



60. ročník

2023/2024

NÁRODNÍ KOLO

Kategorie E

1. Praktická část – Zadání

30 bodů, 210 minut + 10 minut čtení



1. PRAKTICKÁ ČÁST

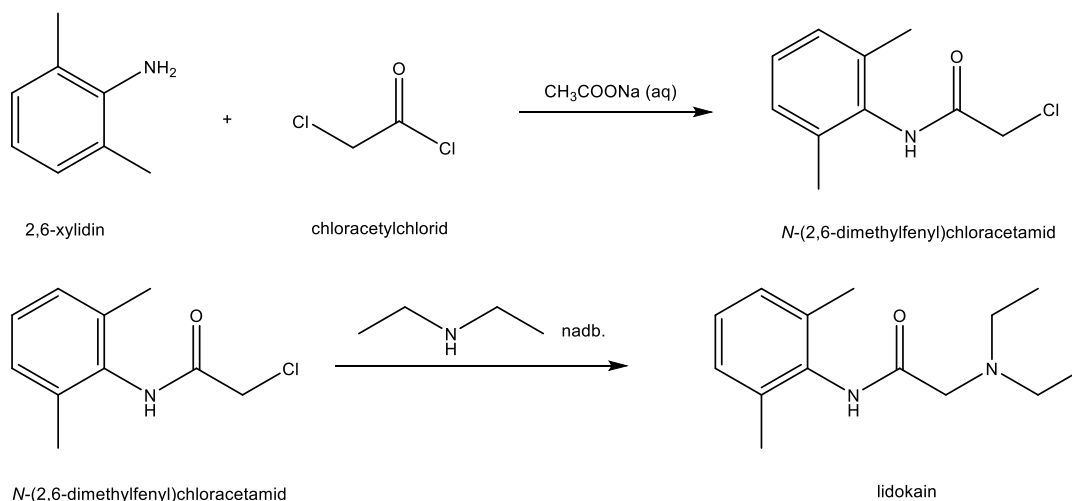
30 BODŮ

Úloha 1 Syntéza lidokainu

15 bodů

Lidokain (2-diethylamino-*N*-(2,6-dimethylfenyl)acetamid, $C_{12}H_{22}N_2O$, $M = 243,17 \text{ g mol}^{-1}$) je lokální anestetikum, které se používá v kombinaci s adrenalinem ve stomatologii – slouží ke znecitlivění sliznic v dutině ústní, což usnadňuje případné stomatologické zákroky. Kromě toho se využívá jako anestetikum pro chirurgii a jako antiarytmikum.

Syntéza lidokainu je farmaceuticky významná syntéza, která probíhá principiálně ve dvou krocích: V prvním kroku se ponechá reagovat 2,6-dimethylanilin (2,6-xyloidin) s chloracetylchloridem (chlorid kyseliny chloroctové) za vzniku *N*-(2,6-dimethylfenyl)chloracetamidu. Ten následně reaguje s nadbytkem diethylaminu za vzniku požadovaného lidokainu (bílá krystalická látka):



V následující úloze provedete:

- syntézu *N*-(2,6-dimethylfenyl)chloracetamidu jako meziprojektu při přípravě lidokainu
- syntézu a izolaci lidokainu z *N*-(2,6-dimethylfenyl)chloracetamidu

Pomůcky

- | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • lihový fix a tužka • magnetická míchačka • topné hnízdo • stojan (2×) • filtrační kruh • Erlenmeyerova baňka 100 ml se širokým hrdlem nebo NZ 29/32 • odměrný válec 50 ml (2×) • odsávací baňka 500 ml se skleněnou olivkou • Büchnerova nálevka • nůžky • plastová miska na chlazení • kádinka 100 ml (2×) • kádinka 400 ml (2×) | <ul style="list-style-type: none"> • výrobník ledu • papírové utěrky • magnetické míchadlo • varné kamínky • křížová svorka (3×) • držák na NZ 29/32 (4×) • odměrný válec 10 ml (2×) • odměrný válec 100 ml • gumové těsnění na odsávací baňku • filtrační papír • stříčka s destilovanou vodou • laboratorní zvedáček • kádinka 250 ml (2×) • baňka s kulatým dnem a NZ 29/32 250 ml |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



- Liebigův chladič NZ 29/32
- lžička (2×)
- pinzeta
- dělicí nálevka dle Squibba 100 ml se zátkou
- indikátorové papírky
- předvážky s přesností 0,01 g
- zátka plastová NZ 29/32
- hadice na připojení k chladiči
- špachtle (2×)
- násypka
- plastové kapátko (3×)
- skleněná tyčinka (2×)
- sada dvou pasujících Petriho misek
- zdroj vakua

Chemikálie

- kyselina octová CH_3COOH konc.
- 2,6-xylidin $\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$ ($M = 121,18 \text{ g mol}^{-1}$) č. v injekční stříkačce
- chloracetylchlorid ClCH_2COCl ($M = 112,94 \text{ g mol}^{-1}$) č. v injekční stříkačce
- octan sodný trihydrát $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, vodný roztok o koncentraci 200 g dm^{-3}
- destilovaná voda
- diethylamin $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$ ($M = 73,14 \text{ g mol}^{-1}$) č.
- toluen $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ č.
- kyselina chlorovodíková HCl , cca 3M vodný roztok
- hydroxid sodný NaOH , cca 3M vodný roztok

Chemikálie	H-věty
kyselina octová konc.	H226 Hořlavá kapalina a páry. H314 Způsobuje těžké poleptání kůže a poškození očí.
2,6-xylidin	H302 Zdraví škodlivý při požití. H312 Zdraví škodlivý při styku s kůží. H315 Dráždí kůži. H319 Způsobuje vážné podráždění očí. H332 Zdraví škodlivý při vdechování. H335 Může způsobit podráždění dýchacích cest. H351 Podezření na vyvolání rakoviny. H411 Toxický pro vodní organismy, s dlouhodobými účinky.
chloracetylchlorid	H290 Může být korozivní pro kovy. H301 Toxický při požití. H311 Toxický při styku s kůží. H314 Způsobuje těžké poleptání kůže a poškození očí. H331 Toxický při vdechování. H372 Způsobuje poškození orgánů při prodloužené nebo opakované expozici. H400 Vysoce toxický pro vodní organismy.
diethylamin	H225 Vysoce hořlavá kapalina a páry. H302 Zdraví škodlivý při požití. H311 Toxický při styku s kůží. H314 Způsobuje těžké poleptání kůže a poškození očí. H332 Zdraví škodlivý při vdechování. H335 Může způsobit podráždění dýchacích cest.
toluen	H225 Vysoce hořlavá kapalina a páry. H304 Při požití a vniknutí do dýchacích cest může způsobit smrt. H315 Dráždí kůži. H336 Může způsobit ospalost nebo závratě. H361 Podezření na poškození reprodukční schopnosti nebo plodu v těle matky. H373 Může způsobit poškození orgánů při prodloužené nebo opakované expozici.



octan sodný 200 g dm ⁻³	-
kyselina chlorovodíková 3M	H290 Může být korozivní pro kovy. H315 Dráždí kůži. H319 Způsobuje vážné podráždění očí. H335 Může způsobit podráždění dýchacích cest.
hydroxid sodný 3M	H290 Může být korozivní pro kovy. H314 Způsobuje těžké poleptání kůže a poškození očí.
lidokain	H302 Zdraví škodlivý při požití. H315 Dráždí kůži. H319 Způsobuje vážné podráždění očí. H335 Může způsobit podráždění dýchacích cest.

Pracovní postup

Syntéza *N*-(2,6-dimethylfenyl)chloracetamidu

- Do 100ml Erlenmeyerovy baňky opatřené magnetickým míchadlem odměřte 15 ml koncentrované kyseliny octové a baňku umístěte na magnetickou míchačku.
- Do kyseliny octové v baňce přidejte najednou z injekční stříkačky 3,0 ml 2,6-xylidinu (2,9 g, 24,4 mmol) a tento přídavek okamžitě následujte přídavkem 2,0 ml (2,85 g, 25,1 mmol) chloracetylchloridu z injekční stříkačky.
- Jakmile jsou oba reagenty v Erlenmeyerově baňce promíchány, přidejte 25 ml roztoku octanu sodného o koncentraci 200 g dm⁻³. Prakticky okamžitě se vysráží kýžený meziprodukt – *N*-(2,6-dimethylfenyl)chloracetamid.
- Produkt vypláchněte pomocí 60 ml ledové destilované vody do 250ml kádinky a ochlaďte v ledové lázni.
- Vyloučený meziprodukt izolujte filtrací za sníženého tlaku na Büchnerově nálevce a ponechte prosávat aspoň 10 minut vzduchem, aby došlo k dostatečnému vysušení.

Syntéza lidokainu

- Do baňky s kulatým dnem a NZ 29/32 o objemu 250 ml opatřené varnými kamínky nalijte 7,5 ml (5,3 g, 72,5 mmol) diethylaminu a 30 ml toluenu. Tuto operaci provádějte v digestoři a baňku poté řádně uzátkujte, aby nedocházelo k úniku diethylaminu a toluenu.
- Ke směsi v baňce přidejte najednou veškerý v předchozím kroku připravený *N*-(2,6-dimethylfenyl)-chloracetamid a baňku opatřete zpětným chladičem.
- Směs v baňce zahřívejte pod zpětným chladičem topným hnízdem (použijte pouze spodní záhřev) tak, aby mírně vřela po dobu 1 hodiny. Během této doby se silně doporučuje realizovat měření v následující úloze!
- Po dokončení předepsané doby varu reakční směs ochlaďte na laboratorní teplotu a přelijte do dělicí nálevky o objemu 100 ml.
- V dělicí nálevce reakční směs protřepejte pětkrát po sobě jdoucími dávkami 30 ml destilované vody. Vodné fáze likvidujte do speciální nádoby.
- Organickou vrstvu následně extrahujte 20 ml 3M kyseliny chlorovodíkové a poté 20 ml destilované vody. Spojené vodné extrakty shromážděte v kádince o objemu 250 ml a organickou vrstvu kanalizujte do speciální nádoby.
- Vodnou fázi v kádince umístěte do ledové lázně a neutralizujte postupnými přídávky 3M NaOH do mírně zásaditého pH (kontrola indikátorovým papírkem). Produkt se při neutralizaci vylučuje jako bílé vločky.
- Vyloučený produkt izolujte na Büchnerově nálevce a promyjte 3×10 ml destilované vody a ponechte prosávat na filtru vzduchem tak dlouho, jak to bude možné, nejméně však 20 minut.
- Produkt zvažte a do pracovního listu запиšte výtěžek (ten bude po následném vysušení produktu zkontrolován laboratorním dozorem a převážen) a odevzdejte jej laboratornímu dozoru mezi dvěma Petriho miskami s popiskem vašeho startovního čísla.
- Dozor následně u suchého produktu stanoví bod tání.



Vyhodnocení a otázky (vypracujte do pracovního listu)

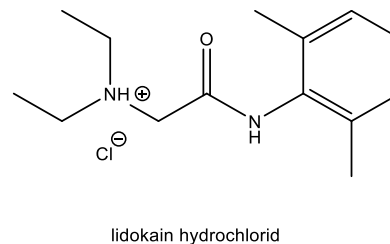
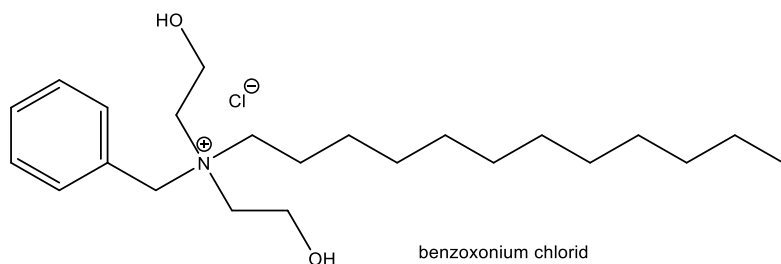
- 1) Do pracovního listu uveďte přesné objemy 2,6-xylidinu, chloracetylchloridu a diethylaminu, které jste použili pro syntézu.
- 2) Vypočítejte teoretický výtěžek produktu.
- 3) Zapište praktický výtěžek a stanovte procentuální výtěžek vašeho produktu (bude následně korigováno laboratorním dozorem po vysušení).
- 4) Popište vlastnosti produktu (barva, skupenství, zápach).
- 5) Vyhodnocení čistoty na základě bodu tání provede laboratorní dozor.
- 6) Nakreslete strukturu té formy lidokainu, která se vyskytuje v prostředí HCl, a zdůvodněte, proč je rozpustná ve vodě.
- 7) Zdůvodněte, proč se provádí protřepávání reakční směsi s vodou. Napište, které nežádoucí látky tak do vodné fáze extrahujeme.
- 8) Hodnocena je i správná laboratorní technika a bezpečná práce v chemické laboratoři.



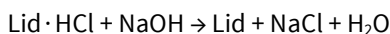
Úloha 2 Stanovení lidokainu v ústním spreji alkalimetricky

15 bodů

Lidokain (2-diethylamino-*N*-(2,6-dimethylfenyl)acetamid, $C_{12}H_{22}N_2O$, $M = 243,17 \text{ g mol}^{-1}$) se využívá v kombinaci s antiseptiky jako součást ústních sprejů se znečistlivujícím účinkem. Jedním z takových sprejů je např. Orofar[®], který jako antiseptikum obsahuje benzoxonium chlorid a jako znečistlivující látku lidokain hydrochlorid.



Složení výše uvedeného ústního spreje umožňuje alkalimetricky přímo stanovit lidokain hydrochlorid (Lid · HCl):



Tato přímá titrace ale může ve zcela klasickém provedení trpět nedostatky. Vzhledem k tomu, že do ústního spreje Orofar[®] se přidává jako stabilizátor kyselina chlorovodíková (byť jen ve velmi malých koncentracích), může jí být stanovení lidokainu ovlivněno. Proto se na začátku titrace přidává známé množství kyseliny chlorovodíkové, což se na pH-titrační křivce projeví prvním bodem ekvivalence. Druhý bod ekvivalence pak již odpovídá samotnému hydrochloridu lidokainu.

Pomůcky

- kombinované kleště
- papírové utěrky
- křížová svorka (2×)
- držák na pH-elektrodu
- byreta 25 ml s teflonovým kohoutem
- magnetické míchadlo
- odměrný válec 50 ml
- pipeta nedělená 5 ml
- pipetovací balonek
- kádinka 150 ml
- pH-metr s elektrodou
- lihový fix a tužka
- stojan
- držák na byretu
- držák na NZ 29/32
- magnetická míchačka
- nálevka na doplňování byrety
- skleněná tyčinka
- pipeta nedělená 20 ml
- kádinka 100 ml (2×)
- kádinka 250 ml (2×)
- notebook s tabulkovým procesorem

Chemikálie

- ústní sprej Orofar[®] s obsahem lidokain hydrochloridu
- hydroxid sodný NaOH, 0,02M odměrný roztok (přesná koncentrace je uvedena na zásobní lahvi)
- kyselina chlorovodíková HCl, 0,01M odměrný roztok (přesná koncentrace je uvedena na zásobní lahvi)
- ethanol C_2H_5OH , č.
- destilovaná voda



Chemikálie	H-věty
lidokain	H302 Zdraví škodlivý při požití. H315 Dráždí kůži. H319 Způsobuje vážné podráždění očí. H335 Může způsobit podráždění dýchacích cest.
hydroxid sodný 0,02M	H290 Může být korozivní pro kovy. H315 Dráždí kůži. H319 Způsobuje vážné podráždění očí.
kyselina chlorovodíková 0,01M	H290 Může být korozivní pro kovy.
ethanol	H225 Vysoce hořlavá kapalina a páry. H319 Způsobuje vážné podráždění očí.

Pracovní postup

- Pomocí kleští šetrně odstraňte plechovou krycí objímku rozprašovače z ústního spreje Orofar®. Dbejte přitom opatrnosti a vlastní bezpečnosti. Nemělo by dojít ke kontaminaci obsahu lahvičky.
- Sestavte si titrační aparaturu a byretu si naplňte 0,02M odměrným roztokem hydroxidu sodného.
- Do kádinky o objemu 150 ml (případně 250 ml, viz níže) opatřené magnetickým míchadlem odpipetujte 20,00 ml ústního spreje Orofar®.
- Do kádinky přidejte odměrným válcem 50 ml ethanolu a následně do roztoku v kádince odpipetujte 5,00 ml 0,01M odměrného roztoku kyseliny chlorovodíkové.
- Kádinku se vzorkem umístěte na magnetickou míchačku a zapněte míchání. Míchání ponechte zapnuté po celou dobu titrace.
- Do kádinky umístěte pH-elektrodu tak, aby její měrná část byla ve vzorku zcela ponořená (na základě tohoto požadavku volte vhodný rozměr kádinky).
- Zapněte pH-metr a začněte zaznamenávat hodnoty pH.
- Roztok vzorku v kádince titrujte 0,02M odměrným roztokem NaOH po krocích 0,5 ml až do dosažení druhého bodu ekvivalence. Nezapomeňte naměřit dostatečné množství hodnot po dosažení druhého bodu ekvivalence, aby bylo možné vyhodnotit titrační křivku.
- V průběhu titrace si po každém přidavku odměrného roztoku NaOH zaznamenávejte hodnotu pH roztoku.
- Titrační křivku vyhodnoťte, přijměte hodnotu spotřeby odměrného roztoku NaOH odpovídající lidokain hydrochloridu a v případě potřeby titraci opakujte.
- Vyhodnocenou titrační křivku uložte na pracovní plochu notebooku v souboru XXE.xlsx, kde „XX“ je vaše startovní číslo.

Vyhodnocení a otázky (vypracujte do pracovního listu)

- 1) Do pracovního listu uveďte přesnou koncentraci odměrného roztoku hydroxidu sodného a kyseliny chlorovodíkové, které jste použili pro stanovení.
- 2) Uložte vyhodnocenou titrační křivku včetně naměřených dat a uveďte přijatou hodnotu spotřeby odměrného roztoku hydroxidu sodného odpovídající lidokain hydrochloridu.
- 3) Vypočítejte hmotnostní koncentraci (v mg/ml) lidokainu v ústním spreji Orofar®.
- 4) Proč se uvedenou metodou titruje pouze lidokain hydrochlorid a nikoliv benzoxonium chlorid?
- 5) Navrhněte metodu, kterou byste stanovili ve směsi benzoxonium chlorid a lidokain hydrochlorid vedle sebe (tj. pracovní postup, kterým byste zjistili jak obsah benzoxonium chloridu a lidokain hydrochloridu v inkriminovaném ústním spreji).
- 6) Zdůvodněte, proč se do titrované směsi přidává ethanol.
- 7) Hodnocena je i správná laboratorní technika a bezpečná práce v chemické laboratoři.

**PRACOVNÍ LIST****30 BODŮ****Úloha 1 Syntéza lidokainu****15 bodů**

- 1) Uveďte přesné objemy 2,6-xylidinu, chloracetylchloridu a diethylaminu, které jste použili pro syntézu.

Přesný objem použitého 2,6-xylidinu: _____

Přesný objem použitého chloracetylchloridu: _____

Přesný objem použitého diethylaminu: _____

- 2) Vypočítejte teoretický výtěžek produktu.

Výpočty:

Teoretický výtěžek lidokainu:

body:



- 3) Zapište praktický výtěžek a stanovte procentuální výtěžek vašeho produktu (bude následně korigováno laboratorním dozorem po vysušení).

Praktický výtěžek:	
Procentuální výtěžek:	
	body:

- 4) Popište vlastnosti produktu (barva, skupenství, zápach).

Popis produktu:	
	body:

- 5) Vyhodnocení čistoty na základě bodu tání (provede laboratorní dozor).

Naměřený bod tání:	
	body:

- 6) Nakreslete strukturu té formy lidokainu, která se vyskytuje v prostředí HCl a zdůvodněte, proč je rozpustná ve vodě.

Struktura:	
Zdůvodnění rozpustnosti:	
	body:

--

7) **Zdůvodněte, proč se provádí protřepávání reakční směsi s vodou. Napište, které nežádoucí látky tak do vodné fáze extrahujeme.**

Zdůvodnění:
Nežádoucí látka/y:
body:

8) **Hodnocena je i správná laboratorní technika a bezpečná práce v chemické laboratoři.**

Seznam prohřešků proti správné laboratorní praxi (vyplní organizátor/dozor v laboratoři) včetně příslušné bodové ztráty.
body:

--

4) Proč se uvedenou metodou titruje pouze lidokain hydrochlorid a nikoliv benzoxonium chlorid?

Zdůvodnění:	body:
-------------	--------------

5) Navrhněte metodu, kterou byste stanovili ve směsi benzoxonium chlorid a lidokain hydrochlorid vedle sebe (tj. pracovní postup, kterým byste zjistili jak obsah benzoxonium chloridu a lidokain hydrochloridu v inkriminovaném ústním spreji).

Navržená metoda:	body:
------------------	--------------

6) Zdůvodněte, proč se do titrované směsi přidává ethanol.

Zdůvodnění:	body:
-------------	--------------

7) Hodnocena je i správná laboratorní technika a bezpečná práce v chemické laboratoři.

Seznam prohřešků proti správné laboratorní praxi (vyplní organizátor/dozor v laboratoři) včetně příslušné bodové ztráty.	body:
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------