítás mikrométerben**

Ha nem tudunk tiszta paracetamolt vásárolni, akkor vonjuk ki azt gyógyszer-tablettákból úgy, hogy azokat feloldjuk desztillált vízben, majd etil-acetáttal extraháljuk a hatóanyagot, végül nátrium-szulfáttal szárítjuk.

### **Felszerelés és vegyszerek**

#### *Anyagok és CAS számaik*

- 4-aminofenol (CAS 98-37-3) vagy más aminofenol
- ecetsavanhidrid (CAS 108-24-7) vagy propionsavanhidrid (CAS 123-62-6)
- vízmentes magnézium-szulfát (CAS 7487-88-9)
- etil-acetát (CAS 141-78-6)
- desztillált víz

#### *Eszközök*

- 2 db félmikro kémcső
- 3 db cseppentő
- analitikai mérleg (0,001 g pontosságú)
- elszívó fülke

### **A vékonyréteg kromatográfiához szükséges felszerelés és vegyszerek**

#### *Anyagok és CAS számaik*

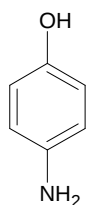
- futtató elegy – 2 térfogat etil-acetát (CAS 141-78-6) és 1 térfogat ciklohexán (CAS 110-82-7) elegye; amely illékony, gyúlékony, irritáló, nyílt lángtól tartsuk távol, ne lélegezzük be!
- jód (CAS 7553-56-2); a gőze mérgező, használjunk gumikesztyűt!

#### *Eszközök*

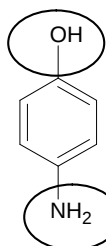
- szilikagéllel borított, fluorszcens réteget is tartalmazó kromatográfiás lemez
- zárható előhívó kád, vagy csavaros üveg, amelyben elfér egy 10 cm x 5 cm méretű VRK lemez
- UV-lámpa (ez a fény bőrrákot okozhat, ne nézzünk bele szemüveg nélkül!)
- Vékonyra kihúzott kapillárisok, amivel a mintákat fel lehet vinni a VRK lapokra
- csavaros üveg a jódgőz előállításához
- munkavédelmi védőfelszerelés (kesztyűk és szemüvegek)

## TESZTFELADATOK

- 1 Másoljuk le az alábbi képletet és jelöljük be a fenolos hidroxil-, illetve az aminocsoportot:



Válasz:



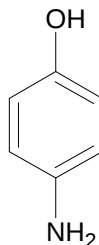
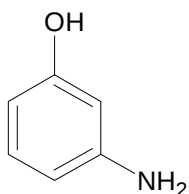
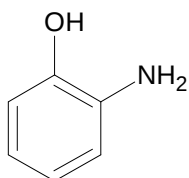
fenolos  
hidroxilcsoport

aminocsoport

- 2 Mi a különbség az alkoholok és a fenolok között?

Az alkoholokban a hidroxidcsoport (-OH) alifás csoporthoz, a fenolokban az -OH-csoport aromás gyűrűhöz kapcsolódik.

- 3 Magyarázzuk meg, hogy miért konstitúciós izomer az alábbi három vegyület!



Ugyanaz az összegképletük, azonos funkciós csoportokat tartalmaznak, de különböző helyzetekben.

- 4 Nevezzük el a 3. feladatban szereplő izomereket!

Válasz (balról jobbra): 2-aminofenol, 3-aminofenol, 4-aminofenol.

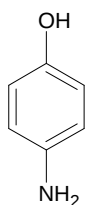
- 5 Írjuk le képletekkel hogyan kapunk az ecetsavból anhidridet!

Válasz:  $2 \text{CH}_3\text{COOH} \rightarrow (\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O} + \text{H}_2\text{O}$

A helyes válaszokat pirossal írtuk a szövegbe.

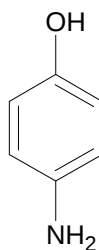
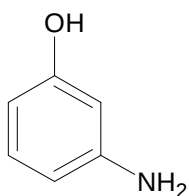
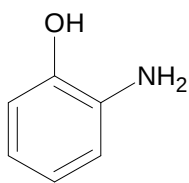
## TESZTFELADATOK

1. Másoljuk le az alábbi képletet és jelöljük be a fenol-, illetve az aminocsoportot:



2. Mi a különbség az alkoholok és a fenolok között?

3. Magyarázzuk meg, hogy miért konstitúciós izomer az alábbi három vegyület!



4. Nevezzük el a 3. feladatban szereplő izomereket!

5. Írjuk le egyenlettel hogyan kapunk az ecetsavból anhidridet!

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.