

Ondt i huden - Syntese af Lidokain

Formål

Formålet med øvelsen er at syntetisere det lokalbedøvende lægemiddel Lidokain og renhedsteste synteseproduktet. Herigennem opnås indsigt i organisk kemisk syntese-teknik og analysemetoder til fremstilling af et lægemiddel.

Introduktion

Små lægemidler kan syntetiseres i kemilaboratoriet via organisk syntese gennem en række syntesetrin, efterfulgt af oprensning, stofidentifikation og renhedsbedømmelse.

I øvelsen her foretages en organisk syntese af lægemidlet Lidokain. Der er to syntesetrin:

I 1. syntesetrin, syntetiseres *N*-(2,6-dimethylphenyl)-chloracetamid ved en acetylering.

Efterfølgende reagerer det dannede produkt videre med diethylamin hvorved der sker en alkylering ved aminen og synteseproduktet *N*-(2,6-dimethylphenyl)-chloracetamid dannes her i 2. syntesetrin

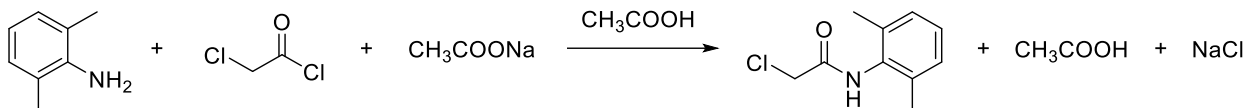
Undervejs laves oprensninger, og der udtages prøver til analyse af renhed af stofferne undervejs i syntesen. Som kontrol for stoffernes identitet og renhed anvendes en række analysemetoder, herunder smeltepunktsbestemmelse, ^1H - og ^{13}C -NMR-spektre, massespektrometri, samt TLC analyse.

Risiko og sikkerhed

Der bæres kittel, briller og handsker under syntesen, og den organiske syntese udføres i stinkskab. Produkter og splid opsamles til kemikalieaffald. Nærmere instrukser følger på 1. øvelsesdag.

Fremgangsmåde

Del 1: Syntese af *N*-(2,6-dimethylphenyl)-chloracetamid



I en 250 ml konisk kolbe forsynet med en magnet og et termometer anbragt på en omrører hældes 40 mL 100 % eddikesyre (iseddike). 2,6-Dimethylanilin (4.84 g, 40 mmol) sættes til eddikesyren. Der startes for omrøreren, hvorefter chloroacetylchlorid (4.52 g, 40 mmol) tilsættes i løbet af ½- 1 min.

Når temperaturstigningen ophører, opvarmes kolbens indhold til ca. 50 °C, hvorefter der tilsættes fast natriumacetat (3.24 g, 40 mmol). Efter omrøring i 10 min, tilsættes der ca. 125 mL varmt vand (ca. 50 °C).

Kolben køles på et isbad til under 5 °C, hvorefter det udfældede produkt isoleres ved hjælp af sugefiltrering. Produktet vaskes på filteret med 2 x 20 mL isvand.

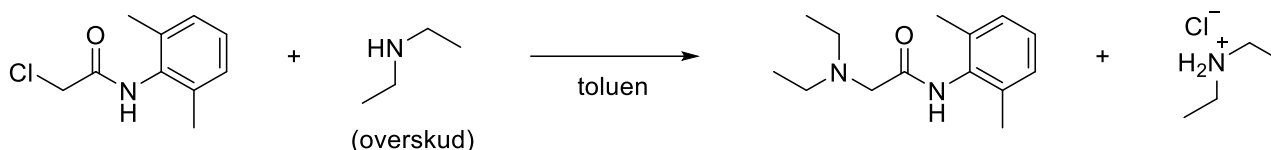
Produktet overføres til en 100 mL rundbundet kolbe (NOTE 1). Kolben anbringes på en rotationsfordamper (membranpumpetryk ca. 1 kPa), og produktet tørres ved 60 °C til konstant vægt (NOTE 2).

Udbyttet beregnes og angives i procent. Smeltepunkt måles (litteraturværdi: 145-146 °C). Der optages ¹H- og ¹³C-NMR-spektre samt masse-spektrum (NOTE 3) som kontrol af stoffets identitet og renhed. Der gemmes en lille smule produkt til senere TLC analyser!

Noter:

- NOTE 1: Afvej og noter taravægt og bruttovægt, hvor taravægt er vægten af beholderen.
- NOTE 2: Spørg en vejleder om information om rotationsfordamperen. Efter 20 min. aftages kolben (forsigtig trykudligning!) og vejes. Tørringen genoptages med 10 min. intervaller indtil konstant vægt.
- NOTE 3: Anbring 5-10 mg stofprøve (ca. et "tændstikhoved") i et NMR-rør og opløs i 0.6 mL CDCl₃ (deuteret chloroform).

Del 2: Syntese af *N*-(2,6-dimethylphenyl)-(2-diethylamino)acetamid (Lidokain)



I en kolbe indeholdende *N*-(2,6-dimethylphenyl)-chloroacetamid (NOTE 4) tilsættes 150 mL toluen efterfulgt af diethylamin (10 mmol pr. mmol af amidet). Kolben forsynes med tilbagesvaler, og der opvarmes til reflux. Opvarmningen fortsættes indtil en TLC-analyse (NOTE 5) viser, at udgangsstoffet er forbrugt.

Efter endt reaktion, fjernes tilbagesvaleren, og der koges videre i 10 min. Der afkøles på et isbad. Et bundfald af diethylammonium chlorid frafiltreres. Filtratet ekstraheres med 4 x 25 mL 4 M HCl (NOTE 6). Saltsyreopløsningen tilsættes konc. NaOH til pH > 10 (benyt pH-papir). Hvis udfældning observeres se NOTE 7, ellers fortsæt herunder.

Der ekstraheres efterfølgende med heptan (4 x 50 mL), hvorefter heptanfasen tørres ved omrøring med K₂CO₃ (ca. 10 g). K₂CO₃ filtreres fra. Heptanfasen reduceres til 50% volumen ved hjælp af rotations-fordamper. Heptanfasen henstilles i køleskab til udkrystallisering. Det udfældede produkt isoleres ved sugefiltrering, vaskes med iskoldt vand og tørres ved fortsat sug til det er tørt.

Udbyttet beregnes og angives i procent (empirisk værdi: 70-80%). Smeltepunkt måles (litteraturværdi: 68-69 °C).

Der optages ¹H- og ¹³C-NMR-spektre samt masse-spektrum (NOTE 3) og en TLC som kontrol af stoffets identitet og renhed. Husk at tage billede af TLC pladen. Alle spektre (NMR og MS) gennemgås efterfølgende og at man får spektre med hjem.

Noter:

- NOTE 4: Brug mindst 5 g *N*-(2,6-dimethylphenyl)-chloroacetamid, HUSK at udtage nogle få mg stof og opløs i 0.5 mL dichlormethan som reference for TLC.
- NOTE 5: TLC udføres på plader med silica gel 60 med UV-indikator. Som eluent (mobil fase, kaldes også løbevæsken) anvendes dichlormethan med lidt methanol (1-2%).
- NOTE 6: Ved ekstraktion rengøres produktet fra biprodukterne ved at vaske dem ud. Her vaskes der med saltsyre; den organiske fase gemmes for at vaske med yderligere saltsyre. Til sidst opsamles saltsyrefaserne for videre brug. Husk at kontrollere den organiske fase ved hjælp af TLC for at se om al lidokainen er ekstraheret.
- NOTE 7: Hvis produktet udfældes som et fast stof, når opløsningen gøres basisk, ændres proceduren til følgende: Det udfældede produkt afkøles på et isbad, hvorefter det filtreres ved sugefiltrering. Det frafiltrerede produkt opløses i den mindst mulige mængde kogende pentan (ca. 10 mL). Pentan-opløsningen filtreres med et foldefilter ned i en kolbe (25-50mL) og sættes i fryseren natten over. Hvis filtreringen tager for længe og produktet når at udkrystallisere på filteret, skylles der med kogende pentan for ikke at tabe udbytte af produktet. Dagen efter dekanteres krystallerne fra på et sugefilter og suges tørt.