

# Sinteza i IR spektroskopska analiza aspirina i paracetamola

---

Lovrek, Kristina

Undergraduate thesis / Završni rad

2012

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:182:843734>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-06**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Department of Chemistry, Osijek](#)



SVEUČILIŠTE J. J. STROSSMAYERA U OSIJEKU  
ODJEL ZA KEMIJU  
PREDDIPLOMSKI STUDIJ KEMIJE

Kristina Lovrek

Sinteza i IR spektroskopska analiza aspirina i paracetamola

---

Završni rad

Mentor:

Doc. dr. sc. Nela Malatesti

Osijek, 2012.

**Sažetak:**

Cilj rada je sintetizirati organske spojeve acetilsalicilnu kiselinu i acetaminofen i okarakterizirati ih snimanjem njihovih IR spektara. Ova tema je izabrana radi boljeg upoznavanja povijesti, načina dobivanja i karakteristika dvaju najpoznatijih farmaceutskih proizvoda današnjice – aspirina i paracetamola, te korištenja IR spektroskopije kao instrumentalne analize koja se, među ostalim, često primjenjuje u analizi poznatih organskih spojeva. Oba spoja dobivena su reakcijama esterifikacije. Aspirin® je dobiven reakcijom acetatnog anhidrida i salicilne kiseline uz mineralnu kiselinu kao katalizator. Paracetamol je dobiven reakcijom acetatnog anhidrida i *p*-aminofenola, također u kiselj sredini. Mehanizam takvih reakcija je nukleofilna adicija-eliminacija. Eksperimentalno iskorištenje za aspirin je 50.5%, a za paracetamol 36.3%. Snimljeni su IR spektri dobivenih spojeva te je uočeno dobro preklapanje sa literaturnim spektrima. Ovim radom se dokazalo da su aspirin i paracetamol lijekovi koje je lako dobiti iz jeftinih sirovina, a zbog svojih svojstava, sigurni za upotrebu kod većine ljudi (iznimka su osobe s ozbiljnim gastrointestinalnim tegobama).

**Ključne riječi:**

Paracetamol, aspirin/acetilsalicilna kiselina, IR spektar, sinteza, analiza

**Abstract:**

The aim of this work is to synthesise organic compounds, acetylsalicylic acid and paracetamol and to characterize them by infrared spectroscopy. This topic is chosen to understand better the history, methods for synthesis and characteristics of two of the most famous contemporary drugs - aspirin and paracetamol, and to apply IR spectroscopy as an important instrumental method that can be used in analysis of known organic compounds. Both compounds were prepared through esterification reactions. Aspirin® is obtained from the reaction of acetic anhydride with salicylic acid and mineral acid as a catalyst. Paracetamol is obtained from the reaction of acetic anhydride with *p*-aminophenol, also with mineral acid as catalyst. Mechanism of both reactions is described as nucleophilic addition-elimination. The obtained yield for aspirin is 51%, and for paracetamol 36%. IR spectra of obtained compounds were recorded and they are in accordance with literature spectra. It was proved that aspirin and paracetamol are drugs that can be easily obtained from cheap chemicals, and it is known that due to their properties most people can safely use them (excluding people with serious gastrointestinal difficulties).

Key words:

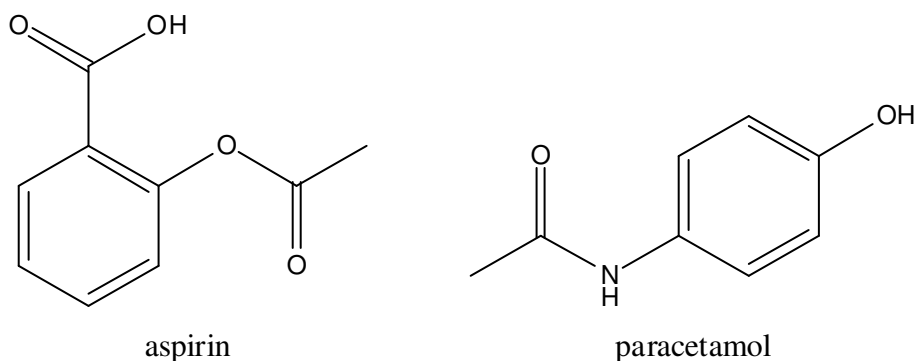
Paracetamol, aspirin/acetylsalicylic acid, IR spectrum, synthesis, analysis

## Sadržaj:

1. Uvod.....	5
2. Metode.....	6
2.1. Esterifikacija.....	6
2.2. IR spektroskopija.....	8
3. Literaturni pregled.....	12
3.1. Acetilsalicilna kiselina (Aspirin®).....	12
3.2. Acetaminofen (Paracetamol).....	13
3.3. Mehanizam djelovanja aspirina.....	14
3.4. Mehanizam djelovanja paracetamola.....	15
4. Eksperimentalni postupak.....	15
4.1. Sinteza aspirina.....	15
4.2. Sinteza paracetamola.....	16
4.3. IR spektroskopija.....	17
5. Rasprava rezultata.....	17
5.1. Rezultati sinteze aspirina.....	17
5.2. Rezultati sinteze paracetamola.....	18
6. Zaključak.....	20
7. Literatura.....	20
8. Prilozi.....	22

## 1. Uvod

Cilj ovog rada bio je sintetizirati dva najpopularnija lijeka današnjice, aspirin i paracetamol (Slika 1) te ih okarakterizirati IR spektrom. IUPAC-ov naziv za aspirin je 2-acetoksibenzoatna kiselina, a uobičajeni trivijalni nazivi su još i acetilsalicilat te acetilsalicilna kiselina. IUPAC-ov naziv za paracetamol je *N*-(4-hidroksifenil)etanamid ili *N*-(4-hidroksifenil)acetamid, a njegovi sinonimi su acetaminofen i *para*-acetilaminofenol.



Slika 1: Strukture aspirina i paracetamola

U poglavlju *Metode* ukratko su opisane glavne metode laboratorijske sinteze i analize ovoga rada – esterifikacija i IR spektroskopija.

U poglavlju *Literaturni pregled*, napravljen je osvrt na dosadašnje znanje o aspirinu i paracetamolu. Ukratko je prezentirana povijest nastanka i korištenja ovih lijekova, te opisana njihova upotreba u današnje vrijeme. Osim osnovne upotrebe u svrhu antipiretika i analgetika, opisane su i druge moguće upotrebe aspirina i paracetamola te njihove nuspojave.

Poglavlje *Mehanizam djelovanja* se bavi biološkim djelovanjem aspirina i paracetamola u organizmu. Objasnjen je njihov put i aktivacija u organizmu, a na taj način se mogu objasniti i njihove (neželjene) nuspojave.

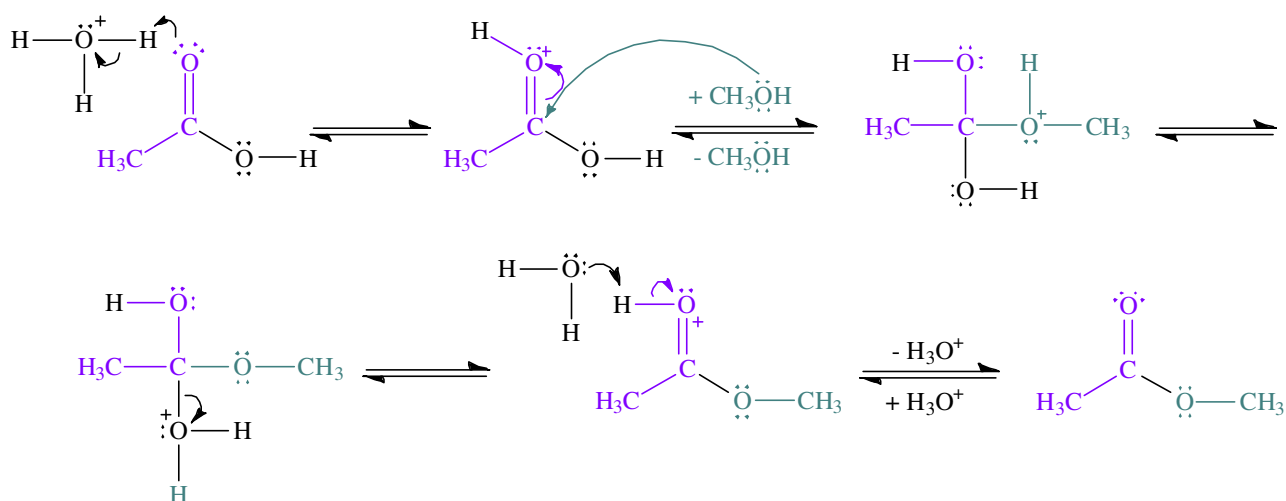
U *Eksperimentalnom dijelu* objašnjen je način sinteze paracetamola i aspirina te obrada dobivenih podataka.

## 2. Metode

### 2.1. Esterifikacija

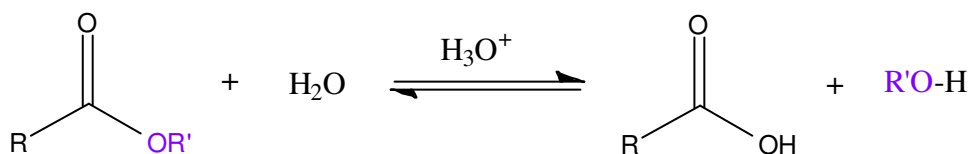
Esteri su derivati karboksilnih kiselina koji se najčešće dobivaju reakcijama esterifikacije. Najpoznatija esterifikacija naziva se još i Fischerova esterifikacija, a to je zapravo kiselinom katalizirana reakcija alkohola i karboksilne kiseline. Osim s kiselinom, alkoholi mogu reagirati s acil-kloridima, anhidridima pri čemu također nastaju ester. U reakcijama alkohola i acil-klorida, uz ester nastaje i HCl, pa se u takvim esterifikacijskim reakcijama treba dodati baza koja će vezati nastalu kiselinu. Kao baza se najčešće dodaje piridin. Osim toga, iz jednog estera, može se dobiti drugi ester reakcijom prvog estera s novim alkoholom što predstavlja transesterifikaciju.

Fischerova esterifikacija odvija se mehanizmom nukleofilne adicije – eliminacije ili tzv. acilne supstitucije. Mehanizam je prikazan na shemi 1.



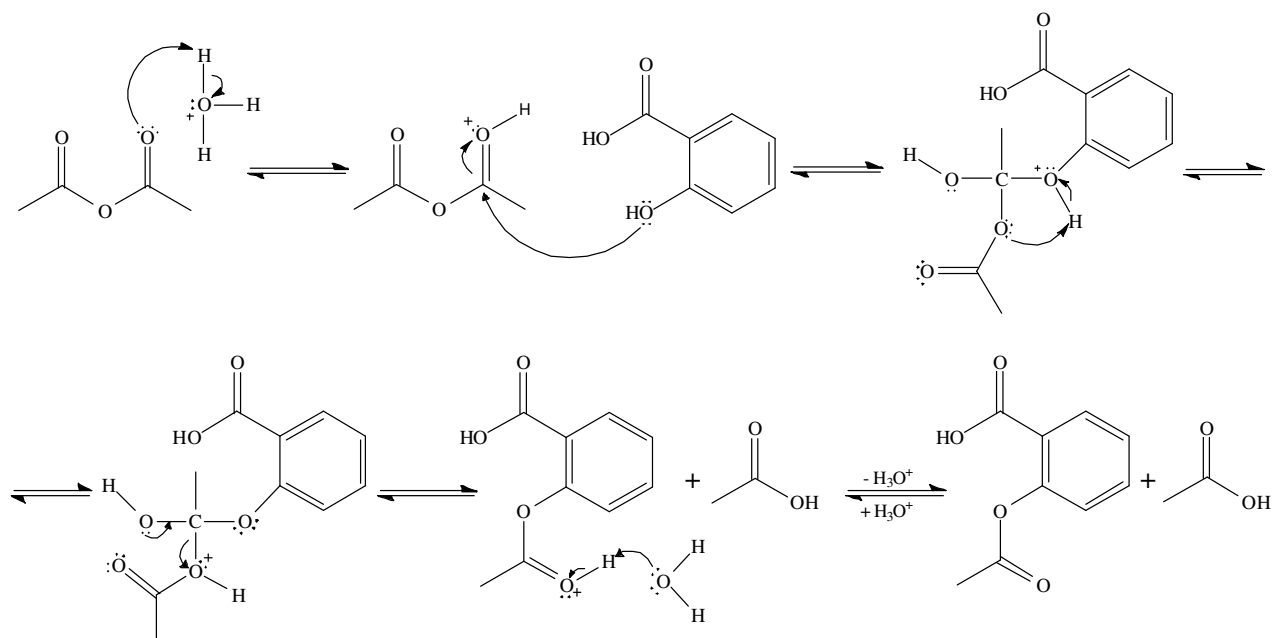
Shema 1: Mehanizam reakcije octene kiseline i metanola [3]

Konstante ravnoteže za reakcije esterifikacije često su male budući da je reakcija reverzibilna. Povratna reakcija za esterifikaciju je hidroliza estera prikazana na shemi 2. Budući da se reakcije esterifikacije provode u vodenoj sredini, da bi povećali količinu nastalog estera, trebamo odabrati pogodnu tehniku kako bi pomaknuli ravnotežu u smjeru nastajanja produkta. To možemo učiniti ili uklanjanjem vode tijekom reakcije ili dodavanjem jednog reagensa u suvišku pri čemu je reagens dodan u manjoj količini ograničavajući faktor za dovršetak reakcije [3].



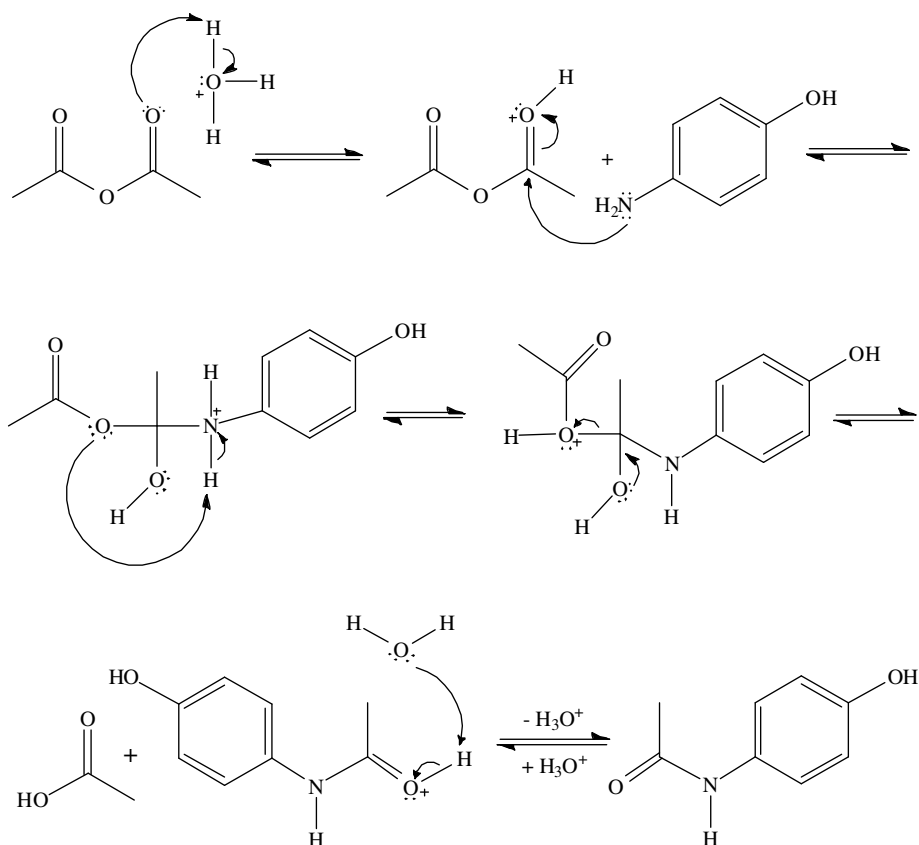
Shema 2: Reakcija hidrolize estera [3]

U ovom radu, mehanizam obje reakcije se odvija na isti način. Kataliziran mineralnom kiselinom, anhidrid octene kiseline jednom reagira s alkoholnom skupinom salicilne kiseline (*o*-hidroksibenzojeva kiselina), pri čemu nastaje acetilsalicilna kiselina ili aspirin (Shema 3), odnosno s amino-skupinom *p*-aminofenola, pri čemu nastaje amid – paracetamol (Shema 4).



Shema 3: Mehanizam sinteze aspirina

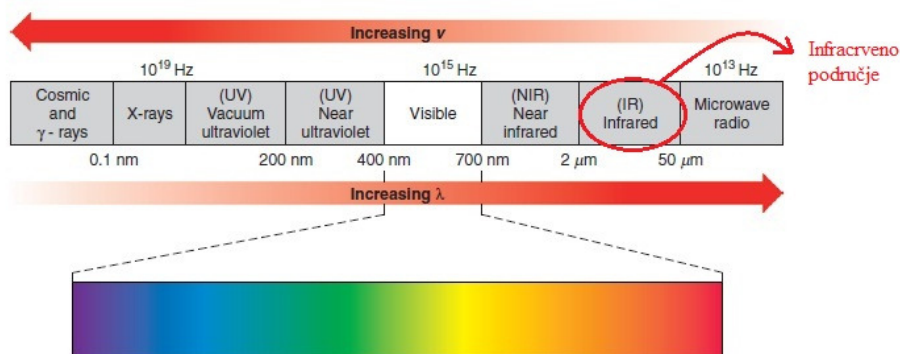




Shema 4: Mehanizam sinteze paracetamola

## 2.2. IR spektroskopija

Infracrvena spektroskopija je jedna od važnih instrumentalnih metoda koja se primjenjuje pri identifikaciji organskih spojeva. Zasniva se na mjerenju frekvencija zračenja molekula koje se javljaju kada se apsorpcijom fotona pobude njihova vibracijska stanja. Radijacijske frekvencije koje odgovaraju apsorbiranoj energiji pripadaju IR području ( $10^{14}$  –  $10^{12}$  Hz) elektromagnetskog spektra. [1]



Slika 2: Elektromagnetski spektar [3]

Vrijednosti apsorpcije u IR spektru izražavaju se valnim brojevima,  $\bar{\nu}$ , s jedinicom  $\text{cm}^{-1}$ . Valni broj proporcionalan je frekvenciji,  $\nu$ :  $\bar{\nu} = \nu/c$  ( $c = 3 \times 10^8 \text{ ms}^{-1}$ ), pa promatrano IR područje možemo izraziti i područjem valnih brojeva  $5000\text{-}500 \text{ cm}^{-1}$ . Grafovi spektara prikazuju se vrijednostima transmitancije, T, ili apsorbancije, A, u ovisnosti o valnom broju apsorpcije, pri čemu je  $A = -\log T$ .

Proučavanjem vibracijskih spektara tisuća molekula, primijetilo se da se za neki karakteristični raspored atoma u molekuli događaju jednaki pomaci, odnosno imaju jednake normalne modove. Normalni mod vibracije je jedna od osnovnih vibracija molekularnog sustava u kome su atomski pomaci povezani jednostavnim harmonijskim gibanjem s ukupnim vibracijskim gibanjem (ili vibracijskom energijom) molekule. Za nelinearnu molekulu, broj normalnih modova (osnovnih vibracija) iznosi  $3N - 6$  ( $N$  – broj atoma), a za linearnu  $3N - 5$ . Ovi normalni modovi “daju izgled” apsorpcijskim vrpčama u IR području spektra.

Mnoge vibracijske frekvencije povezane su s malim grupama atoma koje su u suštini zasebni dio molekule. Stoga su apsorpcijske vrpce koje proizlaze iz ovih modova karakteristične za malu grupu atoma bez obzira na sastav ostalih dijelova molekule. Ove vibracije se nazivaju i grupne frekvencije te su vrlo korisne kod interpretacije IR spektra.

Sve vibracije nekog spektra neće moći biti vidljive u snimci spektra nekog spoja. Razlog tome može biti u tome što pojedine vrpce leže izvan registriranog područja, neke su preslabog inteziteta, a mnoge vrpce se podudaraju u spektru pa su prikazane kao jedna vrpca.

Položaji i inteziteti apsorpcijskih vrsti neke tvari su izuzetno specifični stoga se IR spektar neke tvari može smatrati njenim “otiskom prsta”. “Kostur” organskog spoja najčešće čine ugljik, dušik i kisik pa im je stoga jakost jednostrukih veza slična te se sve odgovarajuće vibracije nalaze otprilike u području  $1430\text{-}1000 \text{ cm}^{-1}$ . To područje se i naziva “otisak prsta” (*engl.* fingerprint region). Prilikom tumačenja spektra, prvo treba obratiti pažnju na najintezivnije vrpce, a značajni su i “izostanci” očekivanih vrpci jer nam to govori o preklapanju frekvencija vibracija.

U ovom radu javlja se nekoliko karakterističnih skupina za oba spoja. Neke od njih su:

- a) Vibracije metilne skupine

Infracrveni spektar metilne skupine uglavnom ima dvije ili više jake vrpce u području  $3000\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$  koje potječu od istezanja C-H veza metilne skupine. Simetrično istezanje javlja se na  $2960\text{ cm}^{-1}$ , a asimetrično pri  $2870\text{ cm}^{-1}$ . Deformacijske vibracije javljaju se pri  $1380\text{ cm}^{-1}$  i  $1470\text{ cm}^{-1}$ . Metilnu skupinu nalazimo i kod aspirina i kod paracetamola.

#### b) Vibracije kostura aromatskog prstena

Vibracije aromatskog prstena dijele se na one koje potječu uglavnom od istezanja C-C veza i od C-H veza. Postoje tri karakteristične vrpce za istezanje C-C aromatske veze. U području  $1600\text{-}1585\text{ cm}^{-1}$  nalaze se vibracije istezanja kod kojih dolazi do neznatnog pomaka ukoliko su konjugirane s nekom dvostrukom vezom poput C=O u molekuli aspirina. Područje  $1500\text{-}1430\text{ cm}^{-1}$  daje dvije karakteristične vrpce, jednu iznad  $1470\text{ cm}^{-1}$ , a drugu između  $1465$  i  $1430\text{ cm}^{-1}$ . Derivati u *para*-položaju (poput paracetamola) imaju potonju vrpcu pri 10 do  $20\text{ cm}^{-1}$  višim valnim brojevima. Treća vrpca nalazi se u području oko  $700\text{ cm}^{-1}$  i intenzivna je samo za monosupstituirane, *meta*-disupstituirane ili simetrično trisupstituirane aromatske molekule, a to ni aspirin ni paracetamol nisu, pa je intenzitet vrpce ili slab ili potpuno izostaje.

Različite mogućnosti istezanja C-H veza dijelimo prema pomaku vodikovih atoma s obzirom na ravninu koju čine 6 C-atoma u benzenskom prstenu. Istezanja veza u toj ravnini javljaju se pri  $3100\text{ cm}^{-1}$  i  $3000\text{ cm}^{-1}$ . Ove vibracije nisu specifične za aromate pa se ove vrpce rijetko nalaze. Vibracije njihanja (u ravnini prstena) daju vrpce u području otiska prstiju tj. pri  $1300\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$ , a potreban je oprez prilikom interpretacije budući da je to područje vrlo složeno i javlja se mnoštvo drugih vibracija. Deformacijske vibracije izvan ravnine prstena daju vrpce u području  $910\text{-}660\text{ cm}^{-1}$ . Na položaj ovih vrpca dosta će utjecati položaj i vrsta supstituenata na benzenskom prstenu. Supstituenti poput  $\text{-COOH}$  u aspirinu će toliko utjecati na ove vibracije da će one izostati u tom području. U području  $2000\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$  nalaze se viši tonovi izvanravninskih deformacijskih vibracija zajedno sa nekim kombinacijskim vrpcama. Na taj način možemo odrediti stupanj supstitucije prstena i mjesta supstituenata. [2]

#### c) Vibracije karbonilnih spojeva

Vrpca istezanja veze C=O nalazi se u području od 1800 do 1650  $\text{cm}^{-1}$ . Ova vrpca je jasno vidljiva budući da su ostale funkcionalne skupine u ovom području slabo zastupljene, a i dolazi najčešće kao oštar i jak signal. [2]

Molekula aspirina ima dvije funkcionalne skupine s karbonilnom skupinom – estersku i karboksilnu skupinu. Vrpca karbonilne skupine kod karboksilne kiseline (istezanje C=O veze) javlja se na 1705  $\text{cm}^{-1}$ , a široka i srednje jaka vrpca hidroksilne skupine (istezanje O-H) nalazi se na oko 3000  $\text{cm}^{-1}$  i unutar te vrpce su superponirane i vibracije istezanja C-H veza (aromatskih i metilne skupine). Kod karboksilnih kiselina javlja se još jedna vrpca na 1315-1200  $\text{cm}^{-1}$  koja se pripisuje istezanju C-O veze. Vrpca karbonilne skupine kod estera se javlja pri višim frekvencijama od onih karboksilne kiseline, i to na oko 1740  $\text{cm}^{-1}$ , dok se vrpca esterske C-O veze obično javlja pri nižim frekvencijama od karboksilne, odnosno na 1200  $\text{cm}^{-1}$ . Vrpca esterske veze u benzoatima nalazi se u području 1310-1250  $\text{cm}^{-1}$  i 1150-1100  $\text{cm}^{-1}$ . [2]

Najvažnije frekvencije istezanja C=O veze u različitim karbonilnim spojevima su prikazane u Tablici 1.

#### d) Vibracije amidne skupine

Molekula paracetamola ima funkcionalnu skupinu *N*-supstituiranog amida. Vrpce njegove C=O skupine možemo pronaći između 1680 i 1630  $\text{cm}^{-1}$ , a pojedinačnu vrpce istezanja N-H veze možemo uočiti pri 3300  $\text{cm}^{-1}$ . Interakcije vibracija C-N i C-N-H veza skupina dat će jaku vrpce pri 1550  $\text{cm}^{-1}$ , a na području oko 700  $\text{cm}^{-1}$  uočavamo široku vrpce koja se javlja zbog njihanja NH skupine. Vibracije amidne skupine vrlo su složene zbog mogućnosti stvaranja vodikovih veza kod nesupstituiranih i *N*-supstituiranih amida te moguće *cis-trans* izomerije kod *N*-supstituiranih amida, a izgled spektra prvenstveno će ovisiti o agregatnom stanju i koncentraciji amida. [2]

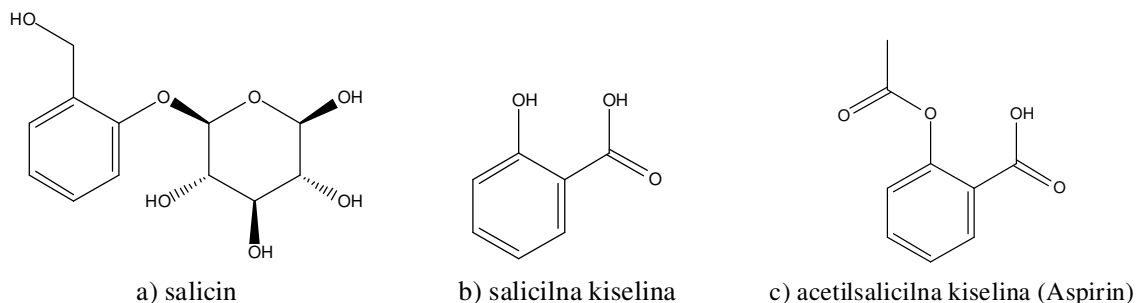
Tablica 1. Približne vrijednosti IR frekvencija spojeva s karbonilnom skupinom (vrijednosti preuzete iz [3])

FUNKCIONALNA SKUPINA	PRIBLIŽNI FREKVENCIJSKI RASPON ISTEZANJA C=O VEZE (cm <sup>-1</sup> )
Kiselinski klorid	1815-1785
Kiselinski anhidrid	1820-1750
Ester/lakton	1750-1735
Karboksilna kiselina	~1760 ili 1720-1705
Aldehid	1740-1720
Keton	1720-1710
Amid/laktam	1700-1620
Karboksilat	1650-1550

### 3. Literaturni pregled

#### 3.1. Acetilsalicilna kiselina (Aspirin®)

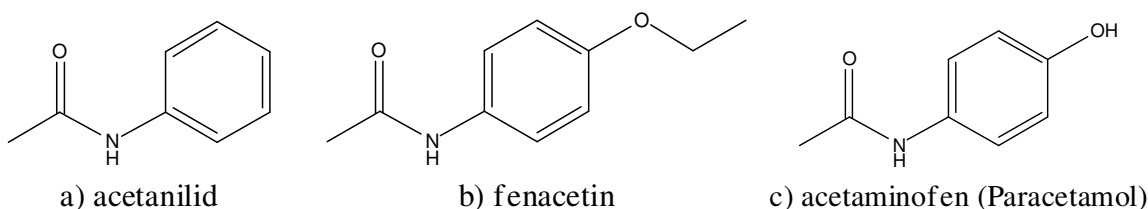
Acetilsalicilna kiselina (slika 3c), najpoznatija pod imenom aspirin, spada u skupinu nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID). Sintetički je derivat (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(hidroksimetil)-6-[2-(hidroksimetil)feenoksi]oksan-3,4,5-triola, odnosno salicina (slika 3a), glikozida koji se nalazi u biljkama porodica *Salix* (vrbe) i *Spiraea* (suručice). Aspirin je prvi i najpoznatiji analgetik, antiinflamatorik i antipiretik. Ekstrakti kore vrbe koriste se već stoljećima u narodnoj medicini, a prvi je spominje Hipokrat koji ju je preporučivao kao ekstrakt za olakšavanje trudničkih bolova [4].



Slika 3: Strukture: a) glikozida salicina, b) salicilne kiseline, c) acetilsalicilne kiseline

Kroz stoljeća, priče o ljekovitom djelovanju vrbe prenosile su se generacijama sve do vremena kada je znanost dovoljno napredovala da bi čovjek sam pokušao stvoriti sintetičku zamjenu za biljne preparate. Prvo je otkrivena salicilna kiselina (2-hidroksibenzojeva kiselina, slika 3b) sredinom 19. stoljeća, tako što se glikozid salicin preveo u kiselinski oblik. Međutim, taj oblik je bilo teško uzimati oralno jer je uzrokovao iritaciju u usnoj šupljini i želucu te je bio lošeg okusa. Godine 1897. taj je problem riješio Arthur Eichengrun sintetizirajući acetilsalicilnu kiselinu (2-acetoksibenzoatna kiselinu), oblik aspirina kakvog koristimo i danas [4, 5]. Podrijetlo naziva “Aspirin®” (zaštićeno ime tvrtke Bayer) je u tri riječi. A- potječe od kratice za acetyliranje, -spir- potječe od latinskog naziva biljke suručice (*Spirea ulmaria*), a -in je sufiks koji se prije često koristio u nazivima lijekova [6].

### 3.2. Acetaminofen (Paracetamol)



Slika 4: Strukture: a) acetanilida, b) fenacetina, c) acetaminofena

Paracetamol (slika 4c) je skupa s fenacetinom (*N*-(4-etoksifenil)acetamid), slika 4b) derivat acetanilida (*N*-feniletanamid, slika 4a). Acetanilid je bio dobar analgetik i antipiretik, no zbog njegove toksičnosti bilo je nužno sintetizirati njegove manje toksične, ali učinkovite derivate. Godine 1878. ti derivati su i sintetizirani, a najpovoljnijima su se pokazali paracetamol i fenacetin, iako se u široku potrošnju uveo samo fenacetin jer se vjerovalo da je manje toksičan. Fenacetin je skupa s aspirinom ušao na velika vrata kao sintetski analgetik. Međutim, s vremenom, kod ljudi koji su ga uzimali u duljem periodu, počele su se javljati tegobe, od kojih su najteže bila kronična trovanja. Godine 1948. dokazano je da je glavni metabolit odgovoran za analgetsko djelovanje acetanilida i fenacetina bio paracetamol, a da je neki drugi metabolit (fenilhidroksilamin) odgovoran za trovanja i tegobe. Stoga je od 50-ih godina prošloga stoljeća, paracetamol ponovno dobio na značaju. Od tada je paracetamol postao jedan od najpoznatijih lijekova za snižavanje povišene tjelesne temperature i ublažavanje boli. Paracetamol je skraćeni naziv za **para-acetilaminofenol**. Paracetamol je posebno poznat kao pouzdani analgetik koji se može

davati djeci za razliku od aspirina za kojeg postoje osnovane sumnje da pridonosi razvoju Reyeovog sindroma kod djece ispod 16 godina koja ga uzimaju za liječenje viralnih bolesti poput gripe, stoga se ne preporučuje njegovo davanje djeci ispod 16 godina. Reyeov sindrom je rijetko stanje koje uzrokuje oštećenja mozga i jetre, teško ga je ustvrditi jer su simptomi slični nekim drugim bolestima, no ako se pravodobno ne liječi, može doći do ozbiljnih oštećenja mozga pa i smrti. [7, 8]

“ Za razliku od NSAID-a (nesteroidnih protuupalnih lijekova), paracetamol se smatra neučinkovitim kod upala i jakih bolova. Za razliku od opijata, neučinkovit je kod boli uzrokovane grčenjem glatkog mišićnog tkiva i ne usporava dišni sustav. Također, za razliku od NSAID-a, paracetamol ne uzrokuje gastrointestinalne tegobe”. [7]

Paracetamol se preporučuje pacijentima kojima su NSAID-i kontraindicirani, uključujući one s astmom i čirevima na želucu. Budući da ima svega par interakcija s drugim lijekovima, paracetamol mogu uzimati ljudi osjetljivi na aspirin.

S druge strane, paracetamol je hepatotoksičan za dugotrajne alkoholičare te dolazi do akutnog trovanja pri uzimanju ne-toksičnih doza. [7]

### **3.3. Mehanizam djelovanja aspirina**

Prostaglandini su lokalni hormoni dobiveni enzimskim putem iz masnih kiselina. Prostaglandini su molekule koje stimuliraju upale, utječu na sekreciju želučane kiseline, reguliraju dotok krvi u pojedine organe i obavljaju mnoge druge funkcije. One su glasničke molekule jer ovim reakcijama upozoravaju tijelo da nešto nije u redu. Aspirin djeluje tako da koči sintezu prostaglandina inhibicijom enzima prostaglandin sintaze (koja spada u skupinu ciklooksigenaza, skraćeno COX), [9, 10]. Iz prostaglandina tromboksan-sintetazom može nastati tromboksan, masna kiselina koja sudjeluje u procesu zgrušavanja krvi [10] te je aspirin danas najpoznatiji lijek kod ljudi sa problemima vezanim uz krvožilni sustav budući da se inhibicijom nastajanja prostaglandina smanjuje i nastajanje krvnih ugrušaka [9].

Nekoliko godina nakon ovog otkrića, otkriveno je da ciklo-oksigenaza ima minimalno dva oblika. COX-1 oblik služi za “čuvanje” određenih tkiva, npr. brine za normalan rad želučane sluznice i lučenje želučane kiseline te je kao takav uvijek aktivan, a COX-2 je gotovo nemoguće detektirati u tkivima pod normalnim uvjetima te je u svom

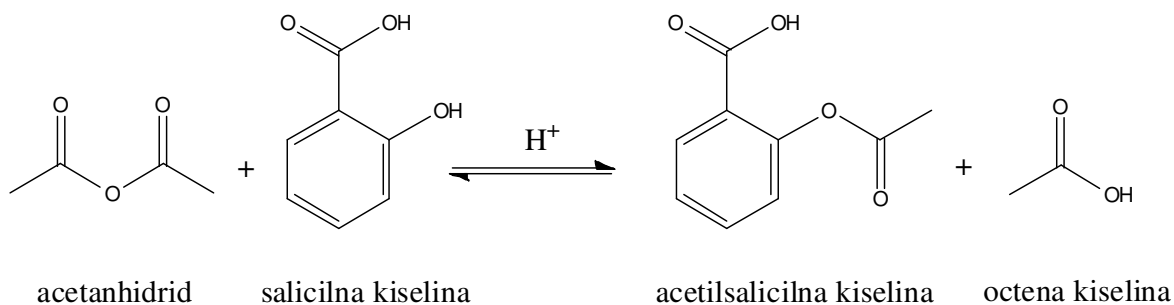
inaktivnom obliku sve dok ga upala ne aktivira. Aspirin inhibira oba oblika stoga jedna od nuspojava dugotrajnog uzimanja aspirina može biti gastritis, želučana nervoza, a može uzrokovati i nešto ozbiljnije poput krvarenja i čireva. U današnje vrijeme, znanstvenici znaju točnu strukturu oba oblika enzima te mogu dizajnirati lijekove koji imaju selektivno djelovanje na samo jedan oblik enzima. [9]

### 3.4. Mehanizam djelovanja paracetamola

Točan mehanizam djelovanja paracetamola još uvijek nije poznat. Poznato je da antipiretsko svojstvo potječe od inhibicije COX-a u mozgu. Dokazano je da paracetamol može inhibirati COX, ali pod uvjetom da je koncentracija peroksida u njihovoj okolini niska te se pretpostavlja da je to razlog zašto paracetamol nema protuupalno djelovanje budući da je na mjestima upale koncentracija peroksida visoka. Zbog ovakvog načina djelovanja, neki predlažu da paracetamol zapravo nema afinitet za aktivno mjesto ciklooksigenaze nego da blokira njihovu aktivnost smanjenjem pretvorbe aktivnog oksidiranog oblika enzima u inaktivni. Međutim, još uvijek nema definitivnih dokaza o mehanizmu antipiretskog i analgetskog djelovanja paracetamola. [7]

## 4. Eksperimentalni postupak

### 4.1. Sinteza aspirina



Shema 5: Reakcija sinteze aspirina

Odvagano je 2.0 g (15 mmol) salicilne kiseline i stavljeno u Erlenmeyerovu tikvicu. Dodano je 5 mL (53 mmol;  $\rho = 1,082 \text{ g cm}^{-3}$ ) anhidrida octene kiseline i 5 kapi koncentrirane sumporne kiseline. Reakcijska smjesa je nježno zagrijavana u vrijućoj vodenoj kupelji 10-ak minuta. Na shemi 6 prikazana je reakcija koja se odvija tijekom zagrijavanja.



Tikvica je potom izvađena iz kupelji te je dodano 10 mL destilirane ledene vode kako bi se raspao višak anhidrida. Otopina je hlađena u ledenoj kupelji do prestanka stvaranja kristala acetilsalicilne kiseline, uz povremeno miješanje staklenim štapićem da se raspadnu ostaci anhidrida.

Sastavljena je aparatura za vakuum filtraciju. Tekućina je najprije oddekantirana kroz filter papir tako da što manje kristala acetilsalicilne kiseline dospije na filter.

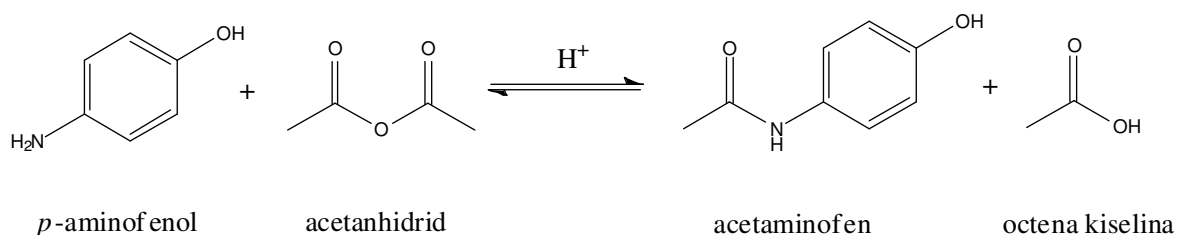
Dodano je 15 mL hladne vode u tikvicu i izmiješano. Sadržaj tikvice se prenio na filter papir i postupak filtracije se ponavljao dok svi kristali nisu skupljeni na filter papir. Kristali su isprani s 10 mL hladne vode.

Većina nečistoća u kristalima je salicilna kiselina koja se može ukloniti rekristalizacijom i to je učinjeno na slijedeći način.

Kristali acetilsalicilne kiseline stavljeni su u čašu. Dodano je 8 mL etanola i 25 mL vode. Smjesa se zagrijava u vodenoj kupelji na 60°C dok se sva kiselina nije istopila. Čaša je potom prekrivena satnim staklom, izvađena iz kupelji i ostavljena da se ohladi, a potom i stavljena u ledenu kupelj. Izlučili su se igličasti kristali.

Kristali su odvojeni od filtrata vakuum filtracijom te dva puta isprani sa po 10 mL ledene vode. Nakon sušenja, određena je masa (1,32 g) i iskorištenje produkta 50,5%. Određeno je temperaturno područje taljenja koje iznosi 123-126°C. Snimljen je IR spektar čistog produkta (Prilozi, slika a).

#### 4.2. Sinteza paracetamola



Shema 6: Reakcija sinteze paracetamola

Izvagano je 1.5 g (14 mmol) *p*-aminofenola te je dodano 25 mL vode, a zatim i 20 kapi koncentrirane fosfatne kiseline. Pričekano je dok se sav *p*-aminofenol nije rastopio, a onda je tikvica s reakcijskom smjesom stavljena u vruću vodu. Dodano je 2 mL (21 mmol,

$\rho = 1,082 \text{ gcm}^{-3}$ ) acetanhidrida. Smjesa je tako ostavljena u kupelji 10-ak minuta. Na shemi 7 prikazana je jednadžba reakcije koja se očekuje.

Tikvica s reakcijskom smjesom potom je prenesena u ledenu kupelj. Bilo je potrebno miješanje smjese dok se produkt nije iskristalizirao. Tako dobiveni kristali ostavljeni su u ledenoj kupelji dodatnih pola sata.

Kristali su sakupljeni pomoću vakuum filtracije i isprani s 10 mL hladne vode.

Nakon sušenja, dobiveni kristali acetaminofena otopljeni su u 20 mL vode te je otopina zagrijavana dok se svi kristali nisu rastopili. Otopina je ostavljena da se ohladi te da se izluče kristali.

Kristali su sakupljeni pomoću vakuum filtracije i isprani s 10 mL hladne vode te osušeni.

Dobiveni kristali su izvagani ( $m = 0.77 \text{ g}$ , teoretsko iskorištenje paracetamola =  $2.12 \text{ g}$ ; iskorištenje izračunato prema teoretskoj masi je  $36.3 \%$ ) te je snimljen IR spektar. Temperature taljenja se nije mogla odrediti zbog osmoljavanja uzorka tijekom mjerenja, literaturna vrijednost iznosi  $169\text{-}170.5^\circ\text{C}$  [11].

### **4.3. IR-spektroskopija**

IR spektri dobivenih spojeva snimljeni su pomoću SHIMADZU IR solution 1.30 FTIR-8400 S spektrofotometra u valnom području od  $40$  do  $4000 \text{ cm}^{-1}$  uz razlučenje od  $4 \text{ cm}^{-1}$ . Svi spektri snimljeni su tehnikom KBr pastile. Pastila je pripravljena prešanjem  $\sim 1\%$  homogene smjese uzorka i kalijeva bromida pod tlakom od  $10^6 \text{ Pa}$ . Za prikupljanje i obradu podataka koristio se program IR solution (Shimadzu IRsolution 1.30 Copyright © 2005 Shimadzu Corporation).

## **5. Rasprava rezultata**

### **5.1. Rezultati sinteze aspirina**

Nakon postupka sinteze aspirina i prekrystalizacije dobiveno je  $1.32 \text{ g}$  acetilsalicilne kiseline. Teoretsko iskorištenje aspirina je  $2.61 \text{ g}$ . Iskorištenje izračunato prema teoretskoj masi je  $50.5 \%$ .

Određeno je i temperaturno područje taljenja uzorka koje je iznosilo 123-126 °C. Literaturno, temperature taljenja iznosi 135 °C [12].

Snimljen je IR spektar uzorka prikazan na slici a) u poglavlju Prilozi.

Usporedbom spektara standarda i sintetiziranog produkta uočavamo vrlo dobro preklapanje spektra dobivenog produkta i spektra standarda. Pikovi koji se javljaju su:  $v_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : 3021-2546 (širok, srednji, istezanje O-H), 1753 (jaki, istezanje C=O, ester), 1690 (jaki, istezanje C=O, kiselina), 1605 i 1457 (jaki, istezanje C-C aromatski), 1418 (srednji, savijanje C-H metil), 1370 i 1306 (jaki, istezanje C-O kiselina), 1220, 1187 (jaki, istezanje C-O, ester), 1135, 1094, 917 (jak, O-H savijanje izvan ravnine), 840, 804, 755 (srednji, savijanje C-H aromatski *ortho* disupstituirani) 705, 667 (srednji, C-H). Karakteristični pikovi koji se javljaju opisani su u tablici 2.

Karakteristični pikovi nađeni u literaturi [12]:  $v_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : 3006-2548 (širok, srednji, istezanje O-H), 1754, 1693 (jaki, C=O), 1606, 1483, 1469, 1436, 1420, 1372 (jaki, C-C, u prstenu), 1308, 1295, 1272, 1267 (jaki, C-O), 1136, 1096 (srednji, C-O), 971 (jak, O-H savijanje), 841, 805, 766, 706, 667, 600 (srednji, C-H).

**Tablica 2: Karakteristični IR pikovi acetilsalicilne kiseline**

FREKVENCIJA, $\text{cm}^{-1}$	VEZA	FUNKCIONALNA SKUPINA
3300-2500	O-H istezanje	Karboksilne kiseline
3100-3000	C-H istezanje	Aromatski spojevi
2940-2855	C-H istezanje	Metilna skupina
1760-1665	C=O istezanje	Karbonili
1760-1690	C=O istezanje	Karboksilne kiseline
1750-1735	C=O istezanje	Esteri
1600-1585	C-C istezanje (u prstenu)	Aromatski spojevi
1500-1400	C-C istezanje (u prstenu)	Aromatski spojevi
1320-1000	C-O istezanje	Karboksilne kiseline, esteri
950-910	O-H savijanje	Karboksilne kiseline

## 5.2. Rezultati sinteze paracetamola

Nakon postupka sinteze paracetamola i rekristalizacije dobiveno je 0.77 g uzorka. Teoretsko iskorištenje paracetamola je 2.12 g. Iskorištenje izračunato prema teoretskoj masi je 36.3 %.

Snimljen je IR spektar uzorka prikazan na slici b) u poglavlju Prilozi.

Usporedbom spektara iz literature i sintetiziranog produkta uočeno je dobro preklapanje spektra dobivenog produkta i literaturnog spektra. Pikovi koji se javljaju su:  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : 3325, 3292, 3254 (srednji, istezanje N-H), 3325-2793 (srednji, široki, istezanje O-H), 1653 (jak, C=O), 1610 (jak, savijanje N-H), 1564, 1557 1534, 1515, 1508, 1504, 1442 (srednji, C-C aromatski), 1369, 1320 (srednji, istezanje C-O), 1259-1226 (jak, istezanje C-N), 837-685 (jak, širok, savijanje C-H aromatski *para* disupstituirani). Karakteristični pikovi koji se javljaju opisani su u tablici 3.

Istezanje C-O, C-N i savijanje O-H ima dosta međusobnog preklapanja pikova i teško je precizno razlučiti koji je koji.

U području frekvencije 600-750  $\text{cm}^{-1}$  javljaju se pikovi koje možemo pripisati najvjerojatnije neizreagiranom *p*-aminofenolu (područje odgovara N-H njihovih primarnih amina).

Karakteristični pikovi nađeni u literaturi [13]:  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : 3326 (srednji, N-H), 3165, 3149, 3114, 3036 (srednji, široki, O-H), 1667 (jak, C=O), 1624, 1611 (jak, N-H), 1567, 1516, 1509, 1444 (srednji, C-C aromatski), 1373, 1329 (srednji, C-O), 1261, 1244, 1238, 1228 (jak, C-N), 858, 809 (jaki, C-H), 729, 716, 689 (jaki, široki, N-H).

Tablica 3: Karakteristični pikovi u IR spektru paracetamola

FREKVENCIJA, $\text{cm}^{-1}$	VEZA	FUNKCIONALNA SKUPINA
3500-3200	O-H istezanje	Alkoholi
3400-3250	N-H istezanje	Amidi
3100-3000	C-H istezanje	Aromatski spojevi

1760-1665	C=O istezanje	Karbonilna skupina
1600-1585	C-C istezanje (u prstenu)	Aromatski spojevi
1500-1400	C-C istezanje (u prstenu)	Aromatski spojevi
1250-1020	C-N istezanje	Amidi

Sniženje tališta ukazuje nam na to da uzorak nije sasvim čist, unatoč prekrizalizaciji.

## 6. Zaključak

Aspirin i paracetamol uspješno su sintetizirani procesom esterifikacije.

Produkti su okarakterizirani mjerenjem temperature taljenja i snimanjem IR spektara koji su se usporedili s literaturnim IR spektrima standardnih pročišćenih uzoraka. Uočeno je uglavnom dobro preklapanje, uz tragove nečistoća (dodatni pikovi u IR spektru), što objašnjava i nešto nižu temperaturu tališta.

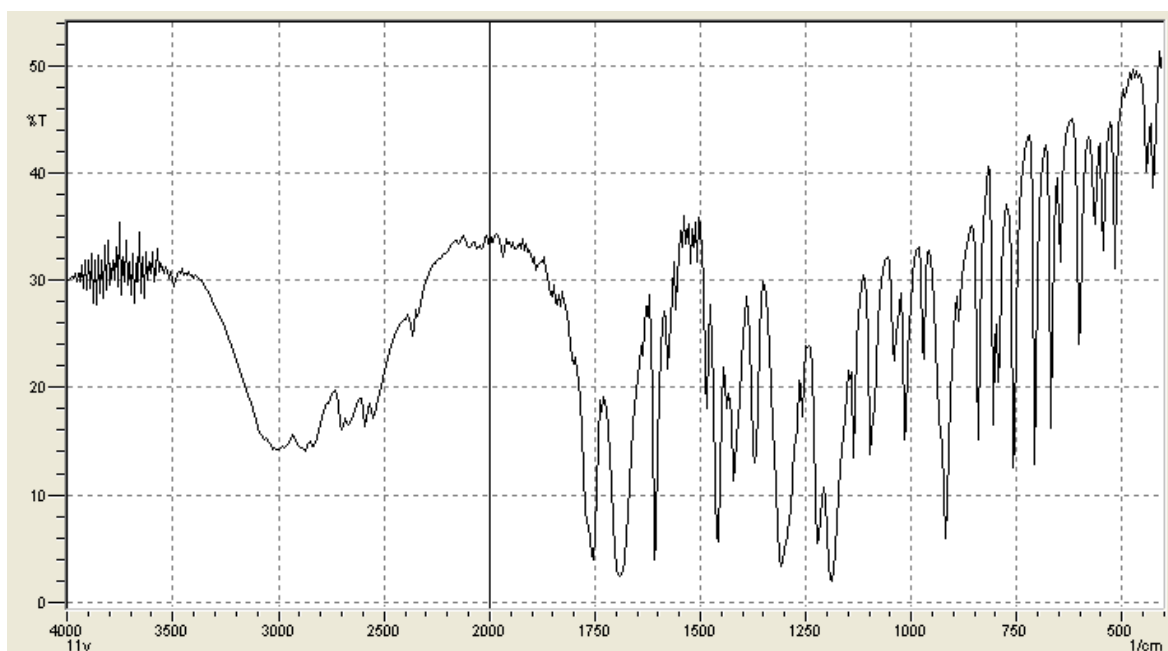
Iz dobivenih rezultata, može se zaključiti da je sinteza paracetamola i aspirina efikasna i ekonomski prihvatljiva, a zahvaljujući mogućnosti njihove raznovrsne primjene kod različitih upala i bolova te maloj škodljivosti, razumljivo je zašto su ove dvije tvari najpoznatiji lijekovi za liječenje upala, boli i povišene tjelesne temperature.

## 7. Literatura

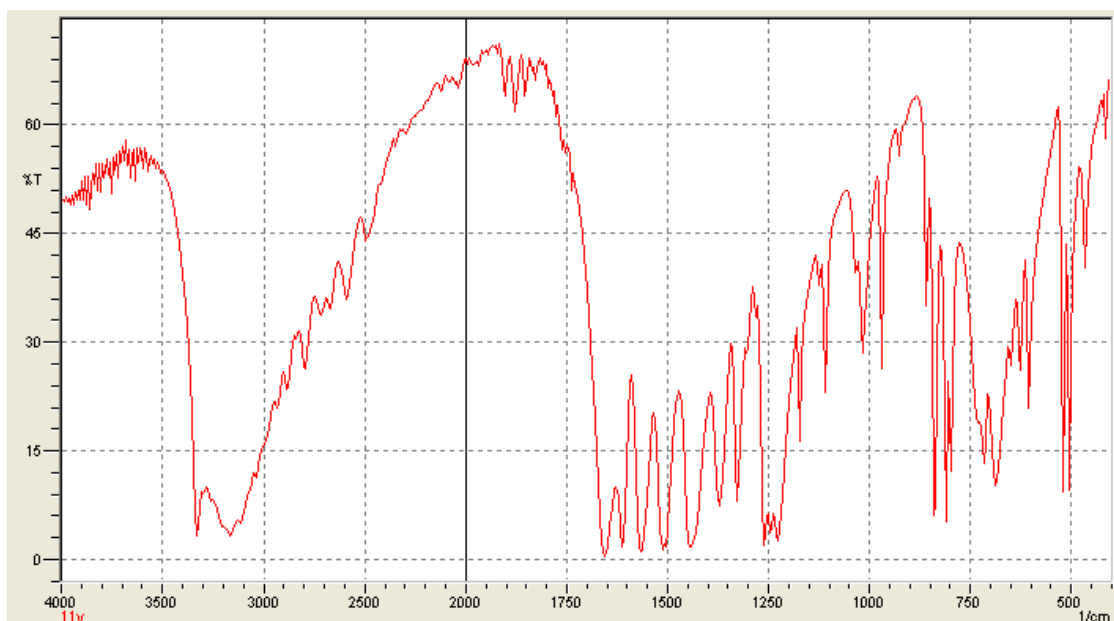
- [1] D. W. Mayo, R. M. Pike, P. K. Trumper, *Microscale Techniques for the Organic Laboratory*, John Wiley & Sons Inc., New York, 2001.
- [2] H. Günzler, H.-U. Gremlich, *Uvod u infracrvenu spektroskopiju*, Školska knjiga, Zagreb, 2006.
- [3] T. W. G. Solomons, C. B. Fryhle, *Organic Chemistry*, John Wiley & Sons Inc., New York, 2008.
- [4] Aspirin Foundation, *100 Years of Aspirin*, Dostupno na: <http://www.aspirin-foundation.com/what/100.html>, zadnji put pogledano: 03.11.2011.

- [5] L. Zhang, A. L. Demain, *Natural Products: Drug Discovery and Therapeutic Medicine*, Humana Press Inc., Totowa, New Jersey, 2005.
- [6] Aspirin.hr, *Kako nastaje aspirin?*, Dostupno na: <http://www.aspirin.hr/scripts/pages/hr/kako-nastane-aspirin.php>, zadnji put pogledano: 2009.
- [7] A. Bertolini, A. Ferrari, A. Ottani, S. Guerzoni, R. Tacchi, S. Leone, *Paracetamol: New Vistas of an Old Drug*, CNS Drug Reviews, Blackwell Publishing Inc., Vol. 12, No. 3-4, 2006, 250-275.
- [8] E. D. Belay, J. S. Bresee, R. C. Holman, *Reye's Syndrome in the United States From 1981 through 1997*, The New England Journal of Medicine, Vol. 340, No. 18, 1999, 1377-1382.
- [9] L. Björklund, M.-A. Wallander, S. Johansson, E. Lesén, *Aspirin in cardiology – benefits and risks*, The International Journal of Clinical Practice, Blackwell Publishing Ltd., 63, 3, 2009, 468-477.
- [10] L. Stryer, J. Berg, J. Tymoczko, *Biochemistry*, 5<sup>th</sup> Edition, W. H. Freeman and Company, 2002.
- [11] HSDB, *Acetaminophen*, Dostupno na: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~8mEajf:1>, (Hazardous Substance Data Bank, zadnji put pogledano: 11.10.2007., pregledao DS)
- [12] HSDB, *Acetylsalicylic Acid*, Dostupno na: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+50-78-2> (Hazardous Substance Data Bank, zadnji put pogledano: 04.09.2008., pregledao SRP)
- [13] Spectral Database for Organic Compounds SDBSWeb: [http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct\\_frame\\_top.cgi](http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi) (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Japan, 9.07.2012.)

## 8. Prilozi



Slika a) IR spektar sintetizirane acetilsalicilne kiseline



Slika b) IR spektar sintetiziranog uzorka paracetamola