

Experimentieranleitung für die Oberstufe



Synthese und Wirkung von Schmerzmitteln



Name:

Datum:

Willkommen im Merck-TU Darmstadt-Juniorlabor

Das Thema, mit dem wir uns heute beschäftigen heißt:

Synthese und Wirkung von Schmerzmitteln

Inhaltsübersicht

1	Allgemeine Laborregeln	2
2	Allgemeines über Schmerzmittel	3
2.1	Acetylsalicylsäure.....	3
2.2	Paracetamol	6
2.3	Aufgaben und Fragen	8
3	Synthese von Aspirin.....	9
4	Anhang: Labortechniken.....	13

1 Allgemeine Laborregeln

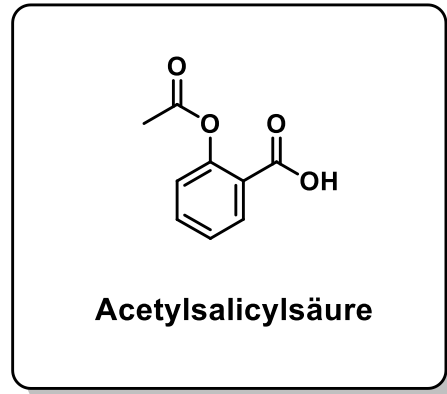
Sicheres Arbeiten im Labor

1. Im Labor müssen Schutzbrille und Kittel getragen werden!
2. Im Labor darf weder gegessen noch getrunken werden!
3. Jeder Hautkontakt mit Chemikalien ist zu vermeiden!
4. Das Labor darf nur mit festem Schuhwerk und langer Beinkleidung betreten werden.
5. Lange Haare sollten zusammengebunden werden.
6. Jacken und Taschen dürfen nicht ins Labor mitgenommen werden!
7. Im Labor müssen alle Gefäße in denen Chemikalien sind beschriftet werden.
8. Lies vor jedem Experiment genau die Versuchsanleitung.
9. Frage bei Problemen die Betreuer*innen.
10. Lasse den Versuchsaufbau stets von einem/r Betreuer*in kontrollieren!
11. Lies die Beschriftung von Chemikalien genau, bevor du sie verwendest.
12. Gehe sorgfältig und sachgerecht mit allen Laborgeräten um!
13. Abfälle dürfen nicht ohne Erlaubnis in den Ausguss entsorgt werden. Achte auf die Anweisungen zur Entsorgung von Chemikalienabfällen. Es stehen Kanister zur Entsorgung bereit. Frage auch hier im Zweifel immer einen Betreuer.
14. Halte die Laborräume und den Arbeitsplatz sauber!
15. Wenn du beim Experimentieren mit Chemikalien in Kontakt gekommen bist, wasche die betreffende Hautstelle sofort ab!
16. Chemikalien darf man nicht essen oder probieren.
17. Prüfe den Geruch einer Chemikalie stets durch Zufächeln!
18. Wasche dir nach dem Verlassen des Labors unbedingt die Hände!

2 Allgemeines über Schmerzmittel

2.1 Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure, kurz **ASS**, zählt zu den weltweit erfolgreichsten Arzneistoffen. Das erste Medikament mit diesem Wirkstoff kam 1899 unter dem Namen Aspirin¹ auf den Markt; mittlerweile gibt es viele weitere Präparate. Die Acetylsalicylsäure-Wirkung ist vielfältig: Die Substanz wird als Schmerzmittel (Analgetikum), Fiebermittel (Antipyretikum), Entzündungshemmer (Antiphlogistikum) sowie als Thrombozytenaggregationshemmer zur Vorbeugung von Blutgerinnseln angewendet.



Schon in der Antike war die schmerzstillende und fiebersenkende Wirkung von Weidenrindenextrakt bekannt. Das in Weidenrinde enthaltene Salicin kann als Vorläufer Aspirin betrachtet werden. Salicin ist [β-Glucosid](#) aus dem [Aglycon Salicylalkohol](#) (*Saligenin*). Im



von
ein

menschlichen Körper wirkt es ähnlich [Acetylsalicylsäure](#) („Aspirin“) und ist damit ein natürlich vorkommendes [Schmerzmittel](#). Salicin ist von dem [lateinischen](#) Wort *Salix* für [Weide](#) abgeleitet.

Im Körper wird zunächst der Traubenzucker enzymatisch abgespalten. Der entstehende Salicylalkohol wird dann zu Salicylsäure oxidiert. Salicylsäure ist für die schmerzstillende Wirkung verantwortlich.



¹ Als Markenname geschützt von der Firma Bayer.

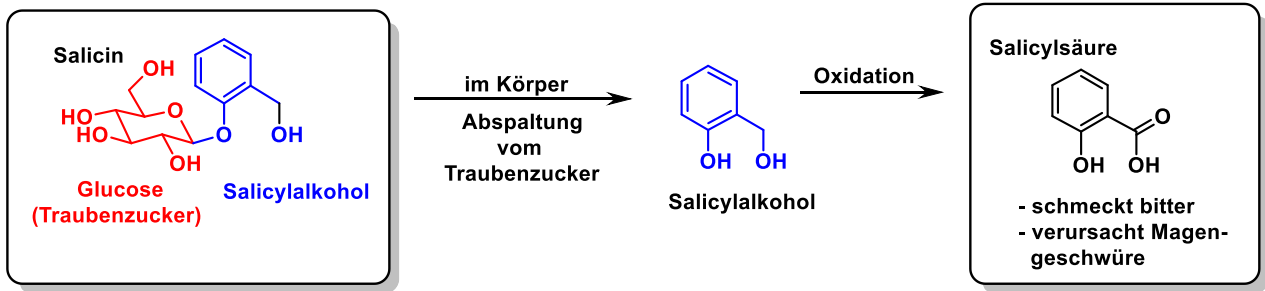


Abbildung 1: Von Salicin zu Salicylsäure.

Aufgrund dieser Eigenschaften wurde Salicylsäure gezielt hergestellt. Der bittere Geschmack der Substanz und Nebenwirkungen wie Magenbeschwerden schränkten jedoch die Einsatzmöglichkeiten als [Medikament](#) stark ein. Man versuchte, die Struktur so zu modifizieren, dass die Nebenwirkungen vermindert wurden, wobei positiven Wirkungen der Salicylsäure erhalten bleiben sollten. 1897 gelang dem Chemiker Felix Hoffmann schließlich die Synthese von Acetylsalicylsäure, welche die gewünschten Eigenschaften zeigte. Das Syntheseverfahren wurde von der Firma Bayer patentiert und Acetylsalicylsäure unter dem Namen Aspirin im Jahr 1899 auf den Markt gebracht.

Der Wirkmechanismus von Aspirin

Die Wirkung von Acetylsalicylsäure beruht auf der Hemmung der Prostaglandinproduktion.² Prostaglandine sind eine Klasse von Verbindungen, die im Körper für die Entstehung von Schmerzen und Entzündungen verantwortlich sind. Sie werden in den Zellmembranen ausgehend von Arachidonsäure (eine Fettsäure mit 20 C-Atomen) synthetisiert:

² Dieser Zusammenhang wurde 1971 von [John Robert Vane](#) aufgeklärt, wofür er 1982 zusammen mit [Sune Bergström](#) und [Bengt Samuelsson](#) den [Nobelpreis für Medizin](#) erhielt.

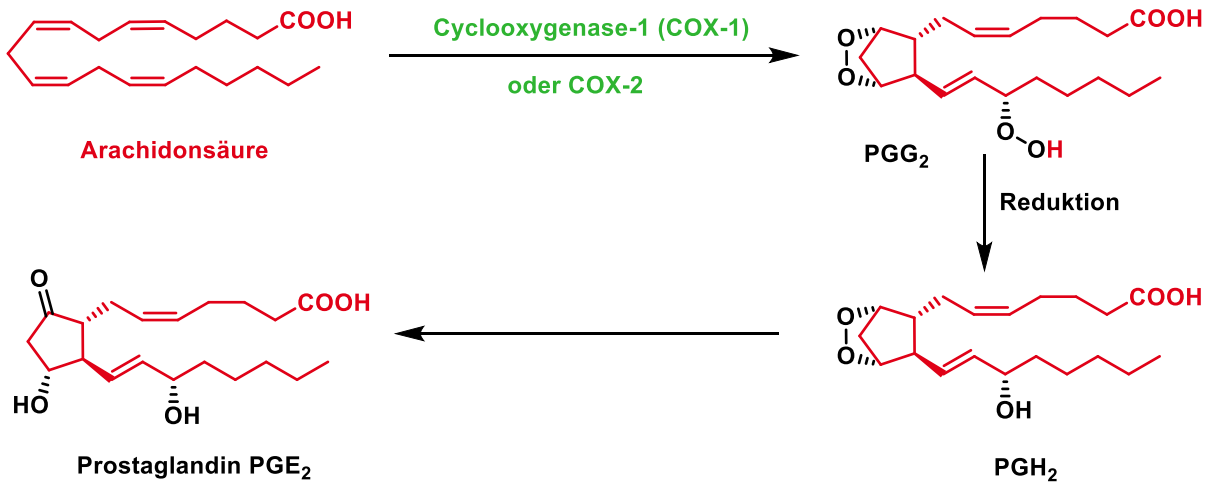


Abbildung 2: Prostaglandinsynthese aus Arachidonsäure

Die entscheidenden Enzyme sind dabei die Cyclooxygenasen (COX). Diese Enzyme katalysieren die Bildung der entzündungsverstärkenden Prostaglandine aber auch von Thromboxan A₂,³ das bei der Blutgerinnung wichtig ist (Es wirkt thrombozytenaktivierend). Acetylsalicylsäure hemmt die Cyclooxygenasen COX-1 und COX-2 irreversibel. Chemisch passiert dabei Folgendes: Die Acetylsalicylsäure überträgt bei der Hemmung einen Acetylrest auf einen Aminosäurerest (Serin 530) im Bereich des katalytischen Zentrums des Enzyms. Dadurch kann die Arachidonsäure als Substrat des Enzyms das aktive Zentrum nicht mehr erreichen und das Enzym wird dauerhaft inaktiviert. Die Bildung von Prostaglandinen und die Schmerzentstehung sind gestoppt.

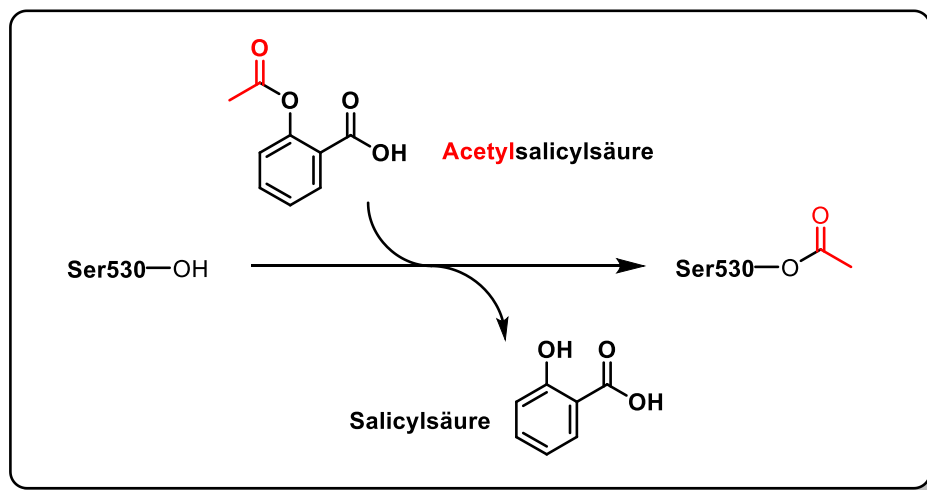


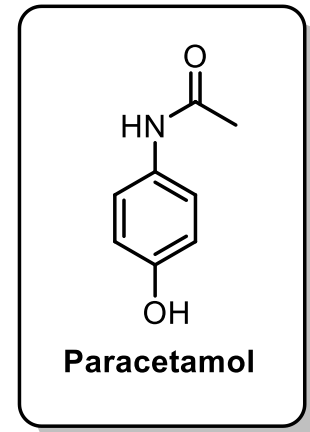
Abbildung 3: Acetylierung eines Serinrestes im aktiven Zentrum der Cyclooxygenase (Ser = Serin)

³ Da Thrombozyten aufgrund des fehlenden Zellkerns keine Enzyme nachbilden können, ist die gerinnungshemmende Wirkung auf sie irreversibel – die Wirkungsdauer deckt sich daher mit der Überlebenszeit der Thrombozyten (8–11 Tage).

Prostaglandine sind unter anderem auch an der Regelung der Magensäuresekretion und der Magenschleimhautdurchblutung beteiligt, so dass durch die Hemmung der Prostaglandin-synthese bei höheren Dosierungen und längerfristiger ASS-Einnahme Magenbeschwerden und Magenblutungen auftreten können.

2.2 Paracetamol

Paracetamol (Acetaminophen) wurde 1873 entdeckt und 1955 in den Markt eingeführt auf den Markt gebracht. Seitdem hat es sich zum am weitesten verbreiteten schmerzstillenden und fiebersenkenden Arzneimittel entwickelt. Der Wirkmechanismus ist bis heute nicht vollständig aufgeklärt. Anders als Aspirin wirkt Paracetamol nicht als Inhibitor (Hemmer) von COX-1 und COX-2. Aus diesem Grund wirkt es auch nicht entzündungshemmend beeinträchtigt nicht den Magen. Das Ausbleiben von Magenproblemen ist sicherlich auch Grund für die Beliebtheit von Paracetamol.



ein

Auch wenn Paracetamol rezeptfrei in Apotheken erhältlich ist, sollte man genau auf die Dosierungsempfehlungen achten. Die toxische Dosis liegt nämlich nur unwesentlich höher als die Dosierung, die zu Therapiezwecken maximal verabreicht wird. Bei einer Überdosierung, insbesondere im Zusammenspiel mit Alkohol, riskiert man irreversible Leberschäden mit potentieller Todesfolge.

Für Toxizität macht man das hochreaktive Stoffwechselprodukt NAPQI (*N*-Acetyl-*p*-benzochinonimid, engl. *N*-acetyl-*p*-benzoquinone imine) verantwortlich, welches durch enzymatische Oxidation von Paracetamol in geringen Mengen in der Leber entsteht. Geringe Mengen NAPQI werden durch Glutathion gebunden und ausgeschieden. Die körpereigenen Glutathionreserven sind jedoch schnell erschöpft, sodass NAPQI an wichtige Proteine oder Nucleinsäuren in den Leberzellen bindet und schließlich Zelltod und Leberversagen verursacht.

Der größte Teil des Paracetamols wird jedoch in der Leber durch Verbindung mit Sulfat oder Glucuronsäure inaktiviert (Glucuronidierung) und dann über die Nieren ausgeschieden.

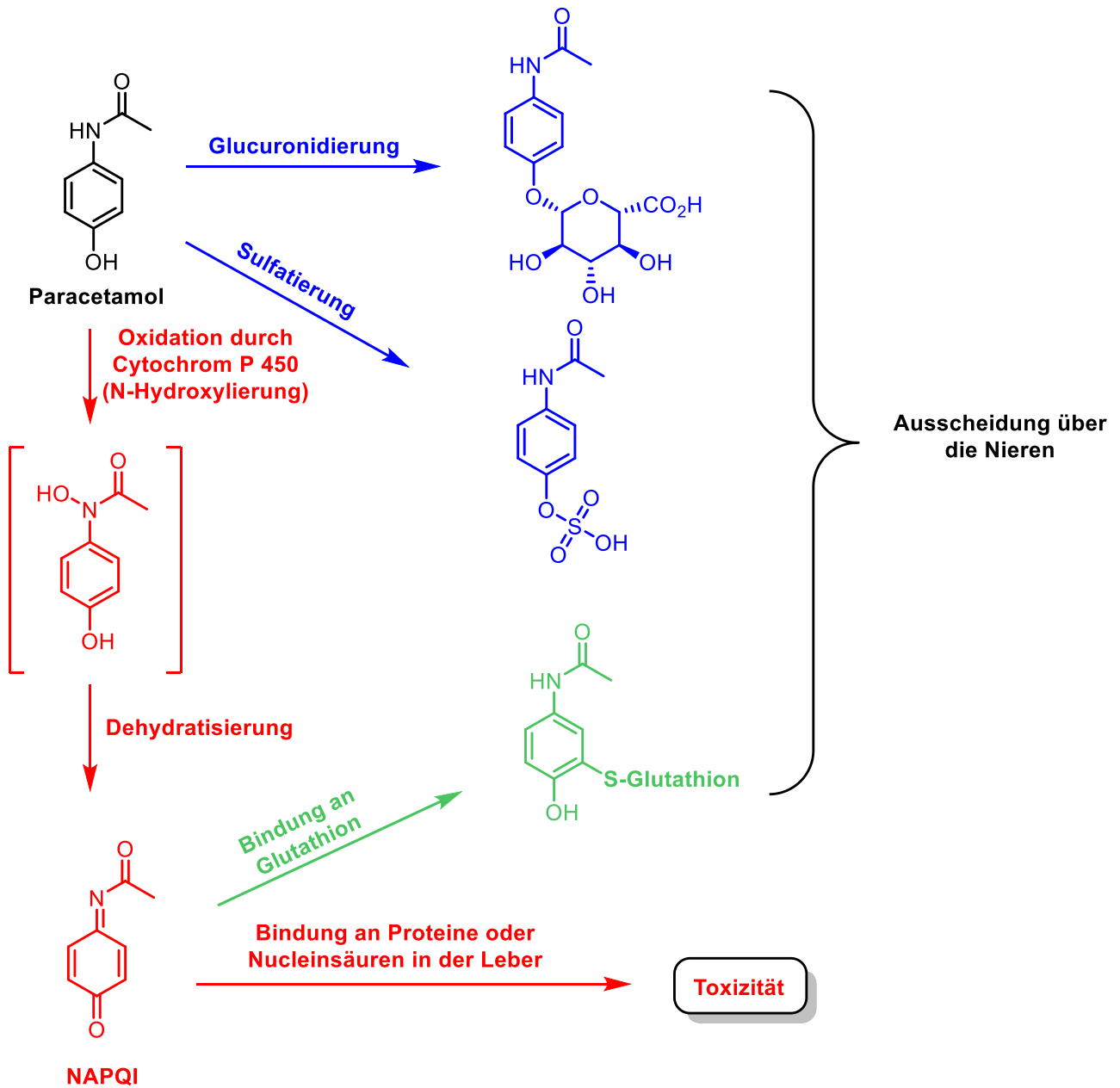
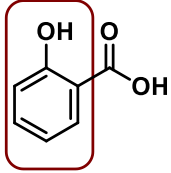


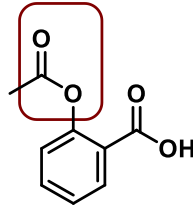
Abbildung 4: Metabolismus von Paracetamol

2.3 Aufgaben und Fragen

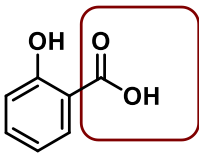
1. Benennen Sie die umrandeten funktionellen Gruppen.



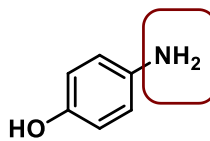
1



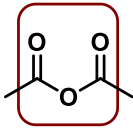
4



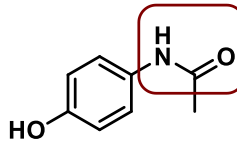
2



5



3



6

2. Formulieren Sie den Reaktionsmechanismus der Reaktion von Salicylsäure mit Essigsäureanhydrid.

3. Beschreiben Sie die Rolle der Schwefelsäure.

.....

.....

.....

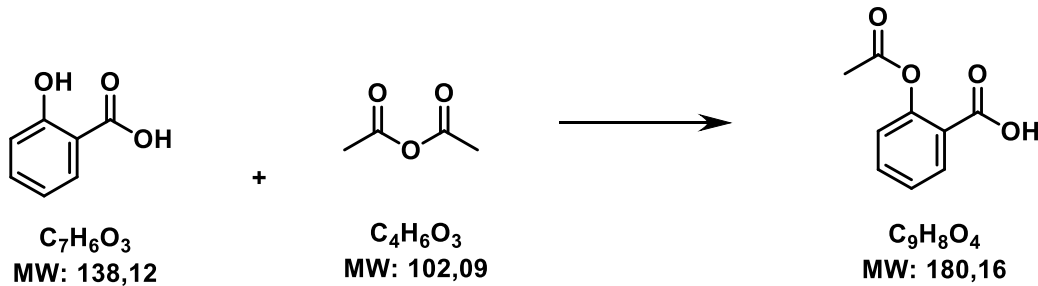
4. Warum wird bei 4-Aminophenol die Aminogruppe acyliert und nicht die OH-Gruppe?

.....

.....









5. Formulieren Sie den Reaktionsmechanismus der Reaktion von 4-Aminophenol mit Essigsäureanhydrid.

3 Synthese von Aspirin



Geräte: 100-ml-Rundkolben, DIMROTH-Kühler, Ölbad, Thermometer, Heizrührer, Rührmagnet, Messzylinder, Becherglas, Glasstab, Nutsche, Filterpapier, Saugflasche,

Chemikalien: Salicylsäure, Essigsäureanhydrid, konz. Schwefelsäure

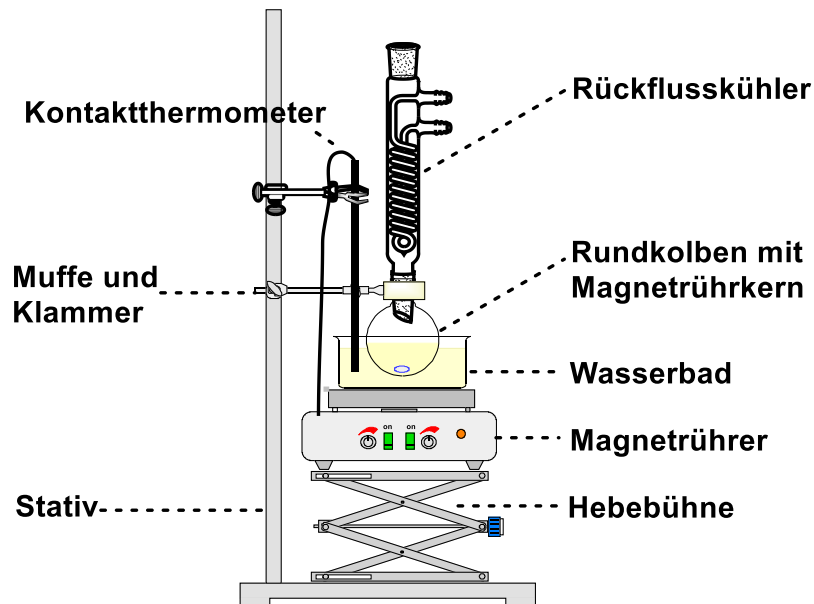
Gefahrenstoffe				
Name	H-Sätze und P-Sätze			GHS-Symbol
Salicylsäure	H302, H318 P270, P280, P305+P351+P338			
Essigsäureanhydrid	H226, H302, H331, H314, H335 P210, P260, P280, P303+P361+P353, P305+P351+P338, P312			
Schwefelsäure (konz.)	H290, H314 P280, P301+P330+P331, P305+P351+P338, P308+P310			
Acetylsalicylsäure	H302, P301+P312+P330			
Schutzmaßnahmen				
				
Schutzbrille	Schutzhandschuhe	Belüftung	Brandschutz	

Entsorgung der Abfälle:

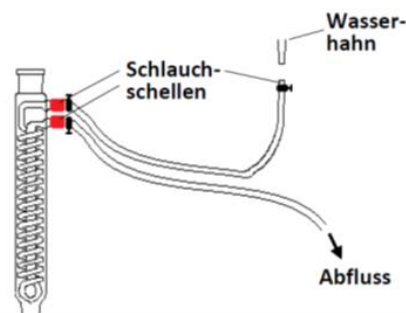
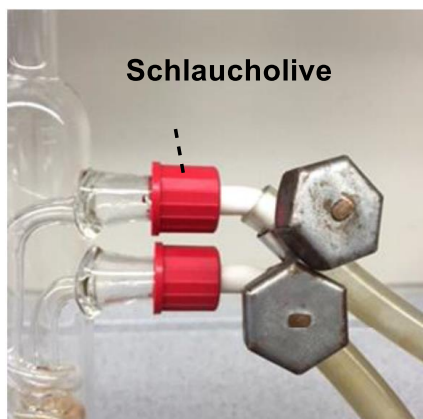
Bitte in die dafür vorgesehenen Gefäße. Niemals in den Abfluss!



Aufbau:



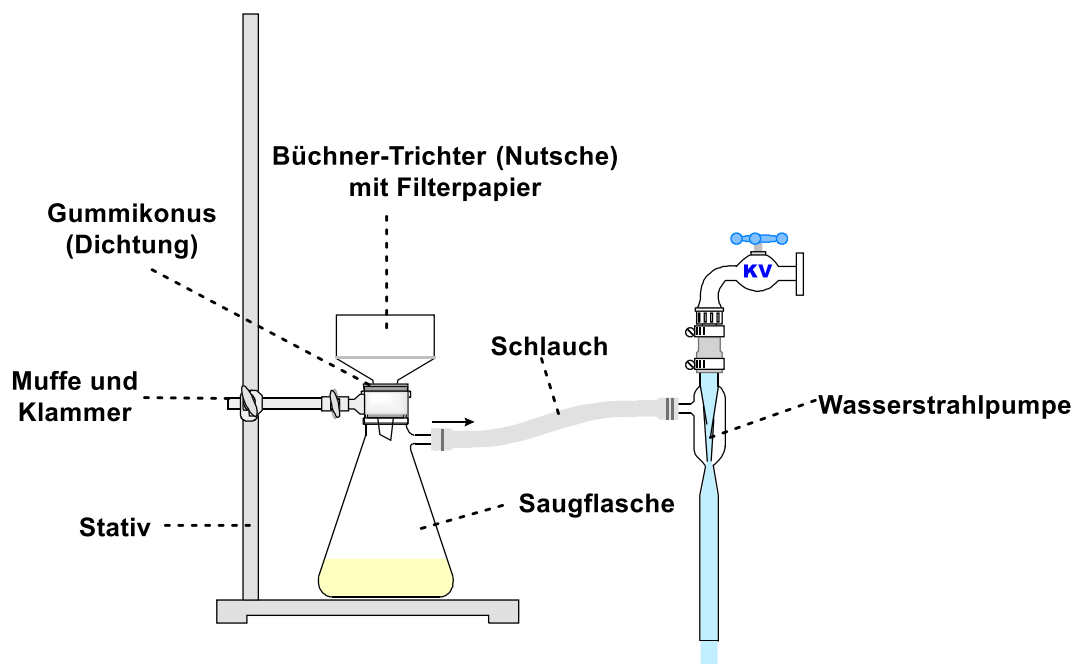
Der Rückflusskühler wird an das Kühlwasser angeschlossen:



Arbeitsvorschrift

- Zuerst wird das Wasserbad (in einer Kristallisierschale) auf den Magnetrührer, der auf einer etwas ausgefahrenen Hebebühne platziert wird, gestellt und mithilfe eines Kontaktthermometers auf 90 °C vorgeheizt. **Sollte das Heizen sehr lange dauern, kann man auch auf das Kontaktthermometer verzichten, die Heizplatte auf die höchste Stufe stellen und die Temperatur mit einem Laborthermometer kontrollieren.**
- Der Rückflusskühler wird an das Wasser angeschlossen, die Schläuche mit Schlauchschellen gesichert und auf Dichtigkeit geprüft.
- In einen 100 mL Rundkolben mit Magnetrührern werden 2.3 g Salicylsäure gegeben.
- Anschließend werden 5 mL Essigsäureanhydrid (lilafarbene Eppendorfpipette) und 5 Tropfen (Pasteurpipette) konz. Schwefelsäure (H₂SO₄; **Handschuhe!**) versetzt.

- Es wird der Rückflusskühler aufgesetzt und der Kolben im Wasserbad unter Rühren 15 Minuten auf ca. 90 °C erwärmt. Zur Temperaturkontrolle kann ein Kontaktthermometer benutzt werden.
- Nach Wegnahme des Heizbades und Abkühlen des Reaktionsgemisches (ca. 10 Minuten) wird dieses zur Hydrolyse des überschüssigen Essigsäureanhydrids vorsichtig und unter Rühren mit 50 mL Eiswasser versetzt. Dabei soll ein weißer Niederschlag (Feststoff, Produkt) ausfallen. Eventuell muss man den Kolben zusätzlich einige Minuten in ein Eisbad stellen (gegen Umfallen sichern!)
- Falls sich nur ein Öl abscheidet ist die Hydrolyse nicht vollständig erfolgt. Dann muss unter Rühren langsam erwärmt werden. Anschließend stellt man das Becherglas wieder ins Eisbad.
- Falls kein Feststoff entsteht, sprechen Sie die Betreuer an.
- Das Aspirin beginnt während der Abkühlung auszufallen. Er wird von der Flüssigkeit durch Absaugen über eine Nutsche mit Rundfilter getrennt:
- Man baut die Absaugvorrichtung wie unten gezeigt auf.
- Der Inhalt des Kolbens wird in die Nutsche (Filterpapier nicht vergessen!) und der Wasserhahn an der Wasserstrahlpumpe voll aufgedreht.
- Das Produkt bleibt oben auf dem Filter und wird mit **wenig** (5-10 ml) kaltem Wasser gewaschen. Dazu wird der Feststoff mit dem kalten Wasser übergossen, wobei wasserlösliche Anhaftungen in die Saugflasche gespült werden.



- Das Rohprodukt wird im nächsten Schritt umkristallisiert.

Umkristallisieren

Umkristallisieren ist ein Reinigungsverfahren für Feststoffe, bei denen der verunreinigte Stoff in der Hitze mit gerade so viel Lösungsmittel versetzt wird, dass er sich löst. Beim anschließenden Abkühlen kristallisiert der Stoff in der Regel in reinerer Form wieder aus.

- Das Rohprodukt wird in einen 100 mL-Rundkolben überführt und mit 5 ml Ethanol bedeckt. Ein Rührfisch wird hineingegeben.
- Die Lösung wird erhitzt (Wasserbad bei 95 °C, Rückflusskühler aufsetzen!) erhitzt. Wenn der gesamte Niederschlag in Lösung gegangen ist, wird die Heizquelle entfernt und 10-15 ml kaltes Wasser (Gefäß mit dest. Wasser auf Eis stellen) über den Kühler hinzugegeben. Der Kolben wird ins Eisbad gestellt (mind. 10 Minuten) und danach das Produkt saugfiltriert (über die Nutsche abfiltriert; **Die Saugflasche muss vorher ausgeleert werden!**)



Entsorgung:

**Alle Flüssigkeiten werden in den Lösungsmittelabfallkanister entsorgt.
Feststoffe und Filterpapier werden in den Feststoffabfall entsorgt.**

Charakterisierung des Produktes:

- Beschreiben Sie das Aussehen des Produktes:

.....

.....

.....

- Wie viel Acetylsalicylsäure kann maximal entstehen? _____
- Bestimmen Sie die Ausbeute

Masse Produkt:.....

Stoffmenge Produkt:.....

$$\text{Ausbeute} = \frac{\text{tatsächliche Stoffmenge an Produkt}}{\text{theoretische Ausbeute an Produkt}} \times 100\%$$

Ausbeute:.....

- Führen Sie die Probe auf aromatische OH-Gruppen mit Eisen(III)-chlorid durch: Enole und Phenole bilden mit wässriger Eisen(III)-chlorid-Lösung farbige Salze oder Komplexe.

Geben Sie in zwei Reagenzgläser eine Spatelspitze Salicylsäure bzw. Produkt und dazu etwa 2 ml Wasser. Füllen Sie ein drittes Reagenzglas nur mit destilliertem Wasser. Die Reagenzgläser werden jeweils mit einigen Tropfen Eisen(III)-chlorid (FeCl_3) versetzt. Die Beurteilung der Farbe muss unmittelbar nach Zutropfen erfolgen. Eine spätere Färbung bedeutet die Hydrolyse der Acetylsalicylsäure durch das saure FeCl_3 .

4 Anhang: Labortechniken

Umkristallisieren

Beim **Umkristallisieren** löst man einen verunreinigten Stoff in einem geeigneten, erwärmten Lösungsmittel und lässt ihn beim Abkühlen wieder auskristallisieren. Die Kristallisation kann durch das Zufügen eines kleinen Impfkristalls (des beteiligten Stoffes) oder durch Kratzen mit einem Glasstab an der Gefäßwand beschleunigt werden.

Das ideale Lösungsmittel zum Umkristallisieren löst in der Kälte nur wenig und bei Wärme viel von dem Stoff. Die Verunreinigungen verbleiben in der überstehenden Lösung. Sie können durch die Zugabe von Adsorptionsmitteln wie Aktivkohle aus der Lösung gezogen werden. Allerdings darf das Lösungsmittel nicht vollständig verdampfen, sondern es wird nach einer Weile durch Dekantieren oder Filtrieren abgetrennt. Zur Herstellung eines ganz reinen Stoffes wiederholt man den Vorgang des Umkristallisierens in der Regel mehrfach. Die gereinigten Kristalle werden durch Trocknen vom Lösungsmittel getrennt. Die Reinheit kann man dann durch eine Schmelzpunktbestimmung abschätzen.