



Šolski center Celje,
Srednja šola za kemijo,
elektrotehniko in računalništvo

**IZVEDBA SINTEZE PARACETAMOLA Z
RAZLIČNIMI METODAMI IN ANALIZA
PRODUKTA S TANKOPLASTNO
KROMATOGRFIJO TER UV
SPEKTROFOTOMETRIJO**

RAZISKOVALNA NALOGA

Avtorici:
Patricija Majger, K-4a
Anja Tanšek, K-4a

Mentorica:
Mojca Drofjenik Čerček, univ. dipl. inž. kem. teh.

Celje, marec 2013



Šolski center Celje,
Srednja šola za kemijo,
elektrotehniko in računalništvo

**IZVEDBA SINTEZE PARACETAMOLA Z
RAZLIČNIMI METODAMI IN ANALIZA
PRODUKTA S TANKOPLASTNO
KROMATOGRFIJO TER UV
SPEKTROFOTOMETRIJO**

RAZISKOVALNA NALOGA

Avtorici:
Patricija Majger, K-4a
Anja Tanšek, K-4a

Mentorica:
Mojca Drofenik Čerček, univ. dipl. inž. kem. teh.

Celje, marec 2013

Kazalo vsebine

1	POVZETEK	6
2	ABSTRACT	6
3	UVOD	7
4	TEORETIČNI DEL	8
4.1	Paracetamol	8
4.1.1	<i>Zgodovina</i>	8
4.1.2	<i>Lastnosti</i>	9
4.1.3	<i>Sinteza</i>	9
4.1.4	<i>Uporaba in delovanje</i>	11
4.1.5	<i>Toksičnost</i>	11
4.2	Metode dela	12
4.2.1	<i>Filtracija pod znižanim tlakom</i>	12
4.2.2	<i>Tankoplastna kromatografija</i>	12
4.2.3	<i>UV spektrofotometrija</i>	12
4.2.4	<i>Prekristalizacija</i>	13
5	EMPIRIČNI DEL	14
5.1	Prvi postopek sinteze paracetamola	14
5.2	Drugi postopek sinteze paracetamola	16
5.3	Tretji postopek sinteze paracetamola	18
5.4	Četrti postopek sinteze paracetamola	19
5.5	Tankoplastna kromatografija	21
5.6	UV spektrofotometrija	24
5.7	Prekristalizacija	25
5.7.1	<i>Prekristalizacija s takojšnjim dodatkom aktivnega oglja</i>	26
5.7.2	<i>Prekristalizacija s kasnejšim dodatkom aktivnega oglja</i>	27
6	MERITVE IN IZRAČUNI	28
6.1	Sintetiziran paracetamol	28
6.2	Prekristaliziran paracetamol	35
7	RAZPRAVA	42
7.1	Sinteza paracetamola	42
7.2	Prekristalizacija	42

7.3 Kromatografija.....	42
7.4 UV spektrofotometrija.....	43
8 ZAKLJUČEK.....	45
9 VIRI.....	47
9.1 Vsebina	47
9.2 Slike	47
10 ZAHVALA	48

Kazalo tabel

TABELA 1: R- IN S- STAVKI SNOVI ZA PRVO SINTEZO PARACETAMOLA.....	15
TABELA 2: R- IN S- STAVKI KEMIKALIJ, POTREBNIH ZA DRUGO SINTEZO.	17
TABELA 3: KEMIKALIJE TER R- IN S- STAVKI ZA TRETJI POSTOPEK SINTEZE PARACETAMOLA. ..	19
TABELA 4: KEMIKALIJE TER R- IN S- STAVKI ZA ČETRTE POSTOPEK SINTEZE PARACETAMOLA. .	20
TABELA 5: R- IN S- STAVKI ZA POTREBNE KEMIKALIJE PRI KROMATOGRFIJI.	22
TABELA 6: KEMIKALIJE TER R- IN S- STAVKI PRI UV SPEKTROFOTOMETRIJI.	24
TABELA 7: KEMIKALIJE TER R- IN S- STAVKI PRI PREKRISTALIZACIJI.	26
TABELA 8: MERITVE IN IZRAČUNI ZA SINTEZO PARACETAMOLA.....	28
TABELA 9: MERITVE SINTETIZIRANEGA PARACETAMOLA PRI UV SPREKTROMETRIJI (VALOVNA DOLŽINA 244 NM).....	30
TABELA 10: MERITVE IN IZRAČUNI ZA SINTETIZIRANI PARACETAMOL PRI KROMATOGRFIJI (KROMATOGRAM 1).....	32
TABELA 11: MERITVE IN IZRAČUNI ZA SINTETIZIRANI PARACETAMOL PRI KROMATOGRFIJI (KROMATOGRAM 2).....	33
TABELA 12: MERITVE IN IZRAČUNI ZA SINTETIZIRANI PARACETAMOL PRI KROMATOGRFIJI (KROMATOGRAM 5).....	34
TABELA 13: MERITVE IN IZRAČUNI ZA PREKRISTALIZACIJO PARACETAMOLA.....	35
TABELA 14: MERITVE PREKRISTALIZIRANEGA PARACETAMOLA PRI UV SPEKTROMETRIJI (VALOVNA DOLŽINA 244 NM).....	37
TABELA 15: MERITVE IN IZRAČUNI ZA PREKRISTALIZIRAN PARACETAMOL PRI KROMATOGRFIJI (KROMATOGRAM 3).....	39
TABELA 16: MERITVE IN IZRAČUNI ZA PREKRISTALIZIRAN PARACETAMOL PRI KROMATOGRFIJI (KROMATOGRAM 4).....	40
TABELA 17: MERITVE IN IZRAČUNI ZA PREKRISTALIZIRAN PARACETAMOL PRI KROMATOGRFIJI (KROMATOGRAM 5).....	41

Kazalo slik

SLIKA 1: N-(4-HIDROKSIFENIL)ETANAMID.	8
SLIKA 2: PARACETAMOL V OBLIKI TABLET.	9
SLIKA 3: SINTEZA PARACETAMOLA.	10
SLIKA 4: REAKCIJSKI MEHANIZEM SINTEZE PARACETAMOLA.	10
SLIKA 5: UV SPEKTROFOTOMETER.	13
SLIKA 6: INVENTAR ZA PRVI POSTOPEK SINTEZE.	14
SLIKA 7: REAKCIJSKA ZMES V ERLLENMAJERICI.	16
SLIKA 8: INVENTAR ZA DRUGI POSTOPEK SINTEZE.	16
SLIKA 11: INVENTAR ZA TRETJI POSTOPEK SINTEZE.	18
SLIKA 9: HLAJENJE ZMESI IN IZPADANJE KRISTALOV.	18
SLIKA 10: NAPRAVA ZA DRUGI POSTOPEK SINTEZE.	18
SLIKA 12: SUSPENZIJI DODAMO ACETANHIDRID.	19
SLIKA 13: REAKCIJSKA ZMES.	19
SLIKA 14: INVENTAR ZA ČETRTI POSTOPEK SINTEZE.	20
SLIKA 15: OHLAJANJE ZMESI V LEDENI KOPELI.	21
SLIKA 16: NAPRAVA ZA ČETRTI POSTOPEK SINTEZE.	21
SLIKA 17: INVENTAR ZA TANKOPLASTNO KROMATOGRFIJO.	22
SLIKA 18: NANAŠANJE VZORCA NA KROMATOGRFSKO PLOŠČO.	23
SLIKA 19: RAZVIJANJE KROMATOGRAMA.	23
SLIKA 20: UV KOMORA Z UV LUČKO.	23
SLIKA 21: INVENTAR ZA UV SPEKTROFOTOMETRIJO.	24
SLIKA 24: PRELIVANJE VZORCA V KIVETO.	25
SLIKA 22: PIPETIRANJE METANOLA.	25
SLIKA 23: PRIPRAVA VZORCA.	25
SLIKA 25: INVENTAR ZA PREKRISTALIZACIJO.	26
SLIKA 26: VROČA FILTRACIJA.	27
SLIKA 27: VROČA FILTRACIJA Z AKTIVNIM OGLJEM.	27
SLIKA 28: KROMATOGRAM 1.	32
SLIKA 29: KROMATOGRAM 2.	33
SLIKA 30: KROMATOGRAM 5 (OZNAČEN SINTETIZIRAN PARACETAMOL).	34
SLIKA 31: KROMATOGRAM 3.	39
SLIKA 32: KROMATOGRAM 4.	40
SLIKA 33: KROMATOGRAM 5 (OZNAČEN PREKRISTALIZIRAN PARACETAMOL).	41

1 POVZETEK

V raziskovalni nalogi sva primerjali različne postopke sinteze paracetamola. Najin namen je bil ugotoviti, kateri postopek nam da največji izkoristek in kateri najbolj čist produkt pred in po prekrystalizaciji. Za vsak postopek sinteze paracetamola sva naredili po dve paralelki in izračunali izkoristke sintez ter jih med seboj primerjali. Nato sva sintetiziran paracetamol še analizirali s pomočjo UV spektrofotometrije in tankoplastne kromatografije, da sva tako ugotovili, pri katerem postopku sinteze dobimo najčistejši produkt. Zanimalo naju je, ali lahko s prekrystalizacijo dobimo čistejši produkt, zato sva sintetizirane produkte prekrystalizirali. Prekrystaliziranemu paracetamolu sva izračunali izkoristek in z UV spektrofotometrijo ter tankoplastno kromatografijo določili čistost.

Ugotovili sva, da je največji izkoristek sinteze pri četrtem postopku, v primeru, da zmes pustimo v ledeni kopeli malo dlje, kot piše v navodilih. Najbolj čist produkt pred in po prekrystalizaciji je nastal pri tretjem postopku sinteze.

Ključne besede: paracetamol, sinteza, prekrystalizacija, tankoplastna kromatografija, UV spektrofotometrija.

2 ABSTRACT

In our research project we compared four different procedures of the synthesis of paracetamol. The purpose of our project was to determine the procedure which has the best efficiency and the procedure in which we get the purest product before and after recrystallization. We made two replicants and calculated the efficiency of synthesis with each procedure. Then we compared them with each other. We analyzed the synthesized paracetamol using the UV spectrophotometry and thin layer chromatography to determine which process of synthesis gives us the purest product. As we were interested in whether the recrystallization is required, we performed the recrystallization of the synthesized products. We calculated the efficiency for the recrystallized paracetamol and determined its purity with UV spectrophotometry and thin layer chromatography.

We found out that the largest efficiency was gained in the fourth procedure of synthesis provided the mixture is left in an ice bath for a little longer than it says in the instructions. The purest product, before and after recrystallisation, was obtained in the third procedure of synthesis.

Key words: acetaminophen, synthesis, recrystallization, thin layer chromatography, UV spectrophotometry.

3 UVOD

Že iz časov pradavnine, ko je človek lovil živali, nabiral poljščine in raziskoval okolico, je prihajalo do raznih bolečin in bolezni. Vendar takrat še ni bilo lekarn, kaj šele protibolečinskih tablet ali farmacevtske industrije. Zato je bil človek primoran, da se je znašel in poiskal naravne učinkovine v svojem okolju.

Skozi stoletja se je človek razvijal in nabiral različna znanja. Že v času pred našim štetjem so v Indiji, Mezopotamiji, Egiptu ... izdelovali pripravke, ki so lajšali bolečino. Tudi stari Grki in Rimljani so se že ukvarjali z zdravilnimi učinkovinami in njihovo pripravo, ravno tako tudi alkimisti in tako se je znanje prenašalo in razvijalo, dokler niso v 19. stoletju ugotovili, da se dve snovi pri presnovi v človeškem telesu razgradita in tvorita paracetamol.

Danes se v protibolečinskih tabletah nahajata predvsem dve snovi, to sta acetilsalicilna kislina (aspirin) in paracetamol (N-(4-hidroksifenil)acetamid). V Sloveniji imamo dve večji farmacevtski podjetji, ki ravno tako izdelujeta zdravilne učinkovine, v katerih je paracetamol, to so npr. Krkine tablete Daleron in Lekove tablete Lekadol.

Zaradi široke uporabe paracetamola v vsakdanjem življenju smo se odločili, da v naši raziskovalni nalogi sintetiziramo paracetamol po različnih postopkih, najdenih v literaturi, in primerjamo izkoristke. Zadali smo si cilj, da primerjamo med sabo štiri različne postopke sinteze paracetamola. Zanimata nas izkoristek in čistost produkta, ki ga določamo z UV spektrofotometrijo in tankoplastno kromatografijo.

Po natančnejšem pregledu literature smo si za usmerjanje našega raziskovalnega dela določili naslednji hipotezi:

1. Pri prvem postopku, kjer dodamo fosforjevo (V) kislino, dobimo najbolj čist produkt.
2. Tretji postopek, ki ga ne hladimo, ima najmanjši izkoristek.

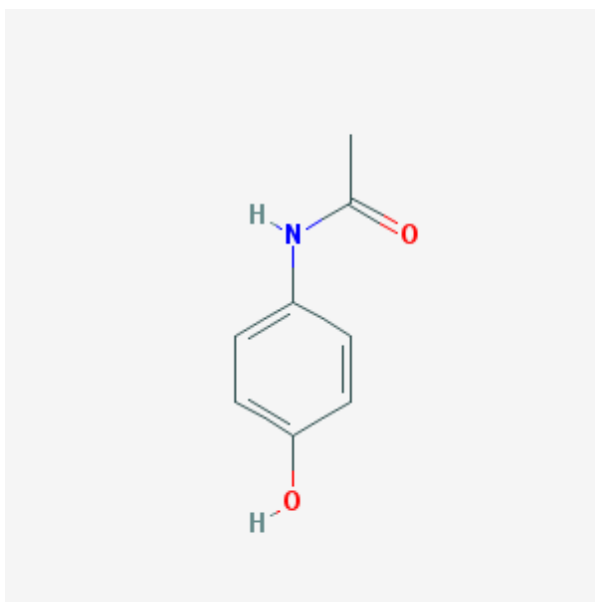
Za postavitev prve hipoteze smo se odločili, ker v prvem postopku sinteze paracetamola fosforjevo (V) kislino dodamo v suspenzijo 4-aminofenola in deionizirane vode. Tako se 4-aminofenol raztopi in kasneje, ko zmesi dodamo še acetanhidrid ta lažje zreagira s 4-aminofenolom. Iz tega lahko sklepamo, da zreagira več 4-aminofenola kot pri ostalih postopkih in je nastali paracetamol zato bolj čist.

Za postavitev druge hipoteze smo se odločili, ker samo pri tretjem postopku zmesi ne hladimo v ledeni kopeli in iz tega sklepamo, da bo nastalo najmanj kristalov paracetamola.

4 TEORETIČNI DEL

4.1 Paracetamol

Paracetamol ali N-(4-hidroksifenil)etanamid je spojina z molekulsko formulo $C_8H_9NO_2$ (molska masa je $151,18 \frac{g}{mol}$). Strukturna formula paracetamola je prikazana na sliki 1.



Slika 1: N-(4-hidroksifenil)etanamid.

4.1.1 Zgodovina

Protibolečinske pripravke so ljudje poznali že v antičnih časih, le da so jih takrat pridobivali iz vrbovega lubja, ki vsebuje salicilate. Kasneje so tako prišli do derivata salicilne kisline in razvili aspirin. Kot analgetika sta se uporabljala acetanilid in fenacetin, ki so ju sintetizirali šele po letu 1880. Tri leta kasneje so prvič dokazali, da je paracetamol prisoten v seču bolnika, ki je jemal fenacetin. Kasneje, leta 1899, so ugotovili, da se tudi acetanilid pri presnovi spremeni v paracetamol. Kljub tem ugotovitvam se paracetamol v medicini še dolgo ni uporabljal.¹ Paracetamol se je na tržišču prvič pojavil v Združenih državah Amerike leta 1953, v Veliki Britaniji pa šele leta 1956 v obliki tablet, ki so jih prodajali pod imenom Panadol.²

¹ Povzeto po:

http://projekti.gimvic.org/2010/2a/Zdravila_proti_glavobolu/metamorph_blueglowing/Zgodovina.html

² Povzeto po: en.wikipedia.org/wiki/Paracetamol

4.1.2 Lastnosti

Paracetamol je kristalinični prašek bele barve, brez vonja in nekoliko grenkega okusa. Kristali, ki izpadejo iz nasičene vodne raztopine, imajo obliko monoklinske prizme. Koncentrirana vodna raztopina ima vrednost pH od 5,5 do 6,5. Temperatura tališča je 169 – 170,5°C. Dobro topen je v vroči vodi (v hladni vodi slabo topen), metanolu, etanolu, dimetilformamidu, etilen dikloridu, acetonu in etil acetatu. Netopen je v petroletru, pentanu in benzenu.³



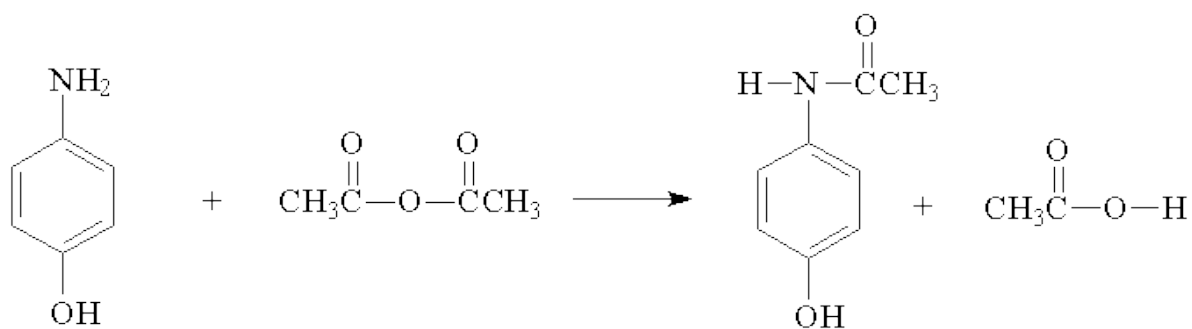
Slika 2: Paracetamol v obliki tablet.

4.1.3 Sinteza

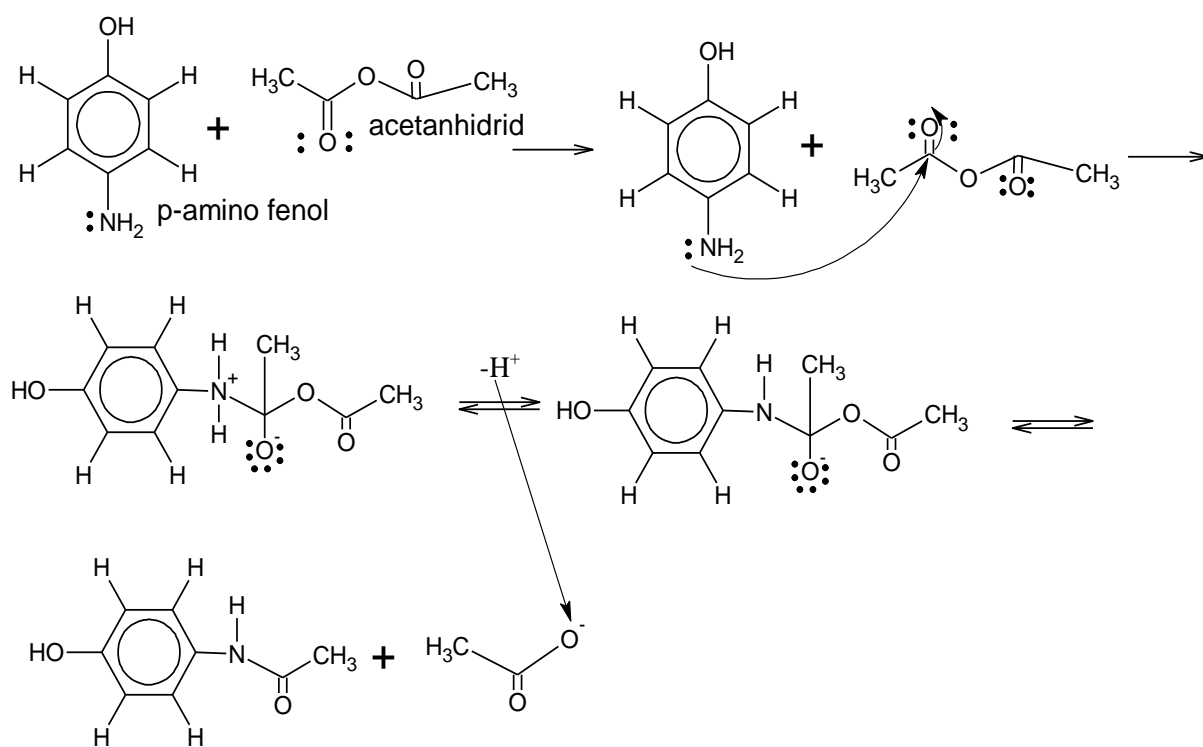
Osnovi derivat paracetamola je 4-aminofenol (p-aminofenol), ki ga z dodatkom acetanhidrida pretvorimo v paracetamol. Primarna amino skupina v 4-aminofenolu, ki je vezana na benzenov obroč, reagira z acetanhidridom (ocetnim anhidridom), pri čemer nastane amid. Mehanizem reakcije je nukleofilna adicija s sledečo eliminacijo. Amino skupina se adira na karbonilno skupino acetanhidrida. Adicija je nukleofilna zato, ker ima dušik v amino skupini nevezni elektronski par, torej je donor elektronskega para. Po adiciji sledi eliminacija acetatnega aniona in dobimo amid z dodatnim vodikovim protonom, ki se odcepi iz dušika. Tako nastane stranski produkt, očetna kislina iz acetatnega aniona in vodikovega protona. Sinteza paracetamola je prikazana na sliki 3 z reakcijsko shemo, slika 4 pa prikazuje reakcijo bolj natančno s celotnim reakcijskim mehanizmom.⁴

³ Povzeto po: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=1983#x27>

⁴ Povzeto po: Požgan, F. in Štefane, B. (2011): Uvod v laboratorijsko organsko kemijo. Ljubljana: Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani. 129 – 130.



Slika 3: Sinteza paracetamola.



Slika 4: Reakcijski mehanizam sinteze paracetamola.

4.1.4 Uporaba in delovanje

Paracetamol je učinkovina, ki se uporablja za znižanje povišane telesne temperature (deluje antipiretično) in lajšanje blagih do zmerno močnih bolečin (deluje analgetično). Je eden redkih analgetikov, ki ne deluje protivnetno.

Najpogosteje se ga zaužije v obliki tablet, v katerih je pogosto skupaj z acetilsalicilno kislino in drugimi učinkovinami. Paracetamol pa je na voljo tudi v obliki kapsul, svečk, tekočih suspenzij ...⁵

Varna uporaba paracetamola je 3 do 4-krat dnevno, med odmerki pa morajo preteči vsaj 4 ure. Samozdravljenje s paracetamolom naj traja največ 3 dni, kadar želimo znižati povišano telesno temperaturo, ali največ 10 dni, kadar ga uporabljamo za lajšanje bolečin pri odraslih, pri otrocih pa največ 5 dni, vendar je v takih primerih potrebno poiskati strokovno zdravniško pomoč. K varni uporabi paracetamola spada tudi previdnost pri sočasni uporabi drugih zdravil in njihovih učinkovin. Seveda pa je potrebno tudi upoštevati največje dovoljene odmerke paracetamola pri določeni starosti oseb.⁶

4.1.5 Toksičnost

Toksičnost je odvisna od zaužitega odmerka, od dolgotrajnosti uporabe in od sočasne uporabe kombiniranih zdravil s paracetamolom. Če zaužijemo previsoke količine paracetamola, je to zelo nevarno, saj lahko previsoki odmerki povzročijo okvaro jeter s smrtnim izidom. Preveliki odmerki pa lahko zaradi propada ledvičnega tkiva povzročijo tudi akutne ali kronične odpovedi ledvic.

Resni simptomi se v prvih 24 urah po prekoračitvi priporočenega odmerka paracetamola še ne pokažejo, pojavijo se lahko le slabost in bruhanje, možne so tudi bolečine na desni strani trebuha. Če pa se prekomerno jemanje paracetamola še kar nadaljuje, se v 2 do 4 dneh pojavijo resni simptomi, kot so zmedenost, zlatenica, otekanje možganov, nesposobnost strjevanja krvi, možna pa je celo smrt. Pomembna je pravočasna zdravniška pomoč, saj se lahko s protistrupom preprečijo jetrne poškodbe.⁷

Akutna toksičnost je običajno izražena z srednjo vrednostjo smrtne doze snovi oz. LD₅₀. Srednja vrednost smrtne doze paracetamola je pri miših 338 mg na 1 kg telesne teže, če ga zaužijejo oralno. Tako lahko po računu: $338 \text{ mg} \times 70 \text{ kg} = 23\,660 \text{ mg}$ izračunamo, koliko je

⁵ Povzeto po: en.wikipedia.org/wiki/Paracetamol

⁶ Povzeto po: <http://www.lekarna-velenje.si/farmacevt-svetuje/paracetamol/media/paracetamol.pdf>

⁷ Povzeto po: http://www.zasavske-lekarne.si/index.php?option=com_content&view=article&id=78:klininiki-in-varnost-paracetamola-&catid=38:nasveti&Itemid=71

LD₅₀ za 70 kg človeka. Torej, za 70 kg težkega človeka LD₅₀ predstavlja 23 660 mg paracetamola oz. 47,32 tablet paracetamola, z maso 500 mg.⁸

4.2 Metode dela

Pri praktičnem delu smo uporabili več različnih metod: filtracijo pod znižanim tlakom, tankoplastno kromatografijo, UV spektrofotometrijo in prekristalizacijo. Naštete metode smo uporabili za ločevanje produkta in analizo. Pri sintezi produkta so se postopki razlikovali v pogojih pri sintezi.

4.2.1 Filtracija pod znižanim tlakom

Filtracija je postopek, s katerim ločimo zmes trdne snovi in tekočine. Filtracija pod znižanim tlakom nam omogoči hitrejše filtriranje in bolj suho trdno snov, saj se tekočina odsesa. Za izvedbo potrebujemo porcelanasto nučo (Büchnerjev lij), filtrirni papir, presesalno bučo in vodno črpalko, ki ustvarja podtlak.

4.2.2 Tankoplastna kromatografija

Kromatografija je separacijska analizna metoda, s katero ločimo proučevani vzorec, ki je zmes snovi, na več posamičnih sestavin. Kvalitativno lahko določimo, katere spojine vsebuje vzorec, kvantitativno pa koncentracijo posameznih komponent. Ker je to primerjalna metoda, moramo imeti sestavine vzorca v čisti obliki, ki jih uporabimo kot standarde. Z njimi in z vzorcem izvedemo enak postopek metode dela ter primerjamo merske podatke, s katerimi določimo sestavo vzorca. Kromatografija nam omogoča, da analiziramo le nekaj mikrolitrov raztopine vzorca. Ta se med analizo kemijsko ne spremeni, prav tako pa lahko ocenimo zelo majhne koncentracije sestavin, kar je prednost te metode. Poznamo več tehnik razvijanja kromatograma. Uporabili smo ascendentno ali "navzgorno" metodo, pri kateri v stekleno komoro na dno nalijemo topilo, v katerega postavimo kromatografsko ploščo z nanesenimi vzorci. Mobilna faza (topilo) potuje po kromatografski plošči navzgor in z njim snovi, ki se tako ločijo.⁹

4.2.3 UV spektrofotometrija

UV spektrofotometrija je analizna metoda, pri kateri določamo koncentracijo raztopine s pomočjo absorbirane in prepuščene UV svetlobe določene valovne dolžine. Pri UV

⁸ Povzeto po: Smrdu, A. (2011): Kemijo razumem, za maturo znam. Naloge iz kemije za pripravo na maturo 1. zvezek. Ljubljana: Jutro. 11-13.

⁹ Povzeto iz knjige: Sodja Božič, J. (1998): Vaje iz instrumentalne analize. Trzin: Založba Izolit. 9 – 17.

spektrofotometriji se uporablja nižja valovna dolžina kot pri spektrofotometriji, pri kateri je razpon valovne dolžine med 380 in 780 nm.

Ko pade UV svetloba na raztopino v kiveti, se na sprednji strani kivete rahlo odbije, deloma pa se absorbira v raztopini. Ostali, večji del svetlobne energije raztopina prepusti.

Prepustnost je delež prepuščene svetlobe, ki je količnik intenzitete prepuščene svetlobe z intenziteto vpadne svetlobe. Območje prepustnosti je med 0 in 1.

$$T = \frac{I_t}{I_0}$$

T = prepustnost

I_t = intenziteta prepuščene svetlobe

I_0 = intenziteta vpadne svetlobe

Poleg prepustnosti merimo tudi absorbanco, ki je negativni logaritem prepustnosti.

$$A = -\log T$$

A = absorbanca

T = prepustnost

Absorbicijo lahko vrednotimo z Beer-Lambertovim zakonom, ki predstavlja povezavo med absorbanco in množinsko koncentracijo raztopine. Meritve izvajamo z UV spektrofotometrom, ki je prikazan na sliki 5.¹⁰



Slika 5: UV spektrofotometer.

4.2.4 Prekristalizacija

Prekristalizacija je način čiščenja trdnih snovi. Najprej iz nečiste snovi pri višji temperaturi pripravimo nasičeno raztopino in jo toplo prefiltriramo, da odstranimo neraztopljene nečistoče, ki tako ostanejo na filtrirnem papirju. Prefiltrirano tekočino ohladimo, da izpadejo čisti kristali. Kristalizacijo lahko pospešimo z dodajanjem kristalizacijskih jeder. Paziti moramo, da izbrano topilo pri povišani temperaturi bolje topi topljenec in da se v izbranem

¹⁰ Povzeto iz knjige: Sodja Božič, J. (1998): Vaje iz instrumentalne analize. Trzin: Založba Izolit. 68 – 68.

topilu nečistoče ne topijo, saj jih lahko le tako ločimo s filtracijo. Pri nekaterih snoveh lahko za odstranitev nečistoč iz vročih raztopin uporabimo aktivno oglje.¹¹

5 EMPIRIČNI DEL

Najprej izvedemo sinteze paracetamola po štirih različnih postopkih. Pri vseh postopkih razen prvemu k suspenziji deionizirane vode in 4-aminofenola dodamo najprej acetanhidrid. Pri prvem postopku pa k suspenziji deionizirane vode in 4-aminofenola najprej dodamo koncentrirano fosforjevo (V) kislino in šele nato acetanhidrid. Pri drugem postopku sestavimo napravo iz merilne bučke in hladilnika ter segrevamo z gorilnikom. Tretjega postopka ne segrevamo in ne hladimo. Za četrti postopek sestavimo napravo z bučko in zračnim hladilnikom ter segrevamo z oljno kopeljo.

Čistost sintetiziranega paracetamola preverimo s tankoplastno kromatografijo in UV spektrofotometrijo. Zaradi prisotnih nečistoč se odločimo za prekristalizacijo in ponovimo tankoplastno kromatografijo in UV spektrofotometrijo.

5.1 Prvi postopek sinteze paracetamola

Za prvo sintezo paracetamola potrebujemo tri čaše (2 x 400 mL in 1000 mL), gorilnik, trinožno stojalo, keramično mrežico, analizno tehtnico, erlenmajerico (100 mL), merilno pipeto (25 mL), nastavek za pipetiranje, kapalko, merilni valj (5 mL), stekleno palčko, nučo (Büchnerjev lij), presesalno bučo, vodno črpalko, filtrirni papir, svinčnik, škarje, urno steklo, puhalko in pinceto. Inventar prikazuje slika 6.



Slika 6: Inventar za prvi postopek sinteze.

¹¹ Povzeto po: <http://hr.wikipedia.org/wiki/Prekristalizacija> in knjigi: Kač, M. (2008): Tematski leksikon: Kemija. Tržič: Založba Učila international. 352- 353.

Kemikalije, ki jih uporabimo, so: 4-aminofenol, deionizirana voda, koncentrirana fosforjeva (V) kislina in acetanhidrid. Sintetiziramo paracetamol. Za vse kemikalije so v tabeli 1 navedeni ustrezni R- in S- stavki.¹²

Tabela 1: R- in S- stavki snovi za prvo sintezo paracetamola.

Kemikalije	R- stavki	S- stavki
4-aminofenol	20/22-50/53-68	28-36/37-60-61
konc. fosforjeva (V) kislina	34	26-45
acetanhidrid	10-20/22-34	26-36/37/39-45
deionizirana voda	/	/
paracetamol	22-52/53	22-61

400 mL čašo do polovice napolnimo z vodo iz vodovoda, jo postavimo na trinožno stojalo s keramično mrežico in jo s plinskim gorilnikom segrevamo do vrenja.¹³

Na analizni tehtnici zatehtamo v 100 mL erlenmajerico okoli 1,5 g 4-aminofenola in zapišemo natančno maso (na 4 decimalna mesta). K 4-aminofenolu dodamo 25 mL deionizirane vode in počasi med mešanjem še 20 kapljic koncentrirane fosforjeve (V) kisline (H_3PO_4). Če se p-aminofenol ne raztopi, dodamo še nekaj kapljic koncentrirane fosforjeve (V) kisline.¹³

V vročo vodno kopel postavimo erlenmajerico z raztopino, ki ji pazljivo dodamo 2 mL acetanhidrida in zmes pustimo v vreli vodi še 10 minut (slika 7).¹³

Nato prestavimo erlenmajerico v ledeno kopel in jo ohlajamo 30 minut. Med ohlajanjem izpadejo kristalčki produkta.¹³

Za vakuumsko filtracijo si pripravimo nučo (Büchnerjev lij) in presesalno bučo, ki ju sestavimo ter priklopimo na vodno črpalko, ki je pritrjena na vodovodno pipo. Predhodno si izrežemo primerno velik filter papir in ga skupaj z urnim steklom stehtamo na analizni tehtnici.¹³

Z vakuumsko filtracijo prefiltriramo zmes in tako ločimo kristale paracetamola od tekočine. Zmes iz erlenmajerice prelivamo počasi in pazljivo ob stekleni palčki, ko končamo, pa erlenmajerico in stekleno palčko speremo s čim manj ledene deionizirane vode.¹³

Kristale speremo z malo ledene deionizirane vode in pustimo še 10 minut, da se čim boljše ločijo od tekočine.¹³

S pomočjo pincete prenesemo filtrirni papir s kristali na urno steklo. Pustimo, da se dobro posuši, in produkt zatehtamo na analizni tehtnici.¹³

Naredimo dve paralelki in preračunamo izkoristek sinteze.¹³

¹² Podatki so povzeti po embalaži oz. varnostnih listih kemikalij.

¹³ Povzeto po: <http://www.chymist.com/aspirin.pdf>



Slika 7: Reakcijska zmes v erlenmajerici.

5.2 Drugi postopek sinteze paracetamola

Za drugi postopek sinteze paracetamola potrebujemo laboratorijsko stojalo, tri mufe, okroglo prižemo, dve račvasti prižemi, bučko z okroglim dnom (100 mL), hladilnik, gorilnik, trinožno stojalo, keramično mrežico, analizno tehtnico, merilna valja (25 mL in 10 mL), kvalitativni lij, tri čaše (100 mL, 250 mL in 1000 mL), stekleno palčko, nučo, presesalno bučo, vodno črpalko, filtrirni papir, urno steklo, puhalko in pinceto. Inventar prikazuje slika 8.



Slika 8: Inventar za drugi postopek sinteze.

Pri tem postopku delamo s kemikalijami: 4-aminofenol, deionizirano vodo, acetanhidridom in paracetamolom. V tabeli 2 so zapisani R- in S- stavki teh snovi.¹⁴

Tabela 2: R- in S- stavki kemikalij, potrebnih za drugo sintezo.

Kemikalije	R- stavki	S- stavki
4-aminofenol	20/22-50/53-68	28-36/37-60-61
deionizirana voda	/	/
acetanhidrid	10-20/22-34	26-36/37/39-45
paracetamol	22-52/53	22-61

Pripravimo si napravo za sintezo paracetamola. Na laboratorijsko stojalo pripravimo 100 mL bučko z okroglim dnom in hladilnik ter ju sestavimo. Bučko pritrdimo na laboratorijsko stojalo s pomočjo mufe in okrogle prižeme, hladilnik pa z dvema mufama in račvastima prižemama. Pod bučko podstavimo trinožno stojalo s keramično mrežico in gorilnik (bučka in keramična mrežica se ne dotikata).¹⁵

V bučko z okroglim dnom zatehtamo okoli 6,2 g 4-aminofenola na analizni tehtnici, dodamo 20 mL deionizirane vode in bučko pritrdimo na stojalo ter jo povežemo s hladilnikom. Skozi hladilnik previdno dodamo 8 mL acetanhidrida. Zmes v bučki malo premešamo in z gorilnikom segrevamo 15 minut (slika 10). Ko prenehamo s segrevanjem, počakamo, da se zmes malo ohladi, nato pa damo bučko v hladno kopel. Na bučko je še vedno pritrjen hladilnik, ki ga po 5 minutah odstranimo, zmes iz bučke pa prelijemo v 100 mL čašo. Čašo postavimo v ledeno kopel za 20 – 30 minut, da izpadejo kristali (slika 9). Če ne opazimo kristalov, s stekleno palčko podrgnemo ob steno čaše, da sprožimo kristalizacijo. Če ne opazimo rezultatov, dodamo majhen kristal paracetamola, ki deluje kot kristalno jedro, okoli katerega se pričnejo tvoriti kristali.¹⁵

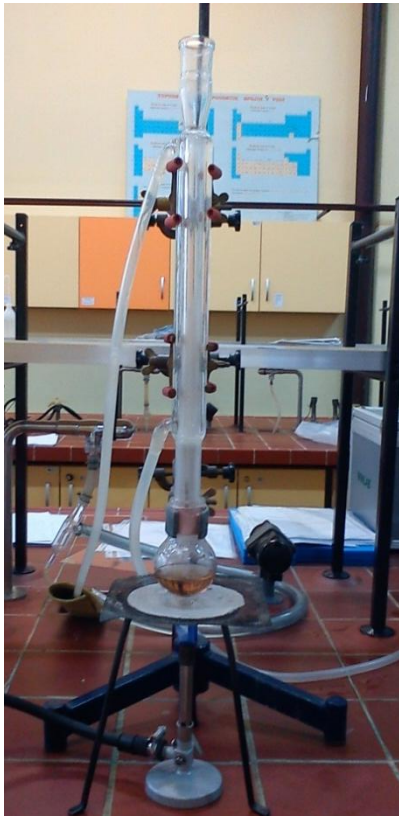
Medtem ko čakamo, da kristali izpadejo, si pripravimo napravo za filtriranje pod znižanim tlakom, enako kot pri prvem postopku sinteze paracetamola. V ledeno kopel postavimo še puhalko z deionizirano vodo, ki jo bomo uporabili pri spiranju čaše.¹⁵

Po 20 – 30 minutah vzamemo čašo iz ledene kopeli in odpremo vodo, da vodna črpalka ustvari podtlak. Začnemo s filtracijo. S pomočjo steklene palčke prelijemo zmes iz čaše v nučo, v kateri je filtrirni papir. Zelo dobro speremo čašo in stekleno palčko s čim manj ledene deionizirane vode. Ko prenesemo vso snov iz čaše v nučo, pustimo, da filtracija poteka še 10 minut. Na filtrirnem papirju ostanejo kristali paracetamola, voda pa odteče v presesalno bučo. Po 10 minutah odstranimo cev s presesalne buče in zapremo pipo. Iz nuče s pomočjo pincete prestavimo filtrirni papir s kristali na urno steklo.¹⁵

Ko se vzorec posuši, zatehtamo urno steklo in filtrirni papir s kristali ter izračunamo izkoristek sinteze.¹⁵

¹⁴ Podatki so povzeti po embalaži oz. varnostnih listih kemikalij.

¹⁵ Povzeto po: <http://olympiads.ijs.si/icho/database/olympiads/Icho/Icho28/exp.pdf>



Slika 10: Naprava za drugi postopek sinteze.



Slika 9: Hlajenje zmesi in izpadanje kristalov.

5.3 Tretji postopek sinteze paracetamola

Inventar, ki ga potrebujemo pri tem postopku: dve čaši (100 mL in 1000 mL), presesalna buča, vodna črpalka, nuča, merilni valj (5 mL), urno steklo, filtrirni papir, steklena palčka, pinceta, puhalka in analizna tehtnica. Inventar je prikazan na sliki 11.



Slika 11: Inventar za tretji postopek sinteze.

Reagenti, ki jih uporabimo, so 4-aminofenol, deionizirana voda in acetanhidrid. Navedeni so v tabeli 3, vključno z R- in S- stavki.¹⁶

Tabela 3: Kemikalije ter R- in S- stavki za tretji postopek sinteze paracetamola.

Kemikalije	R- stavki	S- stavki
4-aminofenol	20/22-50/53-68	28-36/37-60-61
deionizirana voda	/	/
acetanhidrid	10-20/22-34	26-36/37/39-45

V 100 mL čašo na analizni tehtnici zatehtamo okoli 2,0 g 4-aminofenola ter pripravimo suspenzijo tega v vodi. Med mešanjem po kapljicah dodajamo 2,7 mL acetanhidrida (slika 12). Reakcijsko zmes pustimo stati pol ure, pri čemer jo večkrat premešamo (slika 13).¹⁷

Med čakanjem, da se iz reakcijske zmesi izkristalizirajo kristali, si sestavimo napravo za filtracijo pod znižanim tlakom, enako kot pri prvem postopku sinteze paracetamola.¹⁷

Po 30 minutah začnemo izkristaliziran produkt nučirati, čašo spiramo z malo ledeno mrzle vode. Nučiramo minimalno 10 minut, filtrirni papir, na katerem so zdaj kristali, s pomočjo pincete prestavimo na urno steklo in posušimo na zraku. Posušen produkt na koncu še stehamo na analizni tehtnici in izračunamo izkoristek sinteze.¹⁷



Slika 12: Suspenziji dodamo acetanhidrid.



Slika 13: Reakcijska zmes.

5.4 Četrti postopek sinteze paracetamola

Pripomočki za izvedbo sinteze so: bučka z okroglim dnom (100 mL), presesalna buča, urno steklo, vodna črpalka, nuča, filtrirni papir, steklena palčka, pinceta, čaša (1000 mL), puhalka, analizna tehtnica, izparilnica, nastavek za pipetiranje, dve merilni pipeti (10 mL in 25 mL),

¹⁶ Podatki so povzeti po embalaži oz. varnostnih listih kemikalij.

¹⁷ Povzeto po: Požgan, F. in Štefane, B. (2011): Uvod v laboratorijsko organsko kemijo. Ljubljana: Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani. 129 – 130.

laboratorijsko stojalo, trinožno stojalo, gorilnik, keramična mrežica, mufe, okrogle prižeme, oglate prižeme, termometer (od 0 °C do 150 °C), filtrirni obroč in zračni hladilnik. Inventar prikazuje slika 14.



Slika 14: Inventar za četrti postopek sinteze.

Reagenti, ki jih uporabimo, so: 4-aminofenol, deionizirana voda, acetanhidrid in parafinsko olje. V tabeli 4 so zapisani ustrezni R- in S- stavki kemikalij.¹⁸

Tabela 4: Kemikalije ter R- in S- stavki za četrti postopek sinteze paracetamola.

Kemikalije	R- stavki	S- stavki
4-aminofenol	20/22-50/53-68	28-36/37-60-61
deionizirana voda	/	/
acetanhidrid	10-20/22-34	26-36/37/39-45
parafinsko olje	25	2-13-26-29-41

Najprej sestavimo napravo. Na laboratorijsko stojalo pritrdimo zračni hladilnik in bučko z okroglim dnom ter ju sestavimo. Pod bučko postavimo trinožno stojalo in keramično mrežico, na katero položimo posodo s parafinskim oljem. Bučko z zračnim hladilnikom spustimo tako nizko, da se dve tretjini bučke nahaja v oljni kopeli. Nato na analizni tehtnici zatehtamo okoli 7,5 g 4-aminofenola v 100 mL bučko z okroglim dnom. Z merilno pipeto dodamo 22,5 mL deionizirane vode in 8,25 mL acetanhidrida. Vsebino v bučki premešamo in pritrdimo na zračni hladilnik.¹⁹

Oljno kopel segrejemo na 115 °C, da se sestavine v bučki raztopijo, nato pa zmes segrevamo še 10 minut, da se reakcija zaključi (slika 16).¹⁹

Vsebino bučke ohladimo na sobno temperaturo, nato pa odstranimo hladilnik. Ohlajeno zmes še dodatno ohladimo z ledeno kopeljo. Bučko pustimo v ledeni kopeli 15 – 20 minut (slika 15).¹⁹

¹⁸ Podatki so povzeti po embalaži oz. varnostnih listih kemikalij.

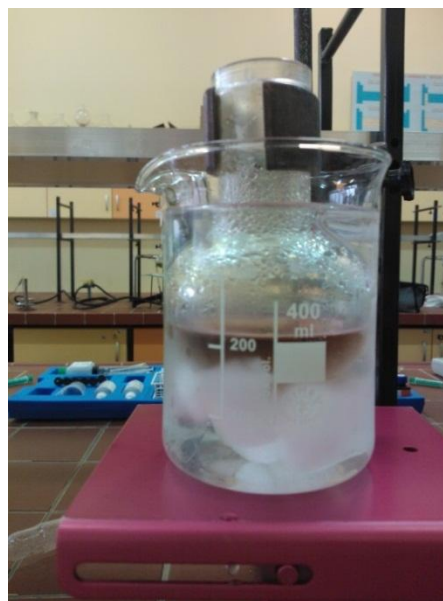
¹⁹ Povzeto po: <http://rene.souty.free.fr/IMG/pdf/ParacetamolProtocolFLORIDacetaminophen.pdf>

Med čakanjem, da v bučki izpadejo kristali, si pripravimo napravo za vakuumsko filtracijo, enako kot pri prvem postopku sinteze paracetamola.

Po 20 minutah vsebino bučke vakuumsko prefiltriramo. Bučko spiramo z ledeno mrzlo vodo. Vakuumska filtracija poteka najmanj 10 minut. Kristale na filtrirnem papirju s pinceto prestavimo na urno steklo, posušimo na zraku, stehtamo na analizni tehtnici in izračunamo izkoristek.



Slika 16: Naprava za četrti postopek sinteze.



Slika 15: Ohlajanje zmesi v ledeni kopeli.

5.5 Tankoplastna kromatografija

Za tankoplastno kromatografijo potrebujemo kromatografsko ploščo, svinčnik in ravnilo, s katerima bomo narisali potrebne črte in oznake na kromatografsko ploščo, kapilare za nanos vzorcev in standardov, kromatografsko komoro za razvijanje kromatograma, parafilm in škarje. Inventar je prikazan na sliki 17.



Slika 17: Inventar za tankoplastno kromatografijo.

Kemikalije, ki jih uporabimo, so vzorci, ki smo jih pripravili, standarda: paracetamol in 4-aminofenol ter mobilna faza, ki je zmes etilacetata, očetne kisline in petroletra. R- in S- stavki so zapisani v tabeli 5.²⁰

Tabela 5: R- in S- stavki za potrebne kemikalije pri kromatografiji.

Kemikalije	R- stavki	S- stavki
paracetamol	22-52/53	22-61
4-aminofenol	20/22-50/53-68	28-36/37-60-61
etilacetat	10-35	23-26-45
očetna kislina	34	2-23-26
petroleter	11	9-16-29-33
metanol	11-23/24/25-39/23/24/25	7-16-36/37-45

Uporabili smo kromatografsko ploščo (20 x 20 cm), ki je sestavljena iz plastične folije, na katero je nanesena tanka plast nosilca, silikagela. Ta deluje kot sorpcijsko sredstvo, na katerem se majhna količina vzorca loči na posamezne sestavine.

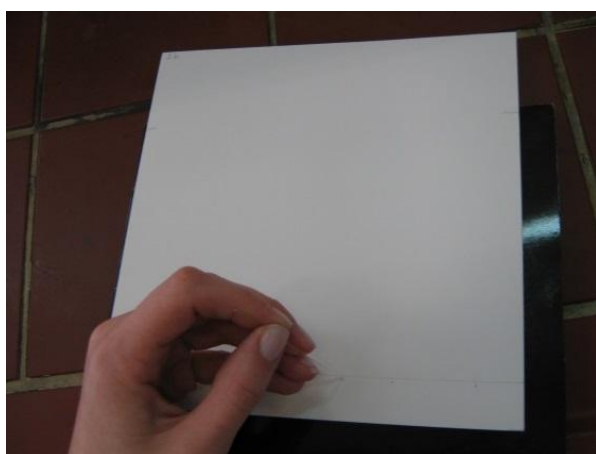
Na primerni razdalji od spodnjega roba plošče (2 cm) narišemo startno črto, na katero bomo nanašali vzorce. S kapilarami (za vsak vzorec in standard uporabimo novo kapilaro) nanesemo raztopine vzorcev in standardov v metanolu na startno črto v primernih razdaljah (pazimo, da vzorec nanesemo dovolj stran od stranskega roba in sosednjih vzorcev; približno 2 – 3 cm), tako da na označeno mesto trikrat na rahlo prislonimo kapilaro, v kateri je vzorec (slika 18). Počakamo, da se nanosi posušijo.

Pripravimo mobilno fazo (razvijalec) oziroma zmes topil, ki jih bomo uporabili za razvoj kromatograma. Potrebujemo 50 mL mobilne faze, ki jo sestavlja 55 % etilacetata, 10 % očetne kisline in 35 % petroletra. Te snovi obvezno odmerjamo v digestoriju, saj so zelo hlapne in zdravju škodljive, prav tako uporabimo zaščitne rokavice in zaščitna očala. S 50 mL

²⁰ Podatki so povzeti po embalaži oz. varnostnih listih kemikalij.

merilnim valjem izmerimo 27,5 mL etilacetata, s 5 mL merilnim valjem odmerimo 5 mL očetne kisline in s 25 mL merilnim valjem izmerimo še 17,5 mL petroletra. Vse izmerjene tekočine prelijemo v kromatografsko komoro (stekleno kadičko) in pazljivo dodamo še kromatogram (mobilna faza ne sme segati do startne črte). Odrežemo dovolj velik kos parafilma in z njim prekrijemo kromatografsko komoro, da preprečimo izhlapevanje sestavin mobilne faze. Razvijanje kromatograma poteka pri sobni temperaturi v ascendentni tehniki (slika 19).

Ko doseže topilo dve tretjini višine kromatografske plošče, kromatogram vzamemo iz komore in ga posušimo. Nato v UV komori pod UV lučjo valovne dolžine 254 nm na kromatogramu s svinčnikom obkrožimo lise posameznih komponent (slika 20). Izmerimo pot komponent in pot topila ter iz dobljenih podatkov izračunamo retenzijski faktor.



Slika 18: Nanašanje vzorca na kromatografsko ploščo.



Slika 19: Razvijanje kromatograma.



Slika 20: UV komora z UV lučko.

5.6 UV spektrofotometrija

Inventar, ki ga uporabimo: čaša (50 mL), steklena palčka, dve merilni bučki (100 mL), analizna tehtnica, majhen lij, dve merilni pipeti (5 mL), nastavek za pipetiranje, UV spektrofotometer in tri kivete. Inventar prikazuje slika 21.



Slika 21: Inventar za UV spektrofotometrijo.

Reagenti, ki jih uporabimo, so navedeni v tabeli številka 6, vključno z R- in S- stavki.²¹

Tabela 6: Kemikalije ter R- in S- stavki pri UV spektrofotometriji.

Kemikalije	R- stavki	S- stavki
paracetamol	22-52/53	22-61
deionizirana voda	/	/
metanol	11-23/24/25-39/23/24/25	7-16-36/37-45

Raztopino paracetamola pripravimo tako, da na analizni tehtnici zatehtamo natančno 20,0 mg paracetamola v 50 mL čašo. S 5 mL merilno pipeto dodamo 2 mL metanola in malo deionizirane vode (slika 22). S stekleno palčko zmes dobro premešamo in kvantitativno prenesemo (s pomočjo lijaja prelijemo ob stekleni palčki) v 100 mL merilno bučko, vse dobro speremo z deionizirano vodo. Merilno bučko dopolnimo z deionizirano vodo do oznake (slika 23). Raztopino dobro premešamo. Odpipetiramo 3 mL te raztopine s 5 mL merilno pipeto v drugo 100 mL merilno bučko in jo napolnimo z deionizirano vodo do oznake.²²

Zdaj, ko imamo vzorce pripravljene, spektrofotometer prižgemo, v meniju določimo število kivet, ki jim bomo merili absorbanco ter ustrezno valovno dolžino, ki je 244 nm. Ko so nastavitve končane, si pripravimo kivete. Prvo kiveto, ki jo vzamemo kot slepi vzorec, bo spektrofotometer vedno vzel kot ničlišče, zato jo najprej speremo z deionizirano vodo, nato pa jo z deionizirano vodo dopolnimo do oznake in jo postavimo v napravo. Nato vzamemo drugi dve kiveti in ju speremo z istim vzorcem, saj delamo v dveh paralelkah, nato pa ju dopolnimo

²¹ Podatki so povzeti po embalaži oz. varnostnih listih kemikalij.

²² Povzeto po: http://www.analiticaweb.com.br/newsletter/10/51854_Acetaminophen_EvolutionArrayUV.pdf

do oznake ter postavimo v napravo (slika 24). Paziti moramo na gladke dele kivet, da se jih ne dotikamo, saj bo tu skozi potekal žarek, ki bo meril absorbanco, ter da v kiveti ni zračnih mehurčkov. Zdaj, ko so kivete v napravi, zapremo pokrov in spektrofotometer postavimo na ničlišče, nato pa začnemo z merjenjem. Izpišejo se nam rezultati v tabeli. Nato ponovimo postopek merjenja za vse ostale vzorce.²³



Slika 22: Pipetiranje metanola.



Slika 23: Priprava vzorca.



Slika 24: Prelivanje vzorca v kiveto.

5.7 Prekristalizacija

Prekristalizacijo smo za vse paralelke najprej izvedli tako, da smo k paracetamolu takoj dodali aktivno oglje. Kasneje smo se odločili še za drug postopek prekristalizacije, kjer dodamo aktivno oglje k raztopljenemu paracetamolu čim kasneje. Ta postopek smo ponovili samo s

²³ Povzeto po: http://www.analiticaweb.com.br/newsletter/10/51854_Acetaminophen_EvolutionArrayUV.pdf

tretjim postopkom, saj nas je zanimala primerjava izkoristka. Za nadaljnje raziskovanje, kjer bi ta način preizkusili še pri ostalih postopkih, je zmanjkalo časa.

5.7.1 Prekristalizacija s takojšnjim dodatkom aktivnega oglja

Inventar, ki ga potrebujemo: analizna tehtnica, precizna tehtnica, dve plastični žlički, tri čaše (150 mL, 400 mL in 1000mL), steklena palčka, filtrirni papir, gorilnik, trinožno stojalo, keramična mrežica, izparilnice (300 mL), kvalitativni lij, lij za toplo filtracijo, plastična kadička, vodna črpalka, presesalna buča, nuča, pinceta, ladjica in urno steklo. Inventar je prikazan na sliki 25.



Slika 25: Inventar za prekristalizacijo.

Reagenti, ki jih uporabimo, so navedeni v tabeli številka 7, vključno z R- in S- stavki.²⁴

Tabela 7: Kemikalije ter R- in S- stavki pri prekristalizaciji.

Kemikalije	R- stavki	S- stavki
paracetamol	22-52/53	22-61
deionizirana voda	/	/
aktivno oglje	/	/

V 150 mL čašo zatehtamo sintetiziran paracetamol, dodamo 1g aktivnega oglja v prahu, dolijemo približno 50 mL deionizirane vode in premešamo. Nato pripravimo vodno kopel in čašo s paracetamolom, aktivnim ogljem in deionizirano vodo pričnemo segrevati, vmes občasno premešamo. Segrevamo do 80 °C, nato pa zmes vroče prefiltriramo (slika 26 in 27). Čašo spiramo z vročo deionizirano vodo. Filtrat lovimo v označeno izparilnico, ki jo po končani destilaciji postavimo v ledeno kopel, da se izločijo kristali. Tiste izparilnice, v katerih se kristali ne izločijo, damo čez noč na topel radiator, da čim več vode izpari, saj je tako v

²⁴ Podatki so povzeti po embalaži oz. varnostnih listih kemikalij.

izparilnici večja koncentracija paracetamola in zato kristali lažje izpadejo. Izparilnico ponovno ohladimo v ledeni kopeli, da dobimo čim več kristalov. Nato pa izkristaliziran produkt odnučiramo. Nučiramo minimalno 10 minut, izparilnico pa spiramo z malo ledeno mrzle vode. Predhodno stehtan filtrirni papir, na katerem so zdaj kristali, prestavimo na urno steklo ter ga posušimo na zraku in ponovno stehtamo.

5.7.2 Prekristalizacija s kasnejšim dodatkom aktivnega oglja

Inventar in kemikalije so enake kot pri prekristalizaciji s takojšnjim dodatkom aktivnega oglja.

V 150 mL čašo zatehtamo čim več dobljenega paracetamola in dolijemo približno 50 mL deionizirane vode ter premešamo. Čašo s paracetamolom in deionizirano vodo damo v naprej pripravljeno vodno kopel in segrevamo do 80 °C, med segrevanjem zmes večkrat premešamo, da se ves paracetamol raztopi. Ko vodna kopel doseže 80 °C, prenehamo s segrevanjem in počakamo, da se kopel ohladi za 10 °C, nato raztopljenemu paracetamolu dodamo 1g aktivnega oglja v prahu. Zmes premešamo in vodno kopel ponovno segrejemo na 80 °C. Zmes nato vroče prefiltriramo (slika 26 in 27). Čašo spiramo z vročo deionizirano vodo, filtrat lovimo v označeno izparilnico, ki jo po končani filtraciji damo v ledeno kopel, da se izločijo kristali. Če se v izparilnici ne izločijo kristali, jo damo čez noč na topel radiator, da izpari čim več vode, saj je tako zdaj v izparilnici večja koncentracija paracetamola in kristali lažje izpadejo. Izparilnico ponovno ohladimo v ledeni kopeli, da dobimo čim več kristalov. Nato izkristaliziran produkt odnučiramo. Nučiramo minimalno 10 minut, izparilnico pa spiramo z malo ledeno mrzle vode. Predhodno stehtan filtrirni papir, na katerem so zdaj kristali, prestavimo na urno steklo ter ga posušimo na zraku in ponovno stehtamo.



Slika 27: Vročna filtracija z aktivnim ogljem.



Slika 26: Vročna filtracija.

6 MERITVE IN IZRAČUNI

V tabelah od 8 do 17 so zapisane meritve, pod vsako tabelo pa so prikazani ustrezni izračuni.

V tabelah 10 – 12 in 15 – 17 so predstavljene meritve, dobljene pri kromatografiji, ki predstavljajo dolžino poti, ki so jo prepotovale posamezne komponente od startne črte, in izračunani retenzijski faktorji (pod tabelo je zapisan primer izračuna za en postopek, prvo paralelko). K vsaki tabeli smo priložili še sliko ustreznega kromatograma, ki prikazuje lise komponent in meritve. Pri tabelah 12 in 17 se kromatogram 5 ponovi, ker smo na kromatografsko ploščo nanegli produkt iz tretjega postopka, ki smo ga ponovili zaradi kasnejšega dodatka aktivnega oglja (nanesen je sintetiziran in prekrystaliziran vzorec).

6.1 Sintetiziran paracetamol

V nadaljevanju sledijo meritve in izračuni za sintetiziran paracetamol in njegovo analizo z UV spektrofotometrijo in tankoplastno kromatografijo.

Tabela 8: Meritve in izračuni za sintezo paracetamola.

Meritve Vzorci	m_1 (4-amino- fenol)	m_2 (urno steklo + filtrirni papir)	m_3 (urno steklo + filtrirni papir + paracetamol)	m_4 (paracetamol praktično)	η (izkoristek sinteze posameznih paralelk)	Povprečni η (izkoristek sinteze pri postopkih)
1. postopek 1. paralelka	1,5072 g	43,3807 g	44,3557 g	0,9750 g	46,70 %	54,02 %
1. postopek 2. paralelka	1,5209 g	55,7600 g	57,0521 g	1,2921 g	61,33 %	
2. postopek 1. paralelka	6,2013 g	35,4086 g	41,2934 g	5,8848 g	68,51 %	74,27 %
2. postopek 2. paralelka	6,2056 g	59,9531 g	66,8318 g	6,8787 g	80,02 %	
3. postopek 1. paralelka	2,0499 g	54,5682 g	56,0354 g	1,4672 g	51,67 %	60,25 %
3. postopek 2. paralelka	2,0106 g	57,2768 g	59,1939 g	1,9171 g	68,83 %	
3. postopek 3. paralelka	2,0393 g	37,6239 g	39,7330 g	2,1091 g	74,66 %	/

4. postopek 1. paralelka	7,5200 g	69,8782 g	71,6026 g	1,7244 g	16,55 %	49,54 %*
4. postopek 2. paralelka	7,5164 g	55,0154 g	63,6072 g	8,5918 g	82,52 %	
3. postopek 1. paralelka (ponovitev)	2,0046 g	57,2922 g	58,8138 g	1,5216 g	54,80 %	60,11 %
3. postopek 2. paralelka (ponovitev)	2,0163 g	55,7725 g	57,5997 g	1,8272 g	65,42 %	

*Te vrednosti ne moremo upoštevati zaradi prevelike razlike v izkoristku obeh paralelk

Izračun za prvi postopek, prva paralelka:

$$m_4 (\text{paracetamol, praktično}) = m_3 (\text{urno steklo} + \text{filtrirni papir} + \text{paracetamol}) - m_2 (\text{urno steklo} + \text{filtrirni papir}) = 44,3557 \text{ g} - 43,3807 \text{ g} = 0,9750 \text{ g}$$

$$M(\text{paracetamol}) = 8 \times \text{Ar}(\text{C}) + 9 \times \text{Ar}(\text{H}) + \text{Ar}(\text{N}) + 2 \times \text{Ar}(\text{O}) = 8 \times 12,01 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 9 \times 1,01 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 14,01 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 2 \times 16,00 \frac{\text{g}}{\text{mol}} = 151,18 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

$$M(4\text{-aminofenol}) = 6 \times \text{Ar}(\text{C}) + 7 \times \text{Ar}(\text{H}) + \text{Ar}(\text{N}) + \text{Ar}(\text{O}) = 6 \times 12,01 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 7 \times 1,01 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 14,01 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 16,00 \frac{\text{g}}{\text{mol}} = 109,14 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

$$n (\text{paracetamol}) = n (4\text{-aminofenol})$$

$$\frac{m_5 (\text{paracetamol, teoretično})}{M (\text{paracetamol})} = \frac{m_1 (4\text{-aminofenol})}{M (4\text{-aminofenol})} \cdot M (\text{paracetamol})$$

$$m_5 (\text{paracetamol, teoretično}) = \frac{m_1 (4\text{-aminofenol}) \cdot M (\text{paracetamol})}{M (4\text{-aminofenol})}$$

$$m_5 (\text{paracetamol, teoretično}) = \frac{1,5072 \text{ g} \cdot 151,18 \text{ g/mol}}{109,14 \text{ g/mol}} = 2,0878 \text{ g}$$

$$\eta = \frac{m_4 (\text{paracetamol, praktično})}{m_5 (\text{paracetamol, teoretično})} = \frac{0,9750 \text{ g}}{2,0878 \text{ g}} \times 100 \% = 46,70 \%$$

Izračun za povprečni izkoristek, prvi postopek:

$$\text{povprečni } \eta = \frac{\eta_1 + \eta_2}{2}$$

$$\text{povprečni } \eta = \frac{46,70 \% + 61,33 \%}{2}$$

$$\text{povprečni } \eta = 54,02 \%$$

OPOMBA: Za vse ostale postopke veljajo enaki izračuni.

Tabela 9: Meritve sintetiziranega paracetamola pri UV sprektrometriji (valovna dolžina 244 nm).

Meritve Vzorci	Slepi vzorec	1. paralelka	2. paralelka	Povprečje 1. in 2. paralelke	Povprečje posameznih postopkov
1. postopek 1. paralelka	0,000	2,960	2,960	2,960	2,927
1. postopek 2. paralelka	0,000	2,914	2,872	2,893	
2. postopek 1. paralelka	0,000	2,960	2,914	2,937	2,937
2. postopek 2. paralelka	0,000	2,914	2,960	2,937	
3. postopek 1. paralelka	0,001	2,872	2,914	2,893	2,893
3. postopek 2. paralelka	0,001	2,872	2,914	2,893	
3. postopek 3. paralelka	0,001	2,872	2,872	2,872	/
4. postopek 1. paralelka	0,001	3,010	3,010	3,010	2,962
4. postopek 2. paralelka	0,001	2,914	2,914	2,914	
3. postopek 1. paralelka (ponovitev)	0,000	0,402	0,507	0,455	0,499
3. postopek 2. paralelka (ponovitev)	0,000	0,522	0,561	0,542	
Paracetamol (1. standard)	0,000	0,440	0,420	0,430	/
4-aminofenol (2. standard)	0,000	3,215	3,311	3,263	/

Izračun povprečja 1. in 2. paralelke, za 1. postopek (2. paralelka):

$$\text{Povprečje 1. in 2. paralelke} = \frac{1. \text{ paralelka} + 2. \text{ paralelka}}{2}$$

$$\text{Povprečje 1. in 2. paralelke} = \frac{2,914 + 2,872}{2}$$

$$\text{Povprečje 1. in 2. paralelke} = 2,893$$

Izračun povprečja za 1. postopek:

$$\text{Povprečje 1. postopka} = \frac{1. \text{ paralelka} + 2. \text{ paralelka}}{2}$$

$$\text{Povprečje 1. postopka} = \frac{2,960 + 2,893}{2}$$

$$\text{Povprečje 1. postopka} = 2,927$$

OPOMBA: Za vse ostale postopke veljajo enaki izračuni.

Tabela 10: Meritve in izračuni za sintetizirani paracetamol pri kromatografiji (kromatogram 1).

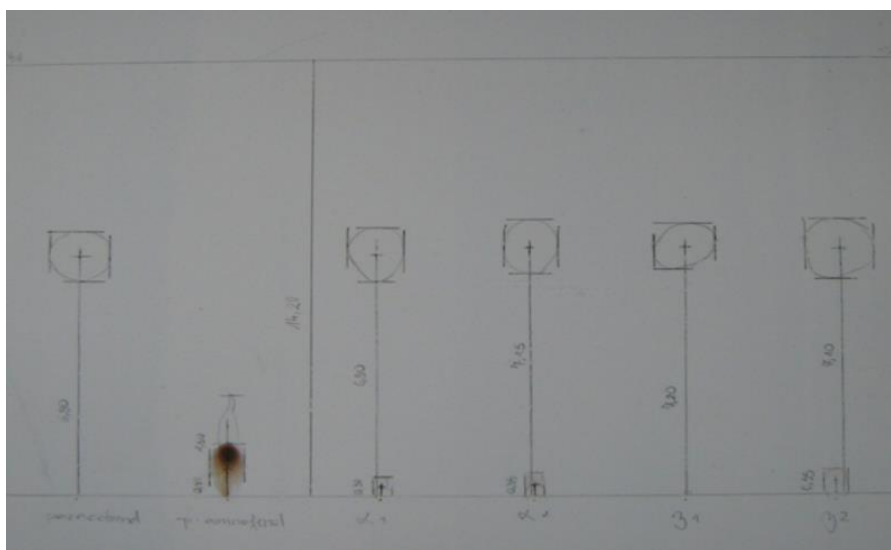
Meritve Vzorci	d (pot mobilne faze)	d _{i1} (pot paracetamola)	d _{i2} (pot 4-aminofenola)	R _{f1} (retenzijski faktor za paracetamol)	R _{f2} (retenzijski faktor za 4-aminofenol)
1. postopek 1. paralelka	142,0 mm	69,0 mm	3,0 mm	0,486	0,021
1. postopek 2. paralelka	142,0 mm	71,5 mm	3,5 mm	0,504	0,025
2. postopek 1. paralelka	142,0 mm	72,0 mm	/	0,507	/
2. postopek 2. paralelka	142,0 mm	71,0 mm	3,5 mm	0,500	0,025
Paracetamol (1. standard)	142,0 mm	69,0 mm	/	0,486	/
4-aminofenol (2. standard)	142,0 mm	/	8,0 mm	/	0,056

Izračun za prvi postopek, prva paralelka:

$$R_{f1} = \frac{d_{i1} \text{ (pot komponente)}}{d \text{ (pot topila)}} = \frac{69,0 \text{ mm}}{142,0 \text{ mm}} = 0,486$$

$$R_{f2} = \frac{d_{i2} \text{ (pot komponente)}}{d \text{ (pot topila)}} = \frac{3,0 \text{ mm}}{142,0 \text{ mm}} = 0,021$$

OPOMBA: Za vse ostale postopke veljajo enaki izračuni.



Slika 28: Kromatogram 1.

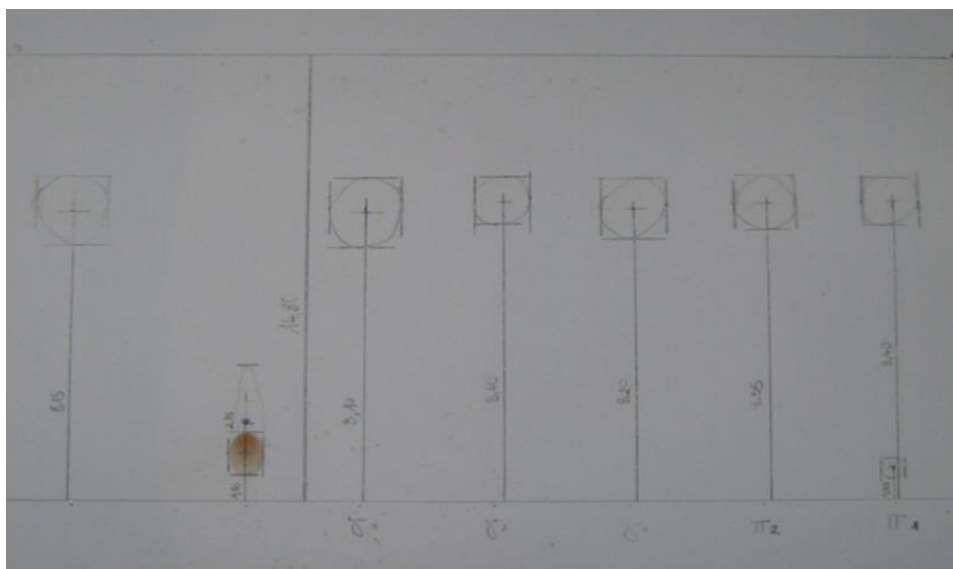
Tabela 11: Meritve in izračuni za sintetizirani paracetamol pri kromatografiji (kromatogram 2).

Meritve Vzorci	d (pot mobilne faze)	d _{i1} (pot paracetamola)	d _{i2} (pot 4- aminofenola)	R _{f1} (retenzijski faktor za paracetamol)	R _{f2} (retenzijski faktor za 4- aminofenol)
3. postopek 1. paralelka	148,0 mm	81,0 mm	/	0,547	/
3. postopek 2. paralelka	148,0 mm	84,0 mm	/	0,568	/
3. postopek 3. paralelka	148,0 mm	82,0 mm	/	0,554	/
4. postopek 1. paralelka	148,0 mm	84,0 mm	9,0 mm	0,568	0,061
4. postopek 2. paralelka	148,0 mm	83,5 mm	/	0,564	/
Paracetamol (1. standard)	148,0 mm	81,5 mm	/	0,551	/
4-aminofenol (2. standard)	148,0 mm	/	18,0 mm	/	0,122

Izračun za tretji postopek, prva paralelka:

$$R_{f1} = \frac{d_{i1} (\text{pot komponente})}{d (\text{pot topila})} = \frac{81,0 \text{ mm}}{148,0 \text{ mm}} = 0,547$$

OPOMBA: Za vse ostale postopke veljajo enaki izračuni.



Slika 29: Kromatogram 2.

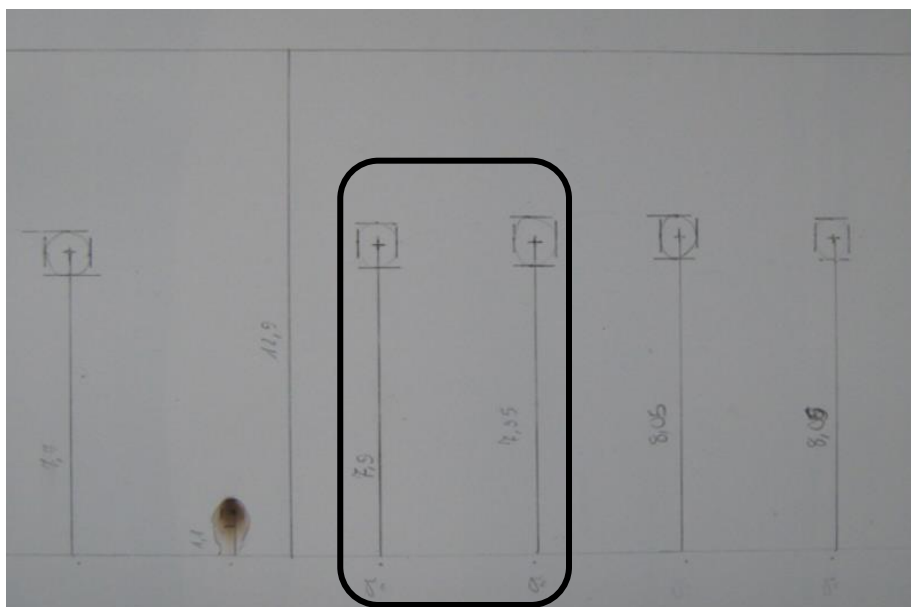
Tabela 12: Meritve in izračuni za sintetizirani paracetamol pri kromatografiji (kromatogram 5).

Meritve Vzorci	d (pot mobilne faze)	d _{i1} (pot paracetamola)	d _{i2} (pot 4- aminofenola)	R _{f1} (retenzijski faktor za paracetamol)	R _{f2} (retenzijski faktor za 4- aminofenol)
3. postopek 1. paralelka (ponovitev)	129,0 mm	79,0 mm	/	0,612	/
3. postopek 2. paralelka (ponovitev)	129,0 mm	79,5 mm	/	0,616	/
Paracetamol (1. standard)	129,0 mm	77,0 mm	/	0,597	/
4-aminofenol (2. standard)	129,0 mm	/	11,0 mm	/	0,085

Izračun za tretji postopek, tretja paralelka (ponovitev):

$$R_{f1} = \frac{d_{i1} \text{ (pot komponente)}}{d \text{ (pot topila)}} = \frac{79,0 \text{ mm}}{129,0 \text{ mm}} = 0,612$$

OPOMBA: Za vse ostale postopke veljajo enaki izračuni.



Slika 30: Kromatogram 5 (označen sintetiziran paracetamol).

6.2 Prekristaliziran paracetamol

V nadaljevanju sledijo meritve in izračuni za prekristaliziran paracetamol in njegovo analizo z UV spektrofotometrijo in tankoplastno kromatografijo.

Tabela 13: Meritve in izračuni za prekristalizacijo paracetamola.

Meritve Vzorci	m_1 (paracetamol, neprekristaliziran)	m_2 (urno steklo + filtrirni papir)	m_3 (urno steklo + filtrirni papir + prekristali- ziran paracetamol)	m_4 (paraceta- mol, praktično)	η (izkoristek prekristali- zacije posameznih paralelek)	η (izkoristek prekristali- zacije pri postopkih)
1. postopek 1. paralelka	0,7935 g	43,3778 g	43,5977 g	0,2199 g	27,71 %	37,67 %
1. postopek 2. paralelka	0,9288 g	55,7417 g	56,1841 g	0,4424 g	47,63 %	
2. postopek 1. paralelka	5,6625 g	35,4531 g	37,6229 g	2,1698 g	38,32 %	28,00 %
2. postopek 2. paralelka	6,6318 g	59,9653 g	61,1375 g	1,1722 g	17,68 %	
3. postopek 1. paralelka	1,9342 g	37,6348 g	38,1198 g	0,4850 g	20,08 %	25,40 %
3. postopek 2. paralelka	1,3374 g	54,5954 g	54,6665 g	0,0711 g	5,32 %	
3. postopek 3. paralelka	1,7786 g	57,2280 g	57,8549	0,6269 g	35,25 %	/
4. postopek 1. paralelka	1,6045 g	69,8672 g	70,1195 g	0,2523 g	15,73 %	50,63 %
4. postopek 2. paralelka	8,4242 g	55,0385 g	57,1882 g	2,1497 g	25,52 %	
3. postopek 1. paralelka (ponovitev)	1,4420 g	57,2673 g	57,8544 g	0,5871 g	40,71 %	41,68 %
3. postopek 2. paralelka (ponovitev)	1,7458 g	55,7650 g	56,5095 g	0,7445 g	42,65 %	

Izračun za prvi postopek, prva paralelka:

$$m_4 (\text{paracetamol, praktično}) = m_3 (\text{urno steklo + filtrirni papir + prekrizaliziran paracetamol}) \\ - m_2 (\text{urno steklo + filtrirni papir}) = 43,5977 \text{ g} - 43,3778 \text{ g} = 0,2199 \text{ g}$$

$$\eta = \frac{m_4 (\text{paracetamol, praktično})}{m_1 (\text{paracetamol, neprekristaliziran})} = \frac{0,2199 \text{ g}}{0,7935 \text{ g}} \times 100 \% = 27,71 \%$$

Izračun za povprečni izkoristek, prvi postopek:

$$\text{povprečni } \eta = \frac{\eta_1 + \eta_2}{2}$$

$$\text{povprečni } \eta = \frac{27,71 \% + 47,63 \%}{2}$$

$$\text{povprečni } \eta = 37,67 \%$$

OPOMBA: Za vse ostale postopke veljajo enaki izračuni.

Tabela 14: Meritve prekristaliziranega paracetamola pri UV spektrometriji (valovna dolžina 244 nm).

Meritve Vzorci	Slepi vzorec	1. paralelka	2. paralelka	Povprečje 1. in 2. paralelke	Povprečje posameznih postopkov
1. postopek 1. paralelka	0,000	0,439	0,426	0,433	0,434
1. postopek 2. paralelka	0,000	0,426	0,441	0,434	
2. postopek 1. paralelka	0,000	0,427	0,427	0,427	0,410
2. postopek 2. paralelka	0,000	0,384	0,401	0,393	
3. postopek 1. paralelka	0,000	0,406	0,422	0,414	0,419
3. postopek 2. paralelka	0,000	0,417	0,429	0,423	
3. postopek 3. paralelka	0,000	0,492	0,506	0,499	/
4. postopek 1. paralelka	0,000	3,311	3,311	3,311	1,853**
4. postopek 2. paralelka	0,000	0,405	0,384	0,395	
3. postopek 1. paralelka (ponovitev)	0,000	0,503	0,530	0,517	0,518
3. postopek 2. paralelka (ponovitev)	0,000	0,574	0,461	0,518	
Paracetamol (1. standard)	0,000	0,440	0,420	0,430	/
4-aminofenol (2. standard)	0,000	3,215	3,311	3,263	/

**Te vrednosti ne moremo upoštevati zaradi prevelike razlike meritve obeh paralelk.

Izračun povprečja 1. in 2. paralelke, za 1. postopek (2. paralelka):

$$\text{Povprečje 1. in 2. paralelke} = \frac{1. \text{ paralelka} + 2. \text{ paralelka}}{2}$$

$$\text{Povprečje 1. in 2. paralelke} = \frac{0,439+0,426}{2}$$

$$\text{Povprečje 1. in 2. paralelke} = 0,433$$

Izračun povprečja za 1. postopek:

$$\text{Povprečje 1. postopka} = \frac{1. \text{ paralelka} + 2. \text{ paralelka}}{2}$$

$$\text{Povprečje 1. postopka} = \frac{0,433+0,434}{2}$$

$$\text{Povprečje 1. postopka} = 0,434$$

OPOMBA: Za vse ostale postopke veljajo enaki izračuni.

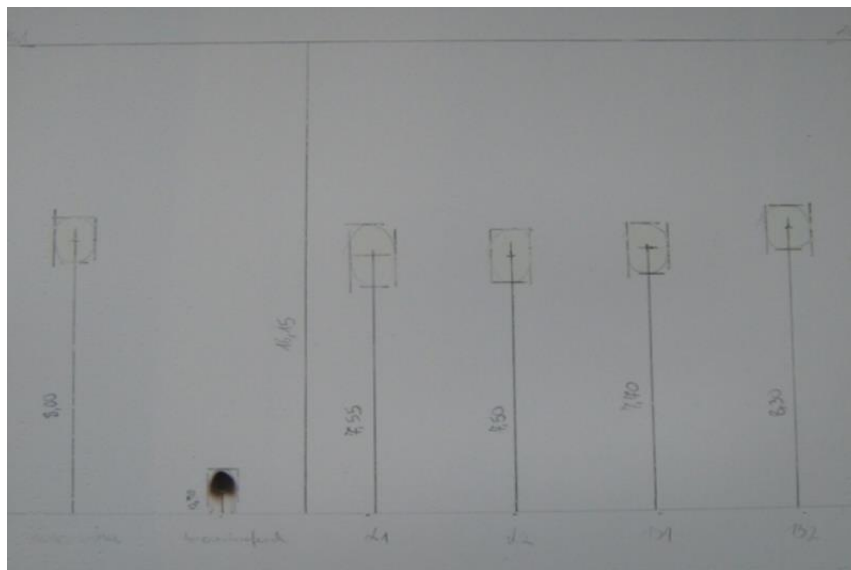
Tabela 15: Meritve in izračuni za prekristaliziran paracetamol pri kromatografiji (kromatogram 3).

Meritve Vzorci	d (pot mobilne faze)	d ₁₁ (pot paracetamola)	d ₁₂ (pot 4- aminofenola)	R _{f1} (retenzijski faktor)	R _{f2} (retenzijski faktor)
1. postopek 1. paralelka	161,5 mm	75,5 mm	/	0,468	/
1. postopek 2. paralelka	161,5 mm	75,0 mm	/	0,464	/
2. postopek 1. paralelka	161,5 mm	77,0 mm	/	0,477	/
2. postopek 2. paralelka	161,5 mm	83,0 mm	/	0,514	/
Paracetamol (1. standard)	161,5 mm	80,0 mm	/	0,495	/
4-aminofenol (2. standard)	161,5 mm	/	7,0 mm	/	0,043

Izračun za prvi postopek, prva paralelka:

$$R_{f1} = \frac{d_{i1} \text{ (pot komponente)}}{d \text{ (pot topila)}} = \frac{75,5 \text{ mm}}{161,5 \text{ mm}} = 0,468$$

OPOMBA: Za vse ostale postopke veljajo enaki izračuni.



Slika 31: Kromatogram 3.

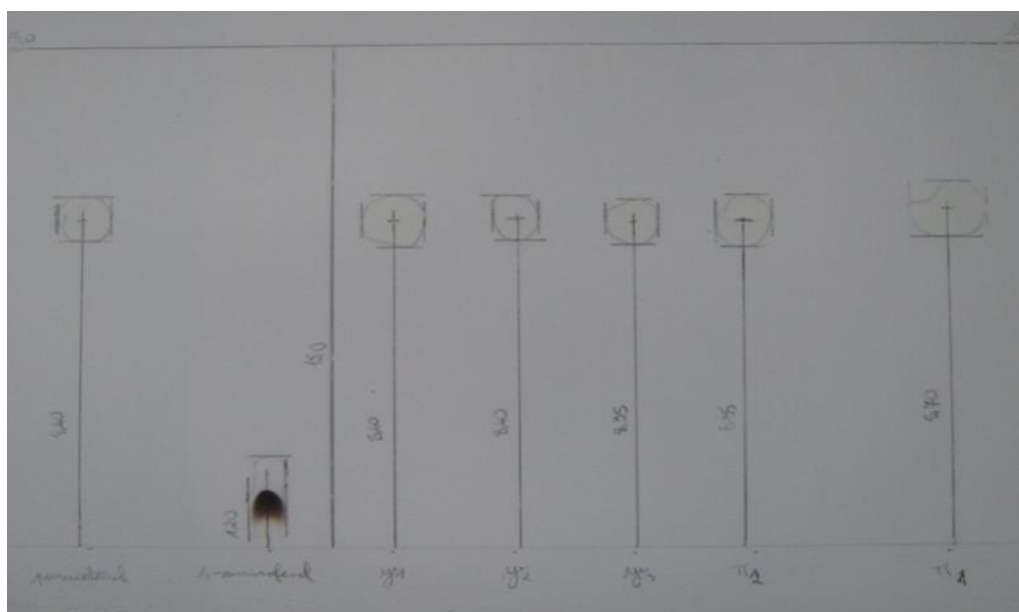
Tabela 16: Meritve in izračuni za prekristaliziran paracetamol pri kromatografiji (kromatogram 4).

Meritve Vzorci	d (pot mobilne faze)	d _{i1} (pot paracetamola)	d _{i2} (pot 4- aminofenola)	R _{f1} (retenzijski faktor)	R _{f2} (retenzijski faktor)
3. postopek 1. paralelka	150,0 mm	84,0 mm	/	0,560	/
3. postopek 2. paralelka	150,0 mm	84,0 mm	/	0,560	/
3. postopek 3. paralelka	150,0 mm	83,5 mm	/	0,557	/
4. postopek 1. paralelka	150,0 mm	87,0 mm	/	0,580	/
4. postopek 2. paralelka	150,0 mm	83,5 mm	/	0,557	/
Paracetamol (1. standard)	150,0 mm	84,0 mm	/	0,560	/
4-aminofenol (2. standard)	150,0 mm	/	12,0 mm	/	0,080

Izračun za tretji postopek, prva paralelka:

$$R_{f1} = \frac{d_{i1} (\text{pot komponente})}{d (\text{pot topila})} = \frac{84,0 \text{ mm}}{150,0 \text{ mm}} = 0,560$$

OPOMBA: Za vse ostale postopke veljajo enaki izračuni.



Slika 32: Kromatogram 4.

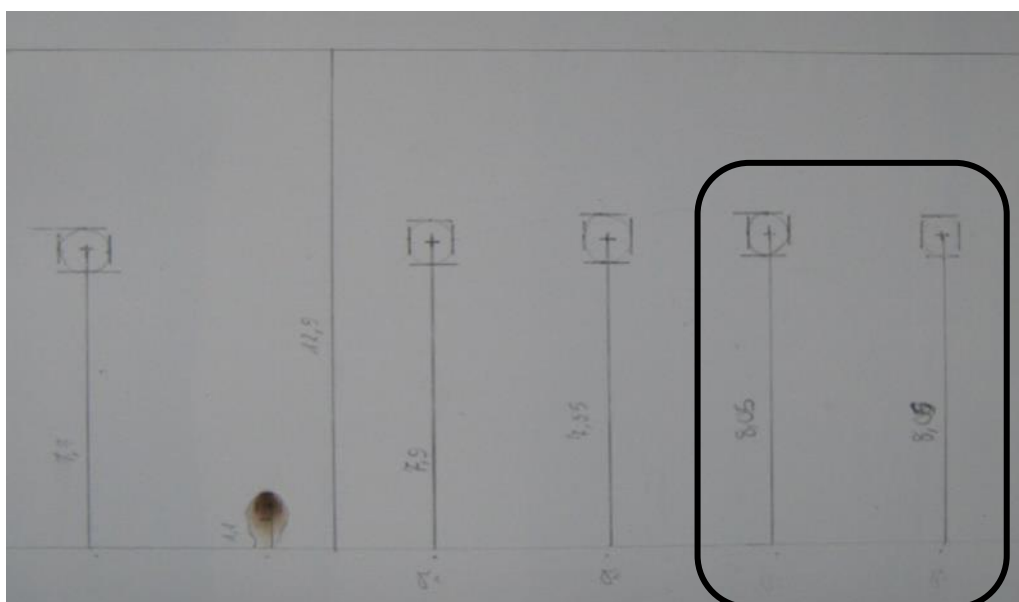
Tabela 17: Meritve in izračuni za prekristaliziran paracetamol pri kromatografiji (kromatogram 5).

Meritve Vzorci	d (pot mobilne faze)	d _{i1} (pot paracetamola)	d _{i2} (pot 4- aminofenola)	R _{f1} (retenzijski faktor)	R _{f2} (retenzijski faktor)
3. postopek 1. paralelka (ponovitev)	129,0 mm	80,5 mm	/	0,624	/
3. postopek 2. paralelka (ponovitev)	129,0 mm	80,5 mm	/	0,624	/
Paracetamol (1. standard)	129,0 mm	77,0 mm	/	0,597	/
4-aminofenol (2. standard)	129,0 mm	/	11,0 mm	/	0,085

Izračun za tretji postopek (ponovitev), prva paralelka:

$$R_{f1} = \frac{d_{i1} (\text{pot komponente})}{d (\text{pot topila})} = \frac{80,5 \text{ mm}}{129,0 \text{ mm}} = 0,624$$

OPOMBA: Za vse ostale postopke veljajo enaki izračuni.



Slika 33: Kromatogram 5 (označen prekristaliziran paracetamol).

7 RAZPRAVA

7.1 Sinteza paracetamola

Če primerjamo izkoristke vseh postopkov, opazimo, da imajo v vseh načinih druge paralelke večji izkoristek. Iz tega lahko sklepamo, da je vzrok za to v tem, da so bile druge paralelke dlje v ledeni kopeli, ker smo vedno nučirali najprej prvo paralelko, kar je trajalo približno 10 do 15 minut. Ta dodaten čas je omogočil, da je v teh paralelkah nastalo več kristalov, kar se je poznalo tudi v dobljeni masi pod znižanim tlakom odfiltriranega paracetamola. Dokazano je, da čas hlajenja vpliva na izkoristek postopka.

Pri tretjem postopku, kjer navodila niso zahtevala hlajenja v ledeni kopeli, ampak je reakcijska zmes samo stala 30 minut, ravno tako opazimo razliko v izkoristku. Tudi tukaj so imeli kristali v drugi paralelki več časa za rast, saj je le ta stala 10 do 15 minut dlje, medtem ko se je prva nučirala. Ker nas je zanimalo, ali hlajenje v ledeni kopeli res tako vpliva na izkoristek, smo naredili še eno paralelko, po tem postopku, v kateri smo zmes v ledeni kopeli hladili 30 minut in nato prenučirali. Ugotovili smo, da je izkoristek pri hlajenju res večji in tako je dokazano, da hlajenje vpliva na izkoristek.

7.2 Prekristalizacija

a) Prekristaliziran paracetamol (aktivno oglje dodano na začetku)

Opazimo, da so izkoristki prekristaliziranega paracetamola za polovico manjši od izkoristkov pred prekristalizacijo. Iz tega lahko sklepamo, da aktivno oglje veže nase majhno količino paracetamola in skupaj z njim ostane na filtrirnem papirju pri topli filtraciji.

Kasneje smo v literaturi zasledili drugačen postopek prekristalizacije, pri katerem aktivno oglje dodamo v zmes čim kasneje, da ta nase veže manj paracetamola in je zato izkoristek večji.

b) Prekristaliziran paracetamol (aktivno oglje dodano na koncu)

Pri tem načinu je izkoristek dosti večji kot pri enakem postopku s prvim načinom prekristalizacije, saj je aktivno oglje v tem primeru krajši čas v stiku s paracetamolom in nima toliko časa, da bi nase vezalo toliko paracetamola kot pri prejšnjem načinu, zato pri topli filtraciji na filtrirnem papirju ostane aktivno oglje z manjšo količino paracetamola. Ugotovimo, da je izkoristek večji, saj v raztopini ostane več paracetamola.

7.3 Kromatografija

Za kromatografijo smo se odločili, da bi ugotovili, kako čist je naš produkt in ali vsebuje kaj nezreagiranega 4-aminofenola.

a) Sintetiziran paracetamol

Na kromatogramih 1 in 2 opazimo, da 4-aminofenol ni zreagiral pri prvem (obe paralelki), drugem (druga paralelka) in četrtem postopku (druga paralelka), drugače pa je produkt pri ostalih paralelkah čist.

b) Prekristaliziran paracetamol (aktivno oglje dodano na začetku)

Na kromatogramih opazimo, da aktivno oglje veže nezreagiran 4-aminofenol in ga odstrani iz kristalov paracetamola, saj pri nobenem vzorcu ni več lis 4-aminofenola.

c) Prekristaliziran paracetamol (aktivno oglje dodano na koncu)

Ne opazimo lis 4-aminofenola. Paracetamol je bil čist že pred prekristalizacijo (ni bilo lis 4-aminofenola); najverjetneje zato, ker smo odprli novo steklenico acetanhidrida in je ta bolje zreagiral z 4-aminofenolom.

7.4 UV spektrofotometrija

Za UV spektrofotometrijo smo se odločili, da dodatno preverimo čistost vzorcev, ker je ta metoda natančnejša od tankoplastne kromatografije.

a) Sintetiziran paracetamol

Pri vzorcih dokažemo 4-aminofenol, saj je absorpcija svetlobe podobna absorpciji pri standardu, 4-aminofenolu. S to metodo dokažemo 4-aminofenol v vseh vzorcih, ne samo nekaterih kot pri tankoplastni kromatografiji.

Vrednosti UV spektrofotometrije so večje npr. pri tretjem postopku kot pri prvem (druga paralelka), pa na kromatogramu ni lise. Verjetno je vzrok v natančnejši metodi, ki je bolj občutljiva.

b) Prekristaliziran paracetamol (aktivno oglje dodano na začetku)

Vrednosti absorbirane svetlobe so veliko manjše, bolj podobne standardu – paracetamolu, tako da lahko sklepamo, da je snov čista.

Vrednosti UV spektrofotometrije pri četrtem postopku (druga paralelka) se ujema s 4-aminofenolom (vendar na kromatogramu ni lise), ker nam je pri toplem filtriranju malo aktivnega oglja ušlo skozi filtrirni papir, kar je bilo dovolj, da se je pokazalo pri UV spektrofotometriji.

c) Prekristaliziran paracetamol (aktivno oglje dodano na koncu)

Že pri sintezi smo imeli dovolj čist produkt, saj so se meritve UV spektrofotometrije že pri sintetiziranem paracetamolu ujemale s standardom, paracetamolom. Prekristalizacija zato ne bi bila potrebna, vendar smo jo vseeno izvedli. Prišlo je do razlike v rezultatih, ki je najverjetneje posledica odprtja nove steklenice acetanhidrida, ker je prejšnje zmanjkalo. Sklepamo, da je acetanhidrid bolj svež oz. bolj koncentriran in je 4-aminofenol zato zelo dobro zreagiral ter ni bilo nečistoč kot prvič.

Pri UV spektrofotometriji prekrizaliziranega produkta opazimo, da je prekrizaliziran paracetamol zdaj bolj onesnažen kot pred prekrizalizacijo, saj je absorbcija svetlobe večja. Iz tega lahko sklepamo, da je aktivno oglje onesnažilo vzorec in absorbiralo svetlobo.

Iz tega lahko sklepamo, da je aktivno oglje tudi pri prekrizalizaciji, kjer aktivno oglje dodamo na začetku, onesnažilo sintetiziran paracetamol, vendar se to ni opazilo, saj je bil pri paracetamolu pred prekrizalizacijo še prisoten 4-aminofenol, ki ima absorbcijo svetlobe 3,263. Po prekrizalizaciji pa je aktivno oglje nase vezalo nezreagiran 4-aminofenol in tako je bila absorbcija precej manjša in se absorbirane svetlobe aktivnega oglja ne opazi.

8 ZAKLJUČEK

V naši raziskovalni nalogi smo si zadali cilj, da primerjamo med sabo štiri različne postopke sinteze paracetamola. Zanimala sta nas izkoristek in čistost produkta.

Za usmerjanje našega raziskovalnega dela smo določili naslednji hipotezi:

1. Pri prvem postopku, kjer dodamo fosforjevo (V) kislino, dobimo najbolj čist produkt.
2. Tretji postopek, ki ga ne hladimo, ima najmanjši izkoristek.

Z rezultati UV spektrofotometrije smo ugotovili, da je najbolj čist produkt sinteze pri tretjem postopku, vendar se v vseh sintetiziranih postopkih še nahaja nezreagirani 4-aminofenol. Na podlagi teh ugotovitev lahko ovržemo prvo trditev, saj je napačna.

Z rezultati tankoplastne kromatografije, ki ni tako natančna, smo ugotovili, da najčistejši produkti nastanejo pri tretjem postopku, kjer ni lis 4-aminofenola. Pri ostalih postopkih lahko 4-aminofenol vidimo pri vsaj eni paralelki.

Največji izkoristek dobimo pri drugem, najmanjšega pa pri četrtem postopku pri prvi paralelki, ki smo jo hladili v ledeni kopeli toliko časa, kot piše v navodilih. S to ugotovitvijo lahko ovržemo drugo hipotezo.

Iz navedenega lahko zaključimo, da dobimo največji izkoristek pri četrtem postopku, če reakcijsko zmes hladimo v ledeni kopeli vsaj 40 minut in ne 15 – 20 minut, kot piše v navodilih. Najčistejši produkt bomo dobili, če bomo delali po postopku tri oziroma bomo uporabili sveže reagente.

Prva paralelka pri četrtem postopku ima izkoristek 16,55 %, druga pa 82,52 %. Do tako velike razlike med izkoristkoma je prišlo zaradi različnega časa hlajenja, saj se je druga paralelka hladila 15 – 20 minut dlje kot prva. Iz tega lahko sklepamo, da čas hlajenja močno vpliva na izkoristek sinteze.

Ker pri tretjem postopku v navodilih ni bila vključena ledena kopel, smo se odločili, da za primerjavo naredimo še eno paralelko, ki jo bomo hladili v ledeni kopeli, in ta paralelka je imela večji izkoristek kot prejšnji, ki ju nismo hladili v ledeni kopeli. Tako smo ugotovili, da hlajenje z ledeno kopeljo vpliva na izkoristek sinteze.

Ker smo z rezultati UV spektrofotometrije ugotovili, da je v vseh sintetiziranih produktih še nezreagirani 4-aminofenol, smo se odločili, da produkte prekrizaliziramo in jih tako očistimo s pomočjo aktivnega oglja. Pri ponovni prekrizalizaciji, kjer smo aktivno oglje dodali na začetku, smo s pomočjo UV spektrofotometrije in tankoplastne kromatografije ugotovili, da je aktivno oglje nezreagirani 4-aminofenol odstranilo iz sintetiziranega produkta in tako očistilo produkt.

Kasneje smo v literaturi zasledili še drug postopek prekrizalizacije, kjer se aktivno oglje doda v zmes kasneje, da je izkoristek prekrizalizacije večji. Zato smo se odločili narediti dve dodatni paralelki po tretjem postopku sinteze, da bi ugotovili, ali čas dodajanja aktivnega oglja res vpliva na izkoristek prekrizalizacije. Prejšnjega acetanihidrida je zmanjkalo in tako

smo odprli novo steklenico, v kateri je bil acetanhidrid močnejši kot tisti, ki smo ga uporabili pri prejšnjih postopkih. Tako smo tukaj z UV spektrofotometrijo in kromatografijo ugotovili, da je nastal pri sintezi že čist produkt, saj je zaradi močnejšega acetanhidrida več 4-aminofenola zreagiralo in prekristalizacija ne bi bila potrebna. Prekristalizacijo smo vseeno izvedli, da bi lahko primerjali metodi med sabo. Kasneje smo s pomočjo UV spektrofotometrije ugotovili, da je aktivno oglje onesnažilo produkt. Iz tega lahko sklepamo, da je aktivno oglje tudi pri prejšnji prekristalizaciji onesnažilo produkte.

Iz teh naših ugotovitev lahko rečemo, da prekristalizacija ni potrebna, če je acetanhidrid svež, sicer pa je priporočljiva.

Naše raziskovalno delo bi lahko še nadaljevali, če bi imeli čas. Pri vseh paralelkah bi lahko opravili prekristalizacijo z dodatkom aktivnega oglja na koncu, ne samo pri tretjem načinu, in bi tako imeli večjo možnost primerjave rezultatov. Dodatno bi lahko raziskali še, kako čas hlajenja vpliva na izkoristek sinteze paracetamola, npr. če pustimo zmes v ledeni kopeli pol ure, eno uro, 24 ur in cel teden.

Verjetno bi bilo boljše, če bi ves čas uporabljali isti acetanhidrid, saj bi tako rezultate lažje primerjali.

9 VIRI

9.1 Vsebina

1. Sodja Božič, J. (1998): Vaje iz instrumentalne analize. Trzin: Izolit. 9 – 17.
2. Sodja Božič, J. (1998): Vaje iz instrumentalne analize. Trzin: Izolit. 68 – 68 .
3. Požgan, F. in Štefane, B. (2011): Uvod v laboratorijsko organsko kemijo. Ljubljana: Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani. 129 – 130.
4. Kač, M. (2008): Tematski leksikon: Kemija. Tržič: Učila international. 352- 353.
5. Smrdu, A. (2011): Kemijo razumem za maturo znam. Naloge iz kemije za pripravo na maturo 1. zvezek. Ljubljana: Jutro. 11-13.
6. <http://www.chymist.com/aspirin.pdf> (8. 1. 2013)
7. <http://olympiads.ijs.si/icho/database/olimpiads/Icho/Icho28/exp.pdf> (8. 1. 2013)
8. <http://rene.souty.free.fr/IMG/pdf/ParacetamolProtocolFLORIDacetaminophen.pdf> (8. 1. 2013)
9. <http://en.wikipedia.org/wiki/Paracetamol> (1. 3. 2013).
10. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=1983#x27> (1. 3. 2013).
11. <http://hr.wikipedia.org/wiki/Prekristalizacija> (1. 3. 2013).
12. <http://www.lekarna-velenje.si/farmacevt-svetuje/paracetamol/media/paracetamol.pdf> (1. 3. 2013)
13. http://projekti.gimvic.org/2010/2a/Zdravila_proti_glavobolu/metamorph_blueglowing/Zgodovina.html (2. 3. 2013).
14. http://www.analiticaweb.com.br/newsletter/10/51854_Acetaminophen_EvolutionArray_UV.pdf (2. 3.2013).
15. http://www.zasavske-lekarne.si/index.php?option=com_content&view=article&id=78:klinini-uinki-in-varnost-paracetamola-&catid=38:nasveti&Itemid=71 (3. 3. 2013).

9.2 Slike

Slika 1: N-(4-hidroksifenil)etanamid. Dostopno na:

<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=1983> (3. 3. 2013).

Slika 2: Paracetamol. Dostopno na: <http://arizanagallery.blogspot.com/2011/05/paracetamol-overuse-can-cause-blood.html> (8. 3. 2013).

Slika 3: Sinteza paracetamola. Dostopno na:

<http://www.umsl.edu/~orglab/experiments/ACETAMP.html> (8. 3. 2013).

Slika 4: Mehanizem reakcije sinteze paracetamola. Dostopno na:

<http://sl.scribd.com/doc/60278670/Untitledb> (13. 3. 2013).

Slika 5 – Slika 33: Lasten vir.

10 ZAHVALA

Pri najinem delu nama je pomagalo veliko ljudi, brez katerih najina raziskovalna naloga ne bi bila takšna, kot je. Za pomoč pri izdelavi najinega izdelka se posebej zahvaljujema najini mentorici gospe Mojci Drogenik Čerček, ki nama je pomagala pri raziskovanju in strokovno pregledala najin končni izdelek, ter profesorici Andreji Tkalec, ki je najino nalogo lektorirala. Zahvaljujema se tudi gospe Ireni Sojč, ki je lektorirala najin povzetek v angleškem jeziku. Posebne zahvale pa gredo tudi celotnemu kolektivu Srednje šole za kemijo, elektrotehniko in računalništvu ter seveda tudi laborantu, gospodu Sebastianu Klovarju, za pomoč pri delu.