

LEGEMIDLER OG ORGANISK KJEMI

EKSTRAKSJON OG IDENTIFISERING AV AKTIVT STOFF I PARACET VHA GC-MS

Elevoppgave for den videregående skolen
Bruk av avansert instrumentering

Kjemisk institutt, Universitetet i Bergen



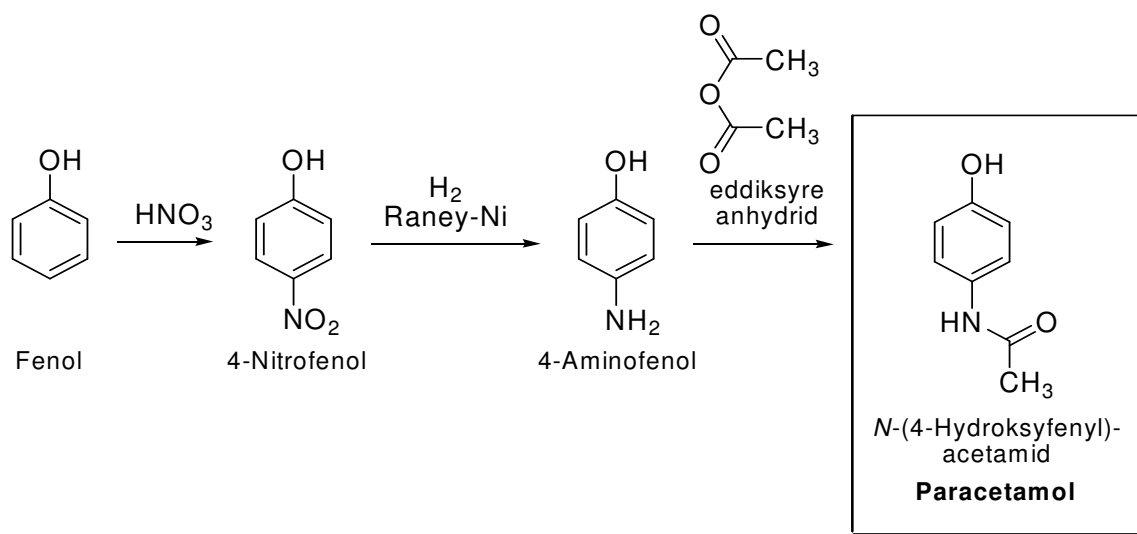
Bergen, november 2019

Bakgrunn

Paracetamol er en *analgesic* (smertelindrene) og en *antipyretic* (febernedsettene) forbindelse. Den kan fremstilles etter forskjellige kjemiske prosesser. En av disse er gjengitt i reaksjonsskjemaet vist nedenfor.

Fenol behandles med salpetersyre (HNO_3) i en kjemisk prosess som kalles nitring. Produktet fra denne prosessen har det kjemiske navnet 4-nitrofenol. Det kjemikaliet som nå er laget blir benyttet som et utgangsstoff i en ny kjemisk prosess som kalles hydrogenering. For at denne prosessen skal kunne gjennomføres, må det benyttes en katalysator som består av nikkel i en spesiell form. Denne katalysatoren kalles for Raney-nikkel. Produktet fra hydrogeneringsreaksjonen har det kjemiske navnet 4-aminofenol. Nå er vi nesten i mål, det gjenstår bare en kjemisk reaksjon før vi har målforbindelsen (ønsket produkt), nemlig paracetamol. Dette trinnet består i å reagere 4-aminofenol med eddiksyreanhydrid.

Innenfor kjemisk forskning, produksjon, analyse og kontroll, er man avhengig av å undersøke identitet, sammensetning eller renhet til en reaksjonsblanding eller et produkt. Til slik kontroll brukes instrumentelle måleteknikker og avhengig av hvilken informasjon man er på jakt etter, brukes ulike analyseinstrumenter enten alene eller i kombinasjon med flere for å få mest mulig informasjon om renheten, mengden eller den kjemiske strukturen til en forbindelse. En slik analyseteknikk er massespektrometri (MS) som hovedsakelig benyttes for å bestemme masse/ladning forholdet til kjemiske forbindelser eller deler (fragmenter) av disse, og som et verktøy for å bestemme mengder og identitet til ukjente forbindelser.



Reaksjonsskjema viser syntese av Paracetamol.

To kjemiske navn eksisterer for Paracetamol: Acetaminofen og *N*-(4-hydroksyfenyl)acetamid.

Litteraturreferanser:

Fra nitrofenol

- Morse. *Ber.* **1878**, 11, 232.
- Tingle, Williams. *Am. Chem. J.* **1907**, 37, 63.

Fra para-aminofenol

- Lumière et al. *Bull. Soc. Chim. France* **1905**, 33, 785.
- Fierz-David, Kuster. *Helv. Chim. Acta.* **1939**, 22, 94.
- Wilbert, De Angelis. US pat 2,998,450 (1961 to Warner-Lambert)

Lærebok:

Grønneberg, Hannisdal, Pedersen, Ringnes:

Kjemien stemmer, Kjemi 2, Grunnbok, Cappelen 2008.

Eksperimentelt

Ekstraksjon av paracetamol fra en Paracet-tablett og demonstrasjon av GC-MS som analysemetode for analyse av paracetamol.

- A) Vei den utleverte tabletten og skriv vekten inn i tabellen for de eksperimentelle data.
- B) Paracettabletten knuses og males i en morter. Overfør deretter alt pulveret fra den knuste tabletten til en 100 mL erlenmeyerkolbe.
- C) Tilsett ca 50 mL vann til erlenmeyerkolben. Benytt en målesylinder for å måle ut vannmengden. Plasser en magnet i kolben og sett den på en magnetrøreplate. La kolben stå på røring i ca 15 min.
- D) Når alt pulveret fra den knuste tabletten er oppløst, overføres vannløsningen med den oppløste tabletten til en skilletrakt. Ekstrahér en gang med 50 mL etylacetat. La fasene separere og tapp av vannlaget (den nederste fasen). Benytt den samme kolben som du brukte til å løse opp tabletten i til oppsamling av vannfasen. Vannfasen kan så helles på flaske for oppsamling av vannrester.
- E) Kolben som skal brukes i dette trinnet må være tørr. Obs: Husk å veie kolben før du starter på dette punktet. Overfør etylacetatløsningen til rundkolben. Damp inn til tørrhet ved hjelp av en rotavapor (instrument for inndamping ved lavt trykk). Etter inndamping veies kolben og mengden av isolert paracetamol beregnes.
- F) Videre kan paracetamolkristallene analyseres ved hjelp av massespektrometri koblet med gasskromatografi (GC-MS). Til denne analyseteknikken kreves det svært små mengder av stoffet som skal analyseres. Krystallene av paracetamol blir da løst i et egnet løsningsmiddel for GC-MS analyse (f.eks etanol) til en løsning med endelig konsentrasjon på ca 10 µg/mL. *En gjennomgang av hvordan en GC-MS analyse av Paracetamol vil foregå blir gitt, og teorien/prinsippet bak denne analyseteknikken vil samtidig bli forklart.*

En annen analysemetode som også kan brukes til identifikasjon av paracetamol er kjernemagnetisk resonans (NMR) spektroskopi. Det vil bli en omvisning på NMR-laboratoriet og en kort innføring om prinsippet for metoden.

Kort om gasskromatografi koblet med massespektrometri (GC-MS):

Massespektrometri benyttes ofte i kombinasjon med en kromatografisk metode som har til hensikt å separere ulike forbindelser i en blanding før de analyseres på massespektrometeret. En slik kromatografisk metode kan være gasskromatografi hvor ulike forbindelser hovedsakelig separeres basert på kokepunkt og på den måten introduseres til massespektrometeret ved ulike tidspunkt. På denne måten gir GC-kromatogrammet ekstra informasjon ved tolking av resultat fra analyser av ukjente forbindelser.

I massespektrometeret blir forbindelsene som skal analyseres først overført til ioner i et ioniseringskammer. De elektrisk ladde ionene blir deretter ledet inn i en analysator hvor de blir separert basert på sitt masse/ladnings forhold (m/z). En detektor detekterer til slutt signalene fra ionene og et spekter kan konstrueres. Avhengig av type forbindelser og ioniseringsteknikk vil et massespekter vise signaler fra molekyllionet og strukturavhengige fragmenter (deler) av dette.

Ytterligere informasjon

(Produkt informasjon; felleskatalogen, Paracet Weifa;

http://www.felleskatalogen.no/pasientutgave/?mainpage=/pasientutgave/about_vm.do)

Sammensetning av Paracet

- Virkestoff er: Paracetamol 500 mg
- Hjelpstoffer er: *Tabletter*: Pregelatinisert stivelse, povidon, stearinsyre.

Registrering og utregning av eksperimentelle data

(1)	Vekt av tablett	
(2)	Vekt av rundkolbe + stoff (etter inndampning)	
(3)	-Vekt av rundkolbe (som benyttes til inndampning, tørr og ren)	
(4)	Vekt av isolert stoff	

(5) Beregn vekt% paracetamol i paracettabletten

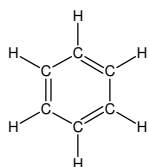
(6) Forklar hvilken informasjon du får massespekteret og prøv å angi de ulike signalene (toppene) i massespekteret av paracetamol.

Oppgaver

Kjemiske formler kan skrives på flere måter. Fra tidligere har du erfaring med å skrive kjemiske formler ved å angi alle atomene med dets symboler fra det periodiske system. Hvis du ønsker å angi formelen for vann skriver du H_2O . Denne formelen forteller deg at det finnes to hydrogenatomer og et oksygenatom i vannmolekylet.

Benzen er en kjemisk forbindelse som det finnes mye av i råolje. Etter at råoljen er raffinert finnes benzen som en av hovedbestanddelene i bensin (derav navnet).

Benzen er sammensatt av seks karbonatomer og seks hydrogenatomer, kjemisk summeformel blir derfor C_6H_6 . Denne måten å skrive den kjemiske formelen på forteller deg imidlertid ikke noe om hvordan atomene er bundet til hverandre. Til dette benytter man isteden en *strukturformel*. En *strukturformel* forteller både om hvilke atomer som finnes i molekylet, og om hvordan de er bundet til hverandre. Kjemisk strukturformel for benzen kan skrives på to forskjellige måter, se **1** og **2**.



1



2

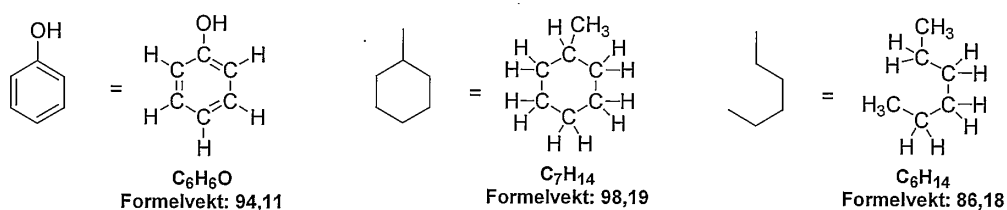
Benzen, Summeformel C_6H_6
Formelvekt eller molekylvekt: 78,11

I strukturformel **1** er alle atomene angitt med symbol (C=karbon, H=hydrogen) og med bindinger. Som vi ser har alle karbonatomer 4 bindinger, enten enkeltbinding, eller dobbeltbinding. Bindingene er illustrert med streker mellom bokstavsymbolene, én strek for enkeltbinding og to streker for dobbeltbinding. Totalt har alle karbonatomer fire bindinger.

Hydrogen kan bare ha en binding til et annet atom. Denne kunnskapen er benyttet i strukturformel **2**, som er en mer kompakt måte å skrive strukturformler på. Hvert hjørne blir er karbonatom. Det er angitt 3 dobbeltbindinger. Det ser da ut til at det bare er 6 karbonatomer i denne strukturformelen. Når denne måten blir benyttet, så betyr det at det er hydrogen på de plassene der det ikke er angitt noe. I eksemplene under ser vi flere variasjoner:

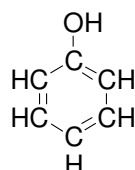
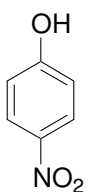
Formel **3** (=4) viser fenol, formel **5** (=6) viser metylsykloheksan og formel **7** (=8) heksan.

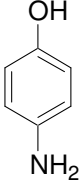
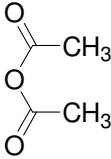
Noen eksempler



Regneoppgaver

Nedenfor følger noen strukturformler som du skal angi summeformel for. Deretter skal du beregne formelvekt for disse. Benytt det periodiske system for å finne atomvekter til de atomene som inngår i summeformelene. Ved hjelp av atomvektene skal du beregne formelvekten. I linje nummer 1 i tabellen er det gitt et detaljert eksempel for fenol.

#	Struktur-formel	Summeformel	Formelvekt
1		C_6H_6O	$6 \text{ C} = 6 \cdot 12.01 =$ $6 \text{ H} = 6 \cdot 1.00707 =$ $1 \text{ O} = 1 \cdot 15.9994 =$
2		HNO_3	
3			
4		Ni	

#	Strukturformel	Summe formel	Formelvekt
5			
6			
7	