

20-12-2011

SRP

SYNTESE AF LÆGEMIDLER – PARACETAMOL OG  
PHENACETIN.

## **Abstract**

The primary subject in this assignment is paracetamol and phenacetin, also known as the active substances in many painkillers. This subject has a relevant connection with chemistry and biotechnology, which are the two subjects I am combining. This task includes a description of the methods used in the synthesis of paracetamol and phenacetin, and a determination of the purity of the produced substances. These syntheses are performed at the Chemical University in Copenhagen.

This assignment also contains a description of the theories behind TLC, melting point determination, NMR-spectroscopy and the reaction mechanisms.

Furthermore I will explain the degradation of the two active substances when they pass the liver, as well as the efficacy of paracetamol in the human body. I will comment on the recently discovered hormone disruption.

Following the work of this task, I have concluded that milder analgesics as paracetamol should be prescribed, and they should not be available in the normal grocery retailer. Yet I still see paracetamol as a fine alternative instead of herbal substances as stronger painkillers. Paracetamol is a reasonable drug to use against slight pain, if the consumer is sufficiently informed about the consequences of ingestion of paracetamol.

My syntheses showed me that it is possible and easy to produce both paracetamol and phenacetin in a normal laboratory. The challenging task is to produce a pure product that doesn't contain impurities.

## Indhold

<b>Indledning</b> .....	3
<b>Syntese</b> .....	3
<b>Nukleofil substitution</b> .....	4
- $S_N1$ -reaktioner .....	5
- $S_N2$ -reaktioner .....	5
<b>Renhedsbestemmelse</b> .....	5
- Tyndtlagschromatografi (TLC) .....	5
- Smeltepunktsbestemmelse .....	7
- NMR-spektroskopi.....	7
<b>Syntese af paracetamol</b> .....	9
- Fremgangsmåde .....	9
- Udbytte.....	10
- Renhedsbestemmelse .....	10
- Reaktionsmekanismer .....	13
- Delkonklusion .....	14
<b>Syntese af phenacetin</b> .....	15
- Fremgangsmåde .....	15
- Udbytte.....	16
- Renhedsbestemmelse .....	16
- Reaktionsmekanismer .....	18
- Delkonklusion .....	20
<b>Fejlkilder</b> .....	21
<b>Fremstilling af paracetamol i industrien</b> .....	22
<b>Paracetamol som lægemiddel</b> .....	22
- Paracetamol og phenacetin i leveren, den skadelige virkning.....	23
- Paracetamol i cellen, den gavnlige virkning .....	25
- Drengefostre og hormoner .....	27
- Gravide og paracetamol .....	28
<b>Paracetamol i samfundet</b> .....	29
<b>Perspektivering</b> .....	30
<b>Konklusion</b> .....	31
<b>Litteraturliste</b> .....	32

## Indledning

I mange år har smertestillende lægemidler været en del af vores hverdag. Allerede tilbage i starten af 1800-tallet var kemien rent teknisk nået så langt, at man var i stand til bl.a. at kunne isolere aktive stoffer som morfin fra opiumsft<sup>1</sup>. I dag kan svagere smertestillende midler købes i håndkøb og hos supermarkeder. Phenacetin blev første gang præsenteret allerede i 1887 og paracetamol i 1893<sup>2</sup>. Jeg synes det er interessant at finde yderligere oplysning generelt om lægemidler, da de netop har så stor en betydning for mennesker over hele verden.

I min opgave kommer jeg redegørende ind på nødvendige teorier i forhold til de udførte synteser af paracetamol og phenacetin. I forbindelse med forsøgene vil jeg komme ind på fremgangsmåde, udbytteprocent, reaktionsmekanismer og renhedsbestemmelser. Jeg har i starten af forløbet været inde hos Kemisk Institut på Københavns Universitet, hvor jeg over tre dage har haft adgang til deres laboratorier til udførelse af synteser og renhedsbestemmelser af paracetamol og phenacetin. Her har jeg også haft mulighed for at få hjælp og vejledning fra Ph.d. studerende på instituttet.

Jeg har i den biologiske del af opgaven valgt at se nærmere på paracetamol som lægemiddel med fokus på den skadelige virkning specifikt hos drengefostre. Udover det ser jeg nærmere på paracetamols generelle virkning i kroppen samt nedbrydning af både paracetamol og phenacetin i leveren.

## Syntese

Syntese er i forbindelse med kemi en proces, hvor man opbygger en sammensat forbindelse ud fra mere simple stoffer. Det er muligt at blande udgangsstofferne på forskellige måde, afhængigt af reaktiviteten af disse udgangsstoffer. Hvis det er nødvendigt at opvarme de sammenblandede reagenser for at reaktionen kan forløbe, er det normalt blot at blande reagenserne i en vilkårlig rækkefølge. Hvis reaktionen derimod er eksoterm ved sammenblanding, kan det være nødvendigt at tilsætte reagenser i mindre mængder ad gangen<sup>3</sup>.

Under syntese skal man kende til stoffernes placering, altså om vores dannede stof bundfælder, eller har en given massefylde der gør, at det er den væske der ligger sig øverst eller nederst. I forbindelse med syntese af paracetamol og phenacetin, vil vores produkter vise sig i form af bundfald. Det er derfor nødvendigt at

---

<sup>1</sup> Søren Munthe: *Kemi der virker*, 1. udgave, 1. opslag, september 2011, Kemiforlaget

<sup>2</sup> <http://www.nature.com/ki/journal/v18/n5/abs/ki1980173a.html> (13-12-2011)

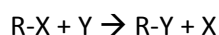
<sup>3</sup> Laboratoriehåndbog i organisk syntese, Det Farmaceutiske Fakultetsbibliotek, Københavns Universitet

kunne filtrere dette bundfald fra, enten vha. sugefiltrering eller almindelig filtrering. Det er muligt at fjerne solventen ved at placere produktet i en rotationsfordamper, der udsætter stoffet for et undertryk under opvarmningen. Dog er dette ikke altid nødvendigt, hvis der er tid til at lade stoffet stå, så solventen af sig selv vil fordampe.

En oprensning af et produkt kan ske ved destillation og omkrystallisering. I forbindelse med syntesen af paracetamol og phenacetin bliver der gjort brug af omkrystallisation. Her opløses produktet i en væske under opvarmning, hvorefter det henstilles til afkøling og produktet vil udfældes som krystaller.

## Nukleofil substitution

Substitutionsreaktioner sker ved mange organiske reaktioner. Her udskiftes et molekyles atom med et andet atom eller en atomgruppe. En nukleofil substitution er når en ladning overføres pga. elektronegativitetsforskel. Dette sker altså, når et stof har en negativ ladning og tiltrækkes af det positivt ladede carbonatom<sup>4</sup>. En substitutionsreaktion kan enkelt opstilles således:



R er en organisk radikal, X er den substituent, der er bundet til radikalet og Y er den nye substituent. Det er i en sådan reaktion elektronfordelingen der er afgørende for om vi har med en elektrofil eller en nukleofil substitution at gøre. Principielt kan disse inddeles i tre:

1.  $R:X \rightarrow R\cdot + \cdot X$
2.  $R:X \rightarrow R:^- + X^+$
3.  $R:X \rightarrow R^+ + X:^-$

Ved model 1 og 2 har vi med en elektrofil substitution at gøre, da den nye substituent Y skal forenes med radikalet ( $R\cdot$ ) eller en negativt ladet ion ( $R:^-$ ) for at fuldende sit elektronsystem.

Ved model 3 har vi med en nukleofil reaktion at gøre da substituenten Y skal forene sig med den positivt ladede ion ( $R^+$ ). Y vil derfor gerne dele sine elektroner med et andet atom for at fuldende elektronsystemet. Nukleofile reaktioner er de, der betegnes som  $S_N$ -reaktioner. Strukturen af det carbonsatom som den nukleofile substituent bindes til, er afgørende for om reaktionen vil forløbe efter  $S_N1$  eller  $S_N2$ <sup>5</sup>.

---

<sup>4</sup> K.A. Jensen: *Organisk Kemi*, (Vedhæftet som bilag) (Kapitel 3 s. 133- 135)

<sup>5</sup> Kim Rongsted Kristiansen : *Aurum 3*, L&R Uddannelse 2008

## S<sub>N</sub>1-reaktioner

S<sub>N</sub>1-reaktioner dækker over de unimolekylære nukleofile substitutioner. Hvis substituenten bindes til et tertiært carbonatom, vil der forløbe en S<sub>N</sub>1-reaktion, da tre radikaler forhindrer substituenten i at binde sig til carbonatomet. Det betyder altså at det kun er muligt for denne substituent at koble sig til carbonatomet på en bestemt placering<sup>6</sup>.

## S<sub>N</sub>2-reaktioner

S<sub>N</sub>2-reaktioner dækker over de bimolekylære substitutioner. En sådan reaktion sker når den nukleofile reagens og molekylets leaving group sidder på hver deres side af molekylet. En leaving group er altså en atomgruppe der er "mere villig" til at forlade molekylet. Hvis en reagens bindes til et methylcarbonatom, vil reaktionen altså som regel forløbe som en S<sub>N</sub>2-reaktion, da den nukleofile reagens har god mulighed for at koble sig på carbonatomet<sup>7</sup>.

## Renhedsbestemmelse

Meningen med renhedsbestemmelse er at undersøge hvor vellykket dannelsen af et ønsket stof er blevet. I forbindelse med syntesen af paracetamol og phenacetin har jeg lavet flere forskellige renhedsbestemmelser, der er med til at give en idé om hvor vellykket og effektiv netop mit forsøg har været. Jeg har ved begge forsøg gjort brug af smeltepunktsbestemmelse, tyndtlagschromatografi (TLC) og NMR-spektroskopi.

## Tyndtlagschromatografi (TLC)<sup>8</sup>

Tyndtlagschromatografi er en enkel og hurtig metode til renhedsbestemmelse af et produkt. Renhedsbestemmelsen udføres på en glas- eller aluminiumsplade, der er dækket af et tyndt lag kiselgel på den ene side. Når bestemmelsen igangsættes, placeres TLC-pladen i et klar af passende størrelse med tilhørende låg. I glasset har vi på forhånd hældt en passende mængde (ca. 3-5mm) løbevæske (også kaldet eluent)<sup>9</sup> (se *billede*).



<sup>6</sup> Kim Rongsted Kristiansen : *Aurum 3*, L&R Uddannelse 2008 (s. 36-38)

<sup>7</sup> Kim Rongsted Kristiansen : *Aurum 3*, L&R Uddannelse 2008 (s. 39)

<sup>8</sup> Laboratoriehåndbog i organisk syntese, Det Farmaceutiske Fakultetsbibliotek, Københavns Universitet, 3.55 Lab. (Afsnit: Karakterisering af renhedsbestemmelse)

<sup>9</sup> Laboratoriehåndbog i organisk syntese, Det Farmaceutiske Fakultetsbibliotek, Københavns Universitet, 3.55 Lab. (Afsnit: Karakterisering af renhedsbestemmelse)

Valget af løbevæske kan være afhængigt af hvilke stoffer vi har med at gøre. Oftest blandes et 4:1 forhold af det upolære stof benzin og det polære stof ethylacetat. En mere polær blanding vil give en generel længere vandring, da det polære stof går ind og opløser noget af absorptionen til kiselgelen. Omvendt vil en mere upolær blanding give en kortere vandring. Hvis TLC skal udføres på en organisk syre, kan det blive nødvendigt at tilsætte en lille mængde eddikesyre og ved en base en lille mængde triethylamin. Ved renhedsbestemmelse af paracetamol og phenacetin gjorde jeg brug af ethylacetat og heptan i forholdet 9:1.

Når TLC sættes i gang trænger løbevæsken op gennem kiselgelen, hvilket resulterer i at stofferne vil "vandre" gennem kiselgelen. Den varierende faktor for forskellige stoffer er længden af denne vandring. Forskellige stoffer absorberes ikke med samme styrke af kiselgelen, hvilket betyder at de upolære stoffer vil vandre længere end de polære stoffer der placeres på gelen. Dette skyldes at de polære stoffer holdes tilbage af gelen og derfor har sværere ved at vandre med løbevæsken<sup>10</sup>. Når løbevæsken er løbet næsten eller helt op tages TLC-pladen op af kammeret hvorefter løbevæsken fordamper.

Har vi med farvede stoffer at gøre, kan vi med det samme se resultatet på TLC-pladen. Dette er dog ikke altid tilfældet, så derfor kan det være nødvendigt at gøre brug af enten UV-lys eller behandling med reagenser. Mange organiske stoffer absorberer UV-lys, som har en bølgelængde på 254 nm. Da TLC-plader indeholder fluorescensindikator, som er fremtrædende ved UV-belysning, vil de organiske stoffer vise sig i form af mørke pletter på pladen.

Absorberer de brugte stoffer ikke UV-lys, kan man gøre brug af et passende stof der vil danne en farvereaktion med stofferne. Ofte brugte stoffer til at skabe en farvereaktion i forbindelse med TLC er kaliumpermanganat, 2,4-Dinitrophenylhydrazin, bromkresolgrønt og nihydrin.

I forbindelse med sammenligning af de forskellige stoffers vandring på TLC-pladen, kan man gøre brug af  $R_f$ -værdier. En  $R_f$ -værdi er forholdet mellem det specifikke stofs vandringslængde og løbevæskens vandringslængde. Afstanden måles fra det sted hvor stofferne er påført.

$$R_f = \frac{\text{Stoffets vandring}}{\text{Væskefronten}}$$

En lavere  $R_f$ -værdi er altså ensbetydende med en kortere vandring.

---

<sup>10</sup> Laboratoriehåndbog i organisk syntese, Det Farmaceutiske Fakultetsbibliotek, Københavns Universitet, 3.55 Lab. (Afsnit: Karakterisering af renhedsbestemmelse)

## Smeltepunktsbestemmelse<sup>11</sup>

Kemiske stoffer kan befinde sig på fast form, flydende form og gasform. Temperaturen hvorved et stof befinder sig på en af disse former, er individuelt for hvert stof. Et stofs smeltepunkt er altså karakteristisk for stoffet, og ofte foregår overgangen fra fast til flydende form over et meget begrænset interval.

Urenheder i et stof vil derfor kunne være med til at sænke stoffets smeltepunkt og give et større smeltepunktsinterval. Størstedelen af de organiske stoffer har et smeltepunkt der ligger under 300°C, men organiske stoffer optræder sjældent alene, altså som helt rene stoffer.

På kemisk institut havde vi et apparat til rådighed, hvis eneste formål var at lave smeltepunktsbestemmelse. Hertil skulle vi gøre brug af et lille kapillærrør med en længde på ca. 10 cm. Den ene ende af kapillærrøret lukkedes ved hjælp af en mikrogasbrænder. Enden af kapillærrøret holdes inde i flammen, mens det roteres forsigtigt rundt indtil enden er lukket helt. For at få stof ind i den åbne ende af kapillærrøret, er det nødvendigt at have stoffet i pulveriseret form. Den åbne ende af kapillærrøret mases nej i stoffet hvorefter det vendes om og den lukkede ende bankes blidt mod en hård overflade for at få stoffet til at falde ned i den lukkede ende. Påfyldning af stof gentages, indtil en tilstrækkelig mængde er opnået (ca. 3-4 mm). Apparatet fungerede således at den lukkede ende af kapillærrøret blev placeret i et lille oliebad, der blev opvarmet af dette apparat. Temperaturen ændres vha. en termostat og apparatet havde hertil lys, forstørrelsesglas og termometer, der gjorde det let at bedømme hvornår stoffet begyndte at gå fra fast til flydende form, samt at aflæse temperaturen ved dette faseskift. Temperaturen aflæses når stoffet sintrer sammen og når prøven er helt smeltet. Dette defineres som smeltepunktsintervallet.

## NMR-spektroskopi<sup>12</sup>

Et NMR-spektrum er med til at fortælle os hvilke atomer, der er i molekylet, og hvilke omgivelser atomerne befinder sig i. NMR står for *Nuclear Magnetic Resonance*, oversat til dansk: kernemagnetisk resonans.

Når elektronen kører i sin bane er den i stand til at rotere om sin egen akse. Dette kaldes spin. Spin kan foregå i to retninger, hvor man vil kalde den ene vej for spin op og den anden for spin ned. Atomkerner har lige så vel som elektronerne også et spin. Det er dog kun atomkerne med et ulige massetal, ulige atomnummer eller begge dele. Da organiske molekyler indeholder carbonatomer og næsten altid hydrogenatomer, er det disse vi går ind og laver spektre af. Når disse kerner anbringes i et magnetfelt vil de absorbere en vis mængde energi, der er karakteristisk for den enkelte kerne. Det ydre magnetfelt går mere præcist ind og give kernerne med et spin, en retning. Når kernerne ikke er påvirket af et ydre magnetfelt, vil

---

<sup>11</sup> Laboratoriehåndbog i organisk syntese, Det Farmaceutiske Fakultetsbibliotek, Københavns Universitet, 3.55 Lab. (Afsnit: Bestemmelse af smeltepunkt)

<sup>12</sup> Børge Riis Larsen: *Spektroskopi - Analyse med lys*, 1. udgave, 1. opslag, Systime A/S 2003 (s. 70 – 75)



de altså have en tilfældig retning. Disse kernespins kan både lægge sig parallelt eller antiparallelt med magnetfeltet, hvoraf de kerner, hvis spin ligger parallelt, har en lidt mindre energi end de, der ligger antiparallelt. Normalt vil der være et overskud af de kerner, der har en lavere energi. Hvis en sådan kerne tilføres nok energi, vil dens spin dog kunne ændre retningen. Kernen vil derefter vende tilbage til sin oprindelige position og udsende en energimængde, der er tilsvarende den tilførte energi. Denne energi omdannes til termisk energi. Det ydre magnetfelt er afgørende for den energiforskel det kræver at ændre en kernes orientering.

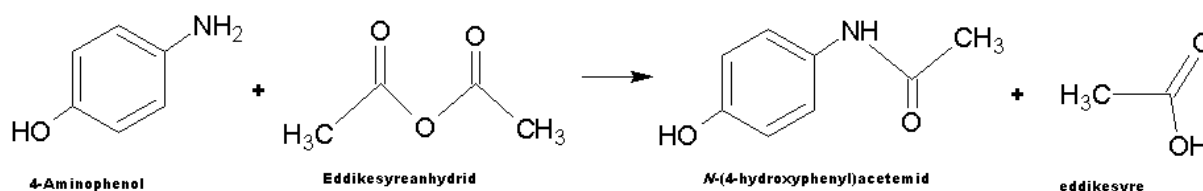
Grunden til at alle kerner i et magnetfelt ikke udsender samme energi er, at de ikke befinder sig i samme omgivelser. Når molekylerne påvirkes af et ydre magnetfelt vil der dannes små magnetfelter pga. de elektroner der omgiver kernerne. På et NMR-spekter er det derfor muligt at se de energiforskelle, der opstår pga. atomkernernes forskellige omgivelser. Koblingen bestemmes ud fra de kerner, der er i nærheden af en kerne. En anden kerne vil altså ændre signalet således at det splittes op.

Linjernes placering måles i forhold til tetramethylsilan ( $\text{CH}_3$ )<sub>4</sub>Si, også kaldet TMS. Netop denne forbindelse indeholder 12 ensiddende protoner og bliver derfor brugt som difference til det stof, som skal undersøges. Dvs. at man ud fra dette indstiller et nulpunkt, 0ppm.

Det kemiske skift betegnes med bogstavet  $\delta$  (delta). Delta er den observerede linje fra TMS linjen og måles i Hz.

## Syntese af paracetamol<sup>13</sup>

Ved syntese af paracetamol (N-(4-hydroxyphenyl)ethanamid<sup>14</sup>) ønsker vi at danne en kemisk forbindelse ud fra de to simple stoffer 4-aminophenol og eddikesyreanhydrid. Ved fremstilling af paracetamol foregår der en acetylering (CH<sub>3</sub>CO indføres) af en amin. Paracetamol har to funktionelle grupper, en hydroxygruppe og en amid. Da disse grupper (phenol og methylamid) sidder på hver sin side af molekylet, er stoffet moderat opløseligt i vand. Når paracetamol fremstilles vha. 4-aminophenol, skal man blot omdanne 4-aminophenols amin til et ethanamid. Aminen reagerer med eddikesyreanhydrid sammen med en stærk syre og et vandsugende stof. Ved denne reaktion med eddikesyreanhydrid dannes den ønskede amidgruppe. Herunder ses den samlede reaktion:



## Fremgangsmåde

Først afvejedes 5,5g<sup>15</sup> 4-aminphenol (50 mmol), der blev anbragt i en 50mL konisk kolbe med omrørrermagnet og termometer. I kolben tilsatte jeg ca. 15mL vand og 6,1g<sup>16</sup> eddikesyreanhydrid (60 mmol). For at fremskynde reaktionen mellem de to reaktanter anbragte jeg kolben på en magnetomrører med varme, hvor blandingen blev varmet op til ca. 50°C (se *billeder*). Her stod blandingen i omkring 30 minutter hvorefter man kunne observere to adskilte væskefaser hvoraf den øverste var brunlig og den nederste var hvid. Denne observation bekræftede altså at der i opløsningen var to adskilte faser, og at en reaktion havde fundet sted.

Efter behandlingen stod kolben til frivillig afkøling i 5 minutter, hvorefter



<sup>13</sup> Forsøgsvejledning fra Københavns Universitet (Bilag 1)

<sup>14</sup> Søren Munthe: *Kemi der virker*, 1.udgave, 1. opslag, september 2011,

Kemiforlaget (s. 68)

<sup>15</sup> Se Bilag 2 (Beregninger)

<sup>16</sup> Se Bilag 2 (Beregninger)

kolben blev placeret i et isbad (*se billede*) for at fremskynde nedkølingsprocessen. Blandingen blev nedkølet til 5°C, da der ved en så lav temperatur vil udfældes en større mængde stof.

Det faste stof blev isoleret vha. sugefiltrering, hvor der hertil blev skyllet efter med ca. 10 mL isvand. Efter sugefiltreringen fratog jeg en lille prøve af råproduktet til senere TLC.

Råproduktet blev placeret i en 100mL konisk kolbe med 40mL vand, for herefter at blive placeret på en magnetomrører med varme. Blandingen blev varmet op til kogning for at krystaller og eventuelle urenheder blev opløst.

Under opvarmningen gik blandingen fra at have en hvid farve, til at blive klar, hvilket fortæller os at opløsningen blev homogen.

For at sikre os en så ren opløsningen som muligt, blev opløsningen herefter filtreret gennem en almindelig tragt og henstillet til frivillig afkøling. Efter nogle minutter begyndte krystaller af udfældes og opløsningen blev placeret på et isbad for hurtigere at sænke temperaturen og herved hurtigere udfælde flere krystaller. Det udfældede stof blev isoleret vha. sugefiltrering (*se billede*) og overført til en 50mL rundkolbe.



## Udbytte

For at tørre produktet lod jeg det stå natten over i et stinkskab, for herefter at kunne afveje produktets endelige konstante vægt. Mit endelige produkt havde en vægt på 6,24g. Af vejledningen fremgår det at man ved denne syntese vil få en udbytteprocent på 80%. Det teoretiske udbytte var 7,55g<sup>17</sup>, hvilket vil sige at jeg i min fremstilling af paracetamol fik en udbytteprocent på 82,6%. Da min udbytteprocent blev højere end den forventede går jeg ud fra at forsøget umiddelbart var vellykket, eller at dele af mit endelige stof bestod af et biprodukt (se yderligere forklaring i afsnittet "Fejlkilder").

## Renhedsbestemmelse

Vejledningen fortæller os at smeltepunktet for ren paracetamol ligger på omkring 168-169°C. Ved smeltepunktbestemmelsen fik den fremstillede paracetamol et smeltepunkt på 164°C. Det svarer til en procentvis afvigelse på ca. 2,7%<sup>18</sup>. Ud fra dette vil jeg ikke med det samme konkludere at stoffet indeholder urenheder, der også kan være fejl i måling af temperatur, da termometeret ikke var særlig præcist.

---

<sup>17</sup> Se Bilag 2 - Beregninger

<sup>18</sup> Se Bilag 2 - Beregninger

I forbindelse med renhedsbestemmelse af det fremstillede paracetamol foretog jeg TLC, hvor jeg til venstre på pladen placerede råproduktet, i midten den dannede paracetamol og til højre 4-aminophenol (se billede). Råproduktet havde en  $R_f$ -værdi på 0,39, Paracetamol 0,43 og 4-aminophenol 0,57<sup>19</sup>.  $R_f$ -værdier viser os at den dannede paracetamol er mere polær en reagensen 4-aminophenol. Samtidig ser paracetamol umiddelbart ikke ud til at indeholde nogen urenheder ud fra resultaterne på TLC pladen. Pletten har ikke delt sig eller fået samme  $R_f$ -værdi som 4-aminophenol.



For yderlige renhedsbestemmelse og påvisning af at det ønskede stof er dannet, foretages der en  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopisk undersøgelse af produktet. En smule af produktet blev opløst med ca. 1 mL deutereret chloroform ( $\text{CDCl}_3$ ), da det var vigtigt at opløse stoffet i et stof hvis protoner ikke ville vises på spektret. Opløsningen blev puttet i et kapillærrør med en tykkelse på 5mm. Herefter gennemgik prøven en undersøgelse i en maskine specielt fremstillet til netop dette formål.

Udførelsen af  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopi på Kemisk Institut var ikke vellykket, da min prøve ikke havde nok opløst stof, og derfor fik jeg ikke noget spekter til analyse af mit stof. Som alternativ fik jeg et spekter fra en tidligere prøve foretaget på instituttet. I denne blev paracetamol opløst i deutereret dimethylsulfoxid, forkortet: DMSO. Dette spekter indgår altså blot som eksempel i min opgave, og jeg inddrager derfor ikke dette i min konklusion omkring renhedsbestemmelsen af mit eget stof.

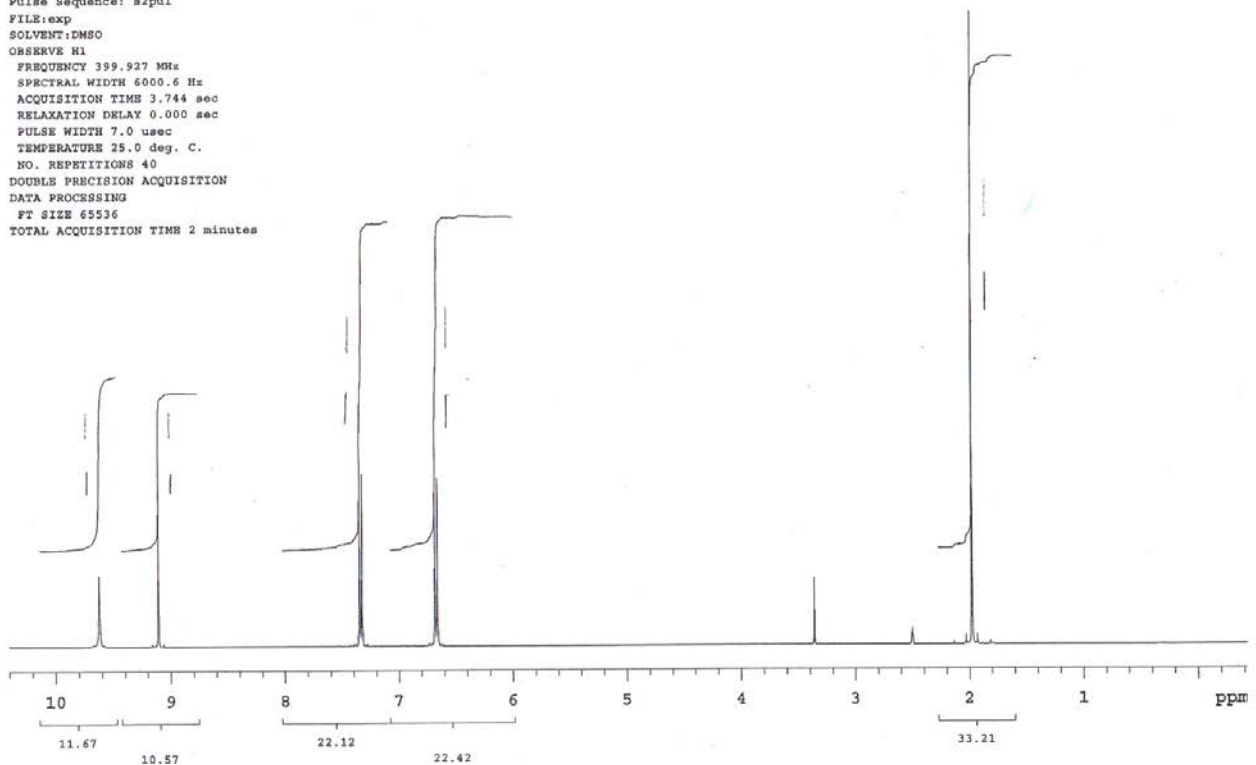
---

<sup>19</sup> Se Bilag 2- Beregninger

```

Pulse Sequence: s2pul
FILE:exp
SOLVENT:DMSO
OBSERVE H1
FREQUENCY 399.927 MHz
SPECTRAL WIDTH 6000.6 Hz
ACQUISITION TIME 3.744 sec
RELAXATION DELAY 0.000 sec
PULSE WIDTH 7.0 usec
TEMPERATURE 25.0 deg. C.
NO. REPEATITIONS 40
DOUBLE PRECISION ACQUISITION
DATA PROCESSING
FT SIZE 65536
TOTAL ACQUISITION TIME 2 minutes

```



Kemisk skift	Integrale <sup>20</sup>	Hydrogenatomer	Kobling	Naboer	Tilordning
7,35	0,53	2	Dublet	1	Phenylgruppe
6,7	0,51	2	Dublet	1	Phenylgruppe
2,0	0,83	3	Singlet	0	CH3-C=O N

Ved at lave en opmåling med lineal ses det at linjeintensitetsforholdet er 3:3:6:6:9, forkortet: 1:1:2:2:3.

Omkring 2,5 ppm vises en mindre top, hvilket sandsynligvis skyldes anvendelsen af dimethylsulfoxid, som indeholder en mindre mængde CD<sub>3</sub>SOCD<sub>2</sub>H. Ved 3,4 ppm vises en top som blot er vand fra solventen. Disse to toppe er altså ikke relevante at lægge mere mærke til, da de ikke er en del af det dannede stof.

Det første kemiske skift ses lige over 9,6 ppm og påviser OH. Derefter kommer et skift ved 9,1 der påviser NH.

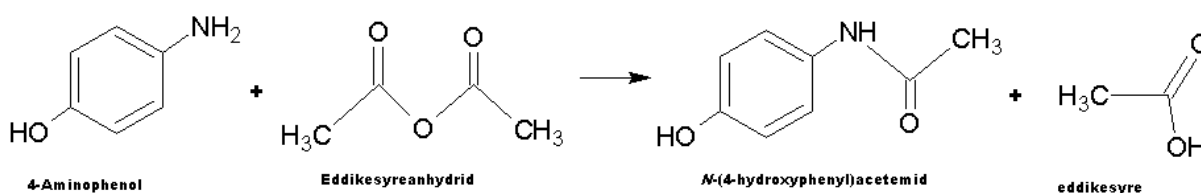
Phenylgrupper ligger som regel mellem 8,5 ppm og 6,5 ppm og omkring både 7,35 ppm og 6,7 ppm ses en dublet på spektret. Disse angiver hver to hydrogenatomer. Dette skyldes at OH- og NH-gruppen er bundet på hver sin side af phenylringen, og derfor sidder hydrogenatomerne parvis i ortho- og metastilling.

<sup>20</sup> Oplyst på spektret

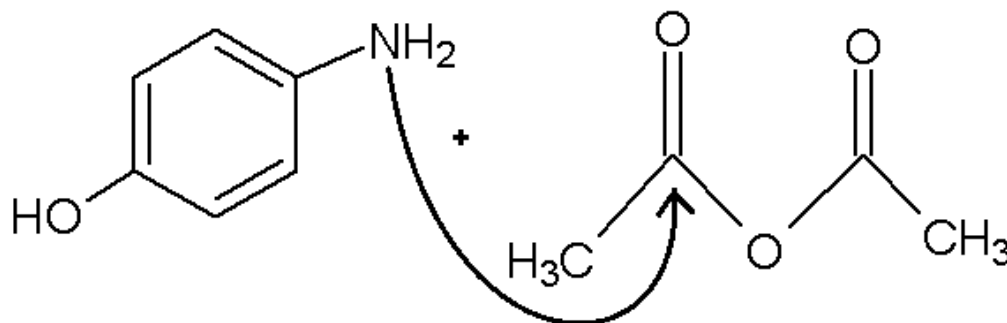
Umiddelbart ser spektret af denne paracetamol ud som om der er dannet et rent stof. Der er ingen tydelige toppe der indikerer at der har været nogen urenheder.

## Reaktionsmekanismer<sup>21</sup>

Dannelsen af *N*-(4-hydroxyphenyl)acetamid sker ved en reaktion mellem 4-Aminophenol og eddikesyreanhydrid: 4-Aminophenol acetyleres af eddikesyreanhydrid, så paracetamol dannes altså ved acetylering af en amin.

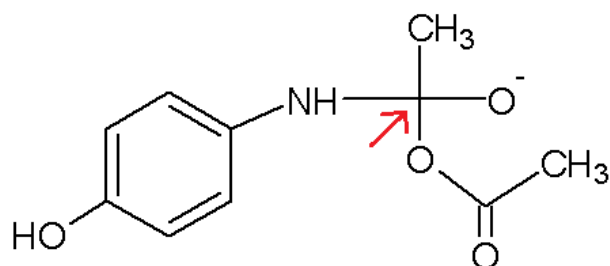


Ved syntese af paracetamol foregår der en nukleofil substitution i form af en  $S_N2$ -reaktion. Nitrogen i 4-aminophenol bærer på det der hedder et "lone pair" og går derfor ind og angriber carbonatomet der er dobbeltbundet til oxygen:

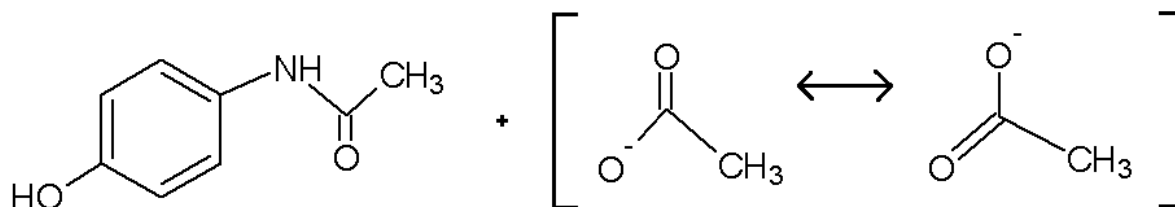


Dette resulterer i at dobbeltbindingen brydes og det tidligere dobbeltbundede O får nu en negativ ladning. Carbonatomet der hertil er bundet (markeret med rød pil) kaldes et tetrametrisk intermediat. Tetrametrisk fortæller os noget om at der er fire bindinger til dette carbonatom. Intermediat fortæller os noget om at denne sammensætning ikke er en der kan isoleres. Det er blot en reaktionmekanisme, noget der finder sted under reaktionen:

<sup>2121</sup> Samtale med ph.D. studerende Tobias Frihed



Herefter vil der "igen" opstå en dobbeltbinding til det negativt ladede oxygenatom, mens det andet oxygenatom forlader carbonatomet. Grunden til at netop denne gruppe forlader molekylet, skyldes at elektroner frit kan "vandre" mellem de forskellige atomer. Det er altså en god leavinggroup:

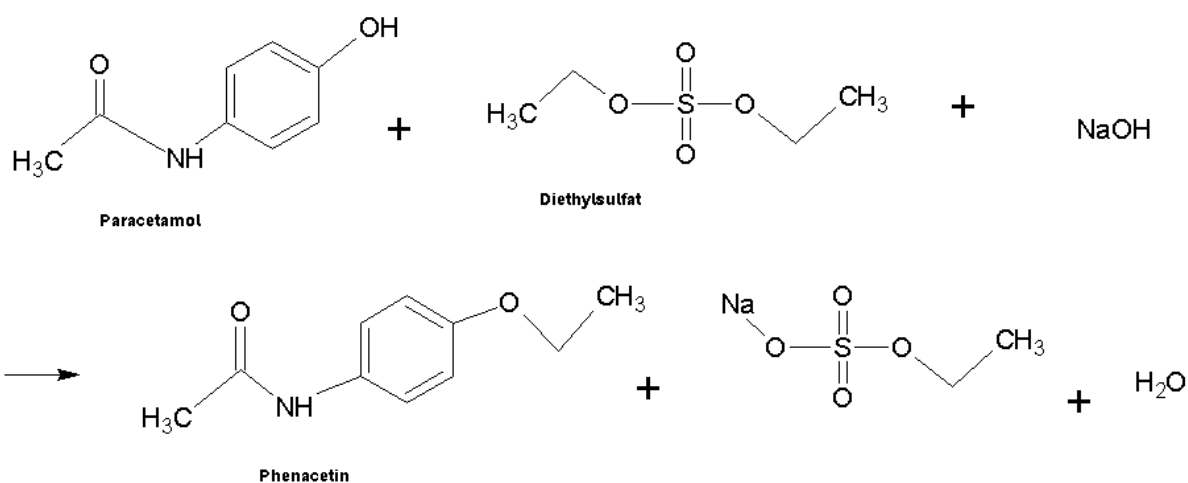


## Delkonklusion

Ud fra forsøget kan jeg konkludere at det er muligt at fremstille paracetamol ved en reaktion mellem 4-aminophenol i natriumhydroxid og eddikesyreanhydrid i et almindeligt laboratorium. Udbyttet meget højt, hvilket enten skyldes at forsøget blot var vellykket, eller at et biprodukt har indgået i det endelige produkt. Teorien omkring dannelse af biprodukter afvises dog lidt, da jeg ud fra TLC har fremstillet paracetamol med meget få urenheder. Hertil kan smeltepunktets afvigelse bortforklares med fejl i aflæsning af termometeret. I forbindelse med reaktionsmekanismerne sker der en nukleofil substitution i form af en  $S_N2$ -reaktion.

## Syntese af phenacetin<sup>22</sup>

Ved syntese af phenacetin opløses paracetamol i basen natriumhydroxid hvorefter stoffet reagerer med diethylsulfat. Herunder ses den samlede reaktion:



## Fremgangsmåde

*Dette forsøg blev udført i samarbejde med Runa Yoshinaka og Magnus Skovbye fra Frederiksborg Gymnasium, med en udleveret paracetamol fremstillet ved samme slags syntese.*

3,02g<sup>23</sup> paracetamol (20mmol), 10mL NaOH (2M) og en magnet blev sammen placeret i en 25mL konisk kolbe. I kolben tilsatte jeg 3,08g<sup>24</sup> diethylsulfat hvorefter kolben blev anbragt på en magnetomrører med varme. Opløsningen blev opvarmet til 70°C og stod under omrøring i ca. 30 minutter (*samme opstilling som ved syntese af paracetamol*).

Herefter blev opløsningen kølet ned til 0°C i et isbad (*samme opstilling som ved syntese af paracetamol*).

Ved nedkøling fremkom et hvidt bundfald der blev isoleret vha. sugefiltrering (*samme opstilling som ved syntese af paracetamol*). For at rense bundfaldet gjorde jeg brug af ca. 10 mL isvand.

<sup>22</sup> Forsøgsvejledning fra Københavns Universitet (Bilag 1)

<sup>23</sup> Se Bilag 2 -Beregninger

<sup>24</sup> Se Bilag 2 -Beregninger



Ved omkrystallisering gjorde jeg brug af en 100mL konisk kolbe, hvori jeg opvarmede 40mL ethanol til 79°C (ethanols kogepunkt) og puttede bundfaldet i. Det hvide bundfald blev opløst i ethanolen og vi fik en klar homogen væske. For en god ordens skyld valgte jeg at filtrere opløsningen.

Opløsningen blev sat til frivillig afkøling indtil krystaller begyndte at udfældes. Herefter fremskyndedes nedkølingsprocessen til 0°C ved at putte kolben i et isbad. Der blev ved afkølingen udfældet store hvide krystaller i opløsningen. Til sidst udførte vi igen en sugefiltrering for at få isoleret det endelige produkt.

## Udbytte

For at tørre produktet lod jeg det stå i et stinkskaab, for herefter at kunne afveje produktets endelige konstante vægt. Mit endelige produkt havde en vægt på 1,57g. Af vejledningen fremgår det at man ved denne syntese vil få en udbytteprocent på 80%. Det teoretiske udbytte var 3,58g<sup>25</sup>, hvilket vil sige at jeg i min fremstilling af phenacetin fik en udbytteprocent på 43,9%. Dette er langt fra en tilfredsstillende udbytteprocent, hvilket flere faktorer kan have haft indflydelse på efter min vurdering. Det er muligt at ikke al stoffet er kommet med ved overførsel og sugefiltrering. Samtidig er det usikkert at vide om al stoffet er blevet omkrystalliseret. Udover det, er det muligt at der i paracetamolen har været biprodukter og urenheder, hvilket vil give os en lavere udbytteprocent, da forsøgsvejledningen tager udgangspunkt i at vi gør brug af ren paracetamol.

## Renhedsbestemmelse

Vejledningen fortæller os at smeltepunktet for ren phenacetin ligger på omkring 136-137°C. Ved smeltepunktsbestemmelsen fik den fremstillede phenacetin et smeltepunkt på 164°C. Det svarer til en procentvis afvigelse på ca. 3,3%<sup>26</sup>. Ud fra dette vil jeg ikke med det samme konkludere at der er urenheder i produktet, da der også kan være fejl i måling af temperatur, da termometeret ikke var særlig præcist. Ved smeltepunktbestemmelsen havde jeg altså omtrent samme overvejelser som ved smeltepunktsbestemmelse af phenacetin.

I forbindelse med renhedsbestemmelse af det fremstillede phenacetin foretog jeg TLC, hvor jeg til venstre på pladen placerede den udleverede paracetamol, i midten råstoffet og til højre phenacetin (se billede). Den brugte paracetamol delte sig i to pletter med  $R_f$ -værdier på 0,39 og 0,5. Dette viser altså at vi i forbindelse med fremstilling af phenacetin gjorde brug af en paracetamol med urenheder, hvilket også er med til at underbygge den lave udbytteprocent.



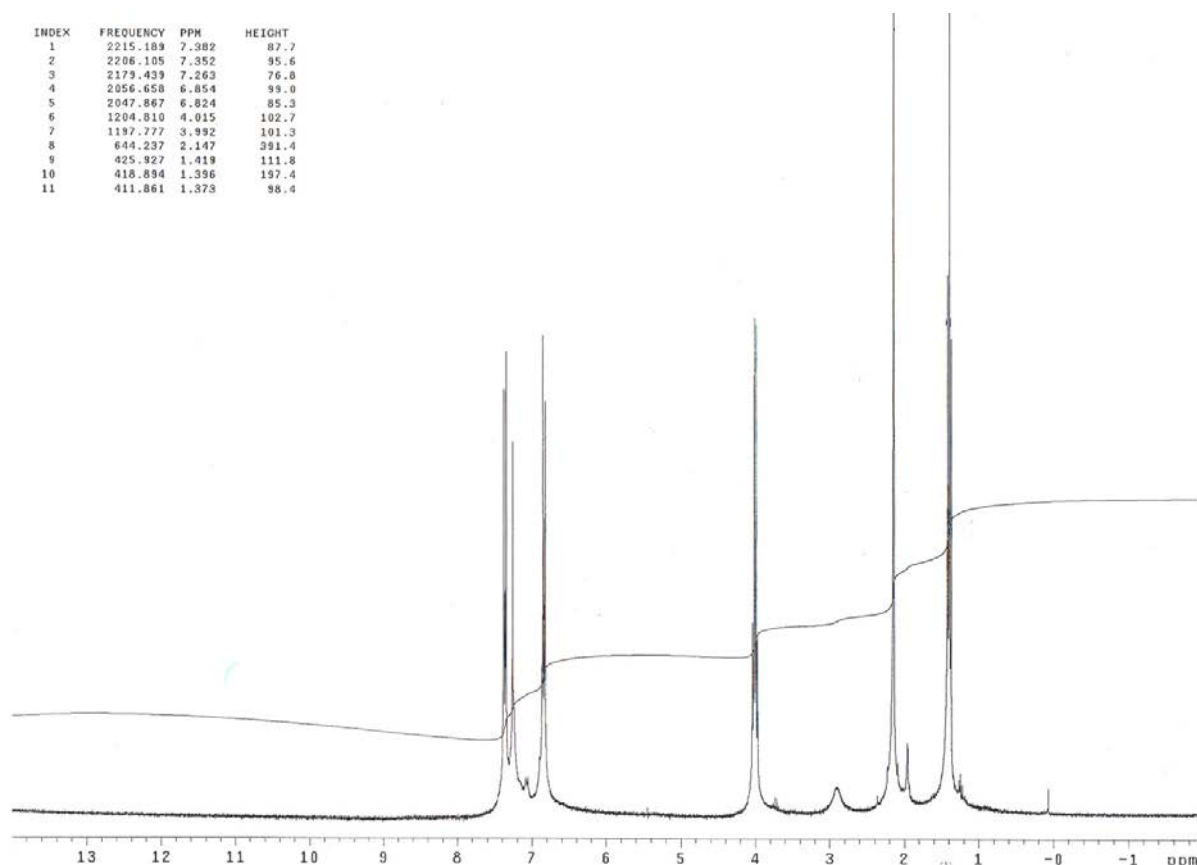
<sup>25</sup> Se Bilag 2 - Beregninger

<sup>26</sup> Se Bilag 2 -Beregninger

Råstoffet skilte sig i to pletter med  $R_f$ -værdier på 0,39 og 0,52, mens det endelige produkt, phenacetin viste sig i form af en plet med en  $R_f$ -værdi på 0,53. Ud fra ser det altså umiddelbart ud som om den dannede phenacetin var et rent produkt.

For yderligere renhedsbestemmelse og påvisning af at det ønskede stof er dannet, foretages der en  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopisk undersøgelse af produktet. En smule af produktet blev opløst med ca. 1 mL deutereret chloroform ( $\text{CDCl}_3$ ), da det var vigtigt at opløse stoffet i et stof hvis protoner ikke ville vises på spektret. Opløsningen blev puttet i et kapillærrør med en tykkelse på 5mm. Herefter gennemgik prøven en undersøgelse i en maskine specielt fremstillet til netop dette formål. Fremgangsmåden var altså præcis den samme som ved  $^1\text{H}$  NMR af paracetamol.

Igen fik jeg af mit eget spekter ikke noget optimalt resultat. Som alternativ fik jeg et spekter fra en tidligere prøve foretaget på instituttet, som var udført med samme fremgangsmåde og opløsningsmiddel som mig egen. Dette spekter indgår altså blot som eksempel i min opgave, og jeg inddrager derfor ikke dette i min konklusion omkring renhedsbestemmelsen af mit eget stof.



Kemisk skift	Kobling	Naboer	Tilordning
7,4 ppm	Dublet	1	Phenylring
6,8 ppm	Dublet	1	Phenylring
4,0	Kvartet	3	Ethylgruppe
2,2	Singlet	0	Methylgruppe
1,4	Triplet	2	Methylgruppe

Ved at lave en opmåling med lineal ses det at linjeintensitetsforholdet er ca. 0,2:0,4:0,4:0,4:0,6:0,6 hvilket svarer til 1:2:2:2:3:3. I det udleverede spekter var der ingen oplysninger omkring integralerne.

Omkring 7,3 ppm vises top som sandsynligvis skyldes anvendelsen af deutureret chloroform. Signalet vises i form af to store dubletter.

Ved 7,1 vises et bredt, men mindre tydeligt signal som sandsynligvis påviser NH.

Phenylgrupper ligger som regel mellem 8,5 ppm og 6,5 ppm og omkring både 7,4 ppm og 6,8 ppm ses en dublet på spektret. Disse angiver hver to hydrogenatomer. Dette skyldes at O- og NH-gruppen er bundet på hver sin side af phenylringen, og derfor sidder hydrogenatomerne parvis i ortho- og metastilling.

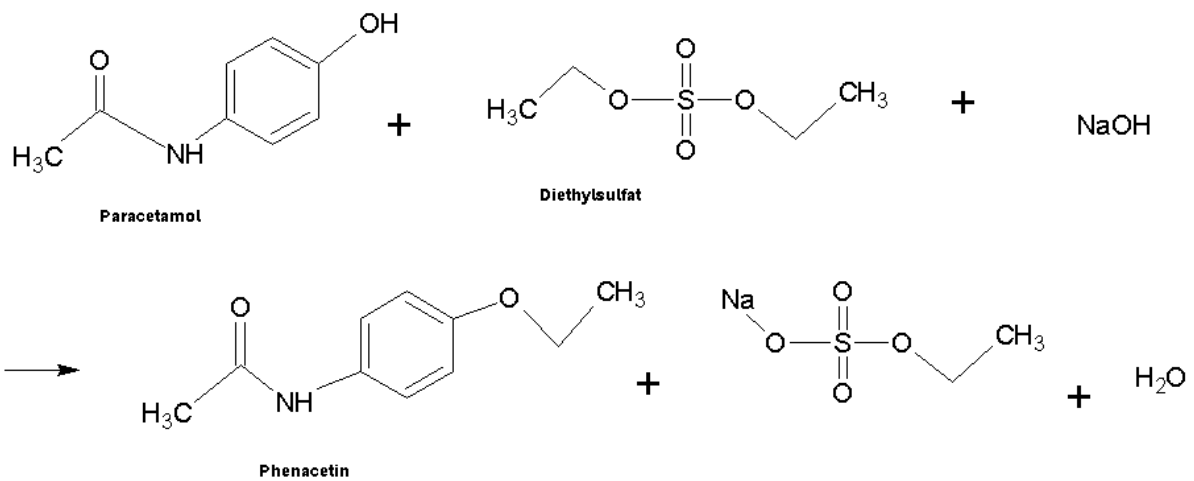
Omkring 4,0 ppm ses et signal i form af en kvartet, der viser CH<sub>2</sub> i ethylgruppen. Signalet er en kvartet.

Ved 1,4 ppm ses en triplet, der viser methylprotonerne i ethylgruppen, hvor methyl har to ækvivalente naboer. Dette passer fint med de andre methylprotoner der ses omkring 2,2 ppm i form af en singlet. Den har altså ingen ækvivalente naboer.

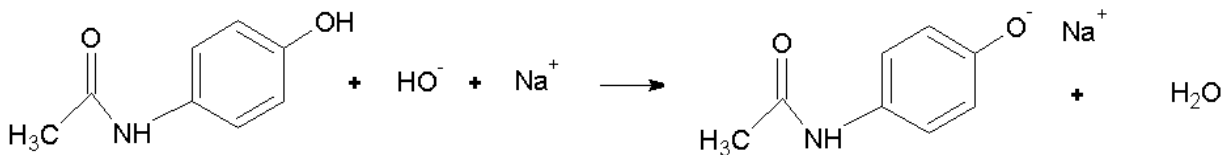
Spektret viser umiddelbart en analyse af en meget rent fremstillet phenacetin, da der ikke er nogen større toppe der indikerer urenheder.

## Reaktionsmekanismer

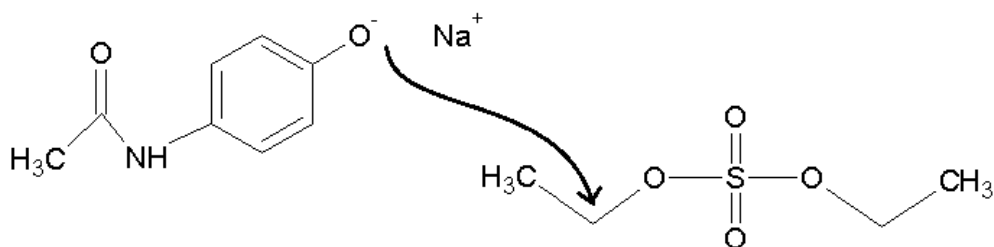
Ved syntese af phenacetin forgår der en række reaktionsmekanismer, altså en slags delreaktioner for at det endelige produkt opstår. Herunder ses den samlede overordnede reaktion:



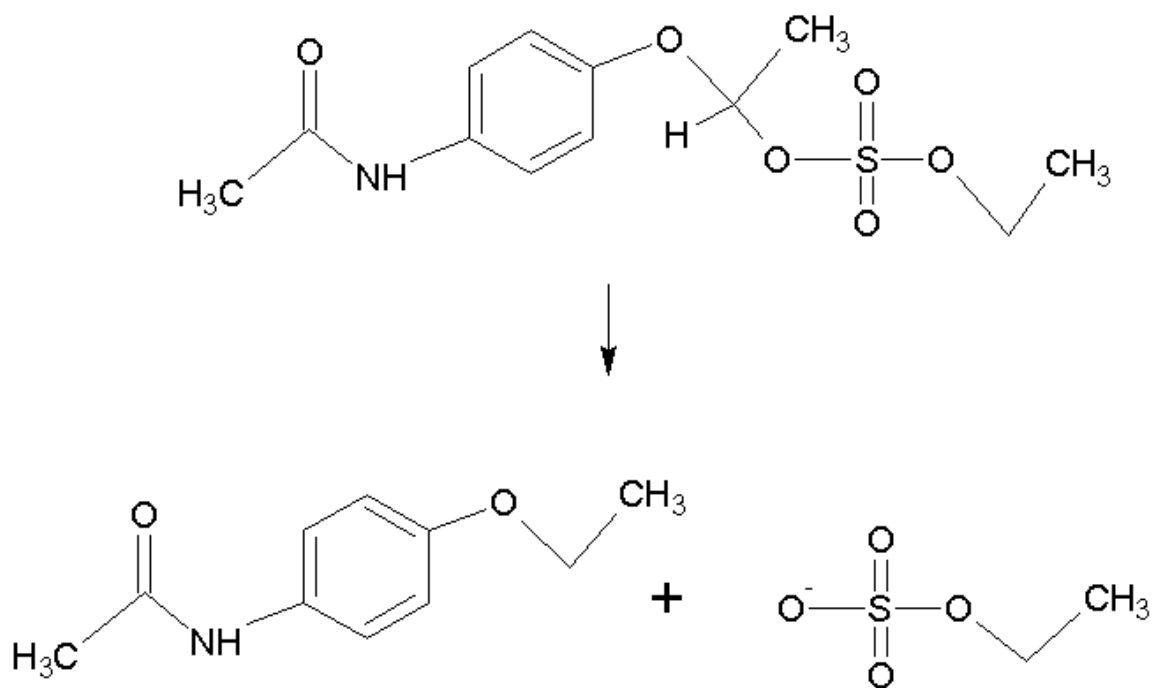
Ved syntese af phenacetin sker der en nukleofil substitution i form af en S<sub>N</sub>2-reaktion. Paracetamol befinder sig i en basisk opløsning med natriumhydroxid (NaOH) hvorved der fjernes et hydrogenatom af OH-gruppen bundet til benzenringen. Det fraspaltede hydrogenatom går sammen med det frie OH<sup>-</sup>-atom og danner vand. Herefter har vi et enkeltbundet oxygenatom med en enkeltbinding i molekylet. Dette betyder at den får en negativ ladning og at der i opløsningen nu er frie Na<sup>+</sup>-ioner:



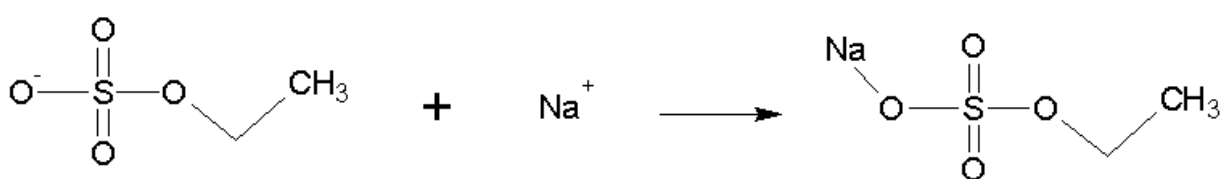
Pga. oxygenatomets negative ladning, går det nu ind og angriber carbonatomet på diethylsulfat-molekylet. Det er altså her den nukleofile substitution finder sted:



I næste trin dannes en binding til den nukleofile reagens og der er herved dannet et tetrametrisk intermediat. Herved bliver ethylsulfat en god leaving group, som forlader molekylet hvorved oxygenatomet får en negativ ladning:



Oxygenatomets negative ladning får ethylsulfat til at reagere med de frie  $\text{Na}^+$ -ioner:

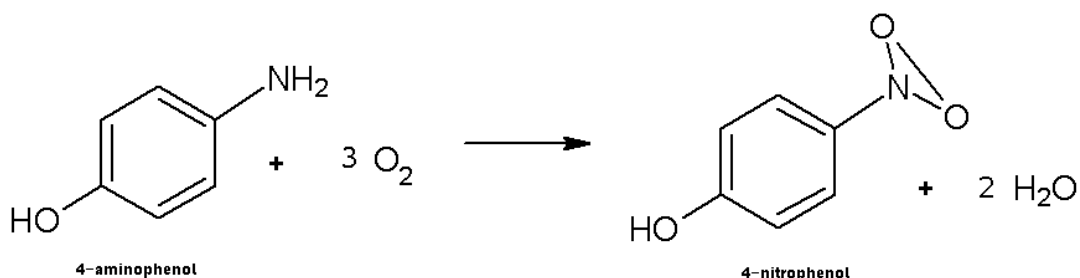


## Delkonklusion

Ud fra forsøget kan jeg konkludere at det er muligt at fremstille phenacetin ved en reaktion mellem paracetamol opløst i natriumhydroxid og diethylsulfat i et almindeligt laboratorium. Dog var udbyttet meget lavt, hvilket kan skyldes biprodukter og manglende stof. Jeg har fremstillet phenacetin med meget få urenheder, da TLC umiddelbart viste et rent stof. Hertil kan smeltepunktets afvigelse bortforklares med fejl i aflæsning af termometeret. I forbindelse med reaktionsmekaniserne sker der en nukleofil substitution i form af en  $\text{S}_{\text{N}}2$ -reaktion.

## Fejlkilder

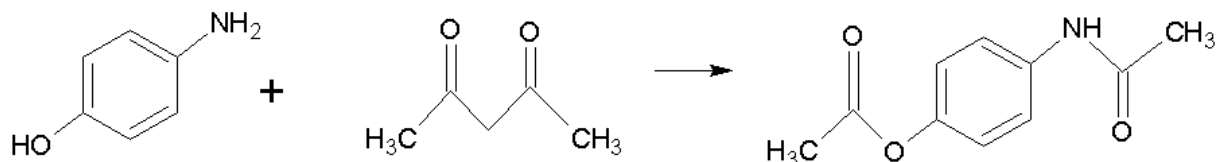
- Vægtafvigelse (+/-): Under forsøget er der muligvis opstået vægtafvigelser, da en smule af afvejede stoffer kan have ramt ved siden af bakkerne hvor de skulle overvejes.
- Manglende stof (-): Der har flere steder i synteserne været overførsel af bundfald og produkter, hvor det ikke hver gang har været muligt at få al stoffet med.
- Manglende stof ved sugefiltrering (-): Efter sugefiltreringer er det muligt at noget af stoffet først er fældet ud efter denne behandling.
- Krystallisation (-): Det er muligt at ikke al stoffet når at krystalliseres. Dette vil altså kunne give en lavere udbytteprocent.
- 4-aminphenol oxideres (-): Aminogruppen bliver let oxideret til en nitrogruppe<sup>27</sup> (vist herunder), hvilket gør at det ønskede produkt, paracetamol, ikke kan dannes ud fra reagensen.



Da vi i vores forsøg ikke havde mulighed for at udføre forsøget i en oxygenfri atmosfære, er det derfor muligt at dele af vores 4-aminophenol er blevet oxideret.

I forsøgsvejledningen var der en forventet udbytteprocent på 80%, hvoraf dette også kan være en af de faktorer der har givet anledning til en lavere udbytteprocent.

- Ved dannelse af paracetamol opstår der et biprodukt (+/-): 4-aminophenol kan ved reaktion med eddikesyreanhydrid dannes et biprodukt, hvor der også reageres med hydroxygruppen:



Dette kan være med til at give et for højt udbytte af paracetamol, hvis stoffet indgår som en

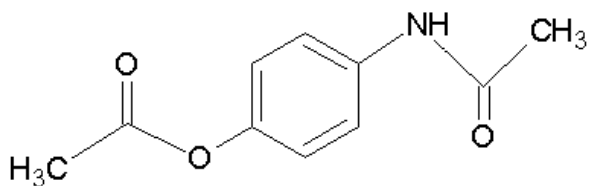
<sup>27</sup> Søren Munthe: *Kemi der virker*, 1. udgave, 1. oplag, september 2011, Kemiforlaget (s. 69)

urenhed i produktet. Samtidig kan det være med til at give en lavere udbytteprocent ved dannelsen af phenacetin, da vi i forsøget går ud fra at der arbejdes ud fra ren paracetamol.

- Forkert temperaturmåling (+/-): Ved smeltepunktsbestemmelsen er det muligt at termometeret har været en afgørende faktor for temperaturafvigelserne, da jeg gjorde brug af et termometer der ikke var helt præcist.

## Fremstilling af paracetamol i industrien

I industrien bruger man i stedet for eddikesyreanhydrid blot eddikesyre. Selve syntesen ved brug af eddikesyre fremfor eddikesyreanhydrid er mindre effektiv, da man ender med at have en blanding af amid og amin. Dette kræver at man efterfølgende er nødt til at isolere de to stoffer. Dog er producenter besparende og går ind og bruger amidet som reagens i en ny syntese. Fordelen ved syntese ved brug af eddikesyre er at der ikke sker nogen reaktion med hydroxygruppen og man spilder derved ikke noget stof på at få dannet et "ubrugeligt" biprodukt (*vist herunder*), som man gør ved syntese med eddikesyreanhydrid<sup>28</sup>.



## Paracetamol som lægemiddel

Paracetamol er et af de mest anvendte svage smertestillende midler, som i dag kan fås i håndkøb under navnene Panodil, Pinex, Panam Retard og Pamol. En Panodil indeholder ca. 500mg paracetamol. Resten af pillen består bl.a. af stoffer som lactose og stivelse, der blot har til opgave at give pillen mere fylde. Udover det tilsættes der i pillen et bindemiddel, der skal sørge for at pillen holdes sammen. Hertil tilsættes også et middel der får pillen til at gå i stykker, når den kommer i kontakt med vandige opløsninger i mave-tarmkanalen, således at pillen kan optages.<sup>29</sup>

<sup>28</sup> Søren Munthe: *Kemi der virker*, 1. udgave, 1. oplag, september 2011, Kemiforlaget (s. 67-68)

<sup>29</sup> Hans Birger Jensen: *Lægemiddelkemi*, Systime A/S 2008 (s. 16)

## Paracetamol og phenacetin i leveren, den skadelige virkning

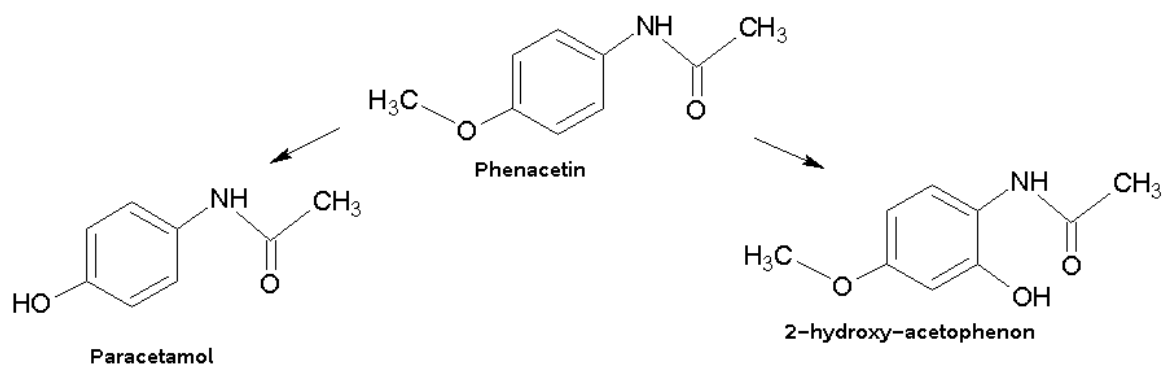
Nedbrydnings hastigheden kan variere fra person til person idet leveren ikke er lige effektiv hos alle.

Et menneskes lever vejer i gennemsnit 1,5kg og i løbet af 1 minut vil omkring 1,5 L blod passere leveren.

80% af leverens celler består af hepatocytter, som er celler der nedbryder fremmede stoffer der evt. kan have en skadelig virkning på kroppen. I disse celler vil der af lægemidler dannes metabolitter. Metabolitter betegner altså de produkter lægemidler omdannes til i leveren. Denne funktion har til formål at gøre det lettere for kroppen at udskille det givne stof.<sup>30</sup> Metabolitter er som regel lettere at opløse i vand end lægemiddelet, da nyrerne er i stand til at overføre de organiske forbindelse der er opløselige i vand til urinen<sup>31</sup>. Leverens primære opgave er altså at omdanne optagede stoffer, til stoffer der er lettere opløselige i vand.

Phenacetin bliver i leveren normalt omdannet til paracetamol og 2-hydroxy-acetophenon vha. leverens enzymer. Disse enzymer er dog begrænset til kun at kunne omdanne en vis mængde phenacetin pr. tidsenhed, hvilket ved højere doseringer vil forårsage ophobelse af phenacetin som vil cirkulere i blodet. Befinder phenacetin sig i længere tid i blodet vil det omdannes til 4-phenitidin og anilin. Disse er begge i stand til at lave en elektronparbinding til proteiner, da begge molekyler indeholder en fri aminogruppe. Da de er i stand til at binde sig til proteiner, vil de netop binde sig til proteinerne i leveren, hvorved proteinerne ødelægges.

Nedbrydning af phenacetin til uskadelige metabolitter:

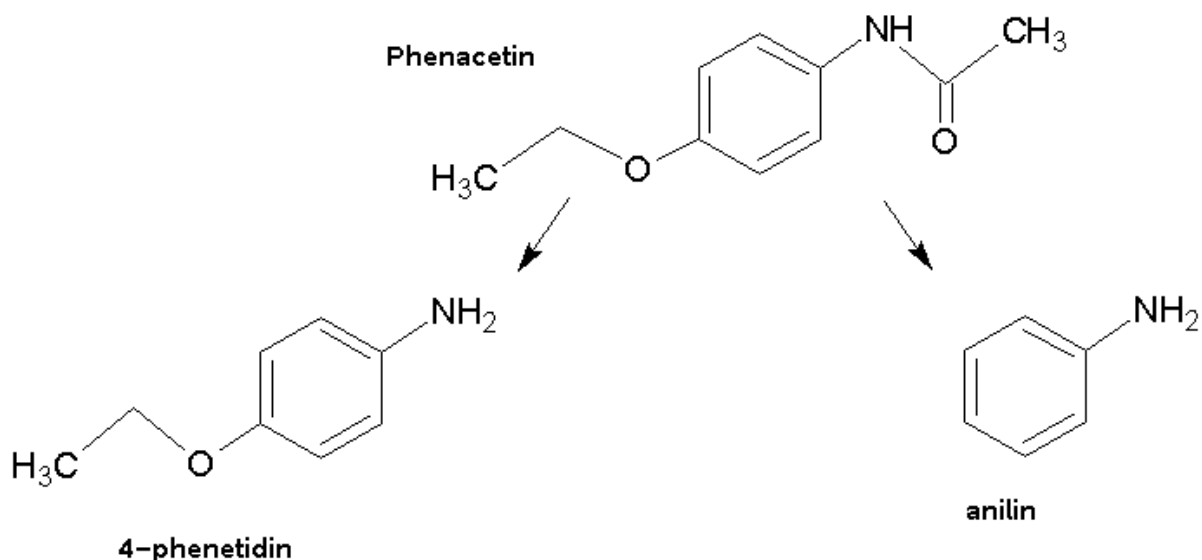


<sup>30</sup> <http://www.farma.ku.dk/index.php?id=2610>

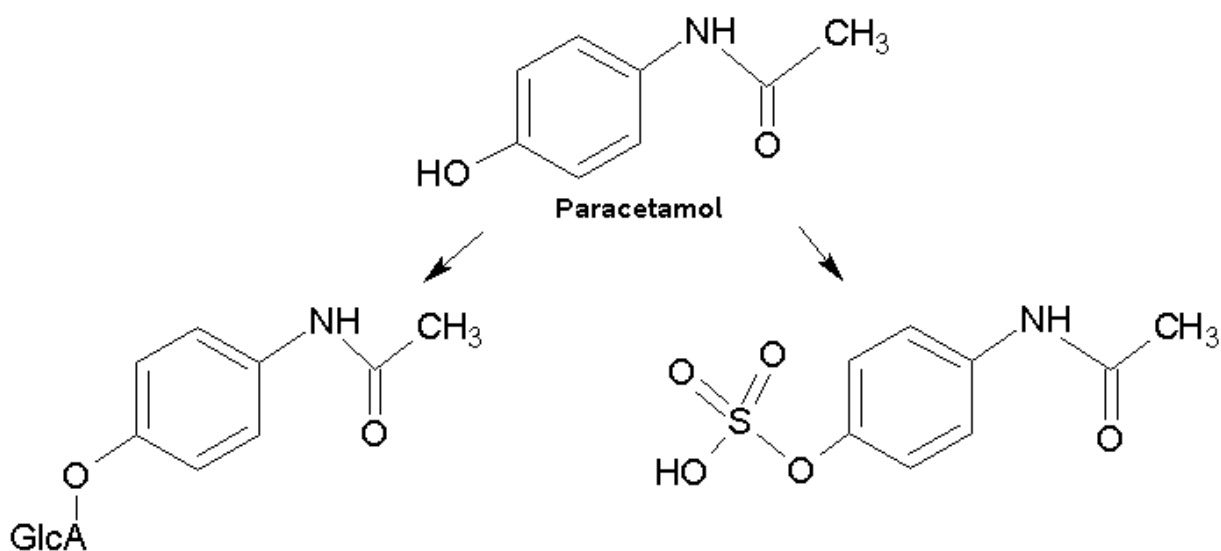
<sup>31</sup> Søren Munthe: *Kemi der virker*, 1. udgave, 1. oplag, september 2011, Kemiforlaget (s. 97)



Nedbrydning af phenacetin til skadelige metabolitter:



Ved oral indtagelse af paracetamol vil omkring 85-90% af stoffet optages gennem den midterste del af tyndtarmen, hvorefter stoffet vil ende i blodet og i denne forbindelse også leveren<sup>32</sup>. Størstedelen gennemgår en glukuronidering eller en sulfation (sammenlagt 60-80%)<sup>33</sup>, hvilket giver os uskadelige metabolitter som blot udskilles af nyrerne til urinen.:

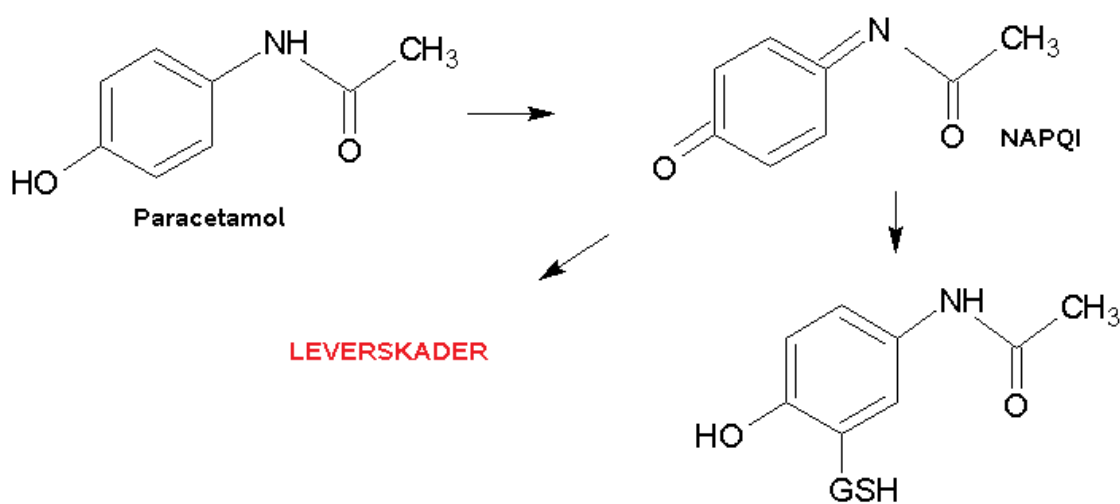


<sup>32</sup> <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/6401>

<sup>33</sup> <http://en.wikipedia.org/wiki/Paracetamol>

Det meste af den resterende paracetamol nedbrydes til den skadelige metabolit NAPQI, som viderenedbrydes af enzymet Cytokrom P450. Dog er disse enzymer kun i stand til at omdanne en bestemt mængde paracetamol pr. tidsenhed, og derfor vil en overdosis give en ophobning af disse skadelige metabolitter i leveren. Ved afgiftning går man derfor ind og stimulerer dannelsen af disse enzymer, således at forgiftningen hurtigere kommer ud af kroppen.

Nedbrydning af paracetamol til skadelig metabolit og efterfølgende uskadelig:



Indtages medicin der indeholder paracetamol regelmæssigt i tilstrækkelige mængder kan det have fatale konsekvenser. Alvorlige bivirkninger ses som regel kun ved allergiske reaktioner eller ved overdrevent brug på mere end 10g dagligt.<sup>3</sup> Når først forgiftningen opstår i kroppen, er der risiko for kroniske leverskader.

### Paracetamol i cellen, den gavnlige virkning

Tabletter til oral indtagelse har de fordele at de er billige og lette at anvende. Normalt er der ingen bivirkninger i forbindelse med brug af paracetamol i mængder på omkring 1g op til fire gange dagligt<sup>34</sup>.

Stærkere smertestillende midler som morfin går ind og påvirker centralnervesystemet i hjernen, hvor stoffet påvirker bestemte receptorer der er afgørende for en række processer i cellen<sup>35</sup>. Dette gør sig ikke gældende for et smertestillende middel som paracetamol. Det er umiddelbart ikke muligt for paracetamol at trænge direkte ind i cellen. Inde i cellens cytoplasma foregår alle processer i et vandigt miljø og cellen er samtidig omgivet af et vandigt miljø. Cellemembranen sørger for at disse miljøer aldrig er i direkte kontakt

<sup>34</sup>Inge Olsen: *Farmakologi*, 3. udgave, 1. oplag, Munksgaard Danmark 2007 (s. 240).

<sup>35</sup>Søren Munthe: *Kemi der virker*, 1. udgave, 1. oplag, september 2011, Kemiforlaget (s. 51)

med hinanden, så cellen ikke bliver påvirket af alle udefrakommende stoffer. Cellens membran består af lipider, altså kæder af aminosyrer. Lipider er fedtstoffer og er i membranen placeret i et dobbeltlag således at polære stoffer ikke kan diffundere frit over membranen. Dette skyldes at lipiderne har en hydrofob ende der vender ud mod omgivelserne. Det vil sige at kun fedtmolekyler kan diffundere hen over membranen. Dog er vand alene i stand til at komme gennem membranen alligevel, da molekylet er så småt. Paracetamol er et større vandopløseligt molekyle, som derfor ikke har mulighed for at diffundere over denne membran. For sådanne molekyler er det derfor afgørende hvilke receptorer og transportproteiner der sidder i cellens membran<sup>36</sup>.

For at få en forståelse for virkninger af mildere smertestillende midler, er det nødvendigt at vide en smule om hvordan smerten opstår i cellerne.

I menneskets krop er det nødvendigt for cellerne at kommunikere med hinanden for at kunne videresende et smertesignal til hjernen, eksempelvis fra en ødelagt celle. Til dette formål danner cellerne forbindelser der kaldes icosanoider, som er et carbonhydrid med i alt 20 carbonatomer. Måden hvorpå disse icosanoider produceres er en meget kompliceret proces, og selv i dag er man ikke helt klar over hvordan. Derimod kan vi gå ind og kigge på et bestemt icosanoid, prostaglandin H<sub>2</sub><sup>37</sup>. Prostaglandin H<sub>2</sub> dannes ud fra carboxylsyren arachidonsyre (icosa-5,8,11,14-tetraensyre), som indeholder 19 carbonatomer og en carboxylsyregruppe. Arachidonsyre er altså ikke et icosanoid, men en fedtsyre. For at arachidonsyre kan reagere og omdannes til prostaglandin H<sub>2</sub> er det nødvendigt at sætte processen i gang vha. et enzym kaldet COX. COX er en forkortelse for cyclooxygenase. Cyclooxygenase er et protein opbygget af 604 aminosyrer, hvilket betyder at det er et meget stort og kompliceret molekyle. COX er i stand til at få arachidonsyre til at reagere på enzymets to aktive steder, der befinder sig på enzymets overflade. Efter disse reaktioner er der altså dannet prostaglandin H<sub>2</sub>. Under denne reaktion ændres intet på selve enzymet og derfor er COX i stand til at omdanne flere arachidonsyrer<sup>38</sup>.

Menneskets cellemembraner består af phosphoglycerider hvor der til hver af disse er bundet fedtsyrer. Den ene af disse fedtsyrer er oftest arachidonsyre. Hvis cellens ødelægges eller der på anden måde bliver behov for det, frigøres disse fedtsyrer, altså også arachidonsyre. Så snart arachidonsyre kommer i kontakt med enzymet COX, reagerer det altså til prostaglandinH<sub>2</sub>, som er et icosanoid der nu er i stand til at udskilles fra cellen og bruges som en budbringer for et smertesignal. Prostaglandin<sub>2</sub> har netop den egenskab at det kan påvirker nerveender, hvis opgave er at sende smertesignaler til hjernen.

---

<sup>36</sup> Jens Bremer: *Biokemi og molekylærbiologi*, 1. udgave, 1. opslag, Nucleus 1989 (s. 28-29)

<sup>37</sup> Søren Munthe: *Kemi der virker*, 1. udgave, 1. opslag, september 2011, Kemiforlaget (s. 83-84)

<sup>38</sup> Søren Munthe: *Kemi der virker*, 1. udgave, 1. opslag, september 2011, Kemiforlaget (s. 85-87)

En umiddelbar forklaring på paracetamols smertelindrende virkning, er at stoffet går ind og påvirker eller blokerer COX to aktive steder. Dog lyder dette alligevel usandsynligt, da en blokering af de aktive steder vil fremkalde en antiinflammatorisk virkning<sup>39</sup>. Et antiinflammatorisk stof går det ind og blokerer kroppens reaktioner på bakterieangreb og forhindrer derved også smertesignaler fra gigt, forstuvninger og overanstrengelser<sup>40</sup>. En hypotese kan forklare virkningen, ved at tage udgangspunkt i at findes to forskellige COX enzymer, hvoraf det kun er den ene der er en del af de inflammatoriske funktioner. Her har paracetamol kun egenskaber der gør at stoffet kan blokere det enzym som ikke er indblandet i inflammationer.

Som tidligere nævnt er et stof som paracetamol umiddelbart ikke i stand til at trænge ind i cellen pga. dets polaritet. Derfor er paracetamols febernedsettende virkning endnu et mysterium. Hypothalamus kontrollerer kroppens temperatur og kommunikerer gennem centralnervesystemet<sup>41</sup>. Derved må paracetamol i en eller anden grad være i stand til at trænge ind og påvirke centralnervesystemet. Det er dog gjort klart at det ikke er her stoffet har dets smertelindrende effekt<sup>42</sup>.

## Drengefostre og hormoner

Den præcise årsag til dårlig sædkvalitet og testikelkræft er endnu ukendt. Dog mener man at anlæg til mutationer i cellerne i testiklerne opstår allerede i fostertilstanden. Man mener at det er en ydre påvirkning der opstår i form af østrogen eller østrogenlignende stoffer, der øger risikoen for kryptorkisme<sup>43</sup> som er en misdannelse af kønsorganerne. Under fosterstadiet dannes der hos drenge testikler i bughulen. Kryptorkisme er mere præcist beskrevet en lidelse hvor testiklerne aldrig bevæger sig frem gennem bugvæggen og derfor aldrig vandrer ned i pungen. Normalt sker dette i den 35. uge graviditetsuge<sup>44</sup>.

I tredje graviditetsuge påbegyndes dannelsen af de indre organer, men i løbet af de første seks uger af graviditeten er der ingen forskel på udviklingen af hhv. drenge- og pigefostre. Først i 7. graviditetsuge begynder drengefostres dannelse af kønsorganer. Det er altså i den 7. graviditetsuge, at udviklingen af drengens testikler påbegyndes og dannelsen af testosteron og Müllerske inhiberende substans opstår. Pga. dannelsen af Müllerske inhiberende substans bliver der udviklet sædledere og i testiklerne udvikles sædrør. Det er altså her differentieringen foregår. Under graviditeten bliver moderkagen ansvarlig for dannelsen af

---

<sup>39</sup> Søren Munthe: *Kemi der virker*, 1. udgave, 1. opslag, september 2011, Kemiforlaget (s. 87-88)

<sup>40</sup> Søren Munthe: *Kemi der virker*, 1. udgave, 1. opslag, september 2011, Kemiforlaget (s. 78)

<sup>41</sup> <http://www.sundhedsguiden.dk/da/temaer/alle-temaer/hjernen-og-nerverne/nyttig-viden-on-hjernen-og-nerverne/hjernen/>

<sup>42</sup> Søren Munthe: *Kemi der virker*, 1. udgave, 1. opslag, september 2011, Kemiforlaget (s. 89)

<sup>43</sup> Bilag – Testis cancer – kort behandlingsvejledning

<sup>44</sup> Troels Wolf m.fl.: *BIOLOGI B+C*, 1. udgave, 1. opslag, Systime 2008

progesteron og østrogen.

Ved kønsdifferentiering er det vigtigt at der hos drengefostrenes testikler dannes leydigceller til dannelse af testosteron og sertoliceller, der skal styre sædcelledannelsen. Sertolicellerne er de der omgiver de mindre sædcellefosterstadier<sup>45</sup>. Østrogen og østrogenlignende stoffer er med til at hæmme sertolicellernes arbejde, altså dannelse af den müllerske substans og derved modning af sædcellerne og udvikling af testiklerne.

Reguleringen af kønshormonerne forgår ved et samarbejde mellem hypothalamus, hypofysen og kønskirtlerne. Hypothalamus udskiller GnRH som stimulerer hypofysen til at danne FSH og LH, der begge er med til at påvirke mængden af østrogen i blodet. Under en kvindes graviditet udskilles et hormon kaldet Human Corion Gonadotropin (HCG). Dette hormon har en virkning der minder om LH's virkning, således at der fortsat produceres østrogen. Dannelsen af østrogen er nødvendig under graviditeten da dette hormon sørger for vækst af både livmoder og bryster. Prostaglandiner bruges i forbindelse med hormonregulering og som signalstoffer til hjernen.

## Gravide og paracetamol

Paracetamol er mistænkt for at forøge risikoen for kryptorkisme hos drengebørn, hvis den gravide indtager stoffet under graviditeten. Kryptorkisme viser sig hos omkring 2-3% af alle nyfødte drenge<sup>46</sup>. Idéen omkring paracetamols hormonforstyrrende virkning opstod bl.a. i en forbindelse med en undersøgelse af i alt 47.400 drenge hvoraf 980 af disse viste sig at lide af kryptorkisme. Kvinderne blev udspurgt om hvorvidt de have gjort brug af forskellige smertestillende midler, heriblandt paracetamol. Der var i forbindelse med undersøgelsen blevet taget højde for andre faktorer som bl.a. alder, uddannelsesniveau og rygning<sup>47</sup>. Undersøgelsen viste helt præcist at kvinder der havde indtaget paracetamol under graviditeten, havde øget risikoen for at føde en dreng der led af kryptorkisme med omkring 33%.

Da det endnu ikke er klargjort hvordan paracetamol helt præcist har sin hormonforstyrrende virkning, kan jeg kun komme med overvejelser omkring hvordan paracetamol kan gå ind og virke hormonforstyrrende. En af mine hypoteser kommer ind på at paracetamol eller et en af paracetamols metabolitter er i stand til at binde sig til det protein, der er med til at beskytte drengefosteret for østrogen. Man kan også vende den om således at paracetamol eller et af stoffets metabolitter går ind og virker som et østrogenlignende stof, hvilket gør det i stand til at trænge ind gennem moderkagen og påvirke fosterets udvikling.

---

<sup>45</sup> Kim Bruun m.fl.: *Gymnasiebog BIOS*, Gyldendal

<sup>46</sup> [http://www.medicinmedfornuft.dk/dk/klar\\_besked\\_om\\_medicin/medicin\\_til\\_gravide\\_og\\_ammende/maa\\_gravide\\_til\\_age\\_medicin\\_med\\_paracetamol-.htm](http://www.medicinmedfornuft.dk/dk/klar_besked_om_medicin/medicin_til_gravide_og_ammende/maa_gravide_til_age_medicin_med_paracetamol-.htm) Bilag

<sup>47</sup> [http://www.irf.dk/dk/anmeldelser/studieanmeldelser/paracetamol\\_under\\_graviditeten\\_og\\_risiko\\_for\\_kryptorkisme\\_.htm](http://www.irf.dk/dk/anmeldelser/studieanmeldelser/paracetamol_under_graviditeten_og_risiko_for_kryptorkisme_.htm) Bilag

Man ved at paracetamol er febernedsættende, men man er endnu ikke i stand til at forklare præcist hvordan dette fungerer. Muligvis kan dette sammenlignes med mysteriet om paracetamols hormonforstyrrende virkning, da både kropstemperaturen og dannelsen af hormoner kontrolleres i hypothalamus som modtager sine signaler gennem centralnervesystemet. Hvis paracetamol har evnen til at gå ind og påvirke hypothalamus til at sænke kropstemperaturen, har stoffet muligvis også mulighed for at give positiv feedback mht. dannelse af GnRH og hertil østrogen. Vi ved i forvejen at sådanne signaler skal sendes ved hjælp af prostaglandiner, som sandsynligvis bliver dannet ved en enzymkatalyseret proces. Hvis paracetamol kan gå ind og påvirke dette enzym som ved den smertelindrende virkning, kan nøglen til den hormonforstyrrende virkning måske findes dér.

I forbindelse med undersøgelser af paracetamols hormonforstyrrende virkning, er det også relevant at kigge på andre hormonforstyrrende stoffer, der måske i kombination med paracetamol kan give denne hormonforstyrrende virkning. Det er ikke længe siden at overvejelserne omkring paracetamols hormonforstyrrende virkning kom op til debat, så måske findes der også en hormonforstyrrende virkning hos piger, som man kunne forestille sig vil påvirke deres senere evne til at blive gravide.

## Paracetamol i samfundet

Det er altid vigtigt at undersøge baggrunden for lægemidlers bivirkninger, da disse i dag har en stor betydning i vores samfund. Mange tusinde danskere bruger regelmæssigt mildere smertestillende midler som paracetamol. De fleste kender nok til de alvorlige bivirkninger der kan opstå ved en overdosis, men de færreste er nok klar over de alvorlige hormonforstyrrende bivirkninger der kan opstå hvis man indtager paracetamol under graviditet. I indlægsseddelen i pakninger med Panodil står der, at medicinen godt kan tages af gravide, men at man evt. skal spørge læge eller apotek til råds<sup>48</sup>. Et forbrug af mildere smertestillende midler som paracetamol er i dag blevet en normalitet, men oplysninger omkring paracetamols alvorlige konsekvenser for den generelle fertilitetsevne og risikoen for testikelkræft hos drengefostre/mænd virker tilsyneladende til at blive udeladt. En basal evne for mennesket er at forplante sig, og man kan måske sige at det er en menneskeret at have lov til at få børn. Nogle ville måske begrænse deres forbrug af smertestillende midler hvis de kendte til de mulige konsekvenserne af regelmæssig indtagelse, eller indtagelse under graviditet.

Man kunne forestille sig at nyopdagelsen af paracetamols hormonforstyrrende virkning kan gå ind og forandre industrien og produktionen af mildere smertestillende medicin. Ny lovgivning kan skærpe salget af lægemidler der indeholder paracetamol. Det har flere gange været til debat hvorvidt man skulle have lov til

---

<sup>48</sup> Læst på indlægsseddel for Panodil (GSK), senest revideret i april 2009.

at sælge produkter som Panodiler i så store mængder, og om de skulle være tilladte i håndkøb. Hvis produkter som Panodiler bliver receptpligtige, vil lægen være i stand til at kunne tale direkte til forbrugeren og forklare nærmere om de alvorlige bivirkninger. Herved ville vi også kunne undgå flere katastrofer som de stigende selvmordforsøg og den generelt nedsatte facilitetsevne og øgede risiko for testikelkræft hos mænd. I forvejen er flere hormonforstyrrende stoffer forbudte pga. deres hormonforstyrrende virkning<sup>49</sup>.

## Perspektivering

Ibuprofen (2-[4-(2-methylpropyl)-phenyl]) er et nyere smertestillende middel, der er blevet populært på markedet. Ibuprofen bliver solgt under samme navn, men indgår også som det aktive stof i kendte lægemidler som Ipren, der kan fås i håndkøb. Ved syntese er det dog lidt mere kompliceret at fremstille end paracetamol. Syntesen foregår i tre trin, hvor hele processen foregår i flydende hydrogenflourid, som er et meget giftigt stof<sup>50</sup>.

Ibuprofen virker smertelindrende og febernedsættende på samme måde som paracetamol. Udover det virker stoffet og anti-inflammatorisk, hvilket betyder at stoffet er med til at dæmpe kroppens reaktion på bakterieangreb. Det medfører hermed også at stoffet er effektivt smertelindrende over for gigt, forstuvning og overanstrengte muskler og sener<sup>51</sup>.

Aspirin var det første smertestillende lægemiddel der blev tilgængeligt i håndkøb. Aspirin bliver solgt under samme navn og er acetylsalicylsyre. Acetylsalicylsyre indgår som det aktive stof i flere lægemidler, bl.a. Kodimagnyl. Ved syntese af acetylsalicylsyre gør man ligesom ved syntese af paracetamol brug af eddikesyreanhydrid. Forskellen er, at det her er salicylsyre der skal reagere med eddikesyreanhydrid, så der dannes en ester ved hydroxygruppen. Det er altså en meget simpel syntese og stoffet er meget enkelt at fremstille<sup>52</sup>.

Acetylsalicylsyre har ligesom paracetamol både en smertelindrende og febernedsættende virkning og en anti-inflammatorisk virkning som ibuprofen. Udover det virker acetylsalicylsyre anti-koagulerende, hvilket vil sige at det i en mindre grad forhindrer blod i at størkne og derfor er forebyggende mod blodpropper<sup>53</sup>.

---

49

[http://www.denstoredanske.dk/Krop, psyke og sundhed/Sundhedsvidenskab/Samfundsmedicin/hormonforstyrrende\\_stoffer](http://www.denstoredanske.dk/Krop,_psyke_og_sundhed/Sundhedsvidenskab/Samfundsmedicin/hormonforstyrrende_stoffer) (Eksempel: PCB forbudt i elektriske apparater)

<sup>50</sup> Søren Munthe: *Kemi der virker*, 1. udgave, 1. oplag, september 2011, Kemiforlaget (s. 69-72)

<sup>51</sup> Søren Munthe: *Kemi der virker*, 1. udgave, 1. oplag, september 2011, Kemiforlaget (s. 78)

<sup>52</sup> Søren Munthe: *Kemi der virker*, 1. udgave, 1. oplag, september 2011, Kemiforlaget (s. 75-76)

<sup>53</sup> Søren Munthe: *Kemi der virker*, 1. udgave, 1. oplag, september 2011, Kemiforlaget (s. 78-79)

En fælles hyppig bivirkning hos de aktive stoffer ibuprofen og acetylsalicylsyre er mave-tarm-blødninger. Derfor kan man tillade sig at sige at paracetamol er det mest fornuftige lægemiddel til brug mod normale mildere smerter.

## Konklusion

Af de udførte synteser har jeg er faret at det er nemt at fremstille mildere smertestillende midler som paracetamol og phenacetin ved syntese i et almindeligt laboratorium. Umiddelbart er det lykkedes mig at danne et rent produkt, hvis vi tager udgangspunkt i min TLC og smeltepunktsbestemmelse. Udfordringen er netop at fremstille et helt rent produkt. Dog fik jeg et meget lavt udbytte af phenacetin, hvilket sandsynligvis skyldes en kombination af tab ved overførslser, biprodukter i paracetamolen samt utålmodighed ved krystallisering. I forbindelse med <sup>1</sup>H NMR-spektroskopiske undersøgelser, kunne det have været relevant at gå mere dybdegående til værks og eventuelt bruge andre former for spektroskopi. Jeg fravalgte med vilje at gå mere i dybden, da spektrene ikke kunne bruges til renhedsbestemmelse af mine egne produkter.

I forbindelse med brug af paracetamol som lægemiddel, ville det være rationelt at gøre mildere smertestillende midler som paracetamol receptpligtige. Dette skyldes ikke mindst risikoen for dannelse af farlige metabolitter i leveren, men også den hormonforstyrrende effekt der kommer til udtryk i form af nedsat facilitetsevne og større risiko for testikelkræft. Netop disse virkninger har en stor indflydelse på samfundet. Kroniske leverskader giver varige problemer og evnen til at få børn kan siges at være en menneskerettighed. Udover det, kan testikelkræft udvikle sig til en dødelig sygdom.

Ved sammenligning med andre mildere smertestillende midler, vil jeg stadig mene at paracetamol er et af de bedste alternativer til stærkere smertestillende medicin, da det ved begrænset indtagelse har få og sjældne bivirkninger, kombineret med en smertestillende og febernedsættende effekt.



## Litteraturliste

### Internetsider

<http://www.kemi.dtu.dk/upload/kemiske%20horisonter/spekanalyse.pdf> (til analyse af NMR-spektre)

[http://www.medicinmedfornuft.dk/dk/klar\\_besked\\_om\\_medicin/medicin\\_til\\_gravide\\_og\\_ammende/maa\\_gravide\\_tage\\_medicin\\_med\\_paracetamol-.htm](http://www.medicinmedfornuft.dk/dk/klar_besked_om_medicin/medicin_til_gravide_og_ammende/maa_gravide_tage_medicin_med_paracetamol-.htm)

[http://www.irf.dk/dk/anmeldelser/studieanmeldelser/paracetamol\\_under\\_graviditeten\\_og\\_risiko\\_for\\_kryptorkisme.htm](http://www.irf.dk/dk/anmeldelser/studieanmeldelser/paracetamol_under_graviditeten_og_risiko_for_kryptorkisme.htm)

<http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/6401>

<http://www.nature.com/ki/journal/v18/n5/abs/ki1980173a.html>

<http://www.farma.ku.dk/index.php?id=2610>

<http://en.wikipedia.org/wiki/Paracetamol>

<http://www.sundhedsguiden.dk/da/temaer/alle-temaer/hjernen-og-nerverne/nyttig-viden-on-hjernen-og-nerverne/hjernen/>

[http://www.irf.dk/dk/anmeldelser/studieanmeldelser/paracetamol\\_under\\_graviditeten\\_og\\_risiko\\_for\\_kryptorkisme.htm](http://www.irf.dk/dk/anmeldelser/studieanmeldelser/paracetamol_under_graviditeten_og_risiko_for_kryptorkisme.htm)

[http://www.denstoredanske.dk/Krop,\\_psyke\\_og\\_sundhed/Sundhedsvidenskab/Samfundsmedicin/hormonforstyrrende\\_stoffer](http://www.denstoredanske.dk/Krop,_psyke_og_sundhed/Sundhedsvidenskab/Samfundsmedicin/hormonforstyrrende_stoffer)

### Bøger

Laboratoriehåndbog i organisk syntese, Det Farmaceutiske Fakultetsbibliotek, Københavns Universitet, 3.55 Lab

K.A. Jensen: *Organisk Kemi*, (Vedhæftet som bilag)

Kim Rongsted Kristiansen : *Aurum 3*, L&R Uddannelse 2008

Børge Riis Larsen: *Spektroskopi - Analyse med lys*, 1. udgave, 1. opslag, Systime A/S 2003

Søren Munthe: *Kemi der virker*, 1. udgave, 1. opslag, september 2011, Kemiforlaget

Kim Bruun m.fl.: *Gymnasiebog BIOS*, Gyldendal

Hans Birger Jensen: *Lægemiddelkemi*, Systime A/S 2008

Søren Munthe: *KEMI HF TILVALG*, Systime A/S 1994

Inge Olsen: *Farmakologi*, 3. udgave, 1. opslag, Munksgaard Danmark 2007

Jens Bremer: *Biokemi og molekylærbiologi*, 1. udgave, 1. opslag, Nucleus 1989

Troels Wolf m.fl.: *BIOLOGI B+C*, 1. udgave, 1. opslag, Systime 2008

### **Hjælp under forsøg**

Ph.d. studerende Tobias Frihed, E-mail: frihed@chem.ku.dk

Antal tegn m. mellemrum: 48.091