

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 mikroméretben
- Paracetamol-analógok előállítása párhuzamos szintézisekkel

Tervezés

A csoport minden tagja elvégzi a paracetamol előállítását félmikroméretben (*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 mikroméretben* 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 előállítás párhuzamos szintézisekkel* című **tanulói adatlapot**! A tanár segítségével ellenőrizzék, 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

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
- készítsétek egy összefoglaló táblázatot, amelyben bemutatjátok hogy milyen paracetamol-analógokat állítottatok elő a párhuzamos szintézisekkel.

Önellenőrző feladatok diákoknak

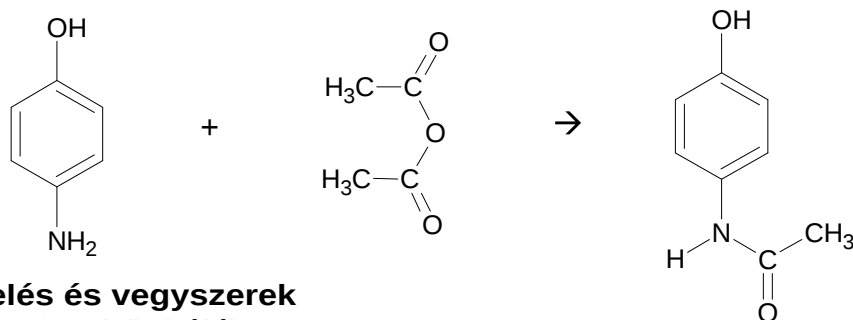
Ez a feladat igényli az elméleti ismeretek felhasználását a problémák megoldásához, csoportmunkában való részvételt a probléma megoldása érdekében, idő- és a munkabeosztás megtervezését, valamint egy pénzügyi terv elkészítését. Minden területről írjatok 50-100 szavas értékelést a következő szempontok 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 cm³ Erlenmeyer-lombik
- szívópalack, Büchner-tölcsér és szűrőpapír
- vasállvány fogókkal (a Büchner-tölcsér befogásához)
- vízlégszivattyú
- desztilláltvizes palack
- Bunsen-égő, vasháromláb, agyagos drótháló
- kémcső
- 400 cm³-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 cm³-es Erlenmeyer-lombikba. Adjunk hozzá 9 cm³ desztillált vizet, majd addig rázogassuk a lombikot, amíg egy szuszpenziót kapunk.
2. Fülke alatt öntsünk a lombika 1,1 cm³ (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 cm³ 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.

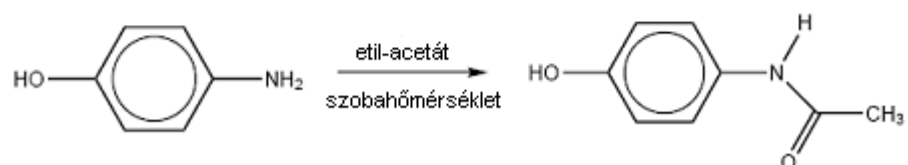
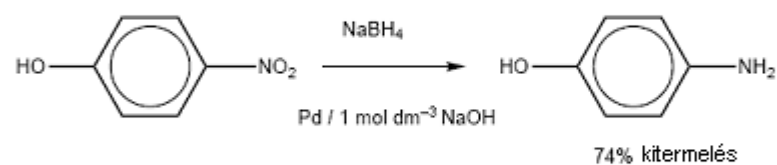
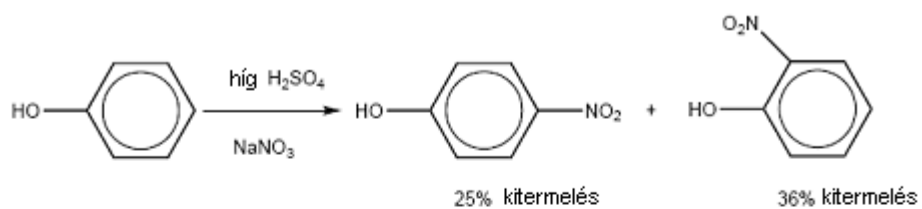
- 4 A nyersterméket tegyük egy kisebb Erlenmeyer-lombikba, és oldjuk fel a lehető legkevesebb (kb. 15 cm³) 80 °C-os desztillált vízben. Addig tartsuk az edényt 80 C-os vízfürdőben, amíg a szilárd anyag feloldódik. Ha szükséges, még további néhány csepp forró vizet csöpögtessünk a lombikba.
- 5 Hútsuk le az oldatot folyó csapvíz alatt vagy jeges vízben. Szűrjük le a kivált kristályokat Büchner- tölcséren. Az átkristályosított anyagot mossuk 5 cm³ 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 cm³ 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 cm³ 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 cm³ 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.

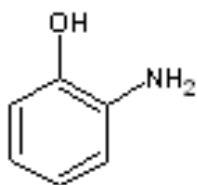
6. Végül, ha időnk engedi, tegyük a kromatogramokat egy olyan lefedett pohárba, amelynek az alján néhány jódkristály van, és figyeljük meg a foltok megjelenését.

Tanulói adatlap: Paracetamol-analógok előállítása párhuzamos szintézisekkel

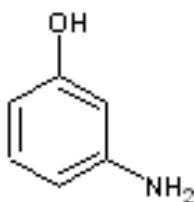
A 4-aminifenol és az ecetsavanhidrid reagáltatásakor alkalmazott mikromódszerrel vizsgálhatjuk a 4-amini-fenolhoz hasonló szerkezetű vegyületek reakcióját különböző savanhidridekkel.

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

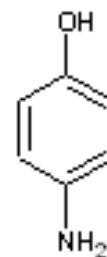
Felhasználható aminofenolok



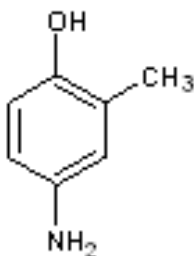
2-aminofenol



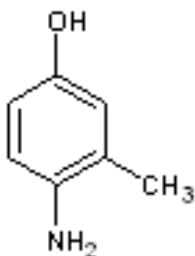
3-aminofenol



4-aminofenol

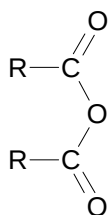


4-amino-2-metilfenol



4-amino-3-metilfenol

Felhasználható savanhidridek:



R = CH₃ ecetsavanhidrid

R = C₂H₅ propionsavanhidrid

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

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 töltsük ki a táblázatot, hogy hány szintézist végzett el a csoport.

	Aminofenol	Ecetsavanhidrid	Propánsavanhidrid

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.