

## Smertekemi

Noget om Acetylsalicylsyre

Hansen, Poul Erik; Josephsen, Jens; Foldberg, Niels Erik

*Publication date:*  
1987

*Document Version*  
Også kaldet Forlagets PDF

*Citation for published version (APA):*

Hansen, P. E., Josephsen, J., & Foldberg, N. E. (1987). *Smertekemi: Noget om Acetylsalicylsyre*. Roskilde Universitet. Skrift / Roskilde universitetscenter, Institut for biologi og kemi Nr. 5

### General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain.
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

### Take down policy

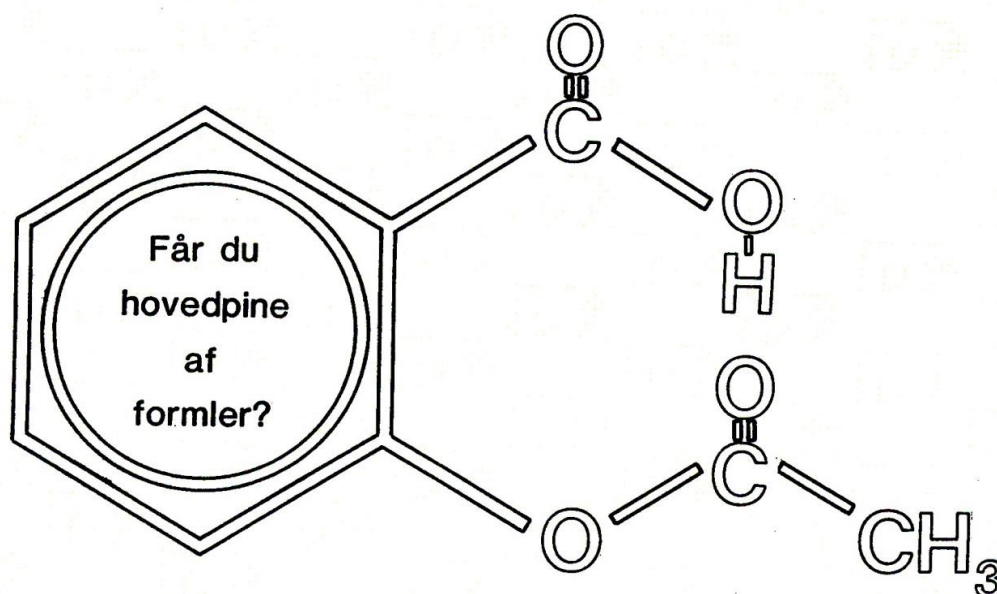
If you believe that this document breaches copyright please contact [rucforsk@kb.dk](mailto:rucforsk@kb.dk) providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.



**Roskilde Universitetscenter**

**Institut for Biologi og Kemi**

## **SMERTE-KEMI**



## **NOGET OM ACETYLSALICYLSYRE**

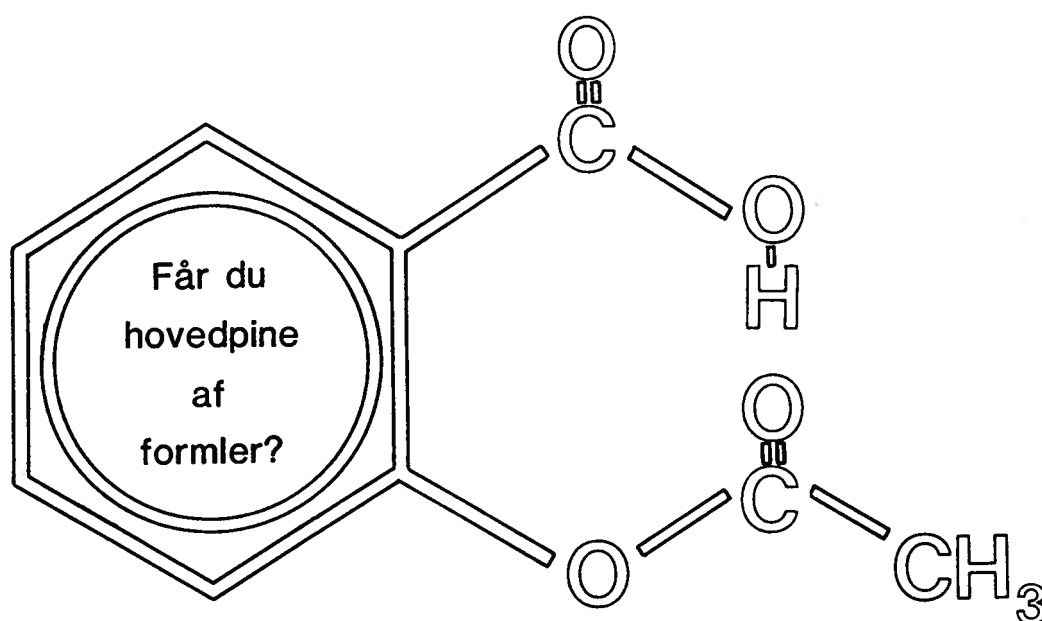
**NIELS-ERIK FOLDBERG, POUL ERIK HANSEN  
OG JENS JOSEPHSEN**

---

Skrifter fra Institut for Biologi og Kemi

Skrift Nr. 5

## SMERTE-KEMI



## NOGET OM ACETYLSALICYLSYRE

NIELS-ERIK FOLDBERG, POUL ERIK HANSEN  
OG JENS JOSEPHSEN

BRUNNEN-KEAT



NOCT ON A LETHAL TYPE

WILL ERIK TO ORDER FOR ERIK HANSEN

DE ALLE JOSEPHSEN

INDHOLDSFORTEGNELSE

INDLEDNING	1.
Fri os for smerter	2.
Lidt historie	3.
KAPITEL 2.	
Droger	7.
Udvinding af naturstoffer	7.
Ekstraktion af salicylsyrelignende stoffer	8.
Acetylsalicylsyre	9.
KAPITEL 3.	
Forestillinger om smerter	11.
Receptorer	11.
Acetylsalicylsyrens virkningsmekanisme	14.
Endorphiner	15.
Kobberioner og smerter	16.
KAPITEL 4.	
Lægemidlers optagelse i organismen	20.
Farmakokinetik	20.
Fedtstoffer og fede syrer	21.
Lipider	22.
Sæbe	23.
Membraner	23.
Stoftransport over membraner	26.
Resume	29.
KAPITEL 5.	
Lægemidlers virkningsmekanismer	31.
Acetylsalicylsyres metabolisme	35.
KAPITEL 6.	
Fremstilling af og kontrol med lægemidler	37.
Salicylsyrelignende præparater	38.
Paracetamol	41.
KAPITEL 7.	
Administration af lægemidler	43.
Litteraturliste	46.
Appendix 1.	
Funktionelle grupper	47.
Carboxylsyrer	47.
Alkoholer	48.
Estere	50.
Forsæbning	50.
Aminogruppen	51.
Aminosyrer	51.
Aminosyrernes egenskaber	52.
Amider	53.
Peptider	54.
Appendix 2.	
Koordinationsforbindelser	55.
Appendix 3.	
Kompleksitetskonstant	57.
Appendix 4.	
Farvede forbindelser, absorbtionsspektre og Lambert Beers-lov	58.



<u>ØVELSER:</u>	62.
Syntese af acetylsalicylsyre	63.
Rensning af acetylsalicylsyre	64.
Renhedskontrol på renfremstillet acetylsalicylsyre	64.
Bestemmelse af smeltepunktet for acetylsalicylsyre	64.
Syntese af paracetamol	65.
Synteseprocedure	66.
Tyndtlagschromatografi	67.
Kvalitativ elementanalyse på acetylsalicylsyre	67.
Påvisning af carbon og hydrogen ved oxidation med Cu(II) oxid	67.
Påvisning af halogen	68.
Kvantitativ bestemmelse af kulstofindhold	69.
Bestemmelse af molmasse for acetylsalicylsyre	72.
Opløselighed af acetylsalicylsyre i forskellige opløsningsmidler	73.
Hydrolysekinetik for acetylsalicylsyre	74.
Forsøgets udførelse	74.
Beregninger	75.
Bestemmelse af fordelingen af salicylsyre mellem vand-og en octanolfase	76.
Formål	76.
Metode	76.
Kalibrering	76.
Fordelingsforsøg	77.
Skema med resultater	78.
Behandling af resultater	78.
Kvalitative forsøg med kobberkomplekser	79.
Spektrofotometrisk bestemmelse af ligevægtskonstanten. for dannelse af monosalicylat- jern(III)	80.
Teori og metoder	80.
Målinger	82.
Fremstilling af ren acetylsalicylsyre fra tabletter	84.
Udførelse	84.

## Forord

Dette er en tekst især beregnet på indlæring af kemi på A-niveau, men den vil (evt. i uddrag) kunne læses som valgfrit stof eller i forbindelse med speciale på B-niveau.

Emnevalget er beskrevet på side 1. Acetylsalicylsyre er benyttet som gennemgående kemisk forbindelse med fysiologisk effekt.

Opbygningen af materialet er søgt gennemført på en mindre sædvanlig måde:

Medens den gennemgående tekst findes på HØJRE side, er eksempler, detaljer, anekdoter, nærmere forklaringer, sidespring, opgaver og henvisninger til eksperimenter anført på VENSTRE-siderne. Noget af det supplerende materiale, såsom vejledninger til eksperimenter, er anført efter hovedteksten.

Læsevejledning: Materialet kan gennemgås på to forskellige måder:

Enten kan den organiske kemi, som omfatter de funktionelle grupper, læses sideløbende og studeres i passende detaljer, når det er nødvendigt, eller dette kan være studeret i forvejen. Den sidste måde afbryder teksten mindst, medens den første strategi måske kan bidrage til, at motiverede læsere får de lidt større sidespring.

I begge tilfælde forudsættes hovedtræk af den organiske strukturkemi incl. navngivning bekendt.



## INDLEDNING

Når tømmermanden kun vil ha'  
du holder hovedet stille,  
så var det måske smart at ta'  
en hovedpinepille.

Hver dag sælges henved 100.000 doser receptfri, svage smertestillende midler i Danmark. Et lignende antal bliver indtaget mod hovedpine, maveonde, gigtsmerter, høj feber... Smertegrænsen hæves, symptomerne dæmpes eller fjernes helt. Sundhedssektoren har alle dage været omfattende og betydende og har givet høj social status til medicinmænd, sejdkogere, læger, m.v. De økonomiske og sociale muligheder, der har ligget her, er kommet udviklingen af kemien til gode og har hævet sygdomsbekæmpelse med "medikamenter" fra husråd som f.eks. planteafkog hen imod en mere præcis regulering af kemiske processer i organismen.

Men hvad er smerte? Eller rettere, hvor detaljeret kan man ud fra en overvejende kemisk synsvinkel beskrive smerte og smertestillende midler? Med et indledende kendskab til især den organiske kemi og en vis orientering inden for fysiologi m.v. er det muligt at forstå nogle væsentlige træk ved de smertestillende midlers funktion, mens det kemisk set er langt vanskeligere at beskrive selve smertefornemmelsen. En vigtig men ret indviklet ende af smertekemien omfatter receptormodeller og den menneskelige organismes egne smertestillende stoffer, som er beslægtet med rus- og bedøvelsesmidler hentet fra planteverdenen.

Anderledes simple kemiske forbindelser med smertestillende virkning er repræsenteret ved acetylsalicylsyre, som er det mest almindelige smertestillende stof i håndkøbspræparater. Selv om man for dette stof kun er på sporet af dets detaljerede virkningsmekanisme, er viden om acetylsalicylsyres optagelse, transport og metabolisme ret omfattende. I beskrivelser heraf hører uundgåeligt modeller for membraner, over hvilke kemiske forbindelser må passere for at nå virkningsstedet i organismen.

Iatro-kemien (læge-kemien) involverer altså en god portion almen kemi (-ske modeller) som det er godt at få forstand af - eller have forstand på.

## "Jeg har ikke tid til at have hovedpine"



Idotyl gør hurtigt godt når det gør ondt

"Idotyl virker særligt hurtigt, fordi den er opløst, når den kommer ned i maven. Derfor drikker jeg en Idotyl, når jeg har hovedpine.

Idotyl gør også godt ved muskel- og ledsmerter, tandpine og menstruationsmerter. Og så smager den godt og er mild mod maven."

Fås i håndkøb på apoteket i glas med 100 eller 50 stk. og i praktisk lommepakning med 18 stk.

MEDICINFABRIKEN  
FERROSAN

Man kan inddele smertestillende midler i fem typer

1. Generelle anæsthetika er stoffer der fremkalder bevidstløshed.
2. Lokale anæsthetika fremkalder lokal følelseløshed for smerte.
3. Narkotiske analgetika er stoffer, der undertrykker følelsen af smerte ved at virke på centralnervesystemet, uden at stofferne fremkalder bevidstløshed.
4. Almindelige analgetika er stoffer der lokalt undertrykker følelsen af smerte.
5. Et stof som acetylsalicylsyre, der foruden den smertestillende virkning også slår feber ned, kaldes for et antipyretisk analgetika.

## **Fri os fra smerte.**

Mennesker har altid ivrigt søgt efter midler til at mindske eller fjerne sygdomme og smerter, og disse bestræbelser har været en vigtig anspore til at indsamle den kemiske viden, som kom til at danne grundlaget for den organiske kemi.

I oldtiden var den eksisterende viden om årsagerne til sygdomme meget ringe, og behandlingen mod sygdomme bestod i hypnose eller rituelle trancer, eller i indtagelse af tørrede plante- eller dyredele.

Som smertedæmpende midler anvendtes alrunerod, bulmeurt eller valmue. Senere gav opdagelsen af alkoholisk gæring mulighed for endnu en måde at mindske smerter på.

Forståelse af smerte er væsentlig, når man taler om smertestillende midler. Da de smertestillende midler på en eller anden måde kemisk griber ind i organismen, er det også vigtigt at forstå den kemiske, biokemiske og fysiologiske virkningsmekanisme ved smerter.

Smerte er et advarselssignal til kroppen. Den kan opstå på mange måder, ved varme, kulde, muskelspændinger samt ved infiltrationer, læsioner osv. Som et eksempel kan vi nævne den smerte, der opstår, når vi skærer os. En anden meget udbredt form for smerte er hovedpine. De præparater, vi skal omtale i det følgende, kaldes ofte for hovedpinepiller.

Smertestillende midler kan få smerten til at forsvinde, men heri ligger der ingen helbredelse. Smertestillende midler kan derfor sløve vores opmærksomhed overfor hvad det er kroppen signalerer.

Vore dages midler til bekæmpelse af sygdomme og smerter kan deles i to hovedgrupper:

A. Stoffer, der skal beskytte den menneskelige organisme mod sygdomsfremkaldende organismer, dvs. desinfektionsmidler og chemoterapeutika.

B. Stoffer, der influerer direkte på organismens fysiologiske funktioner, dvs. farmakoterapeutika.

Vi vil i denne tekst beskæftige os med stoffer fra gruppe

#### Tidligt anvendte simple kemikalier til bedøvelse

Dinitrogenoxid	Lattergas	$\text{N}_2\text{O}$
Diethylether	Æter, Ether	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$
Trichlormethan	Chloroform	$\text{HCCl}_3$

Narkosen blev ved sin fremkomst hilst med stor begejstring, men havde også sine modstandere. "Bibliotek for Læger" fremsætter således i en redaktionel artikel i 1847 spørgsmålet om, hvorvidt det er etisk forsvarligt at en patient i et af sit livs alvorligste stunder hensættes i en "drukkenskabstilstand".

B. og især med stoffer med mild smertestillende virkning, som kan fås i håndkøb, og som de fleste har stiftet bekendskab med i form af hovedpinetabletter osv.

### Lidt historie.

Systematiske fremskridt i brugen af smertestillende midler og andre lægemidler er først kommet med fremkomsten af kemien, specielt den organiske kemi, i de sidste to århundreder. Den første type stoffer, der blev benyttet, var bedøvelsesmidlerne.

I 1880 opdagede Humphrey Davy, at dinitrogenoxid ( $N_2O$ ) havde en bedøvende virkning, og han gjorde opmærksom på, at denne virkning ville kunne bruges i forbindelse med operationer. Men der var ingen, der tog notits af dette.

Dinitrogenoxid blev imidlertid taget i brug på anden måde, idet man benyttede dets berusende virkning til selskabslege. Stoffet fik navnet lattergas, og omrejsende foredragsholdere demonstrerede virkningen ved offentlige forestillinger.

Under en sådan iagttagelse en amerikansk tandlæge, Horace Wells, at en af forsøgspersonerne, der var påvirket af gassen, faldt og slog sit skinneben uden af vise tegn på smerte.

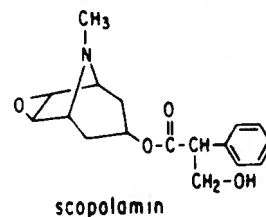
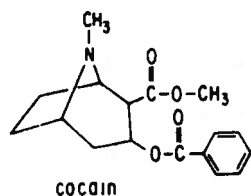
Wells fik den idé at benytte lattergassen ved tandudtrækninger, og overbeviste sig først om metodens rigtighed ved at prøve den på sig selv.

Det blev dog ikke lattergassen, der blev det mest benyttede bedøvelsesmiddel i første omgang, men den samtidigt opdagede bedøvelse med ether. Ether var allerede opdaget og fremstillet i det 13. århundrede af alkymister; dets bedøvende virkning blev altså først udnyttet nu.

Ethernarkosen var dog næppe indført, før den fik sig en konkurrent i chloroform, som blev fremstillet i 1831 af flere kemikere.

Det er karakteristisk, at da man først fik øjnene op for muligheden for at foretage operationer uden smerter, blev der en kraftig strid om patentrettigheder på kemikalier og metoder, og en kraftig strid mellem tilhængere af for-

Som bekendt betyder ordet alkalisk basisk, og navnet alkaloid hentyder da også til at stofferne er basiske.



Bemærk ligheden mellem cocain og scopolamin i ovenstående figur.

Det sidstnævnte stof blev under anden verdenskrig anvendt som sandhedsserum og anvendes i dag i plastre til at sætte bag øret mod køresyge.

Opgave: Opskriv sumformlerne for cocain og scopolamin og forklar hvorfor de er basiske.

Acetylsalicylsyre eller acetylsalicylsyreholdige præparater i håndkøb har mange handelsnavne.

Aspirin (fra Bayer), Albyl (fra Løvens kemiske Fabrik) og Idotyl (fra Ferrosan) samt Kodimagnyl (fra DAK) er nogle af dem.

skellige metoder og stoffer.

Det stof, der i første omgang gik sejrrigt ud af konkurrencen, var altså chloroform, som næsten overalt blev foretrukket frem for ether, indtil narkosedødsfaldene begyndte at vække betænkeligheder.

På trods af overordentligt mange dødsfald ved anvendelsen af chloroform som narkosemiddel, blev dette dog anvendt som narkosemiddel helt frem til omkring år 1900.

Efterhånden som den organiske kemi gik frem i det nittende århundrede, fik man flere og flere våben mod smerterne; således lykkedes det i begyndelsen af det nittende århundrede at isolere flere virksomme stoffer fra planteudtræk.

Morfin, som er det virksomme stof i opium, blev isoleret i 1805, og dets struktur blev opklaret i 1831. Dette medførte en intensiv forskning i andre lignende stoffer, og en lang række aktive stoffer i valmuesaft blev isoleret og strukturbestemt. Det viste sig, at der i næsten alle tilfælde var tale om basiske, nitrogenholdige stoffer, der som gruppe kaldes alkaloider.

Et andet alkaloid, cocain, blev første gang brugt ved lokalbedøvelse i 1884.

Morfin og cocain er eksempler på kraftigt smertestillende stoffer, der virker bedøvende. Som gruppe kaldes de narkotiske analgetika.

Den anden type smertestillende midler, som undertrykker smerterne lokalt uden at virke bedøvende, er de almindelige analgetika. Det er denne gruppe af stoffer, som vi specielt skal beskæftige os med, og som eksempler vil vi benytte stofferne acetylsalicylsyre og paracetamol, som begge er midler, der kan fås i håndkøb på apoteket.

Acetylsalicylsyre er afledt af salicylsyre. Salicylsyre blev første gang benyttet i 1875 til at lindre rheumatiske smerter (gigt).

Til dette formål er salicylsyre eller afledede deraf stadig meget benyttede, idet de foruden deres smertedæmpende virkning også har en dæmpende virkning på betændelseslignende tilstande i ledvæv (anti-inflammatorisk virkning).

En alvorlig bivirkning ved salicylsyren er dens irriterende virkning på mavevæggens slimhinde, hvor den kan forårsage

Den febernedsættende virkning af stofferne(I-IV)s.25 skyldes bl.a.,at stofferne øger svedudskillelsen,hvorved huden afkøles,samt at de udvider de små blodkar i hudens overflade.

#### Bivirkninger (sideeffekter)

I flere lande anbefales det at lindre symptomer i forbindelse med influenza og skoldkopper med acetylsalicylsyre. I USA står det endda på nogle pilleglas med "svage" piller til børn.

Netop for børn og unge er det nok en betænkelig sag. Brugen af acetylsalicylsyre til dette formål giver tilsyneladende en betydeligt forøget chance for at udvikle en sjælden følgesygdom af virusinfektioner, kaldet Reye's syndrom. Patienterne kaster op, får kramper, mister bevidstheden og dør i omkring en fjerdedel af tilfældene.

I USA har myndighederne fået nogle af producenterne af acetylsalicylsyre til at fjerne anbefalingerne på etiketten og erstatte dem med oplysninger om den mulige sammenhæng mellem børn og unges brug af acetylsalicylsyre ved virusinfektioner og Reye's syndrom. Arbejdet med at fastslå sammenhængen foregår stadigt, men om de kemiske/biokemiske/fysiologiske sammenhænge ved man intet.

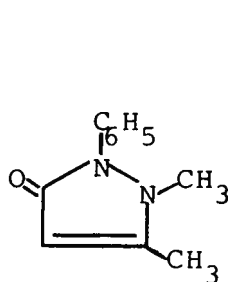


ge blødninger, der i værste tilfælde kan have dødelig virkning. Denne bivirkning blev væsentligt mindsket, da det i 1893 lykkedes at finde en måde at omdanne salicylsyre til acetylsalicylsyre. Senere er man gået over til at benytte calcium-saltet af acetylsalicylsyre som "opløseligt aspirin". I vore dage spiller tørrede plantedele og udtræk heraf kun en forsvindende lille rolle blandt lægemidlerne, men der anvendes stadig en række rene stoffer, der er isoleret fra plantedele, især komplicerede alkaloider, hvis syntese er vanskelig at gennemføre. Desuden fremstiller man en anden type naturstoffer, bl.a. mange antibiotika, ved hjælp af mikroorganismer.

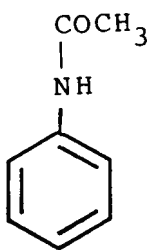
I de fleste tilfælde anvendes naturstoffet som råmateriale, og det omdannes så yderligere ved kemiske metoder til det egentlige lægemiddel.

Størstedelen af nutidens lægemidler er imidlertid fremstillet ved kemiske synteser.

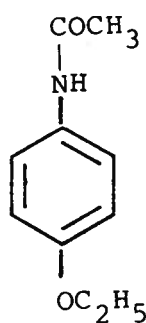
Den syntetiske fremstilling af lægemidler indledtes omkring 1890 med fremstillingen af relativt simple aromatiske forbindelser som antipyrin (I), acetanilid (II), phenacetin (III) og acetylsalicylsyre (IV).



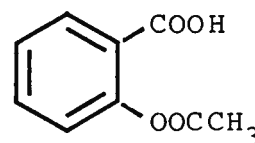
I



II



III

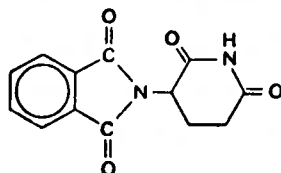


IV

Som det var tilfældet med narkosemidlerne, er disse stoffers fysiologiske virkning opdaget ved et tilfælde, og anvendelsen af den er sket uden at man var klar over, hvordan de virkede i organismen.

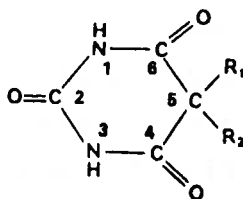
Med fremkomsten og væksten af biokemien har man fået bedre redskaber til at forstå, hvordan organismen fungerer, og

Et skræmmende eksempel på en uventet effekt fik man for år tilbage i form af thalidomid-børn (børn der havde stærke misdannelser). Disse skader opstod, fordi mødrene under graviditeten havde indtaget sovemidlet thalidomid. Denne og andre hændelser har ført til en skærpelse af kravene til nye lægemidler.



thalidomid (Contergan)

Thalidomid ligner andre sovemidler af barbitursyre typen, som har været anvendt meget længe uden de store skadevirkninger.



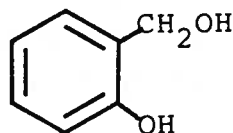
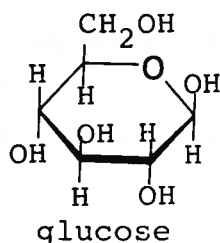
Salgsnavn	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Veronal	ethyl	ethyl
Luminal	phenyl	ethyl
Amytal	ethyl	iso-amyl
Nembutal	ethyl	1-methyl butyl
Seconal	allyl	1-methyl butyl

#### BARBITURATER

dermed også til at forstå lægemidlernes funktion i organismen. Dette har medført, at man har kunnet starte på en mere rationel lægemiddelforskning, hvor man ud fra kendskabet til de biokemiske reaktioner på forhånd regner ud, hvilken fysiologisk virkning et givent stof må have.

Den biokemiske viden er dog i dag stadig på et så uudviklet niveau, at man kommer ud for mange overraskelser, når man undersøger virkningen af de fremstillede stoffer på levende organismer.

Salicin er sammensat af to dele, salicylalkohol og glucose (druesukker). Piletrær indeholder enzymer, der kan spalte salicin til disse to stoffer.



salicyl alkohol

Opgave: Opskriv sumformlerne for glucose og salicyl-alkohol og derefter for salicin og sammenlign. Hvad er forskellen udtrykt i et molekyle?



Amerikanske indianere var på sporet af noget virksomt mod hovedpine. De bandt knust pilebark på panden. Men de vidste vel ikke, at pilebark indeholder salicin, som er et derivat af et af de mest anvendte hovedpinestoffer: Acetylsalicylsyre.

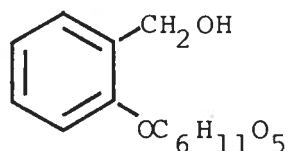
The og kaffebrygning er typiske dagligdags eksempler på ekstraktioner. The opfattes normalt ikke som en droge, men the er faktisk vanddrivende.

The indeholder for øvrigt meget små mængder af salicylsyre. Salicylsyre og salicylsyrelignende stoffer findes også i violer, i mjøddurt og i mange andre planter.

## Kapitel 2.

### Droger.

De fleste lægemidler i oldtid og middelalder og helt op til vor tid var droger, dvs. tørrede plante- og dyredele, samt udtræk heraf. På baggrund af erfaringerne med disse droger havde man i mange tilfælde fundet frem til mange stoffer med en kraftig fysiologisk virkning. Således har man meget tidligt fundet ud af, at udtræk af pilebark var virksom mod infektioner i sår. Det viser sig, at pilebark netop indeholder en salicylsyrelignende forbindelse, som kaldes salicin.



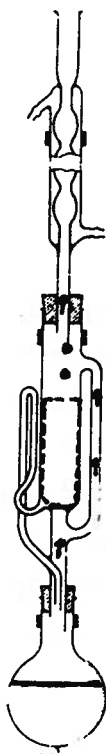
Nogle af de teorier, der var knyttet til forekomsten af sådanne fysiologisk aktive stoffer, vil man til gengæld i dag kalde for det rene vrøvl. Således mente man, at årsagen til at salicylsyrelignende stoffer som salicin havde en feberdæmpende virkning var at piletræerne voksede i våde og sumpede områder, hvor man let kunne få feber. Ligeledes mente man, at udtræk af mistelten måtte være godt mod svimmelhed og epilepsi, fordi den voksede så højt, at den måtte indeholde et stof, der forhindrede svimmelhed.

Selv om droger næsten ikke anvendes mere i medicinsk behandling, anvender man dog stadig en del stoffer, der udtrækkes og renfremstilles fra plante- eller dyredele.

### Udvinding af naturstoffer.

Hvis man skal isolere et organisk stof af dyre- eller plantemateriale, starter man med en forbehandling af stoffet. Denne kan f.eks. bestå i en findeling og/eller tørring af materialet.

Derefter udtrækkes, extraheres, det ønskede stof med et pas-



### Soxhlet's ekstraktion.

Et andet apparat, der ofte benyttes til ekstraktion af naturstoffer, er Soxhlets ekstraktionsapparat, der er indrettet således, at materialet hele tiden kommer i forbindelse med frisk opløsningsmiddel, men hvor opløsningsmidlet gennemløber et kredsløb fra kolben til beholderen med materialet for på den måde at spare på opløsningsmidlet.

Opgave: Giv en forklaring på, hvorfor Soxhlets apparat stadig tilfører frisk og rent opløsningsmiddel op i hulsen, og hvorfor denne tømmes med jævne mellemrum.

Soxlet's apparat for ekstraktion af fast stof mod væske. Den stiplede linie angiver en holder af filterpapir, kaldet en hulse.

### Spørgsmål:

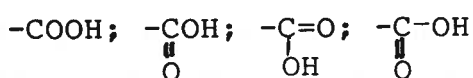
Hvilke konklusioner kunne drages af øvelsen om opløselighed? (side 73).

### Spørgsmål:

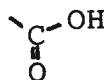
Er salicylsyre bedst opløseligt i sur eller basisk væske?

#### FORMLER FOR EN CARBOXYLSYREGRUPPE

En carboxylsyre indeholder den funktionelle gruppe  $-\text{CHO}_2$ . (Sumformel). Andre formler ses og anvendes ofte i flæng:



Disse er i det væsentligste konstitutionsformler, men de to sidste beskriver også noget om bindingsstyrken og hvordan valensen 4 opnås for C-atomet. Lægger man vægt på det rumlige, kan man benytte



sende opløsningsmiddel, dvs. et opløsningsmiddel, hvori stoffet er letopløseligt. Extraktionen kan foregå på den måde, at man simpelthen udrører materialet med opløsningsmidlet.

Materialet kan også udkoges med ekstraktionsmidlet, ofte i en kolbe med tilbagesvaling for at undgå tab af opløsningsmiddel.

Man har nu i opløsningen det søgte stof, og i få heldige tilfælde er dette ikke blandet med andre stoffer, og kan direkte indvindes af opløsningen ved inddampning til krystallisation.

I de allerfleste tilfælde har man imidlertid en mere eller mindre kompliceret blanding, som først må skilles i forskellige dele.

Dette kan f.eks. ske ved behandling med forskellige opløsningsmidler, hvori nogen af bestanddelene er uopløselige, eller ved destillation.

Af stor betydning ved isolering af naturstoffer er det, at man har en nem og sikker testmetode for stoffet. Det kan være en farvereaktion eller en anden karakteristisk reaktion, således at man stadig kan kontrollere, hvilken fraktion, der udelukkende eller overvejende indeholder det søgte stof.

Efter at man således har isoleret et råprodukt, skal det organiske stof renses. Dette kan simplest ske ved omkrystallisation eller destillation.

### **Extraktion af salicylsyrelignende stoffer.**

Hvis man skal udtrække et stof som salicylsyre og skal finde et passende opløsningsmiddel, så kan man passende tage udgangspunkt i, at stoffet som det fremgår af navnet er en syre. Om syrer kan der læses i appendix 1.

Af syregruppens konstitutionsformel kan vi se, at den er en kraftig polær (V9) gruppe bestående af -OH gruppen, der minder meget om vand og C=O gruppen, som også er polær (V9). Syregruppen er derfor en kraftig hydrofil gruppe, og stoffer, der indeholder syregrupper, bør derfor være opløselige i vand og andre polære opløsningsmidler. Den anden del

At et stof er polært betyder, at stoffets ladninger er ulige fordelt mellem stoffets atomer således at stoffet kommer til at have en positivt ladet ende og en negativt ladet ende.

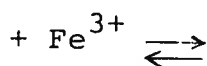
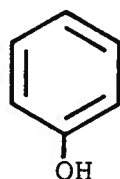
Dette kaldes, at stoffet er en dipol.

C=O gruppen er et eksempel på en sådan dipol, idet ladningerne i dobbeltbindingen mellem carbon og oxygen er fordelt således, at oxygen er negativt ladet, mens carbon er positivt ladet. Dette ses let af grundstoffernes elektronegativiteter. Om hydrofil og hydrofob se s.24.



betegner en benzenkerne bestående af 6 carbonatomer og 6 hydrogenatomer i et plant, ringformet molekyle. Stoffer, der indeholder en benzenkerne, kaldes aromatiske.

Den farverreaktion, vi benytter til at vise, at der er salicylsyre i blandinger, er karakteristisk for alle phenoler.



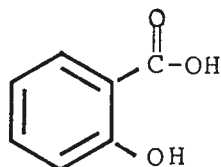
farvet kompleks, hvor farven afhænger af, hvilken phenol der er tale om.



af molekylet er dog også af stor betydning.

Kulstofskelettet i et organisk molekyle er normalt altid vandskyende, hydrofobt, og en aromatisk (V9) ring er meget hydrofob.

Ud fra salicylsyrens formel:



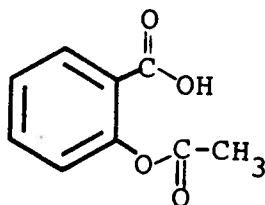
kan man se, at den indeholder de to hydrofile grupper  $\text{-COOH}$  og  $\text{-OH}$ , sat på den kraftigt hydrofobe benzenkerne.

En rimelig konklusion på denne diskussion vil derfor være, at man vil forvente, at salicylsyre er noget opløselig i vand, men nok vil være lettere at opløse i mindre polære opløsningsmidler som f.eks. alkohol og chloroform. I upolære opløsningsmidler vil man kun forvente en ganske ringe opløselighed.

Til identifikation af salicylsyre kan man benytte sig af, at salicylsyre med jern(III)-ioner danner et kraftigt violet farvestof (V9). Dette er en karakteristisk reaktion for phenoler. Phenoler, alkoholer og den omtalte farverreaktion er omtalt grundigere i appendix I og i øvelsen s.80.

### Acetylsalicylsyre.

Den første kliniske benyttelse af salicylsyre og dets afledede skete så tidligt som i 1875, og meget hurtigt blev salicylsyre et meget benyttet stof til behandling af smerter, især gigtsmerter og feber. Desværre viste det sig, at den virker stærkt irriterende på mavens slimhinder, således at længere tids anvendelse af salicylsyre gav anledning til alvorlige maveblødninger. Man begyndte derfor hurtigt at søge efter salicylsyrelignende stoffer, som havde de gode egenskaber fra salicylsyre, men ikke dens bivirkninger, og det lykkedes for Bayer i slutningen af det nittende århundrede at fremstille acetylsalicylsyre, i daglig tale kaldet aspirin over det meste af verden.



Formlen viser sammensætningen af acetylsalicylsyre. Radikalt  $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$  kaldes acetyl.

Koncentrationerne i en ligevægtsblanding kan bestemmes ud fra massevirkningsloven

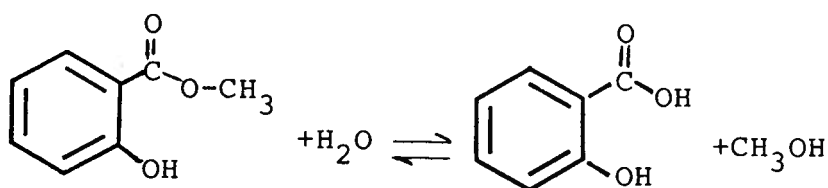
$$K = [\text{acetylsalicylsyre}] \times [\text{vand}] / [\text{salicylsyre}] \times [\text{eddikesyre}]$$

Det nævnes i teksten, at ligevægten forskydes mod højre, dvs. der dannes mere acetylsalicylsyre, når vandet fjernes. Foreslå andre måder at øge mængden af acetylsalicylsyre i ligevægtsblandingen.

Hydrolysen af acetylsalicylsyre kan forløbe selv i fugtig luft, således at et glas med acetylsalicylsyre, der har stået fugtigt i lang tid - f.eks. i et badeværelse - lugter surt.

Spørgsmål: Hvilken syre lugter disse piller mon af?

Hvis man f.eks. laver en olie ved udtræk fra planten vintergrønt, der desværre er meget sjælden i Danmark, består denne olie hovedsagelig af methylsalicylat, hvoraf salicylsyre kan fremstilles:

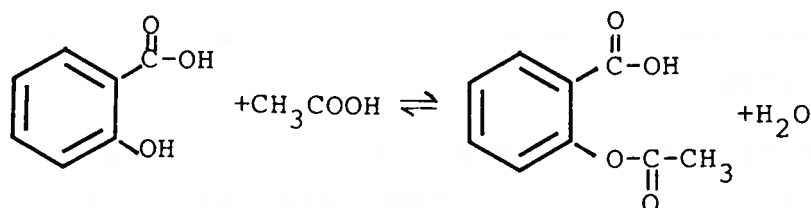


Acetylsalicylsyre fremstilles ud fra salicylsyre ved acetylering, (V10) dvs. en esterdannelse med eddikesyre.

Esterdannelsen sker ved salicylsyrens -OH gruppe. Om estere kan læses i appendix I.

Reaktionen mellem en carboxylsyre og en alkohol er normalt uhyre langsom, således at der først indstiller sig en ligevægt efter lang tid. Man kan forøge reaktionshastigheden ved at opvarme reaktionsblandingen og ved at tilsætte en katalysator.

Esterdannelsen og dermed også den omvendte proces katalyseres af en stærk syre, så man kan fremstille acetylsalicylsyre ved at koge en blanding af eddikesyre, salicylsyre og koncentreret svovlsyre. Foruden at virke som katalysator er svovlsyre vandsugende, og det betyder, at ligevægten indstiller sig længere mod højre, dvs. at udbyttet af acetylsalicylsyre forøges (V10):

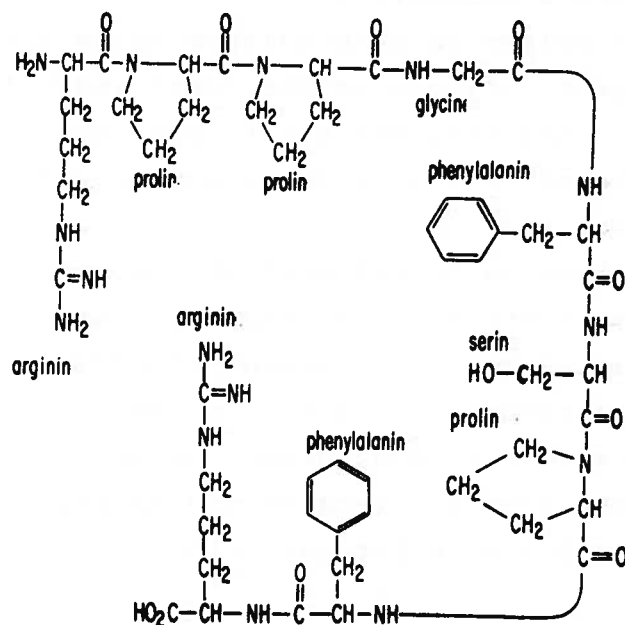


Hvis vi læser processen ovenfor fra højre mod venstre, er der tale om en esterhydrolyse, dvs. en spaltning af esteren under optagelse af vand. Som nævnt tidligere vil denne proces også kunne katalyseres af svovlsyre, men man benytter sig oftest af, at estere også kan spaltes ved behandling med en vandig opløsning af en stærk base, f.eks. NaOH.

Denne proces kan man benytte sig af til fremstilling af salicylsyre, hvis denne er udtrukket af et naturprodukt, hvor salicylsyren som regel findes som en afledt forbindelse.

Bradykinin er et peptid. Peptider er dannet af aminosyrer. Læsere, der ikke er fortrolige med den organiske kemi, henvises til appendix 1 for nærmere forklaring.

En formel for nona-peptidet bradykinin kan se således ud:

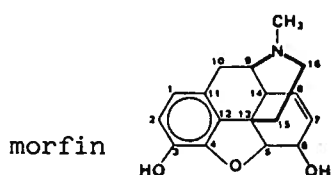


## OPIATER

Det første narcoticum, der blev benyttet i medicinen, var opium, et stof, der fremkommer ved at skære eller skrabe i den umodne frøkapsel af den hvide valmue og tørre den hvide mælk, der kommer ud af kapslen.

Opium nævnes allerede som lægemiddel hos de gamle grækere, men først i 1805 blev den første rene komponent af opium isoleret. Det var Morfin. Senere viste man, at stoffets basiske natur skyldtes tilstedeværelsen af et ringbundet nitrogenatom, hvilket har givet stoffer af denne type navnet alkaloider.

Interessen i alkaloiderne voksede hurtigt, og i løbet af det næste århundrede isoleredes over 20 typer af alkaloider fra opium. Af disse er morfin (4-25%), narcotin (1-12%) og codein (0,2-4%) de vigtigste.



Opgave: Hvorfor er morfin en base?  
Hvad medfører dette for morfin ved fysiologisk pH (~7.4)?

### Kapitel 3.

#### Forestillinger om smerte.

Hvorfor gør det ondt, når man skærer sig, brænder sig eller får et kraftigt slag?

Man har kunnet vise, at der ved vævsbeskadigelser eller betændelser dannes smertefremkaldende stoffer. Et af dem er bradykinin. Bradykinin virker på den måde, at det bindes til en smertereceptor på en nerveende, hvorved der udløses et smertesignal.

Det vil i denne sammenhæng føre for vidt at beskæftige sig med hele nervesystemet og hvordan smertesignalet transporteres fra det sted hvor smerten opstår og til hjernen, men vi vil i det følgende se på visse biokemiske sider af smerte.

Smerte er udover i kortvarige perioder svær at leve med. Heldigvis har man de smertestillende midler.

Smertestillelsen kan være mere eller mindre fuldstændig. En gruppe af effektive smertestillere er opiaterne, hvoraf morfin er en af de mere kendte.

Opiaterne virker direkte på smertecentret i hjernen. Man siger også, at det virker direkte på centralnervesystemet (CNS) i modsætning til andre stoffer, der virker ude på det sted, hvor smerten fremkaldes. Acetylsalicylsyre er et stof af den sidstnævnte gruppe.

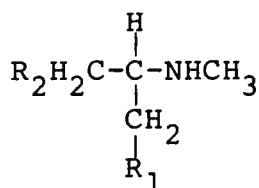
Fælles for alle de smertestillende midler er, at de virker gennem binding til såkaldte receptorer, der befinder sig på nerveenderne. Der findes både receptorer for smerteudløsning (bradykinin-receptorer) og receptorer for smertehæmning, f.eks. opiat-receptorer. Vi vil nu kigge nærmere på receptorernes virkningsmekanismer.

#### Receptorer.

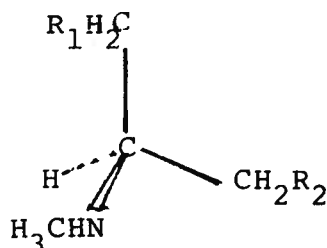
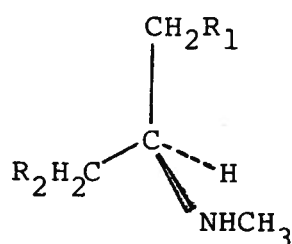
En receptor er et område på f.eks. en nerveende, hvor et bestemt stof kan bindes. Herved udløses der et signal i nerven.

## ASYMMETRISKE CARBONATOMER

Et kulstofatom, der har fire forskellige substituentter, kaldes asymmetrisk, f.eks.:



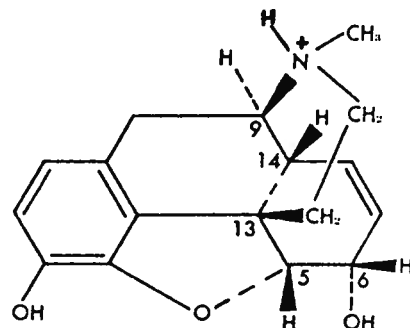
Hvis der findes et asymmetrisk carbonatom, kan forbindelsen eksistere på to forskellige former, der er spejlbilleder af hinanden:



Figuren viser to spejlbilledisomere af den ovenstående forbindelse.

Man taler om, at de to stoffer er spejlbilledisomere.

Hvis vi kigger nærmere på morfin, indeholder det også et asymmetrisk centrum, nemlig C-9. Det er kun den form, der er vist på figuren, og som kaldes (-)-morfin, der er aktivt. Den inaktive form kaldes (+)-morfin.



Formlen ovenfor forsøger at give et rumligt billede af forbindelsen. De sorte trekanteder betyder, at bindingen peger ud af papirets plan, mens de øvrige bindinger ligger i papirets plan.

Opgave: Lav en molekylmodel af morfin.

Spørgsmål:

Hvor mange asymmetriske kulstofatomer findes der i morfin?

For at det bestemte stof, f.eks. morfin, kan bindes, må stoffet have en bestemt rumlig form, og samtidig have sådanne kemiske egenskaber, således at der kan etableres kemiske bindinger mellem stoffet og receptoren.

En receptors funktionsmåde kan sammenlignes med mekanismen i en 20 Kr's seddelautomat. Når 20-Kr. sedlen accepteres i automaten, udløses et signal, så man kan tappe benzin for 20 Kr.

Hvis stoffet, der kommer hen til receptoren, passer hertil, udløses der et signal. Hvis stoffet ligner, men ikke passer i alle henseender, kan det nå hen til receptoren og blokere tilgangen til denne i et vist stykke tid, men der udløses ikke nogen reaktion. Dette svarer til, at man nok har kommet en 20 Kr. seddel i automaten, men sedlen var defekt. Hvis stoffet er helt forskelligt fra det, der passer til receptoren, kan det måske slet ikke komme hen til receptoren. Man kan ikke få en 100 Kr-seddel i en 20 Kr. automat. Eksemplet med 20 Kr-sedlen er forsimplet, idet sedlen er flad, hvorimod en vigtig egenskab ved receptoren er dens form i alle tre dimensioner.

Hvis vi bliver i billedsproget, kan vi opfatte receptoren som en fordybning, der f.eks. ligner en sko. For at stoffet kan passe, skal det altså ligne en fod, men hvis skoen er en højre, er det kun en højrefod der passer, selv om højre- og venstrefødder ligner hinanden meget.

Venstre- og højrefødder er hinandens spejlbilleder, og mange lægemidler er netop stoffer, der har spejlbilledmolekyler, se f.eks. morfin figur på venstre side.

Hvis vi fører billedet med skoen lidt videre, er det klart, at hvis receptorens størrelse svarer til en sko med størrelse 37, kan mange personer passe skoen, og på samme måde kan mange forskellige stoffer påvirke receptorerne, blot de har en del, der har den af receptoren krævede form.

## RECEPTOR-MOLEKYLEBINDINGER

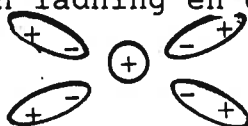
Bindinger mellem forskellige molekyler og mellem en receptor og et molekyle kan være af forskellige typer.

1. Bindingen kan være en binding mellem en positiv og en negativ ladning. Denne kaldes for en elektrostatisk binding og skyldes tiltrækningen mellem elektriske ladninger med forskellig fortegn.
2. Bindingen kan opstå mellem et elektronpar på et atom (et lone-pair) og et hydrogenatom på et andet molekyle. Dette kaldes en hydrogenbinding, og denne type binding kendes fra vand.
3. Bindingen kan være en binding mellem to dipolmolekyler.



Denne binding ligner meget den elektrostatiske binding, men som regel er ladningerne og dermed sammenhængskræfterne mindre.

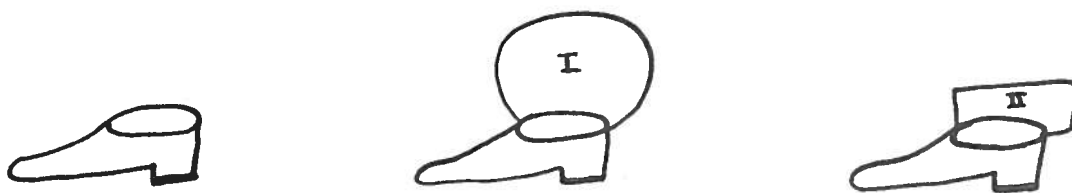
4. En binding mellem en ladning og en dipol.



5. Bindinger mellem neutrale molekyler der ligger tæt op ad hinanden. Disse kaldes Van der Waals-kræfter og er ret svage.
6. Man kan i vandig opløsning også tale om hydrofobe bindinger, f.eks. mellem to benzenringe, der ligger tæt sammen. Bindingen opstår, fordi begge benzenringe er vand-skyende (hydrofobe) og derfor undgår vand ved at lægge sig "ryg til ryg".

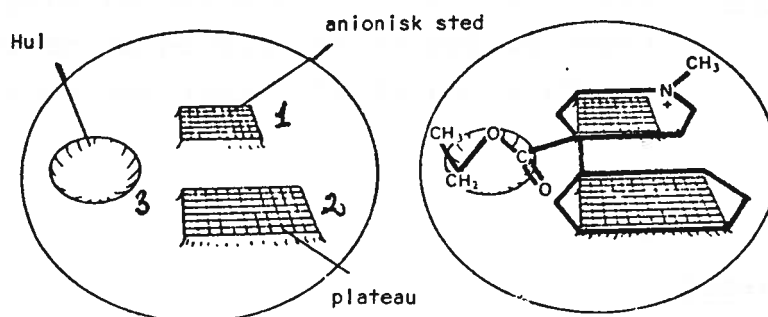
Som et eksempel kan vi se på morfin. Dette molekyle har en positiv ladning. Det kan derfor danne en binding til en negativ ladning (se figur). Det har også en benzenkerne, og kan altså danne en hydrofob binding med en anden benzenkerne, og endelig har molekylet en karakteristisk form med et hul, der evt. også kan danne en hydrofob binding.





Det har således vist sig, at der findes en række stoffer, der ofte ser helt forskellige ud, men som alligevel har de rigtige funktionelle grupper, og den rigtige rumlige form, så de passer til en receptor.

En skematisk tegning af en narkotisk receptor er vist nedenfor. Foruden en god rumlig tilpasning må der også kunne etableres kemiske bindinger, som antydet på figuren.



Figuren viser en skematisk tegning af en narkotisk receptors interaktioner. De stiplede linier angiver receptoren. Der er tre kontaktområder 1) + - 2) benzenringe 3) hulning.

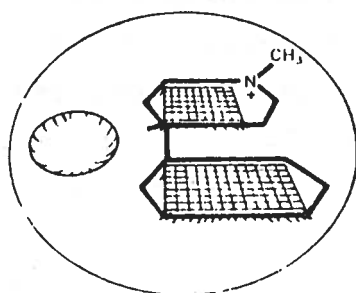
Man kan nu spørge, hvordan der udløses et signal i nerven, og om det altid udløses, når et stof bindes. For at der udløses et signal, er det nødvendigt, at alle kontaktområder på figuren skal være besat.

Et stof med en delstruktur kan bindes til receptoren og blokere den et stykke tid, men der udløses ikke noget signal.

Opgave: Giv en formel for, hvordan bindingsstyrken aftager mellem en positiv og en negativ ladning som funktion af afstanden mellem ladningerne.

Spørgsmål:

Kan alle typer af hydrogen danne hydrogenbindinger? Giv evt. eksempler.



Bemærk, at hullet ikke er benyttet.

Man kender ikke på nuværende tidspunkt den fuldstændige receptorstruktur, men de forsøgsresultater, der findes, tyder på en funktionsmekanisme som antydnet ovenfor.

### **Acetylsalicylsyres virkningsmekanisme.**

Ved læsioner udskilles smertestoffet bradykinin. Forsøg har vist, at hvis man giver acetylsalicylsyre før bradykinin, udløses der intet smertesignal. Ifølge den før fremstillede simple model, kunne man forestille sig, at acetylsalicylsyre bindes til smertereceptorerne, uden at der udløses et signal, og således blokerer receptoren. Det viser sig dog, at det er en lidt for enkel mekanisme i dette tilfælde.

Bradykinin binder sig ikke alene til smertereceptorerne, men stimulerer også udskillelse af en række stoffer, der kaldes prostaglandiner (PG). PG kan ikke selv fremkalde smerte, men de gør smertereceptorerne mere følsomme. Acetylsalicylsyre hæmmer PG-syntesen og reducerer herved smertereceptorernes følsomhed overfor bradykinin.

Der kendes to enkephaliner, nemlig met-enkephalin og leu-enkephalin.

Met-enkephalin

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met

Leu-enkephalin

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu

Enkephalinerne er opskrevet ved hjælp af forkortelser for de aminosyrer de er opbygget af.

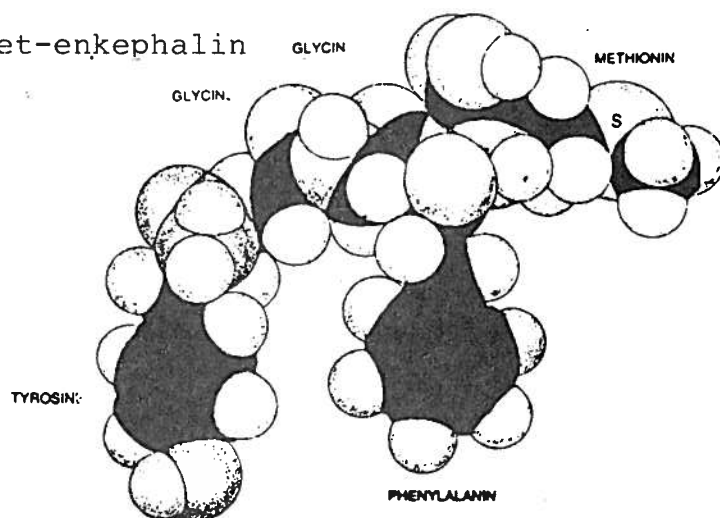
Endorphinerne er også peptider, men med flere aminosyrer.

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Gly-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu  
Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Val-Lys-Asn-Ala-His-Lys  
Lys-Gly-Gln

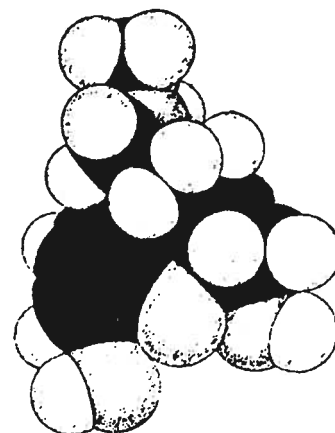
$\beta$ -endorphin

Opgave: Oversæt den forkortede formel for Met-enkephalin til en almindelig kemisk formel.

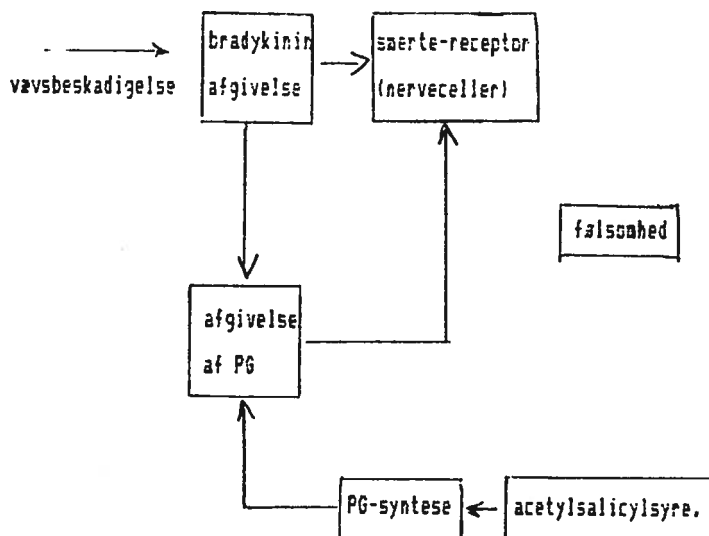
Met-enkephalin



morfin



Kalotmodeller af enkephalin og morfin (de sorte er kulstof, de små hvide er hydrogen, de lyse er oxygen).



skematisk sammenhæng mellem acetylsalicylsyre og smertefornemmelse

### Endorfiner

Det er velkendt, at opiaterne foruden at være smertestillende også er vanedannende, og i øvrigt er morfin jo et fremmed stof for organismen. Det var derfor længe et mysterium, hvorfor mennesket havde receptorer, der passede til dette fremmede stof. Det er imidlertid i løbet af de seneste år lykkedes at isolere stoffer fra den menneskelige organisme, som er smertestillende.

Der kendes i øjeblikket to typer, nemlig enkephaliner og endorfiner.

Enkephaliner er simple proteinlignende stoffer, som kan binde sig til opiatreceptorerne og døde smerte. Enkephaliner og proteinerne i det hele taget er bevægelige og omformes hele tiden i organismen. De kan derfor antage mange forskellige former, og det er måske kun en af dem, der passer til receptorerne.

Det har vist sig, at kobberioner,  $\text{Cu}^{2+}$ , kan bindes til enkephalin. Herved bindes stoffet i en bestemt konformation, og enkephalinet bliver derved mere aktivt, idet stoffet således mere permanent har den form, der passer til receptoren.

Akupunktur blev meget omtalt for nogle år siden i forbin-

Nedenstående tabel viser den omtrentlige sammensætning af et voksent menneske med totalvægt på 70 kg. Massen er vist i g.

Totalvægt		70 000
Fedt	ca.16%	11 200
Vand	ca.60%	42 400
N		2 000
Na		108
K		159
Cl		104
Mg		27,6
Ca		1 317
P		706
Fe		4,35
Cu		0,100
Zn		1,65
B		0,022
Co		0,001

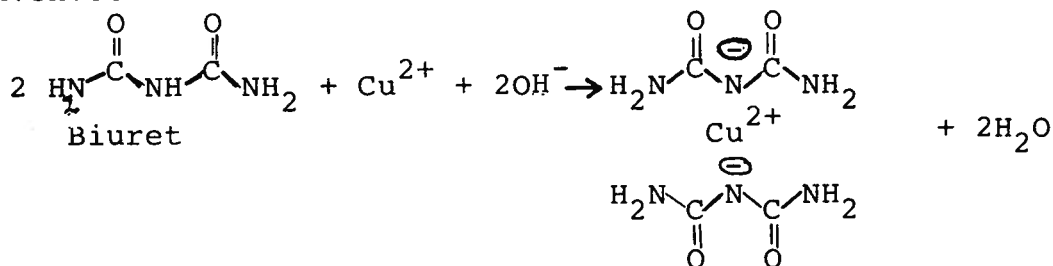
Kobber er et halvædelt metal, og som vi kender det fra kobbertage, oxideres kobberets overflade ganske langsomt under dannelse af det grønne ir.

På gamle ulakerede kobbergenstande kan man også ofte se grøn ir i hjørner og kroge, hvor det er svært at nå ind med pudsekluden.

Huden er fugtig og saltholdig, og på kobbersmykker, der ikke pudses meget, ser man også ofte spor af ir.

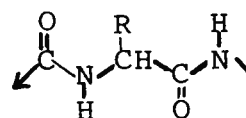
### Biuret-reaktionen

Til påvisning af peptider og proteiner f.eks. i urin, kan anvendes den såkaldte biuret-reaktion.



Den dannede kobberforbindelse er kraftigt violet farvet, og reaktionen har fået navn efter biuret, som bl.a. dannes ved svag opvarmning af urea, dvs. urinstof  $\text{OC}(\text{NH}_2)_2$  under frigørelse af ammoniak.

I peptider findes grupperingen:



hvor amidnitrogenet kan reagere på tilsvarende måde med kobberioner.

delse med kinesiske operationer. Det har vist sig, at akupunktur fører til en forhøjelse af endorphin koncentrationerne. Heri ligger sandsynligvis forklaringen på akupunkturs virkning.

Forsøg med indtagelse af placebotabletter (F.eks. indtagelse af kalktabletter), der gives i stedet for den smertestillende medicin, patienten tror han eller hun har fået, kan også føre til højere koncentration af endorphiner. I det hele taget spiller tillid og tro på metoden en stor rolle. Det har da også vist sig, at akupunktur virker bedre på kinesere end på vesterlændinge, fordi de første i almindelighed har mere tillid til metoden.

Endorphin-koncentrationen er forskellig fra person til person, og vores smertetærskel er således forskellig.

Som et kuriosum kan nævnes, at fakirer ved viljens hjælp kan frigøre endorphiner.

Selv det billede af smerter, der er givet nu, er meget forsimplet. Mange flere stoffer og mange forskellige nervebaner og receptorer er involveret i dette.

### **Kobberioner og smerter.**

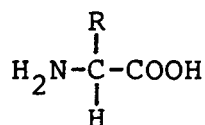
Kobber er som bekendt et vigtigt grundstof for levende væsener, og indtages af os i mængder på ca. 2-4 mg dagligt med føden. Kobbermangel giver bl.a. blodmangel (anæmi), fordi det er nødvendigt ved dannelsen af hæmoglobin - det oxygentransporterende røde stof i de røde blodlegemer.

Kobber har mange andre kendte funktioner, selv om hele vores legeme kun indeholder ca. 100 mg kobber.

For store mængder i føden er giftigt, og bl.a. derfor må kobberioners toksiske effekt over for bl.a. svampeangreb på frugttræer kun bruges i sprøjetmidler indtil en vis periode inden frugthøsten. Et gammelt husråd, som udnytter kobberioners giftighed, går ud på at slå nogle kobbersøm i træ, som man ønsker skal gå ud.

Et andet gammelt husråd knytter sig til kobbers mulige forbindelse med lindring af smerte. Gigtpatienter bliver rådet til at gå med smykker af kobber, idet de derved ganske lang-

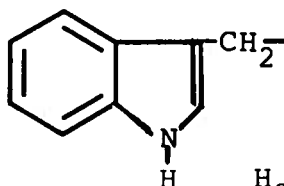
# STRUKTUREN AF DE VIGTIGSTE AMINOSYRER



Navn (E)=essentiell	Forkortelse	Radikalet R	Isoelek- trisk punkt
------------------------	-------------	-------------	-------------------------

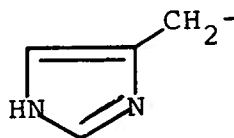
## Neutrale

Glycin	Gly	H <sup>-</sup>	6,0
Alanin	Ala	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>	6,0
Valin (E)	Val	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sup>-</sup>	6,0
Leucin (E)	Leu	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	6,0
Isoleucin (E)	Ileu	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sup>-</sup>	6,0
Norleucin	Nor	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> <sup>-</sup>	6,1
Phenylalanin (E)	Phe	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	5,5
Tyrosin	Tyr	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (OH)CH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	5,7
Serin	Ser	HOCH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	5,7
Treonin (E)	Tre	CH <sub>3</sub> CH(OH) <sup>-</sup>	5,6
Cystein	CySH	HSCH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	5,1
Methionin (E)	Met	CH <sub>3</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	5,7
Cystin	CySSCy	HOOCCH(NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> S <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4,8
Tryptophan (E)	Try		5,9



## Basiske

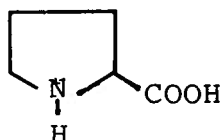
Ornithin		H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> <sup>-</sup>	9,7
Arginin	Arg	HN=C(NH <sub>2</sub> )NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> <sup>-</sup>	10,8
Lysin (E)	Lys	H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> <sup>-</sup>	10,0
Histidin	His		7,6



## Sure

Asparaginsyre	Asp	HOOCCH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	2,8
Glutaminsyre	Glu	HOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <sup>-</sup>	3,2

En vigtig amminosyre, der ikke passer ind i skemaet, er prolin

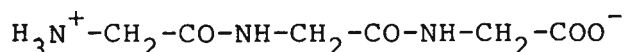




somt optager små mængder af kobberioner gennem huden.

Hvorfor der muligvis er en forbindelse mellem kobberioner og bekæmpelse af smerte knytter sig til kobberioners særlige evne til en speciel kompleksdannelse med småpeptider (og måske proteiner), hvoraf bradykinin, enkephaliner og endorphiner er eksempler.

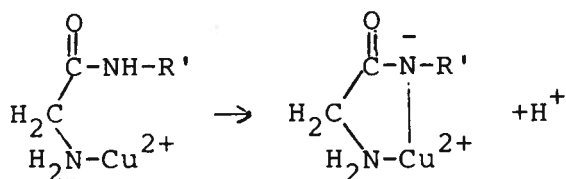
Som vi har set før, er aminer gode ligander over for  $\text{Cu}^{2+}$ , og kan især for små peptider spille en væsentlig rolle ved at hægte på kobberionen i amin-enden af peptidet. (se app.2). Som eksempel vil vi se på triglycin:



Triglycin eller glycyl-glycyl-glycin

Ved biologisk pH (ca. 7) findes ca. 10% af triglycin uden den positive proton til venstre i formlen, dvs. med en fri aminogruppe, der kan danne kompleksforbindelser med kobberioner. Man kan beskrive kompleksdannelsen på den måde, at kobberionen udkonkurrerer protonen på triglycin, og på den måde binder de fleste triglycinmolekyler til sig.

Når først  $\text{Cu}-\text{NH}_2-\text{R}$  komplekset er dannet, kan kobberionens specielle kompleksbindingsevne til et amidnitrogen i peptidet udløses:

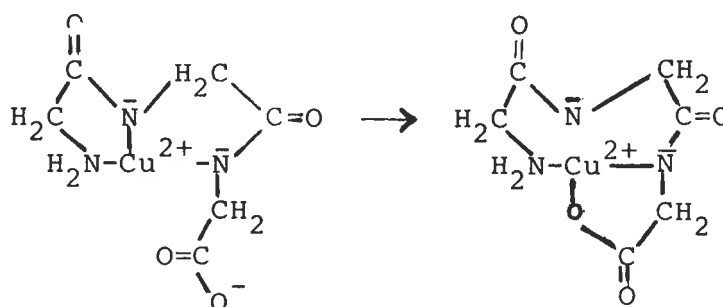


Nu er det næste amidnitrogen kommet tæt nok på kobberionen, og kan hægtes fast, og til sidst får vi peptidet helt bundet op omkring kobberionen.

Opgave: Opskriv en reaktionsligning for dannelsen af triglycin ud fra glycin.

Opgave:  $pK_1$  for protonfraspaltningen i triglycin er 7,96. Beregn forholdet mellem den mængde triglycin og den mængde triglycinat der findes i arterielt blod, hvor pH er 7,40.

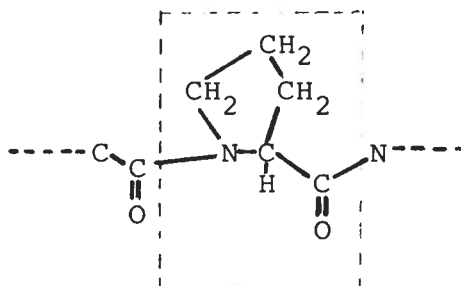
Opgave: Hvor stor er nettoladningen på det færdige kompleks, hvor triglycin er bundet op omkring kobberionen?



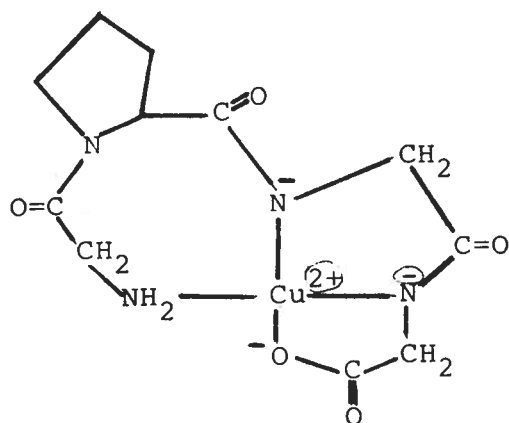
På ganske samme måde kan kobberionen binde mange andre småpeptider op omkring sig og låse dem fast i en bestemt struktur med aminosyrens karakteristiske sidegrupper og carbonylgrupperne bort fra kobbercentret.

Der opstår imidlertid problemer, hvis en af aminosyrerne i småpeptidet er prolin, som er speciel derved, at den ikke har en fri aminogruppe i den ene ende.

Er der derfor indbygget prolin i en peptidkæde, vil det resultere i en struktur omkring prolin, hvor der ikke er nogen proton på amidnitrogenet:



For kompleksdannelsen med kobberioner betyder dette, at f.eks. peptidet gly-pro-gly-gly kan danne en helt speciel struktur:



Figuren viser en struktur for gly-pro-gly-gly-Cu<sup>2+</sup>-komplekset, hvor amidnitrogenerne er bundet til kobberatomet.



Denne struktur er karakteristisk for peptider, hvor aminosyre nr.2 regnet fra aminoenden er prolin. Mange neurotransmittere, f.eks. et af endorphinerne som kaldes  $\beta$ -casomorfin, har netop prolin på plads nr.2 (og 4).

Som beskrevet i receptorteorien (kap. 3) er receptorerne kræsne (selektive) med hensyn til aktive molekylers rette form, placering og ladninger, hydrofobe grupper osv., og det gør det nærliggende at forestille sig, at det lille neurotransmitter-peptid først passer på receptoren, og dermed bliver virksomt, når det findes bundet op i den særlige struktur omkring en kobberion.

Måske er vi med denne hypotese kommet et skridt nærmere til en forståelse af, hvordan en neurotransmitter virker på en bestemt dertil indrettet receptor og derved nærme-re til en molekylær forståelse af smerte.

Følgende tabel over overfladernes størrelse og pH i organerne kan give et indtryk af mulighederne for passage:

Overfladeareal og pH for slimhinderne i fordøjelseskana-  
len

Sted	Overflade i m <sup>2</sup>	pH
Mundhule	0,02	6-7
Mavesæk	0,2	1-3
Tyndtarm	100	5-8
Tyktarm	1	7-8

## Kapitel 4.

### Lægemidlers optagelse i organismen.

Det ideelle lægemiddel har følgende egenskaber:

1. Det er selektivt og potent, hvilket vil sige, at det netop kun har den ønskede virkning, og at der kun skal gives en meget lille dosis for at opnå den ønskede virkning.
2. Det har ingen bivirkninger.
3. Biotilgængeligheden er 100% og konstant, hvilket vil sige, at det altid absorberes 100% i organismen, og at det ikke nedbrydes, før det når frem til virkestedet.
4. Det er let at administrere, dvs. det kan f.eks. gives som piller gennem munden.
5. Det er let at dosere, dvs. at det kun skal tages to gange dagligt.
6. Det er kemisk stabilt og billigt at producere.

I det følgende afsnit vil vi forsøge at belyse de ovenfor nævnte punkter ved at se dels hvordan et lægemiddel når frem til virkestedet (kapitel 4) og dels på virkningsmekanismer for lægemidler (kapitel 5).

### Farmakokinetik.

Farmakokinetikken omhandler lægemidlets vej fra indtagelse til det når frem til virkestedet. Vi vil i dette tilfælde se på indtagelse gennem munden (oral indtagelse). Den farmakokinetiske fase handler hovedsagelig om:

1. Stoffets absorption og fordeling i organismen.
2. Stoffets fjernelse fra organismen igen. Denne foregår hovedsagelig ved metabolisering, dvs. omdannelse af lægemidlet til andre, hovedsageligt vandopløselige stoffer, som lettere kan fjernes fra organismen ved udskillelse gennem urinen.

For at blive absorberet skal stoffet passere slimhinderne i enten mundhule, mavesæk, tyndtarm eller tyktarm. Mulighederne for disse passager er afhængige af størrelsen af

En anden måde at opskrive formlerne for de fede syrer er:  
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$  og  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$ .

Opgave: Hvad er karakteristisk for antallet af carbonatomer i de lange kæder i de fede syrer?



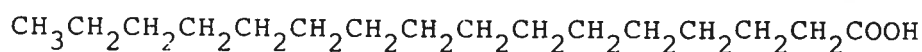
disse overflader og af pH.

Vi vil nu følge vores lægemiddel på dets vej gennem organismen, og som eksempel vil vi vælge aspirin. Det er kun yderst lidt, der absorberes i mundhulen, så det ser vi bort fra, men derefter kommer det ned i mavesækken, hvor der er meget surt, og hvor en del af det absorberes. Derefter kommer det ud i tarmen, hvor resten af det absorberes og føres med blodet ud til organismens celler. Tarmen er en membran, og en celle er omgivet af en membran, så stoffet skal altså kunne gennemtrænge disse to membraner. Det er derfor relevant at forstå, hvad en membran er, og hvordan stoffet kan transporteres gennem den.

Membraner er opbygget af fede syrer, og vi vil derfor se på fede syrer og fedtstoffers opbygning og egenskaber.

### **Fedtstoffer og fede syrer.**

Fedtstoffer, som også kaldes lipider, kendes fra smør, margarine, olivenolie og stegefedt. Fedtstoffer er opbygget af fede syrer og alkoholen glycerol. En fed syre er en carboxylsyre med en lang kulstofkæde. Eksempler på fede syrer er palmitinsyre, stearinsyre, oliesyre og linolinsyre. De fede syrer er almindelige carboxylsyrer, hvorom der kan læses i appendix I, men i tilfældet fede syrer er kulstofkæden lang, f.eks.:



palmitinsyre

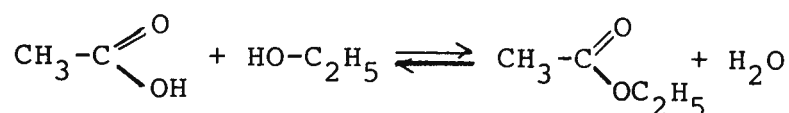
Bruttoformlen for palmitinsyre er  $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOH}$  og for stearinsyre er den  $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COOH}$ . (V21).

Som vi ser af de ovenstående eksempler, er kulstofkæderne i disse tilfælde mættede. Der findes også fede syrer, hvor kæden indeholder dobbeltbindinger. Vi siger, at fedtsyren i disse tilfælde er umættet, og hvis der er mere end en dobbeltbinding, siges den fede syre at være flerumættet. Eksempler på dette er:

Opgave: Find ud af hvilke fedtstoffer der er i smør, margarine, palmitin, diætmargarine og plantemargarine.

## ESTERE

En ester dannes ved reaktionen mellem en carboxylsyre og en alkohol, f.eks.

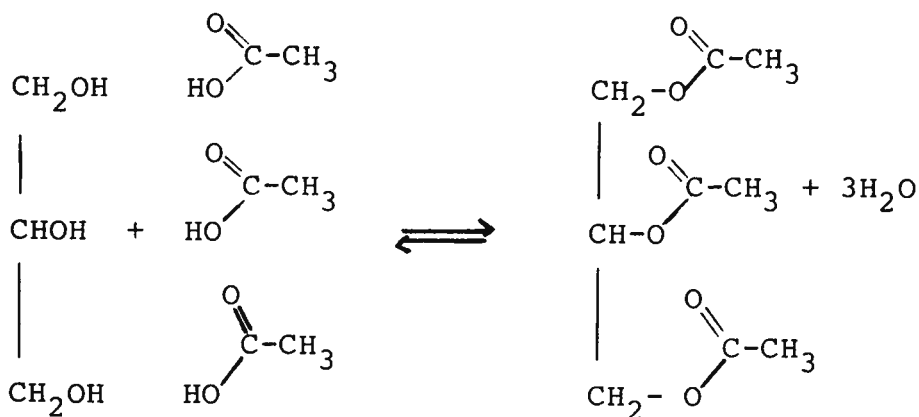


eddikesyre

ethanol

ethylacetat

Denne reaktion kaldes for en forestring og er en kondensation. Hvis alkoholen f.eks. er glycerol (1,2,3-propantriol) kan man danne:

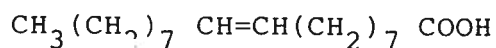


glycerol

eddikesyre

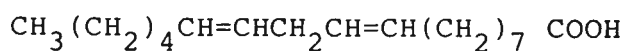
glyceroltriacetat

Opgave: Opskriv de estere der kan dannes, hvis man i stedet for ren eddikesyre benytter en blanding af f. eks. eddikesyre og propansyre til ovenstående reaktion.



oliesyre

og

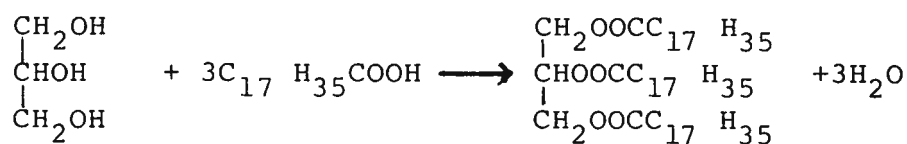


linolsyre

De umættede fedtsyrer har lavere smeltepunkter end de mættede fedtsyrer, og de er for det meste flydende (olier).

### Lipider.

Fedtstoffer er estere af glycerol og fede syrer: V(22)



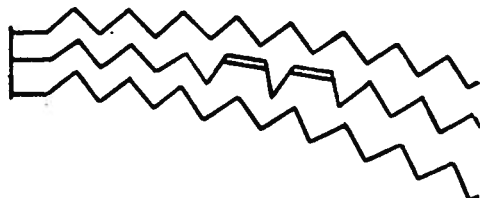
Glyceroltristearat

Skematisk kan et fedtstof tegnes på følgende måde:



Skematisk tegning af et fedtstofmolekyle.

De fleste fedtstoffer kan indeholde mere end en type af fede syrer i samme molekyle, f.eks.

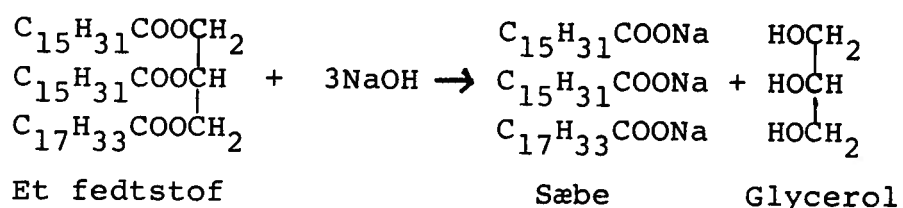


Skematisk tegning af et fedtstof med forskellige fede syrer.

Når man danner en ester, forsvinder carboxylsyrens og alkohols OH-grupper, og i stedet dannes en -O- binding. Dette betyder, at der bliver færre hydrofile grupper, og derfor er fedtstoffer som regel yderst uopløselige i vand.

## FORSÆBNING

Ved behandling af et fedtstof med natronlud sker der en såkaldt forsæbning.



Man får en blanding af glycerol, sæbe, vand og overskud af natriumhydroxid. Blandingen kaldes brun sæbe. Ved behandling af denne flydende sæbe med en mættet natriumchloridopløsning kan sæben skilles fra natriumhydroxid og det meste af glycerolen, da disse to stoffer er opløselige i den mættede natriumchloridopløsning, mens sæben er tungt- opløselig. Denne proces kaldes udsaltning. Sæben kan nu filtreres fra opløsningen som et fast stof, kærnesæbe, og kan som sådan anvendes til håndsæbe.

Opgave: Nævn nogle eksempler der viser, at vand har en høj overfladespænding, og forklar hvorfor sæbe- vand kan danne bobler.

Opgave: Hvordan kan man danne en ester mellem en alkohol og den uorganiske syre fosforsyre?

Angiv hvilken ester der kan dannes mellem 2 mol alkohol ROH og 1 mol fosforsyre.

Cholin  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$  er foruden en alkohol også en amoniumforbindelse.

### Sæbe.

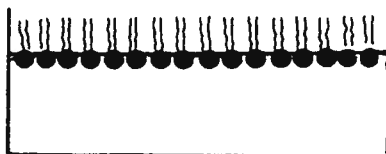
Sæbe er et natrium- eller kaliumsalt af en fed syre. Sæbe kan fremstilles ved en basisk hydrolyse af fedt. Ved at se på hvordan sæbe opfører sig, kan vi få en ide om, hvordan en membran er opbygget.

Sæbe er som nævnt et salt af en fed syre. Med sin lille hydrofile ende og sin lange lipofile ende har sæbe helt specielle egenskaber. For at undgå at halen kommer i kontakt med vandet, danner sæbemolekylerne sammen miceller, der vender de hydrofile ender ud mod vandet, og de lipofile haler ind mod hinanden og væk fra vandet.



En micel.

På overfladen af vandet lægger sæbemolekylerne sig med de hydrofile hoveder nede i vandet, men med de lipofile haler stikkende ud.



Sæbemolekylerne ligger på vandoverfladen.

### Membraner.

De lipider, der indgår i membraner er opbygget næsten som de øvrige fedtstoffer, der tidligere er omtalt.

Forskellen fra et fedtstof som tristearin er, at der ~~til~~ i membranen <sup>af</sup> glycerols alkoholgrupper er koblet en polær gruppe - i det nedenfor viste tilfælde gruppen:

## OPLØSELIGHED

Vand er et yderst vigtigt opløsningsmiddel. Stoffer, der nemt kan opløses i vand, kaldes hydrofile (vandelskende). Stoffer, der ikke kan opløses i vand, kaldes hydrofobe (vandskyende). Af hydrofile stoffer kan nævnes methanol, ethanol, glycerol, myresyre og eddikesyre.

Hydrofobe stoffer er blandt andet fedter og olier.

### Opløseligheden af forskellige carboxylsyrer

HCOOH	myresyre	opløses let i vand ●
CH <sub>3</sub> COOH	eddikesyre	opløses let i vand ●
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> COOH	propionsyre	opløses i vand ●
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> COOH	butansyre	opløses i vand ●
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> COOH	pentansyre	kun lidt opl. i vand ●
C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> COOH	hexansyre	meget lidt opl. i vand ●
C <sub>15</sub> H <sub>31</sub> COOH	palmitinsyre	uopløseligt i vand ●
C <sub>17</sub> H <sub>35</sub> COOH	stearinsyre	uopløsel. i vand ●

~~~~~ betegner den hydrofobe del.

● betegner den hydrofile del.

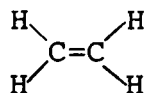
Af den ovenstående tabel ser vi, at jo længere carbonkæden bliver, jo mindre er opløseligheden i vand, mens den vokser i et upolært opløsningsmiddel som benzin.

Et bærende princip når det gælder opløselighed er, at et stof opløses bedst i et opløsningsmiddel som ligner, dvs. har egenskaber fælles med stoffet selv. Mange alkoholer opløses således godt i vand, hvilket skyldes, at de begge indeholder OH-grupper. Sukker har også mange OH-grupper og har derfor en rimelig god opløselighed i vand. Det er dog ikke nogen forudsætning, at stofferne har fælles funktionelle grupper. Det der er vigtigt er, at OH-gruppen medfører, at molekyler, der indeholder en sådan gruppe, får et dipolmoment og derfor er det vi kalder polære stoffer. Stoffer, hvis polære egenskaber ligner hinanden, er letopløselige i hinanden. Mineralolie, som består af carbonhydrider, har udelukkende C-H bindinger, der ikke er polære, og stoffer der er afledede af mineralolier som benzin, petroleum osv. er derfor dårligt opløselige i vand.



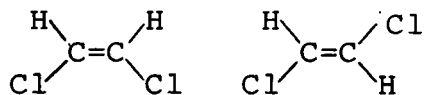
## CIS-TRANS ISOMERI

Mens der er fri drejelighed omkring C-C enkeltbindinger, er der ikke fri drejelighed omkring en dobbeltbinding, hvilket medfører, at molekylet bliver stift på det sted, hvor dobbeltbindingen sidder.



I ethen, der er vist ovenfor, ligger alle fire hydrogenatomer og de to carbonatomer i det samme plan, dvs. i det tegnede tilfælde i papirets plan.

Hvis vi kigger på 1,2-dichlorethen ser vi, at der bliver to forskellige muligheder for at konstruere molekylet:



cis-formen

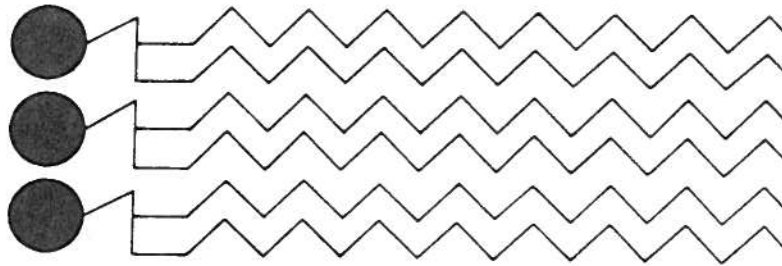
trans-formen

Det samme kan gøres med mange andre substituentter.

De to tegnede forbindelser er kemisk set forskellige, og betegnes med cis-1,2-dichlorethen og trans-1,2-dichlorethen.

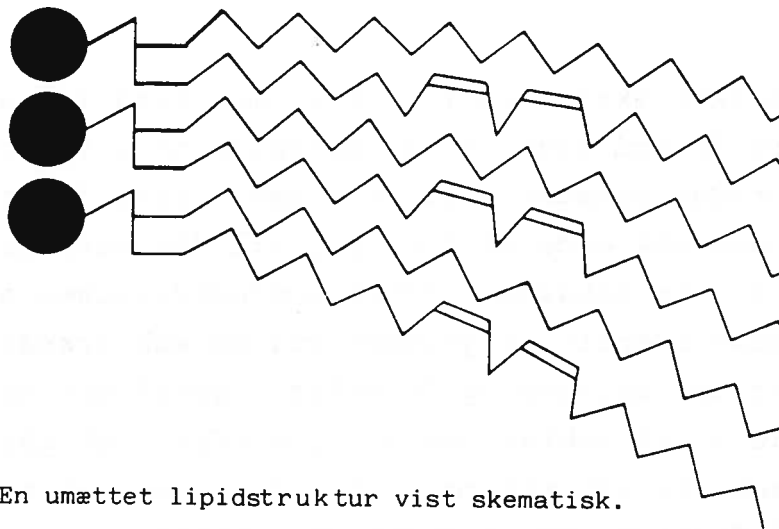


På denne måde kan man tænke sig, at en membran i tarmvægen eller omkring en celle er opbygget. Det er dog en meget simplificeret model. Cellevægen består af dele til at stive den af, og ydermere er membranens struktur bestemt af hvilke fede syrer den indeholder.



En mættet lipidstruktur vist skematisk.

Som det ses af ovenstående figur, er disse lipider meget regelmæssige og danner en velordnet struktur, der er temmelig stiv og ikke glider ret meget.



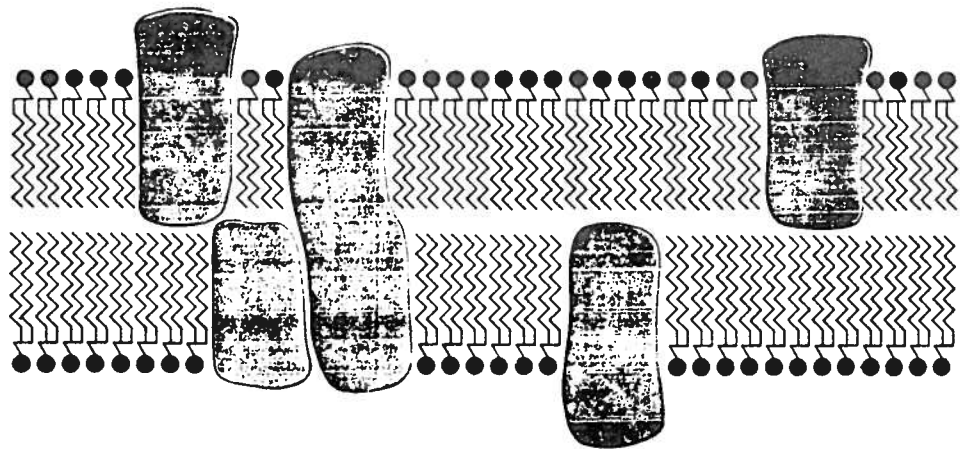
En umættet lipidstruktur vist skematisk.

Ovenstående figur viser en struktur, der indeholder dobbeltbindinger. Som det ses af figuren, betyder indholdet af dobbeltbindinger, at opbygningen af membranen er bety-

Diffusion sker ikke bare i væsker, men også i gasser. Diffusion opstår som sagt, fordi molekylerne i væsker og gasser hele tiden bevæger sig. Hvis man f.eks. lukker en tåregas ud i den ene ende af lokalet, vil den hurtigt diffundere rundt i hele lokalet, indtil koncentrationen af tåregas er lige stor overalt. Ligeledes vil en sukkerknald i en kop kaffe langsomt opløses og fordeles, indtil der er lige stor koncentration af sukker overalt i kaffen. Det går selvfølgelig stærkere, når man rører i kaffen, men så er det ikke længere diffusion, men konvektion (omrøring).

deligt mere ustruktureret. Dette vil blive endnu mere udtalt, hvis en af de fede syrer, der indeholder en dobbeltbinding, er en cis-forbindelse i stedet for en trans-forbindelse som vist på figuren. En sådan struktur vil være betydeligt mere "flydende" end en tilsvarende mættet struktur.

Membranen kan også være gennembrudt af f.eks. proteiner, som det er vist skematisk nedenfor.



Et lipiddobbeltlag gennembrudt af proteiner.

### **Stoftransport over membraner.**

Det er naturligvis af stor interesse at vide, om et medikament overhovedet kan trænge gennem de membraner, det møder på vej ud til virkestedet. Transport over en membran kan enten være passiv eller aktiv. Med passiv transport menes, at den reguleres af koncentrationerne af stoffet på de to sider af membranen. Det bærende princip er her, at naturen ved hjælp af tilfældig varmebevægelse, diffusion, vil stræbe efter lige store koncentrationer af et

## ACETYLSALICYLSYRE/ACETYLSALICYLAT -LIGEVÆGTEN

Da membranen kun er gennemtrængelig for den uioniserede acetylsalicylsyre - i beregningerne kaldet  $\text{AcCOOH}$  - skal der indstille sig en ligevægt, hvor koncentrationen af denne form er lige stor på begge sider af membranen. I mavesækken, hvor pH er 1,4, kan forholdet mellem den ioniserede og den uioniserede form beregnes ved hjælp af pufferligningen:

$$\begin{aligned}\text{pH} &= \text{pK}_a + \log \frac{[\text{AcCOO}^-]}{[\text{AcCOOH}]} \\ 1,4 &= 3,4 + \log \frac{[\text{AcCOO}^-]}{[\text{AcCOOH}]}\end{aligned}$$

hvilket giver

$$\frac{[\text{AcCOO}^-]}{[\text{AcCOOH}]} = 0,01$$

På samme måde får man i plasmaet, hvor pH er 7,4, at

$$\frac{[\text{AcCOO}^-]}{[\text{AcCOOH}]} = 10\,000$$

Opgave: Beregn dette forhold i en tyndtarm med  $\text{pH} = 8,6$ .

Opgave: Forklar hvorfor morfin, der en svag base, ikke kan absorberes fra mave eller tarm, men skal injiceres direkte i blodbanen.

stof på begge sider af en membran. Da membranen, som beskrevet, består af lipider, skal et molekyle, der skal igennem denne ved diffusion (V26) kunne opløses i membranen, og altså være lipofilt. Mindre stoffer, som ionerne  $\text{Na}^+$  og  $\text{K}^+$  kan komme igennem membranen gennem ganske små porer i denne, eller ved aktiv transport, men større vandopløselige molekyler og ladede molekyler (som altid bærer en kappe af vandmolekyler med sig) kan kun vanskeligt passere membranerne. Større molekyler, som peptider, som organismen har brug for til sit stofskifte, kan passere ved en speciel form for transport, som kaldes aktiv transport, og som kræver energi. Hvis stoffet kan diffundere gennem membranen, skulle man altså forvente, at der opstår lige store koncentrationer af det på begge sider af en membran, og det gør der også, hvis stoffet ikke kan ioniseres.

Hvis vi derimod har med et ioniserbart stof at gøre, som f.eks. acetylsalicylsyre, er forholdet lidt mere kompliceret. Hvis vi går ud fra, at kun den ikke ioniserede form kan passere gennem membranen, vil der være lige store koncentrationer af denne på begge sider af membranen. Den ikke-ioniserede form er imidlertid i ligevægt med den ioniserede form på begge sider af membranen, og denne ligevægt er afhængig af pH i den væske, hvori stoffet er opløst. Effekten af dette er demonstreret på nedenstående figur:

|                          |   |                         |
|--------------------------|---|-------------------------|
| plasma                   | M | mavesaft                |
| pH = 7,4                 | E | pH = 1,4                |
|                          | M |                         |
| AcCOOH 1                 | B | AcCOOH 1                |
| AcCOO <sup>-</sup> 10000 | R | AcCOO <sup>-</sup> 0,01 |
| total 10001              | A | total 1,01              |
|                          | N |                         |

Figuren viser skematisk mavemembran og acetylsalicylsyrekoncentrationerne.

Figuren ovenfor viser fordelingen af acetylsalicylsyre i mavesaft og i plasmaet i blodbanerne.

Tabel viser optagelsen af nogle lægemidler i en rottetarm ved testforsøg i laboratoriet.  
 Tal angiver % af stoffet, der absorberes.

| Lægemiddel                | pK <sub>a</sub> | pH      |         |         |         |
|---------------------------|-----------------|---------|---------|---------|---------|
|                           |                 | 3.6-4.3 | 4.7-5.0 | 7.2-7.1 | 8.0-7.8 |
| <u>Baser</u>              |                 |         |         |         |         |
| Anilin                    | 4.5             | 40      | 48      | 58      | 61      |
| Aminopyrin                | 5.0             | 21      | 35      | 48      | 52      |
| p-Toluidin                | 5.3             | 30      | 42      | 65      | 64      |
| Quinin                    | 8.4             | 9       | 11      | 41      | 54      |
| <u>Syrer</u>              |                 |         |         |         |         |
| 5-nitrosali-<br>cylsyre   | 2.3             | 40      | 27      | 2       | 2       |
| Salicylsyre               | 3.0             | 64      | 35      | 30      | 10      |
| Acetylsali-<br>cylsyre    | 3.5             | 41      | 27      | -       | -       |
| Benzoesyre                | 4.2             | 62      | 36      | 35      | 5       |
| p-Hydroxy-<br>propiofenon | 7.8             | 61      | 52      | 67      | 60      |

Acetylsalicylsyre er selv en syre med en  $pK=3.4$ . I modellen er det antaget, at membranen er frit gennemtrængelig for den uioniserede syre og uigennemtrængelig for den ioniserede syre. Som man kan se af figur , bliver koncentrationen af acetylsalicylsyre i plasmaet en million gange større end i mavesaften, hvilket i praksis betyder, at acetylsalicylsyre meget let gennemtrænger membranen i mavesækken.

Den del af acetylsalicylsyren, der ikke absorberes gennem mavevæggen kommer ud i tarmen, hvor der er et mere basisk miljø, og hvor det derfor er sværere for stoffet at passere membranen, idet hovedparten af stoffet, som tidligere begrundet, passerer slimhinderne på uladet form.

For transporten af acetylsalicylsyre over tyndtarmens membran kan effekten af pH på diffusionslignevægten ligeledes bruges.

|                                 |                                 |                                 |
|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| plasma                          | M<br>E<br>M<br>B<br>R<br>A<br>N | Tyndtarm                        |
| pH = 7,4                        |                                 | pH = 8,0                        |
| AcCOOH 1                        |                                 | AcCOOH 1                        |
| AcCOO <sup>-</sup> <u>10000</u> |                                 | AcCOO <sup>-</sup> <u>40000</u> |
| total 10001                     |                                 | total 40001                     |
|                                 |                                 |                                 |

Figuren viser skematisk tyndtarmens membran og de relative ligevægtskoncentrationer af acetylsalicylsyre.

Beregningsen viser dels, at diffusionslignevægten er meget længe om at indstille sig, fordi kun 1/40000 findes på uladet form i tarmsaften, dels viser beregningen, at kun ca. 1/5 af koncentrationen ved ligevægt vil være transporteret over membranen.

Laver man forsøg med en kunstig tarm i laboratoriet, bekræftes disse beregninger.

Når absorption fra tarmen sker på trods af, at beregninger og testforsøg viser, at det nærmest ikke kan ske, skyldes det, at der i organismen hele tiden flyder blod forbi, således at koncentrationerne på blodsiden af tarmen holdes lav. Diffusionen vil derfor til stadighed foregå, da dif-

Halveringstiden er den tid det tager for halvdelen af et stofs molekyler at blive omdannet.

Opgave: Hvis halveringstiden for hydrolyse af acetylsalicylsyre er 30 min, og reaktionen kan betragtes som en 1.ordensproces, hvor lang tid tager det så inden mængden af acetylsalicylsyre er faldet til 6%?

Opgave: Vis ved hjælp af pufferligningen, hvordan forholdet mellem salicylsyre og salicylationen er i blod hvor pH er 7,4.

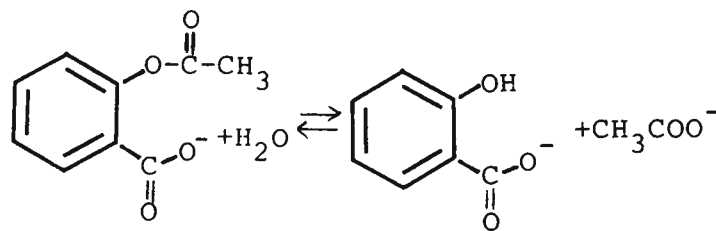


fusionen netop sørger for hele tiden at holde koncentrationen ens på begge sider af membranen.

Acetylsalicylsyre er nu i blodet og kan transporteres frem til de steder, hvor det skal virke. Det blod, der optager stoffer fra tarmene, strømmer imidlertid først hen til leveren, hvor størstedelen af den metaboliske omdannelse af stofferne finder sted. Stoffer, der skal have nogen mulighed for at virke som lægemidler, og som optages igennem tarmen, skal derfor være så langsomt omsættelige i leveren, at omdannelsen ikke sker ved første passage af denne. Transport ind i cellerne sker på samme måde som gennem mavesækken. Blot er pH på de to sider af cellemembranen næsten ens.

Acetylsalicylsyre er et ustabilt stof og kan hydrolyseres både i sur og i basisk væske. Herved omdannes acetylsalicylsyre til salicylsyre og eddikesyre. I maven sker denne proces kun i ringe grad, men i blodbanerne kan processen katalyseres af esterase-enzymmer (esterspaltende enzymer), som findes i blodet.

Man har således målt halveringstiden for acetylsalicylsyre i blodplasmaet til at ligge omkring 30 minutter. I blodplasmaet er både acetylsalicylsyre og salicylsyre ioniserede:



Salicylsyre vil, når det gælder transport over membraner, forholde sig som acetylsalicylsyre.

#### Resume.

I maven foreligger acetylsalicylsyre næsten udelukkende på den uladede form og har derfor nemt ved at trænge gennem mavesækkens membran og ud i blodet.

I begyndelsen af tyndtarmen, hvor der stadig er surt miljø,



er en del af acetylsalicylsyren på den uladede form og trænger godt gennem tarmen. I den senere del af tarmen er der basisk miljø, og næsten al acetylsalicylsyren findes på den ladede form, mens koncentrationen af den uladede form er lille. Når stoffet alligevel kan trænge gennem membranen her, skyldes det, at blodet hele tiden fører det stof bort, der er trængt igennem. Transport ind i cellerne foregår langsomt, da det meste af acetylsalicylsyren findes på den ladede form i blodet.

## BIVIRKNINGER

De fleste lægemidler har foruden den tilsigtede virkning også bivirkninger.

For acetylsalicylsyrens vedkommende kan man sige, at der foruden den smertestillende virkning også er en positiv bivirkning, nemlig den feberdæmpende virkning.

Som allerede nævnt er der dog også negative effekter af at indtage store mængder acetylsalicylsyre, som kan forårsage maveblødninger. Nyrerne kan også på længere sigt beskadiges, ligesom enkelte personer er allergiske over for acetylsalicylsyre. (Husk også Reye's syndrom s.5).

Indtagelse af en egentlig overdosis af acetylsalicylsyre kan føre til opkastning, stimuleret åndedræt, som efterfølges af delirium, kramper og til sidst coma.

Disse bivirkninger kan observeres i naturen. F.eks. spiser elge om foråret store mængder pileskud, hvilket medfører, at de bliver passive og sløve.

## Kapitel 5.

### Lægemidlernes virkningsmekanismer.

Når stoffet i den farmakokinetiske fase er nået frem til virkestedet, indtræder den farmakodynamiske fase, som er den fase, der beskriver stoffets virkning. Det er væsentligt straks at påpege, at mange farmaceutisk virksomme stoffers virkningsmekanismer endnu ikke helt er forstået.

Historisk set gælder det for mange lægemidler, at virkningen på symptomerne har været kendt og beskrevet længe før der forelå en forklaring på årsagen til virkningen. Acetylsalicylsyre og salicylsyres virkning er således kendt fra gamle husråd om pilebarks og andre planteudtræks "helbredende" virkning. Et sådant kendskab er, hvis det er passende detaljeret og bivirkningerne er ubetydelige, i og for sig tilstrækkeligt. (V31).

Men med en detaljeret forståelse af hvordan og hvorfor midlet virker bliver det muligt ad syntetisk vej at "rette" lidt på stoffets egenskaber. Det nye stof skal naturligvis stadig virke ved den samme mekanisme, men det kan give dem lidt ændrede kemiske egenskaber, så de f.eks. kan optages lettere i organismen, så eventuelle bivirkninger kan mindskes eller så de bliver mere virksomme.

Undersøgelser, der går ud på at forstå i kemiske og biokemiske detaljer, hvor og hvordan stofferne virker og reagerer, har derfor stor interesse for medicinalindustrien, og forskning på dette felt er derfor meget udbredt.

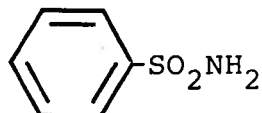
Den mest udbredte teori til forståelse af lægemidlers virkningsmekanisme er den såkaldte receptorteori, der er omtalt i kapitel 3. Den går i grove træk ud på, at der på cellernes overflade findes nogle store organiske molekyler, kaldet receptorer, hvis form og polaritetsforhold sætter dem i stand til at binde bestemte molekyler til sig, hvorefter disse stoffer kan trænge ind i cellen, hvis de er lipofile og kan trænge gennem cellemembranen.

Farmakologisk aktive stoffer er ofte stoffer, der i rumlig opbygning og polaritet ligner det stof, som receptoren normalt binder. Ved at blive bundet til receptoren kan den

Prontosil er en azo-forbindelse, idet gruppen  $-N=N-$  kaldes for en azo-gruppe.

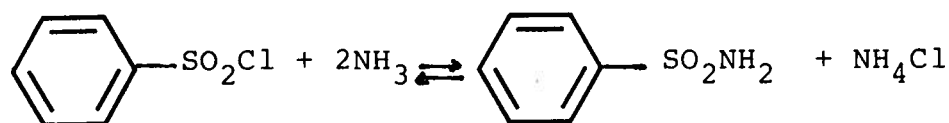
Azoforbindelser er ofte kraftigt farvede, og prontosil er da også murstensrød.

Desuden indeholder det strukturelementet

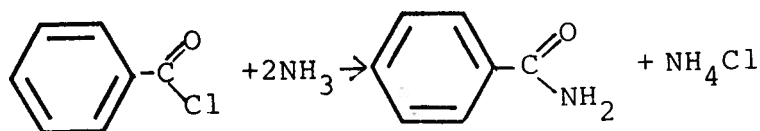


som kaldes benzensulfonamid.

Benzensulfonamid er som navnet siger et amid. Det dannes ud fra



Vi er tidligere stødt på amider, men disse var dannet ud fra carboxylsyrer eller de tilsvarende syrechlorider.



Amider kan opdeles i 3 typer alt efter, om der er 2, 1 eller 0 hydrogenatomer på nitrogenatomet.

$-NH_2$  kaldes primære,  $-NHR$  kaldes sekundære og  $-NRR'$  kaldes tertiære amider.

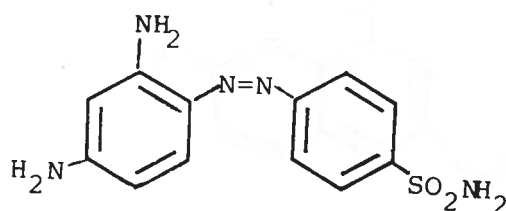
#### Spørgsmål:

I hvilken anden sammenhæng benyttes betegnelserne primær, sekundær og tertiær?

farmakologiske virkning opstå enten ved at lægemidlet blokerer bindingen af det "normale" stof til receptoren, eller det kan trænge ind i cellen og påvirke dennes stofskifte.

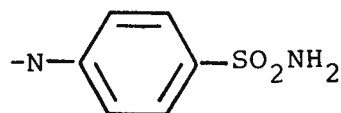
Som et eksempel på en lægemiddelgruppe, hvis virkningsmekanisme er godt forstået, vil vi omtale sulfapræparaterne, som benyttes som alternativ til penicillinerne til bekæmpelse af bakterielle infektioner især i urinvejene.

Sulfapræparaternes virkning blev opdaget ved en tilfældighed, som det er tilfældet med så mange lægemidler. Det skete ved, at det tyske firma I.G. Farben lavede farvestoffet prontosil.



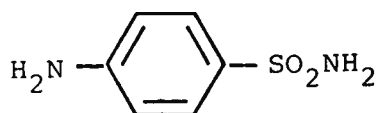
Formlen for prontosil.

Prontosil viste sig også at have en bakteriedræbende effekt. Man satte sig nu den opgave at finde ud af, hvilken del af molekylet der var aktivt. Det viste sig at være:



Den aktive del af prontosil.

Det simpleste molekyle, der indeholder denne gruppe, er sulfanilamid eller p-amino-benzen-sulfonamid

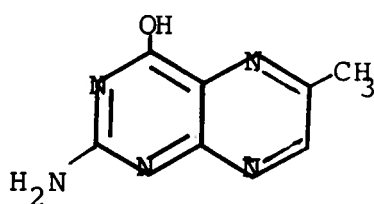


Sulfanilamid.

Forklaringen på sulfapræparaternes virkning er, at cellekemen hos de følsomme bakterier og f.eks. pattedyrs celle-

Spørgsmål:

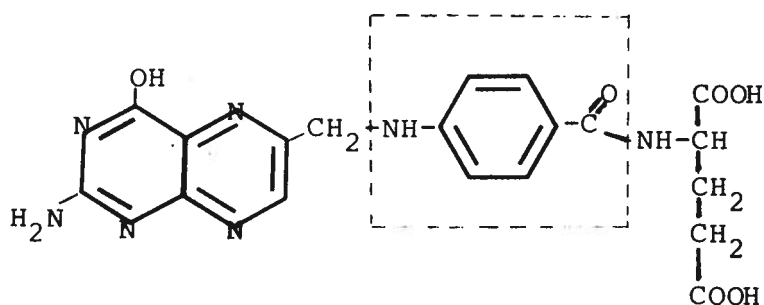
Hvilken formel har glutamin?



er en såkaldt heterocyklisk forbindelse. Forbindelser af denne type er meget almindelige i organismen.

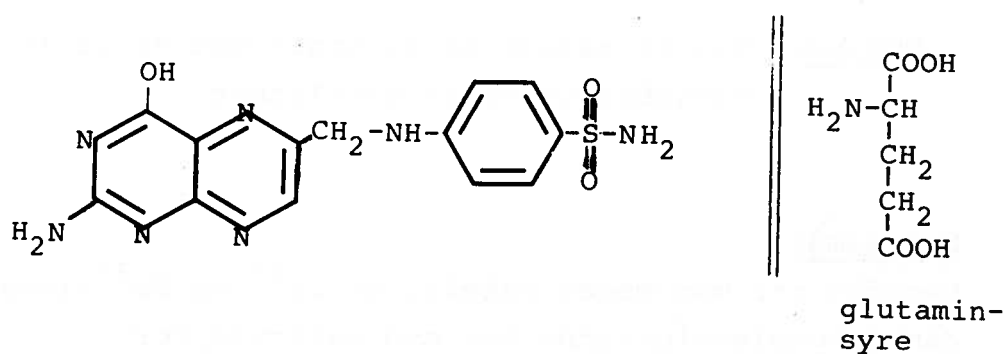


kemi er lidt forskellig. De bakterier, der er følsomme over for sulfapræparater, syntetiserer selv - i modsætning til pattedyr - et af B-vitaminerne, der hedder folsyre, og anvender hertil blandt andet p-aminobenzoesyre.



Folsyre med p-aminobenzoesyre indrammet.

I det indrammede felt i figuren kan det ses, hvordan p-aminobenzoesyre indgår i folsyre. Det simpleste sulfapræparat, p-aminobenzensulfonamid, virker ved at det konkurrerer med p-aminobenzoesyre. Når den første del af syntesen i bakterien skal til at foregå, er aminogruppen fra p-aminobenzensulfonamid tilsyneladende et brugbart alternativ til aminogruppen i p-aminobenzoesyre.



Figuren viser hvordan et sulfa-præparat blokerer syntesen af folsyre.

I den anden ende, hvor glutaminsyren skulle danne amid med p-aminobenzoesyre går det galt, dvs., at ved at efterligne

Spørgsmål:

Hvilke stoffer dækker begrebet salicylater over?

Opgave: Giv et resume af forsøget med salicylsyres kompleksbindinger af metalioner.

Spørgsmål:

Hvordan ser man meget enkelt, at  $\text{Cu}^{2+}$  og  $\text{Fe}^{3+}$ -ioner kan danne kompleksforbindelser med salicylsyre?

p-aminobenzoesyre i den ene ende, men ikke i den anden, blokeres syntesen af folsyre i bakterien, hvorved bakteriens videre liv hæmmes. Pattedyr syntetiserer som nævnt ikke selv folsyre og skal til stadighed have tilført dette og andre vitaminer gennem kosten. Sulfonamiderne blander sig derfor ikke på samme måde i vore egne cellers kemiske reaktioner.

Salicylaterne er en helt anden gruppe lægemidler, og skal ikke bekæmpe fremmede organismer, men indvirke på kemiske processer i vore egne celler. Alle salicylaternes virkingsmekanismer er ikke helt forstået, men det er i kapitel 3 nævnt, at salicylsyre indvirker på syntesen af prostaglandinerne, som er hormoner, der kan ændre smertereceptorernes følsomhed over for smertestoffet bradykinin.

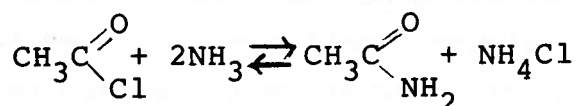
En hypotese, der forklarer salicylsyres feberdæmpende virkning, tager udgangspunkt i den iagttagelse, at mange infektionssygdomme med feber samt gigtlidelser fører til en forhøjet koncentration af kobberioner i blodet. Ved at fjerne dette overskud ved hjælp af stoffer, der danner kompleksforbindelser med kobberionerne, blev det konstateret, at hverken feberen eller smerterne forsvandt.

Dette fortolkes så på den måde, at de ekstra kobberioner i blodet stammer fra cellerne, hvor der derfor er blevet for få kobberioner. Hypotesen omkring salicylsyres virkning er derfor, at salicylsyre binder kobberionerne i en kompleksforbindelse, og fører dem tilbage i cellerne.

Dyreforsøg viser også, at hvis man gav en stor koncentration af kobberioner i blodet ved indsprøjtninger, så blev feberen også sænket. At salicylsyre er virksom ved transportprocessen blev vist ved, at indsprøjtninger med kobbersalicylat var meget mere effektiv end indsprøjtning af simple kobbersalte.

Kobbersalicylat er som nævnt en kompleksforbindelse og ikke et almindeligt salt. Det dissocieres ikke lige som kobbersulfat i vandig opløsning. Det er derfor uden ladninger, og kan derfor ved passiv transport lettere føres over en membran end simple, positivt ladede kobberioner ved det pH som findes i blodet.

Salicylsyre er et amid. Amider fremstilles normalt ud fra et syrechlorid og ammoniak:

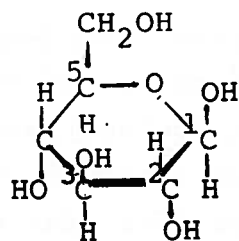


acetylchlorid          acetamid

Når organismen kan danne amidet i vandig opløsning ud fra syrens salt, skyldes det medvirken af enzymer.

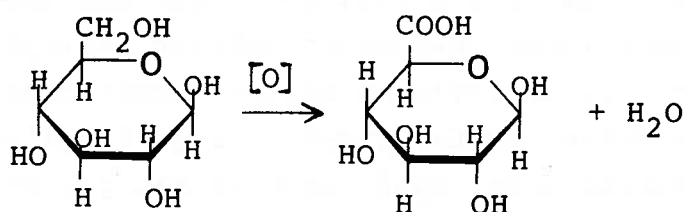
Enzymer hjælper med til at danne f.eks. salicylsyre. Sådanne produkter kaldes i biokemien for koblingsprodukter.

Glucuronsyre er et derivat af sukker. At det er et derivat betyder, at det er afledet af sukker. I dette tilfælde er sukkerarten glucose. Glucose findes på to former  $\alpha$ - og  $\beta$ -glucose. På figuren nedenfor er tegnet  $\beta$ -glucose.



$\beta$ -glucose

Glucuronsyre kan dannes ud fra glucose ved en oxidation.



glucuronsyre

Spørgsmål:

Er glucose et plant molekyle, som antydtes ovenfor?

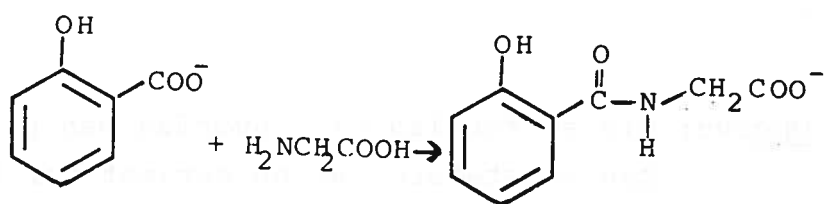
Om kompleksforbindelser kan læses i appendix 2.

Denne rent kemiske virkningsmekanisme ser ret besnærende ud, selv om den ikke er ret detaljeret, men den udgør højst en lille del af forklaringen på acetylsalicylsyres meget bredspektrede fysiologiske virkning.

### Acetylsalicylsyres metabolisme.

Udskillelsen af et lægemiddel sker hovedsagelig gennem urinen, hvorfor man kan anvende undersøgelser af urin til at finde ud af, hvilke nedbrydningsprodukter, der kommer af forskellige lægemidler. Omdannelsen, der hovedsagelig sker i leveren, har som regel til formål at omdanne stoffet sådan at det bliver lettere opløseligt i vand, og derfor lettere kan udskilles med urinen.

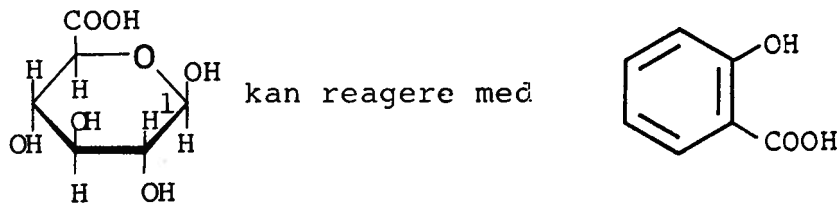
Acetylsalicylsyre omdannes i organismen til salicylsyre. Halveringstiden for denne proces er på ca. en halv time. En smule af acetylsalicylsyren udskilles som salicylsyre. Resten omdannes til andre stoffer. Glycin er den simpleste aminosyre, og der findes til stadighed store mængder af glycin i kroppen, som deltager i opbygningen af cellernes protein. Når glycin reagerer med en syre, dannes et amid, som tillige er en syre, salicylursyre.



Amiddannelse mellem glycin og acetylsalicylsyre førende til salicylursyre.

Et andet stof, som der findes store mængder af i leveren, er et oxidationsprodukt af glucose, som hedder glucuronsyre:

Et af de hjælpestoffer, som organismen ofte anvender, er glucuronsyre:

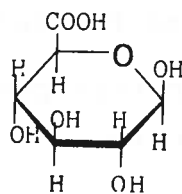


enten med salicylsyrens OH gruppe eller med COOH gruppen. I det første tilfælde dannes en etherlignende forbindelse. I det andet tilfælde dannes en ester. Det er glucuronsyrens OH gruppe på kulstof 1 der reagerer. Dette kulstof kaldes også det anomere kulstof.

Opgave: Forklar med egne eksempler eller ved hjælp af glucuronsyre og acetylsalicylsyre hvori forskellen på en ether og en ester ligger.

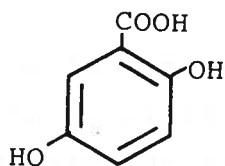
Opgave: Giv et forslag til, hvordan man på et sygehus kan konstatere, at en patient har taget en overdosis af netop acetylsalicylsyre.

Opgave: Find ud af hvad der står af advarsler på pillepakninger, der indeholder acetylsalicylsyre.



glucuronsyre

Glucuronsyre kan danne to forskellige forbindelser med salicylsyre, nemlig o-carboxyphenylglucuronid, som er en ether dannet ved kondensation mellem de to stoffers OH-grupper, og o-hydroxybenzoyl-glucuronid, der er en ester mellem salicylsyres syregruppe og glucuronsyrens OH-gruppe. Endelig oxideres en mindre del til 2,5-dihydroxybenzoesyre.



2,5 dihydroxybenzosyre

Mængderne af de metabolitter, som dannes, fremgår af nedenstående tabel.

Metabolitter af acetylsalicylsyre.

| Metabolittens navn         | Mængde |
|----------------------------|--------|
| Salicylsyre                | 5%     |
| Salicylursyre              | 50%    |
| O-carboxyphenylglucuronid  | 30%    |
| O-hydroxybenzoylglucuronid | 10%    |
| 2,5-dihydroxy-benzosyre    | 5%     |

Acetylsalicylsyre og andre lægemidler omdannes i leveren og udskilles af nyrerne. Denne udskillelse af et fremmed stof er en stor belastning for begge organer, men især for nyrerne.

En strukturoptklaring af acetylsalicylsyre kan omfatte følgende:

1. En elementaranalyse for kulstof og hydrogen (se øvelse).
2. En hydrolyse, hvorefter phenol kan påvises ved hjælp af  $\text{Fe}^{3+}$ -ioner (se øvelse).
3. En syre-base-titrering til bestemmelse af molmasse.
4. En kvantitativ basisk hydrolyse.

Spørgsmål:

Hvad er det teoretiske procentiske indhold af carbon og hydrogen i acetylsalicylsyre?

Opgave: Beregn molmassen af acetylsalicylsyre, når 1,8 g af stoffet titreres med 10 ml 1,00M natriumhydroxid med phenolphthalein som indikator.



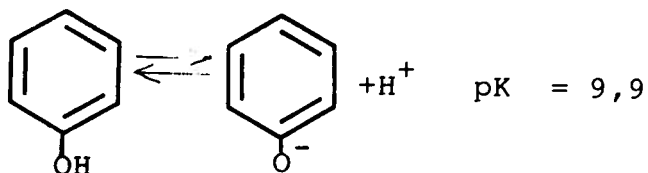
## Kapitel 6.

### Fremstilling af og kontrol med lægemidler.

En betingelse for at kunne foretage mere rationelle overvejelser over fremstilling af lægemidler er et nøjere kendskab til de biokemiske processer, der er årsag til sygdomme, og i denne sammenhæng spiller den omtalte receptorteori en meget stor rolle. Megen farmakologisk forskning består i dag i at finde ud af hvilke stoffer, der knytter sig til forskellige receptorer i organismen under naturlige forhold. Den efterfølgende fremstilling af lægemidler kan så bestå i at fremstille stoffer, der har en strukturel lighed med disse naturlige stoffer, således at disse kan bindes til receptorerne og dermed få indflydelse på cellernes stofskifte. I denne sammenhæng har den syntetiske og den analytiske kemi en meget stor betydning. Udviklingen af et lægemiddel kan beskrives ved følgende punkter:

1. Ideen om lægemidlet opstår ud fra en teori om, hvad det er, der er den biokemiske årsag til sygdommen. Stoffets ønskede strukturelementer bestemmes herudfra.
2. Der syntetiseres en række stoffer med den ønskede struktur som fælles element. De fremstillede stoffer strukturopklares ved hjælp af kemiske analysemetoder og kontrolleres for renhed.
3. Stoffernes fysiologiske virkninger afprøves ved dyreforsøg, og det undersøges, om og i hvilken grad de er fysiologisk aktive. Denne fase kan stadig give anledning til meget uventede resultater.
4. Hvis man på denne måde finder frem til et aktivt stof, beskrives dets fremstilling og struktur, og der findes metoder til identifikation og renhedsanalyse.
5. Herefter omformes råvaren til et præparat, f.eks. en tablet eller en mixtur.
6. Der gennemføres kliniske og toksikologiske forsøg på mennesker for at afsløre evt. andre bivirkninger end de der har afsløret sig ved dyreforsøgene. Herunder under-

En phenol er en aromatisk alkohol. Den reagerer på mange måder som andre alkoholer som f.eks. ethanol. Phenoler er dog betydeligt stærkere syrer end alkoholer.



Man kan forholdsvis let lave salte af phenoler. Disse kaldes phenolater. Phenol er et trivialnavn; det systematiske navn er hydroxybenzen.

Spørgsmål:

Hvad er det systematiske navn for salicylsyre?

Opgave: Hvor meget salicylsyre kan der opløses i 1 liter vand ved 20°C?

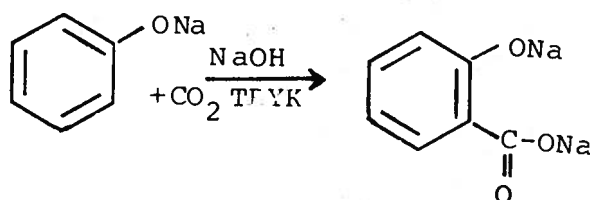
søges det analytisk, hvilke metabolitter, der forekommer i urinen.

7. Hvis alle undersøgelser bekræfter, at der ingen alvorlige bivirkninger er ved præparatet, kan stoffet registreres og indføres i farmakopien, hvorefter det kan markedsføres.

Hele denne proces varer typisk 5-7 år.

### Salicylsyrelignende præparater.

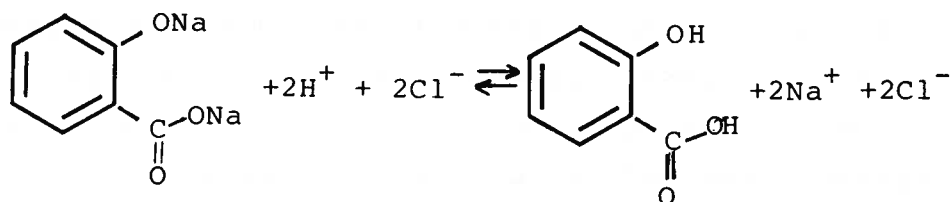
Brugen af salicylsyre kom først for alvor i gang, da stoffet blev fremstillet af kemisk vej af Kolbe i 1859.



Kolbes fremstilling af salicylsyre.

Salicylsyre kan fremstilles ud fra det billige råstof phenol (V37) og det endnu billigere carbondioxid under basiske omstændigheder og under tryk (4-7 atm) og relativ høj temperatur (125°C).

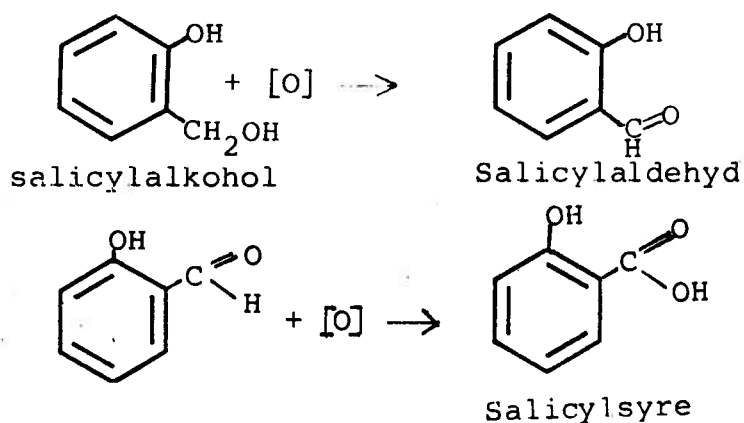
Hvis man udfører reaktionen i natriumhydroxid, fås natriumsaltet af salicylsyre. Den frie syre kan fås ved tilsætning af f.eks. saltsyre:



Den frie syre er kun lidt opløselig i koldt vand og vil derfor fælde ud.

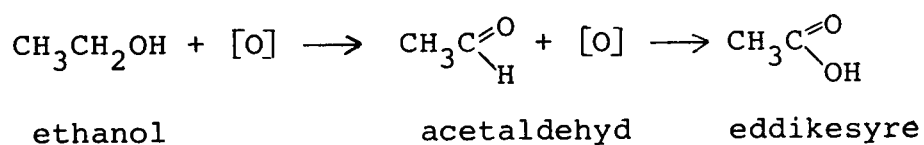
Bemærk at Kolbereaktionen kun dårligt kan udføres i et almindeligt laboratorium, da der kræves et temmeligt højt

Man kan omdanne salylalkohol til salicylaldehyd ved en oxidation, og salicylaldehyd kan oxideres videre til salicylsyre.



[O] betyder et passende oxygenholdigt, oxiderende stof.

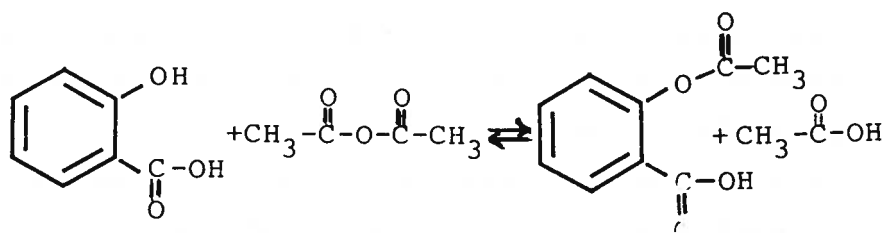
Tilsvarende fås for ethanol



Dette sidste er faktisk det der sker, når man drikker alkohol. Først oxideres den til acetaldehyd (som giver tømmermænd), og denne oxideres videre til eddikesyre.

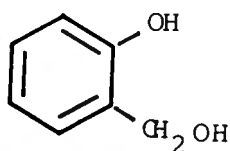
Processen kan også ved en fejl komme til at foregå ved vinfremstilling, så der bliver produceret eddike i stedet for vin.

tryk. Det er ofte tilfældet, at der er en stor forskel mellem reaktioner, der udføres i laboratoriet, og de reaktioner der fører til tilsvarende stoffer, når de laves under industrielle forhold. Man kunne i princippet anvende natriumsaltet som lægemiddel og således undgå den sidste reaktion, hvilket også ville være bedre for maven, men desværre har natriumsaltet en grim, sødlig smag. For at mindske irriterationen af maveslimhinderne fremstilles i stedet acetylsalicylsyre:

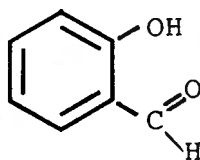


Fremstilling af acetylsalicylsyre.

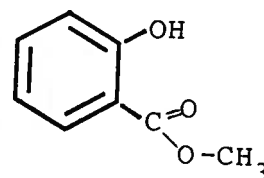
Når man i medicinalindustrien opdager et virksomt stof, prøver man altid at lave en række lignende forbindelser for at se, om man kan finde nogen, der er endnu bedre. I tilfældet acetylsalicylsyre kendtes allerede nogle, som var udvundet af planteekstrakter. Det drejer sig om salylalkohol, der kan fås fra pilebark, om salicylaldehyd, der kan udtrækkes af planten mjødurt og om methylsalicylat, der fås i stor mængde af planten vintergrønt, der dog er meget sjælden og fredet i Danmark.



salicylalkohol

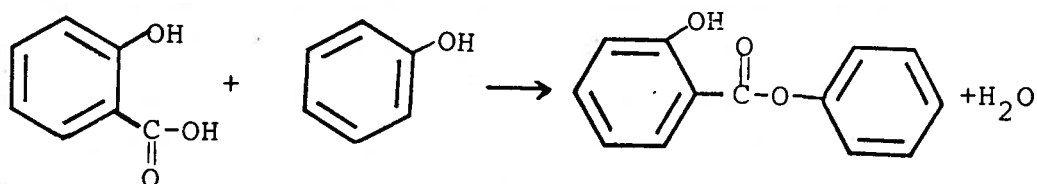


Salicylaldehyd

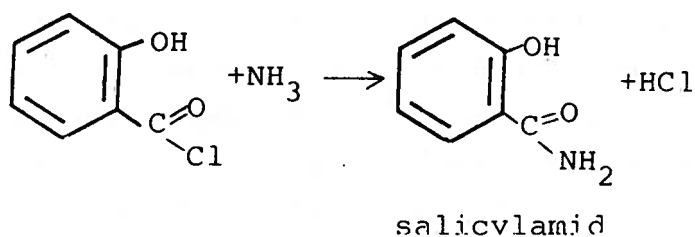


Methyl salicylat

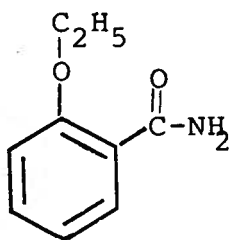
Phenylsalicylat kan laves ved en lignende reaktion, idet man i stedet for methanol benytter phenol (V38).



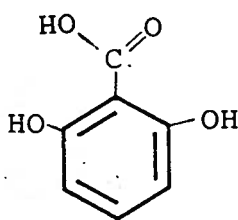
Methylsalicylat (vintergrøntolie) bruges til at gnide på ømme muskler og som smagsstof i tandpasta, mens phenylsalicylat anvendes som gurglevand mod ondt i halsen. Salicylsyre kan laves om til et amid ved at behandle salicylsyrens syrechlorid med ammoniak.



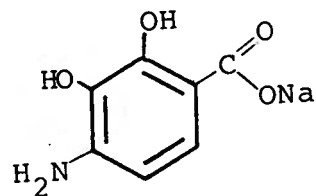
På tilsvarende måde kan en række lignende forbindelser dannes.



o-ethoxy benzamid

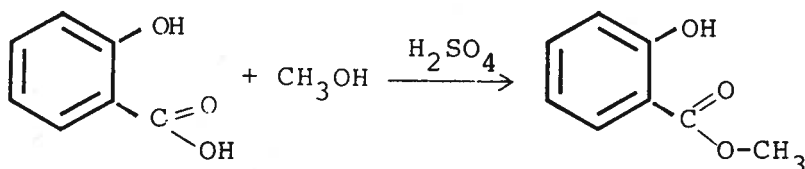


2,6-dihydroxy  
benzosyre



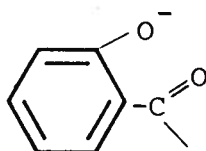
Na-p-amminosalicylat

Disse forbindelser kan også fremstilles kemisk, hvilket man normalt vil gøre (V38). Methylsalicylat er nem at lave ud fra salicylsyre og methanol, med svovlsyre som katalysator.

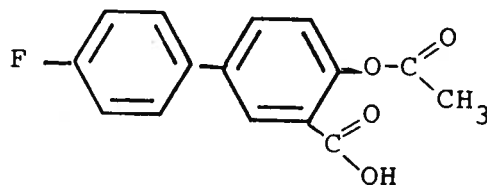


Salicylamid virker på samme måde som acetylsalicylsyre, hvorimod o-ethoxybenzamid har større smertestillende virkning.(V40).Natrium-p-aminosalicylat har i tilgift den effekt, at det dræber tuberkulosebakterier.

Alle de nævnte forbindelser, bortset fra salylalkohol indeholder det fælles strukturelement:



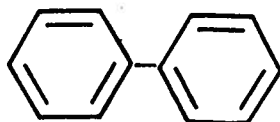
De er alle virksomme som smertestillende og anticeptiske i forskellig grad. Når salylalkohol også virker, skyldes det, at den i organismen oxideres til salicylsyre. Mere indviklede forbindelser er f.eks. flufenisal, som har bedre anti-inflammatoriske (s.4)egenskaber og giver mindre blødning i maven end andre salicylafledede.



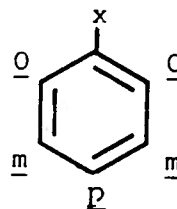
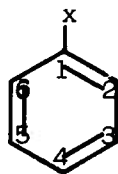
Flufenisal

Som et eksempel på to stoffer, som ligner hinanden meget, men som har vidt forskellig virkning i organismen, kan nævnes de tilsvarende nitrogenholdige forbindelser, som i formlerne nedenfor er kaldt I og II:

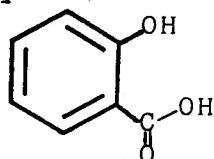
Grundstrukturen i flufenisal er biphenyl, som er to sammenkædede benzenringe.



Placeringen af substituenten på en benzenring angives enten ved tal eller ved brug af forkortelserne: o for ortho, m for metha, p for para.

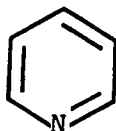


Salicylsyre (som er et trivialnavn) skulle korrekt hedde:



2-hydroxybenzoesyre eller o-hydroxybenzoesyre.

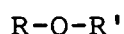
Hvis man i en benzenring udskifter et carbonatom med et nitrogenatom fås pyridin:



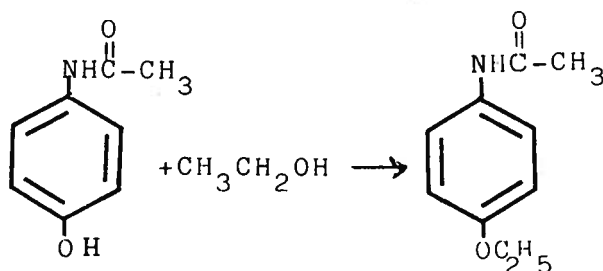
Da nitrogen står i 3. hovedgruppe, bliver der ikke elektroner til overs til at danne binding til noget hydrogen.

Det systematiske navn for pyridin er azabenzen. Cykliske forbindelser, der indeholder et nitrogen, et svovl eller et oxygenatom i stedet for et carbonatom i ringen, kaldes for heterocykliske.

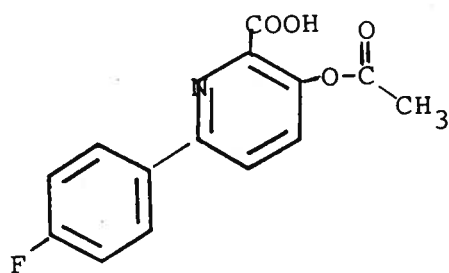
En ether er en forbindelse af typen



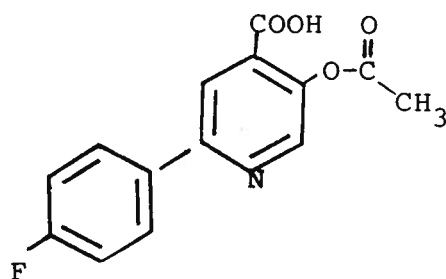
Ethere fremkommer altså ved en sammenkobling af to alkoholer. I dette tilfælde en phenol og ethanol.







I

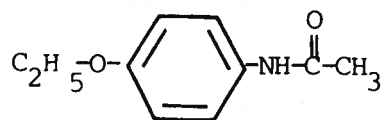


II

I er lige så aktiv som flufenisal, mens II stort set ikke er aktiv. Dette kan forklares ud fra receptorteorien, hvis man antager, at N-atomet er aktivt i bindingen til receptorerne sammen med nogle af de andre polære grupper. I tilfælde II kommer N-molekylet så øjensynligt til at vende væk fra receptoren, når de andre grupper bindes til denne.

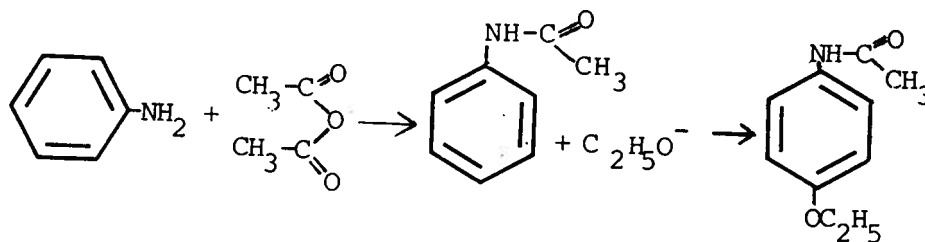
### Paracetamol.

Phenacetin er et stof, der ligner acetylsalicylsyre en del, og som også er smerte- og feberstillende.

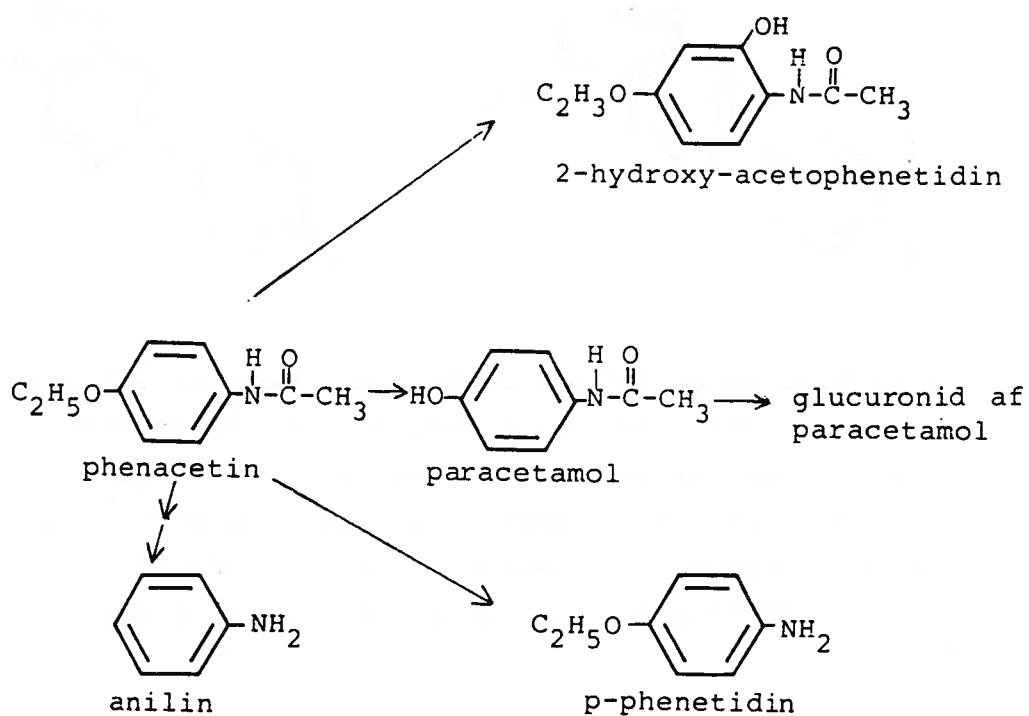


Phenacetin.

Det er også en aromatisk forbindelse, der som funktionelle grupper har en ether og en amidgruppe. Phenacetin er relativt nemt at fremstille:



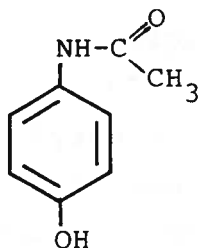
# Metabolisk nedbrydning af phenacetin og paracetamol.



Paracetamol er jo et trivialnavn. I USA hedder det acetaminophen. Det kan også ses omtalt som p-hydroxyacetanilid, men det nuværende systematiske navn er N-acetyl-p-aminophenol.

Forvirret? Hvis man er i tvivl om navne, kan man f.eks. slå op i Merck Index.

Phenacetin nedbrydes i organismen til paracetamol.



Paracetamol

Det systematiske navn for paracetamol er N-acetyl-p-amino-phenol. Oprindeligt benyttede man phenacetin i hovedpine-tabletter, men det har vist sig, at der ved lang tids konstant brug af piller, der indeholder phenacetin, forekommer kraftige nyreskader. Phenacetin anvendes derfor ikke mere som lægemiddel. Toxiciteten af phenacetin skyldes, at stoffet i en vis udstrækning spaltes til henholdsvis anilin og p-phenetidin i organismen (V42). Begge disse stoffer er toksiske. Man er derfor gået over til i stedet at anvende paracetamol, som i organismen hovedsagelig forbinder sig med glucuronsyre (som det også var tilfældet med salicylsyre), og som primært udskilles i urinen som glucuronsyrederivat. Dette har stor betydning for paracetamols ret ringe toxicitet.

Nedenstående tabel viser handelspræparatnavne, hvori hovedbestanddelen er acetylsalicylsyre.

|           |                  |
|-----------|------------------|
| Acetard   | Codyl            |
| Albyl     | Gealgica         |
| Aspirin   | Gelonida         |
| Globentyl | Kodikalcatyl     |
| Idotyl    | Kodimagnyl       |
| Kalcatyl  | Koffein-kalcatyl |
| Magnyl    | Koffeotyl        |
| Reumyl    | Treo             |

Koffein kender vi som det stimulerende stof i kaffe. Koffein anvendes også i en lang række piller og mediciner til forskellige formål, hvor det udgør en "opkvikkende" bestanddel. Koffein fås også rent (100 mg tabletter) mod "forbigående træthed og søvntrang".

Kodein er et morfindervivat, som pr. vægtenhed har en noget kraftigere smertestillende virkning end salicylsyre. Dosis i de kodein-holdige kombinationspræparater er 10 mg kodein til 500 mg acetylsalicylsyre.

Lactose (mælkesukker) er et dissaccharid, som spaltes i de to monosaccharider glucose (druesukker) og galactose.

## Kapitel 7.

### Administration af lægemidler.

Det er ikke lige meget, hvordan og på hvilken måde acetylsalicylsyre indtages. Af de forrige kapitler fremgår det i nogen grad, hvorfor det kan have betydning.

Acetylsalicylsyre og salicylsyre findes i et stort antal handelspræparater, som med få undtagelser kan fås i håndkøb, dvs. uden recept. Det gælder dels de præparater, som ikke indeholder andre smertestillende midler, og dels dem, der tillige indeholder en smule koffein eller kodein. (V43)

Om disse præparater kan man sige, at de næppe giver nogen afgørende forøgelse af den smertestillende effekt, selv om de kodeinholdige præparater først for nyligt blev fritaget fra receptpligten.

Præparaterne kan inddeles i en række hovedgrupper:

- 1) Tabletter.
- 2) Depotkapsler eller -tabletter.
- 3) Enterotabletter.
- 4) Brusetabletter og pulvere.
- 5) Suppositorier.

Acetylsalicylsyre forhandles ikke i mixtur som paracetamol gør. Årsagen hertil er ikke mindst et spørgsmål om holdbarhed.

Tabletter, som vi normalt kalder "piller", er den almindeligste form og indeholder normalt 1/2 g acetylsalicylsyre. Når de vejer lidt over 600 mg, er det fordi tabletten er fremstillet ved at sammenpresse en portion acetylsalicylsyre med hjælpestoffer for at holde det hele sammen. Hjælpestofferne kan være magnesiumoxid, mælkesukker (lactose), (V43) stivelse eller gelatine, og er derfor harmløse. Nogle tabletter har form og størrelse som to femører lagt oven på hinanden og med en såkaldt delekærv. Andre har form som en bønne og kan være overtrukket med et særligt glat lag hjælpestof. Meningen er, at man skal sluge hele tabletten evt. i halve portioner og skylle efter med vand. Tabletten lander i maven, falder efterhånden hen i småstykker eller

Opgave: Hvis vi fremstiller mixturen som en  $10^{-3}$  M opløsning af acetylsalicylsyre, hvor mange ml skal man så drikke for at få en dosis på 500 mg?

Beregn ud fra oplysningerne om hydrolysen af acetylsalicylsyre (V29) hvor længe den omtalte mixture kan holde sig, hvis pH i mixturen er indstillet på 3. Regn med at holdbarheden defineres sådan, at højst  $1/3$  af acetylsalicylsyren må være hydrolyseret efter forløbet af perioden.

Overtræksstoffet til entero-tabletterne kunne bestå af protein, f.eks. gelatine, som først effektivt spaltes og opløses ved hjælp af bugspytkirtlens proteinspaltende enzymer. Bugspytkirtlen afgiver sit enzymholdige sekret til tolvfingertarmen, som maveindholdet kommer ud i umiddelbart efter opholdet i mavesækken.

Opgave: Opskriv en reaktionsligning, der beskriver reaktionen mellem hjælpestofferne i en brusetablet og vand.

korn og blandes med maveindholdet.

Stofferne passerer gennem mave- og tarmvæggene, hvor de optages. Efter en time eller to er der maximal koncentration i blodet, og virkningen holder sig i nogle timer derefter, idet den biologiske halveringstid for normale små doser af de aktive stoffer (salicylgruppen) er 2-5 timer. Til svage, konstante smerter kan man foretrække en længere virkningstid, og depottabletter er da en mulighed.

En depottablet består af mange ganske små indkapslede portioner acetylsalicylsyre presset i en tablet. De små portioner frigives og optages langsomt, og den svagere virkning kan holde sig i længere tid. Tillige er der bedre chancer for, at der ikke opstår større koncentrationer på et bestemt sted i mavevæggen, som hos nogle personer er mere sart. Normale tabletter giver undertiden mavesårslignende bivirkninger, og disse kan således nedsættes ved at sørge for, at acetylsalicylsyren frigives langsomt i mavesækken, og da sandsynligvis ret forskellige steder i denne. For særligt sarte maver kan enterotabletter være en løsning.

Enterotabletten er overtrukket med et lag hjælpestof, (V43) som ikke opløses i den sure mavesaft, men først i den mindre sure tarm, hvorfra optagelsen kan ske med rimelig hastighed, uden at det går ud over maven.

En hurtigere smertestillende virkning kan opnås gennem brugen af brusetabletter eller -pulvere.

Brusetabletter indeholder f.eks. citronsyre og natriumhydrogencarbonat eller calciumcarbonat samt smagskorrigerende stoffer som sødemiddel og frugtessens.

Ved kontakt med vand reagerer citronsyren med carbonatet i en sådan hast, at den frigivne carbondioxid får tabletten til at smuldre hen og delvist gå i opløsning. Carbondioxidboblerne virker samtidig som en slags omrøring, og den færdige opslemning skal herefter drikkes.

Omtrent samme effekt kan opnås ved at knuse en normal tablet i vand og røre godt rundt, men drikken bliver vel knapt så tillokkende.

Opgave: Beregn den maximale koncentration af acetylsalicylsyre i blodet efter indtagelse af en brusetablet (500 mg og 4 liter blod).

Hvis den biologiske halveringstid for acetylsalicylsyre er 3 timer, hvor stor er koncentrationen i serum da maksimalt efter 90 min og efter 270 min?

Hvornår skal man tage den næste brusetablet, hvis man vil opretholde mindst  $1/5$  af den maximale koncentration i blodet? (Opholdstiden i maven sættes til  $1/2$  time).



Suppositorier - stikpiller - er beregnet til optagelse gennem endetarmen og kan være et alternativ for dem, som ikke kan sluge en tablet.

De forskellige præparaters optagelse kan skitseres som i nedenstående skema, idet der skelnes mellem større og mindre koncentrationer af det aktive stof over længere eller kortere perioder i mavesæk, tarm og blodbane, angivet i forhold til de normale tabletters opholdstid og koncentration.

| Tablet type |       | Mave    | Tarm    | Blod    |
|-------------|-------|---------|---------|---------|
| Normal      | konc. | normal  | normal  | normal  |
|             | tid   | normal  | normal  | normal  |
| Depot-      | konc. | mindre  | mindre  | mindre  |
|             | tid   | længere | længere | længere |
| Entero-     | konc. | mindre  | normal  | normal  |
|             | tid   | kortere | længere | normal  |
| Bruse       | konc. | større  | større  | større  |
|             | tid   | kortere | kortere | kortere |



**Litteraturliste.**

la Du, B.N., H.G. Mandel & E.L. Way: Fundamentals of Drug Metabolism and Drug Disposition. Williams and Wilkins, Baltimore, 1971.

Liebenow, K.-J.: Aspirin (i serien Projecte Chemie), Phywe-Schriftenreihe, 1980.

Rainsford, K.D.: Aspirin and the Salicylates. Butterworths, London, 1984.

Ringnes, V.: Legemiddelkjemi. Skolelab. for naturfagene, Univ. Oslo 1984.

Specialer fra "Skoleforsøg" og "Kemiske undervisningsforsøg" 1982 og 1983 fra notecentralen.



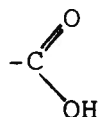
## Appendix 1.

### Funktionelle grupper.

Et organisk molekyles vigtigste kemiske egenskaber knytter sig til de såkaldte funktionelle grupper, som er grupper i carbonkæden. Som navnet angiver, er det de funktionelle grupper, der i overvejende grad giver molekylet dets funktion, dvs. dets kemiske og fysiske egenskaber.

### Carboxylsyrer.

Den funktionelle gruppe, der giver organiske syrer deres egenskaber, kaldes for carboxylsyregruppen, og den har følgende konstitutionsformel:



Carboxylsyregruppen skrives ofte blot som  $-\text{COOH}$ .

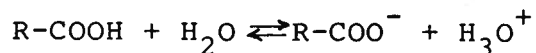
Navnet på en carboxylsyre dannes af carbonhydridets navn ved at tilføje endelsen  $-\text{syre}$  til carbonhydridets navn.

De simpleste carboxylsyrer er:

|                |                          |                                     |                                   |
|----------------|--------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| $\text{HCOOH}$ | $\text{CH}_3\text{COOH}$ | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ | $\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}$ |
| methansyre     | ethansyre                | propansyre                          | benzoesyre                        |
| (myresyre)     | (eddikesyre)             | (propionsyre)                       |                                   |

Navnet salicylsyre er også et usystematisk navn og stammer fra den tidligste udvinding af syren af pilebark, idet pil har slægtsnavnet *Salix*.

Carboxylsyrer er svage syrer, dvs. at nedenstående protolyse er stærkt forskudt mod venstre:



Salte af carboxylsyrer indeholder ioner af formen  $\text{R-COO}^-$  f.eks.



|                 |                           |                                      |                                    |                  |
|-----------------|---------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|------------------|
| $\text{HCOO}^-$ | $\text{CH}_3\text{COO}^-$ | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COO}^-$ | $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^-$ | ← Formel for ion |
| formiat         | acetat                    | propionat                            | benzoat                            | ← Ionens navn    |

Bemærk, at navnene på ionerne er afledede af usystematiske navne for syrerne.

### Alkoholer.

Alkoholer er karakteriseret ved at indeholde den funktionelle gruppe  $-\text{OH}$  bundet til kulstofkæden.

Hvis man således i et carbonhydrid erstatter et hydrogenatom med en hydroxygruppe, en  $-\text{OH}$  gruppe, får man en hydroxyforbindelse eller en alkohol.

Hvis alkoholgruppen er bundet til et alifatisk kulstofatom, er stoffet en alkohol. Hvis hydroxylgruppen er bundet direkte til en aromatisk ring, er stoffet en phenol.

Indførelsen af en  $\text{OH}$ -gruppe i et carbonhydrid markeres ved at tilføje endelsen -ol til carbonhydridets navn. Hvis det er nødvendigt angives alkoholgruppens placering med nummeret på det kulstofatom, hvorpå alkoholgruppen sidder.

De simpleste alkoholer er:

|                        |                                   |                                              |                              |
|------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------|
| $\text{CH}_3\text{OH}$ | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ | $\text{CH}_3\text{CHOHCH}_3$ |
| methanol               | ethanol                           | 1-propanol                                   | 2-propanol                   |

Man opdeler også alkoholerne efter  $\text{OH}$ -gruppens placering i carbonkæden, idet dette har betydning for deres kemiske egenskaber.

Man taler om primære, sekundære og tertiære alkoholer.

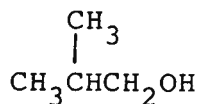
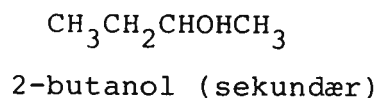
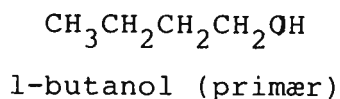
|                                 |                                                                                  |                                                                                                    |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\text{R}-\text{CH}_2\text{OH}$ | $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\   \\ \text{CHOH} \\   \\ \text{R}_2 \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\   \\ \text{R}_2-\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{R}_2 \end{array}$ |
| primær<br>alkohol               | sekundær<br>alkohol                                                              | tertiær<br>alkohol                                                                                 |

Primære, sekundære og tertiære alkoholer med samme antal carbonatomer er eksempler på stillingsisomere, hvor stoffer med samme bruttoformel har forskellig opbygning, og

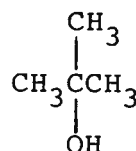




dermed også forskellige fysiske og kemiske egenskaber.  
Der er f.eks. 4 alkoholer med bruttoformlen  $C_4H_9OH$ :

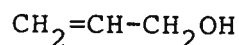


2-methyl-1-propanol  
(primær)



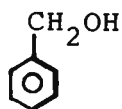
2-methyl-2-propanol  
(tertiær)

Da forbindelser, der indeholder en OH-gruppe bundet til et dobbeltbundet carbonatom, normalt ikke er stabile, bliver den simpleste umættede alkohol:



2-propen-1-ol  
(allylalkohol)

Den simpleste aromatiske alkohol bliver:



benzylalkohol

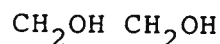
Hvorimod den simpleste phenol bliver "phenol"



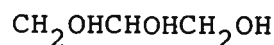
Indtil nu har vi kun omtalt monovalente alkoholer, dvs. alkoholer der kun indeholder en OH-gruppe. Man kender også divalente, trivalente, tetravalente osv. alkoholer.

OH-grupperne sidder i disse alkoholer på forskellige carbonatomer. Forbindelser med to OH-grupper ved samme carbonatom er normalt ustabile.

Den simpleste divalente og den simpleste trivalente alkohol bliver altså:



1,2-ethandiol  
(ethylenglycol)

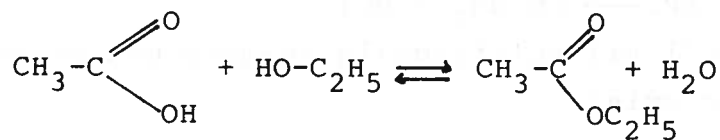


1,2,3-propantriol  
(glycerol)



**Ester.**

En ester dannes ved reaktion mellem en carboxylsyre og en alkohol, f.eks.



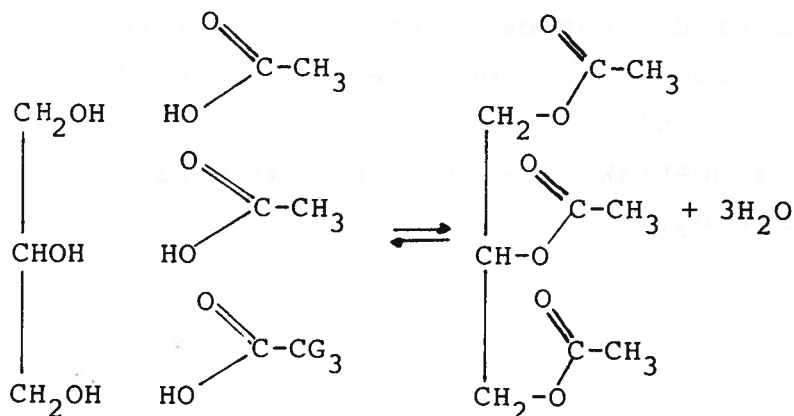
eddikesyre

ethanol

ethylacetat

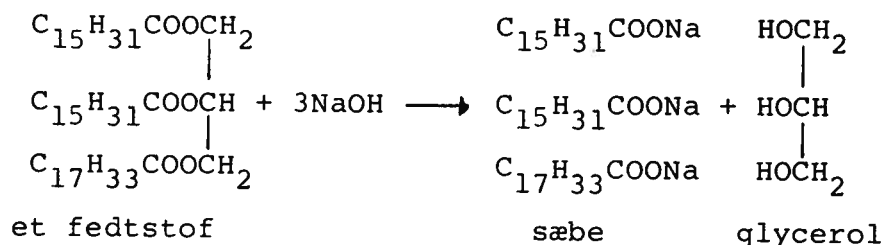
Denne reaktion kaldes for en forestring og er en kondensation.

Hvis alkoholen f.eks. er glycerol (1,2,3-propantriol) kan man danne:



## Forsæbning.

Ved behandling af et fedtstof med natronlud sker der en såkaldt forsæbning.



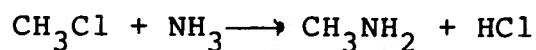
et fedtstof

sæbe

glycerol

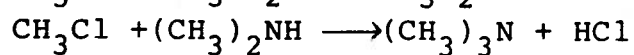
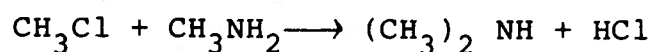
Man får en blanding af glycerol, sæbe, vand og overskud af natriumhydroxid. Blandingen kaldes brun sæbe. Ved behandling af denne flydende sæbe med en mættet natriumchlorid-

Aminomethan kan i princippet fremstilles ud fra ammoniak og methylchlorid(chlormethan):



(den dannede HCl vil selvfølgelig reagere med et mol ammoniak eller amin)

Hvis der er overskud af  $\text{CH}_3\text{Cl}$  vil processen gå videre:



Det sidste stof der dannes er en kvarternær ammonium ion. Kvarternære ammonium ioner optræder i "hovedet" af fosfolipider (s.24).

De anvendes i udstrakt grad i vaskemidler til at mindske overfladespænding.

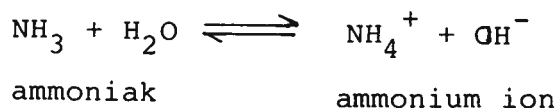
opløsning kan sæben skilles fra natriumhydroxid og det meste af glycerolen, da disse to stoffer er opløselige i den mættede natriumchloridopløsning, mens sæben er tungt-opløselig. Denne proces kaldes udsaltning. Sæben kan nu filtreres fra opløsningen som et fast stof, kærnesæbe, og kan som sådan anvendes til håndsæbe.

### Aminogruppen.

Fjernes et hydrogenatom fra ammoniak,  $\text{NH}_3$ , fremkommer aminogruppen  $-\text{NH}_2$ .

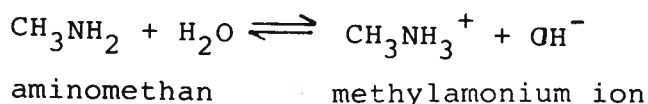
Substitueres et hydrogenatom i methan med en aminogruppe, fremkommer stoffet aminomethan,  $\text{CH}_3\text{NH}_2$ , også kaldet methylamin.

Ammoniak er en base, der i vand reagerer efter ligningen:



Ammoniak er en svag base, således at kun en mindre del af ammoniakmolekylerne i vandig opløsning omdannes til ammoniumioner.

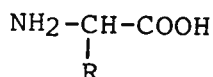
Aminogruppen har bevaret ammoniaks baseegenskab, så aminoforbindelser er også baser, f.eks. aminomethan:



### Aminosyrer.

Aminosyrer indeholder en aminogruppe og en carboxylsyregruppe  $-\text{COOH}$ . Den simpleste er aminoeddikesyre, også kaldet glycin:  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$

Aminosyrer, der har forbindelse med levende organismers stofskifte, har alle aminogruppen knyttet til det carbonatom, der sidder ved siden af  $-\text{COOH}$  gruppen, og de kan skrives ved den generelle formel:





Man har fundet omkring tyve forskellige aminosyrer i kroppen, og de kan klassificeres som enten neutrale, basiske eller sure.

Neutrale kaldes de, der ligesom glycin har samme antal sure og basiske grupper. Aminosyrer med flere syregrupper end aminogruupper kaldes sure, og aminosyrer med flere aminogruupper kaldes basiske.

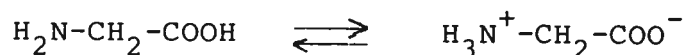
Tabellen på side 17 viser de hyppigst forekommende aminosyrer. De aminosyrer, der er mærkede med et E, er de såkaldte essentielle aminosyrer, dvs. aminosyrer, som legemet skal have tilført med kosten, fordi organismen ikke selv kan syntetisere dem, eller fordi syntesen går meget langsomt.

### Aminosyrernes egenskaber.

Aminosyrer er hvide krystallinske stoffer, som er meget opløselige i vand, men næsten uopløselige i organiske opløsningsmidler.

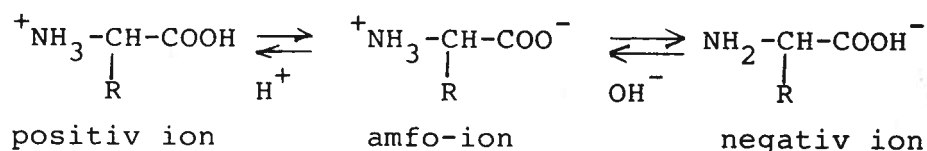
Kombinationen af en aminogruppe og en syregruppe i samme molekyle betyder, at stoffet kan reagere både som syre og som base. Et sådant stof kaldes amfotert.

Når aminosyrer opløses i vand, danner de ioner ved en autoprotolyse:



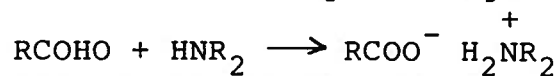
Ionformen kaldes for en amfoion.

Ionernes udseende kan ændres, hvis opløsningens pH ændres. Dette kan beskrives ved ligningen:

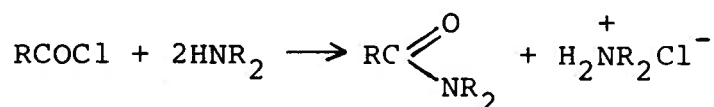


Når en aminosyre er neutral, dvs. når antallet af positive og negative ladninger svarer til henholdsvis antallet af aminogruupper og syregrupper, siges aminosyren at være ved sit isoelektriske punkt. Ved det isoelektriske punkt er

Rent praktisk er vandfraspaltning fra en amin og en carboxylsyre ikke den måde amider syntetiseres på. De reagerer nemlig i en syrebasereaktion (aminer er baser), idet der blot overføres en proton og derved dannes et salt

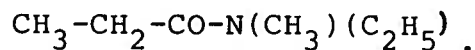
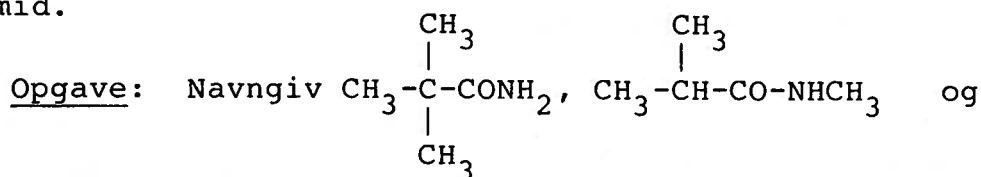


For at lave amider benytter man sig sædvanligvis af syrechlorider:



Bemærk altså forbruget af to mol amin for hvert mol syrechlorid.

Som ved megen navngivning er der afvigelser fra de simple regler. Eks.: Vi siger acetamid om  $\text{CH}_3\text{CONH}_2$  ligesom acetat for  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  fordi eddikesyre  $\text{CH}_3\text{COOH}$  kaldes acetic acid. Eks.: Vi siger benzamid, som er en forkortelse for benzoeamid.

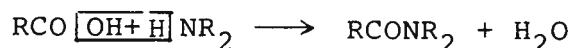




aminosyrerne gode puffer, dvs. de er gode til at fastholde pH på grund af deres evne til at reagere med både syrer og baser. Denne pH-stabiliserende virkning er meget vigtig for levende celler, da de fleste af cellernes livsfunktioner kun kan finde sted inden for ganske snævre pH-grænser. Det isoelektriske punkt er også vigtigt, fordi ved dette pH har mange af aminosyrernes egenskaber ekstreme værdier, således er opløseligheden af stofferne i vand minimal ved dette pH.

### Amider.

Amider er derivater af carboxylsyrer, hvori -OH gruppen er erstattet af en -NR<sub>2</sub> gruppe.

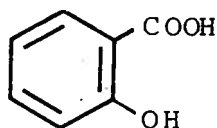


Amider navngives på den måde, at -syre som endelse erstattes med -amid. F.eks.

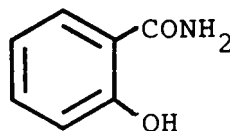
CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COOH  
propionsyre

CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>  
propionamid

CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
N,N-dimethyl  
propionamid



Salicylsyre



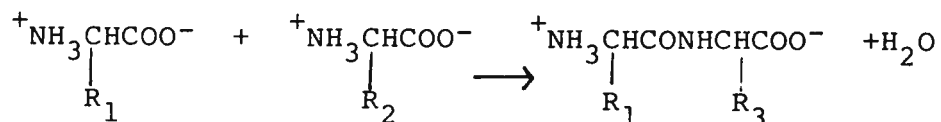
Salicylamid

Af særlig betydning har det, at proteiner er amider, idet de enkelte aminosyrer netop er knyttet sammen ved amiddannelse. Man taler ovenikøbet om en "amidbinding" eller "peptidbinding" og mener hermed, at to oprindeligt adskilte aminosyrer kan hæftes sammen ved, at der dannes et amid. Netop fordi aminosyrer kan danne et amid i "begge ender" kan lange kæder dannes.



### Peptider.

Når to aminosyremolekyler hæftes sammen, sker det ved at den sure gruppe på den ene aminosyre går sammen med den basiske gruppe på den anden under samtidig afgivelse af vand:



Det dannede produkt kaldes et di-peptid, og den dannede binding kaldes for en peptidbinding og er karakteriseret ved at indeholde gruppen -CONH-.

Et dipeptid som det dannede molekyle indeholder stadig en aminogruppe og en carboxylsyregruppe og kan derfor reagere med en anden aminosyre og danne et tripeptid. Denne proces kan fortsætte mange gange, hvilket giver anledning til dannelse af polypeptider. Polypeptider er meget almindelige i organismen, f.eks. som proteiner og enzymer.



## Appendix 2.

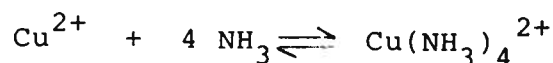
### Koordinationsforbindelser.

I vandig opløsning hydratiseres metalioner, dvs. de omgiver sig med vandmolekyler på en ganske regelmæssig måde. For de fleste metalioner består dette arrangement af vandmolekyler omkring et metalion bl.a. af et antal vandmolekyler, som er de nærmeste naboer til metalionen og som sammen med denne udgør en veldefineret geometrisk struktur. Man taler om, at der er et antal pladser rundt om metalionen, hvor de nærmeste vandmolekyler er placeret. Disse pladser kalder vi for koordinationspladser. For mange metalioner gælder det, at de arrangerer sig med 6 vandmolekyler omkring sig i den mest regelmæssige struktur, hvor de 6 vandmolekyler er placeret ca. lige langt fra og tættest muligt ved metalionen. Denne situation betegnes som en oktaedrisk koordination.

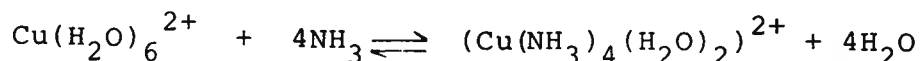
En sådan hydratiseret metalion stammer fra en opløsning af et salt i vand og er derfor i opløsning ledsaget af en negativ ion (en anion). Et simpelt kobbersalt som f.eks. kobbersulfat vil altså i vandig opløsning optræde som en hydratiseret kobberion (en koordinationsforbindelse) og en sulfation, som svømmer selvstændigt rundt i den vandige opløsning.

Sættes ammoniakvand til den svagt blå vandige opløsning af kobbersulfat, iagttages et farvestof til kraftigt mørkeblå. Dette skyldes dannelsen af en ny koordinationsforbindelse, hvor 4 af de koordinerede vandmolekyler i den hydratiserede kobberion erstattes af ammoniakmolekyler.

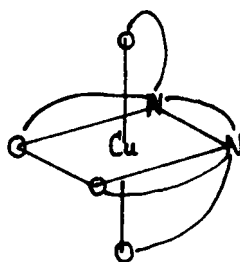
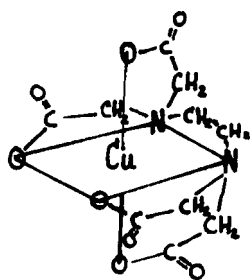
Denne klassiske påvisningsreaktion for kobberioner formuleres i reaktionsskemaet:



som er en forkortet skrivemåde for reaktionsskemaet

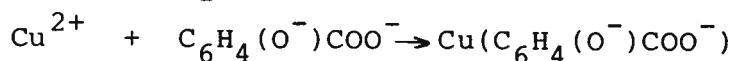
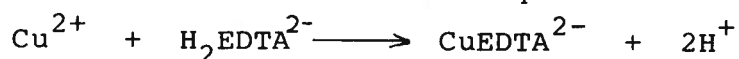
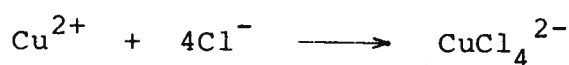


som fortæller hele forløbet: Hvis ammoniak konkurrerer med vandmolekyler om de 6 koordinationspladser, som er oktaedrisk placeret omkring kobberionen, så vil der selv med en



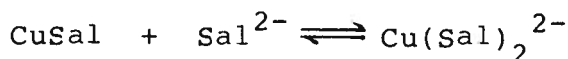
ret lille koncentration af ammoniak overvejende dannes en koordinationsforbindelse, hvor 4 af koordinationspladserne omkring kobberionen er optaget af ammoniakmolekyler.

Koordinationsforbindelser kaldes ofte for komplekser, fordi de er mere indviklede (komplekse) end almindelige salte. Metalionen benævnes centralionen og koordinationspladserne besættes med ligander. Ligander kan være molekyler eller simple eller sammensatte anioner. Som eksempel på anioner, som kan fungere som ligander over for kobberionen, kan nævnes chloridioner, EDTA og salicylationer.

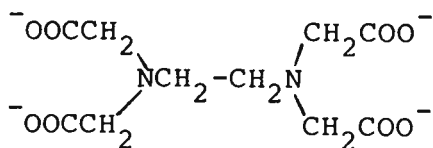


Salicylatkomplekser forkortes ofte lige som EDTA, og vi kan da skrive det sidste af ovenstående stoffer på formen: CuSal.

Der kan også dannes komplekser med mere end en salicylation involveret:



EDTA er et virksomt middel til at fjerne overskud af kobberioner i blodet. EDTA er en ret kompliceret ligand og er en forkortelse for 1,2-ethandiamintetraacetat. For nemheds skyld udelader man de 4 negative ladninger.



EDTA

EDTA danner koordinationsforbindelser med de fleste metalioner og udkonkurrerer med lethed alle de 6 vandmolekyler omkring den hydratiserede metalion, idet såvel de to nitrogenatomer som de 4 negativt ladede oxygenatomer indtager de 6 koordinationspladser.

Den typiske struktur er gengivet i to modstående figurer, hvoraf den højre letter overblikket ved at gengive det væsentlige og udelade detaljerne.



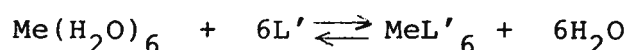
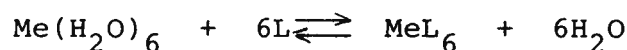


### Appendix 3.

#### Kompleksitetskonstanter.

Af det foregående og af øvelse s.79 fremgår det, at der eksisterer en konkurrence mellem forskellige ligander om centralionen.

Denne konkurrence kan mere præcist udtrykkes ved hjælp af ligevægtskonstanter. Hvis Me betegner en metalion og L og L' er to ligander og hvis ligevægten  $\text{MeL}_6 + 6\text{L}' \rightleftharpoons \text{MeL}'_6 + 6\text{L}$  er forskudt mod højre i den opløsning, hvor koncentrationen af liganderne L og L' er lige store, så siges Me at have større affinitet til L' end til L. Sådanne affiniteter kan udtrykkes i tal. Betragter vi de to ligevægte:



kan massevirkningsudtrykkene opskrives, idet  $\text{H}_2\text{O}$  som sædvanligt udelades.

$$K_{\text{MeL}} = \frac{[\text{MeL}_6]}{[\text{Me}][\text{L}]^6}$$

$$K_{\text{MeL}'} = \frac{[\text{MeL}'_6]}{[\text{Me}][\text{L}']^6}$$

De to ligevægtskonstanter  $K(\text{MeL}_6)$  og  $K(\text{MeL}'_6)$  kaldes kompleksitetskonstanterne for henholdsvis  $\text{MeL}_6$  og  $\text{MeL}'_6$ . Deres indbyrdes størrelse afgør, hvilken ligand metalionen Me har størst affinitet til.

For nemheds skyld har vi i massevirkningsudtrykkene skrevet Me og ikke  $\text{Me}(\text{H}_2\text{O})_6$ , idet vi underforstår, at der med mindre andet er specificeret er vandmolekyler på alle koordinationspladserne.

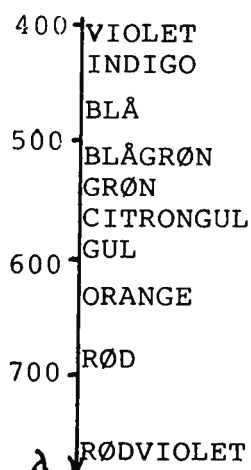
Desuden er metalionens positive ladning underforstået.



#### Appendix 4.

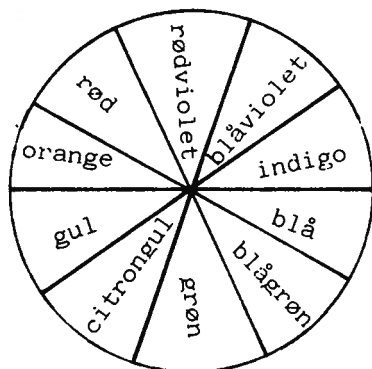
### Farvede forbindelser, absorptionsspektre og Lambert-Beers lov.

Hvidt lys er som bekendt sammensat af lys af en hel række farver, som vi ser det i en regnbue. Hver farve svarer til sin bølgelængde, og vi taler om et spektrum af farver og bølgelængder.



Figuren viser farvefordelingen af det synlige lys' spektrum mellem bølgelængderne 400 og 800 nm.

Farvede forbindelser har deres farve, fordi en del af farverne i det indfaldende lys tilbageholdes (absorberes). Resten kastes tilbage eller passerer gennem stoffet. Absorberes en væsentlig del af det orange lys (som det er tilfældet i en del kobber(II)-komplekser), opleves resten af lyset som en farvenuance i det blå, som kaldes komplementærfarven til orange. I figuren er det synlige lys repræsenteret i en farvecirkel, og komplementærfarven til en bestemt farve skal findes modsat denne.



Figuren viser farverne som modstående komplementærfarver.

Intensiteten af lys kan måles med en fotocelle. I et spek-

1

2

3

4

5

6

7

trofotometer måles intensiteten af lys af bestemte bølgelængder. Hvis man ved en bestemt bølgelængde,  $\lambda$ , måler intensiteten ( $I$ ) af lys, der er sendt igennem en opløsning af en farvet forbindelse og desuden måler intensiteten ( $I_0$ ) af det lys, der er sendt gennem opløsningsmidlet, så er forholdet  $I/I_0$  et udtryk for, hvor stor en del af lyset der ikke er standset (absorberet) af den farvede forbindelse.

Størrelsen  $T = I/I_0$  kaldes transmittansen og kan udtrykkes som et tal fra 0-1 (uden enhed) eller i %.

Størrelsen  $-\log T = -\log(I/I_0)$  som jo altid er positiv, kaldes absorbansen  $A$  og er et bedre mål til at skelne de finere detaljer, når der ikke slipper ret meget lys igennem. Dette illustreres i tabellensom blot er en udskrift af en del af logaritmefunktionen.

#### Tabel

| $A = -\log T$ | $T(\text{i}\%)$ | $-\log T$ |
|---------------|-----------------|-----------|
|               | 100             | 0         |
|               | 50              | 0,3       |
|               | 20              | 0,7       |
|               | 10              | 1,0       |
|               | 5               | 1,3       |
|               | 2               | 1,7       |
|               | 1               | 2,0       |
|               | 0,1             | 3,0       |

Lambert-Beers lov fortæller, at absorbansen  $A$  er direkte proportional med den farvede forbindelses koncentration i opløsningen, og med hvor lang lysvejen i opløsningen er. Lambert-Beers lov kan sammenfattes i ligningen:

$$A = \epsilon \cdot c \cdot l \quad (1)$$

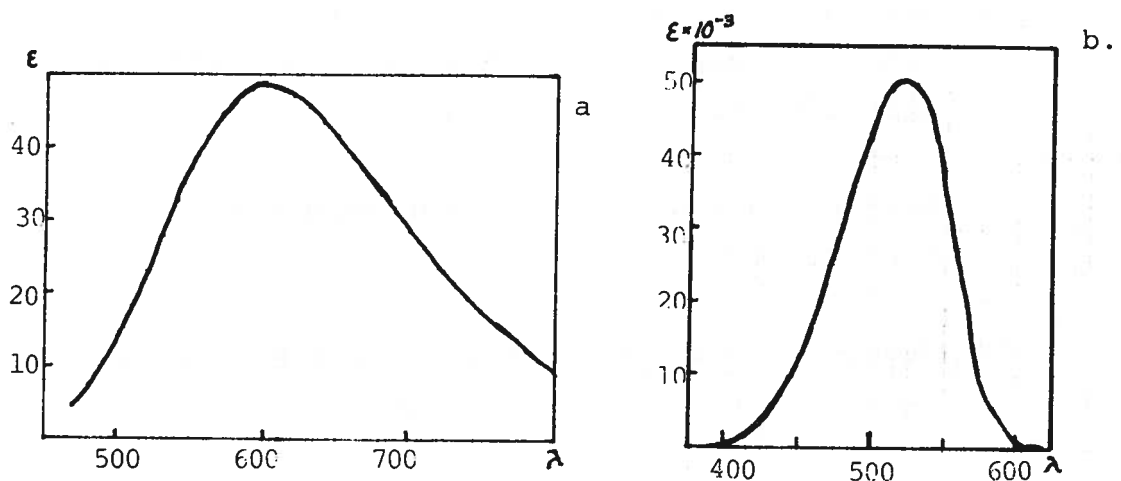
Hvor  $A = \log(I_0/I)$  er en dimensionsløs størrelse med talværdier  $\geq 0$ , hvor  $c = n/V$  er den molære koncentration målt i mol/l, hvor  $l$  er lysvejen igennem opløsningen målt i cm, og hvor  $\epsilon$  er en proportionalitetsfaktor kaldet den molære absorptivitet, som med de ovenfor anførte enheder for  $A$ ,  $c$  og  $l$  har enheden l/mol.cm.



Ligningen (1) gælder for en bestemt bølgelængde og burde skrives som i (2):

$$A(\lambda) = \xi(\lambda) \cdot c \cdot l$$

idet  $c$  og  $l$  er uafhængige af bølgelængden. På tilsvarende måde gælder (1) også ved andre bølgelængder. Når værdien af bølgelængden varierer, får vi altså også en variation af de to proportionale størrelser  $A$  og  $\xi$ . Det vil derfor være fornuftigt at afbilde  $\xi$  som funktion af bølgelængden for at udtrykke en bestemt farvet forbindelses evne til at absorbere lys gennem hele spektret. En sådan afbildning kaldes for den pågældende forbindelses absorptionsspektrum og er karakteristisk i sit forløb for netop denne forbindelse. Eksempler på absorptionsspektre er gengivet i fig. a og b.



a viser et absorptionsspektrum af den blå  $\text{Cu}(\text{NH}_3)_4$  i vandig opløsning.  
b viser absorptionsspektrum af indikatoren methylerødt i sin røde form i sur vandig opløsning.

Lambert-Beers lov har en hel række forskellige anvendelser afledt af de to grundlæggende: For det første kan den benyttes til karakterisering af en farvet forbindelses farve ved bestemmelse af absorptionsspektrets forløb.

Med dette kendskab kan man finde ud af, om en ukendt forbindelse er identisk med en forbindelse, hvis absorptionsspektrum er kendt.

A - 1. Beregn  $\epsilon$  (600 nm) for  $\text{Cu}(\text{NH}_3)_4^{2+}$ ,  $A(600 \text{ nm}) = 0,80$ ,  
 $\text{Cu}(\text{NH}_3)_4^{2+} = 16,3 \text{ mM}$  og målecellen - også kaldet kvyet-  
vetten er 1 cm.

2. Beregn  $\epsilon$  (520 nm) for methylerødt, når  $A(520 \text{ nm}) = 0,8$   
for en opløsning, som er fremstillet ved at opløse  
4,3 mg methylerødt i 100 ml 0,01 M saltsyre og måle-  
cellen er 1 cm.

B - 1. Beregn  $A(806 \text{ nm})$  for en opløsning af kobberioner, hvor  
 $\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6^{2+} = 5 \cdot 10^{-3}$ ,  $\epsilon(806 \text{ nm}) = 11,4 \text{ l/mol*cm}$ , og  $l$   
 $= 1 \text{ cm}$ .

Hvad ville  $A$  blive, hvis man valgte en målecelle med  
 $l = 10 \text{ cm}$ ?

2. Beregn  $A(547 \text{ nm})$  for en opløsning af  $\text{KMnO}_4$ . fremstillet  
ved at opløse 50,0 mg  $\text{KMnO}_4$  i 10 ml vand, når  $\epsilon(547) =$   
2250  $\text{l/mol*cm}$  og  $l = 1 \text{ cm}$ .

Hvad ville  $A$  blive, hvis man valgte en målecelle med  
 $l = 0,1 \text{ cm}$ ?

C - 1. Beregn  $\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6^{2+}$  for at give  $A(806 \text{ nm}) = 0,80$ , når  
 $\epsilon(806 \text{ nm}) = 11,4 \text{ l/mol*cm}$  og  $l = 1 \text{ cm}$ .

2. Beregn antallet af mg kaliumchromat der skal afvejes  
for at fremstille 100 ml af en opløsning af  $\text{K}_2\text{CrO}_4$ ,  
for at  $A(373 \text{ nm}) = 0,80$ , når  $\epsilon(373 \text{ nm}) = 4800$   
 $\text{l/mol*cm}$  og  $l = 0,1 \text{ cm}$ .

D - 1. Beregn  $\text{FeSal}^+$  i mol/l i en opløsning, hvis spektrum  
er karakteristisk for  $\text{FeSal}^+$  og som giver  $A(530 \text{ nm}) =$   
0,8, når  $\epsilon(530 \text{ nm}) = 1530 \text{ l/mol*cm}$  og  $l = 0,1 \text{ cm}$ .

2. Beregn antallet af mol krystalvand pr. mol kobber-  
sulfat, når en opløsning af 204 mg kobbersulfat i  
10 ml 2 M ammoniakvand giver  $A(600 \text{ nm}) = 0,80$ , når  
 $\epsilon(600 \text{ nm}) = 49, \text{ l/mol*cm}$  for  $\text{Cu}(\text{NH}_3)_4^{2+}$  og  $l = 2 \text{ cm}$ .



For det andet kan den benyttes til koncentrationsbestemmelse, og dette er nok det hyppigste formål for anvendelsen af et spektrometer og indgår som daglig rutine på en lang række laboratorier på hospitaler, offentlige og private kontrollaboratorier og forskningsinstitutioner.

På det praktiske plan vil man bl.a. kunne komme ud for følgende tilfælde A-D, hvor Lambert-Beers lov, måletekniske hensyn og regnetekniske problemer spiller forskellig rolle.

- A. Karakterisering af farvede forbindelser ved hjælp af deres absorptionsspektre.
- B. At afgøre om en opløsning med en given koncentration kan måles med en passende nøjagtighed (A helst mellem 0,5 og 0,9).
- C. At finde ud af, hvordan en opløsning skal laves for at give en passende nøjagtighed i målingen. (A mellem 0,5 og 0,8).
- D. For at finde koncentrationen af et stof i opløsning, f. eks. en vandprøve.

I opgaverne på modstående side illustreres de enkelte tilfælde.

1. The first part of the paper is devoted to a general discussion of the problem of the existence of a solution of the system of equations (1) for arbitrary values of the parameters  $\alpha$  and  $\beta$ . It is shown that the system has a solution for arbitrary values of the parameters  $\alpha$  and  $\beta$  if and only if the condition  $\alpha + \beta = 1$  is satisfied. In this case the solution is unique and is given by the formula

$$x = \frac{1}{\alpha + \beta} \left( \alpha x_1 + \beta x_2 \right) \quad (2)$$

where  $x_1$  and  $x_2$  are the solutions of the system of equations (1) for  $\alpha = 1$  and  $\beta = 0$  and for  $\alpha = 0$  and  $\beta = 1$  respectively.

2. In the second part of the paper the problem of the stability of the solution (2) is considered. It is shown that the solution (2) is stable for arbitrary values of the parameters  $\alpha$  and  $\beta$  if and only if the condition  $\alpha + \beta = 1$  is satisfied.

3. In the third part of the paper the problem of the asymptotic stability of the solution (2) is considered. It is shown that the solution (2) is asymptotically stable for arbitrary values of the parameters  $\alpha$  and  $\beta$  if and only if the condition  $\alpha + \beta = 1$  is satisfied.

4. In the fourth part of the paper the problem of the boundedness of the solution (2) is considered. It is shown that the solution (2) is bounded for arbitrary values of the parameters  $\alpha$  and  $\beta$  if and only if the condition  $\alpha + \beta = 1$  is satisfied.

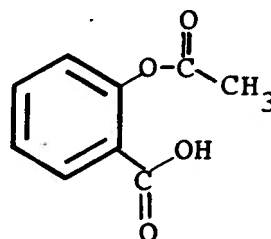
5. In the fifth part of the paper the problem of the periodicity of the solution (2) is considered. It is shown that the solution (2) is periodic for arbitrary values of the parameters  $\alpha$  and  $\beta$  if and only if the condition  $\alpha + \beta = 1$  is satisfied.

### ØVELSER

|                                        |                                                                        |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Synteser:                              | Fremstilling af acetylsalicylsyre                                      |
|                                        | Rensning                                                               |
|                                        | Renhedskontrol ved TLC                                                 |
|                                        | Smeltepunktsbestemmelse                                                |
|                                        | Fremstilling af paracetamol                                            |
| Analyse:                               | Kvalitativ elementaranalyse                                            |
|                                        | Bestemmelse af C-indholdet                                             |
|                                        | Bestemmelse af molmasse ved titrering                                  |
|                                        |                                                                        |
| Undersøgelser af<br>acetylsalicylsyre: | Opløseligheden af acetylsalicylsyre i forskellige opløsningsmidler     |
|                                        | Hydrolysekinetik for acetylsalicylsyre.                                |
|                                        |                                                                        |
| Undersøgelser af<br>salicylsyre:       | Fordelingsforhold mellem octanol og vand                               |
|                                        | Kvalitative forsøg med kobberkomplekser                                |
|                                        | Spektrofotometrisk bestemmelse af stabiliteten af jern(III)-komplekset |
|                                        |                                                                        |
| Isolering:                             | Acetylsalicylsyre fra tabletter                                        |

Opskriv reaktionen mellem vand og eddikesyreanhydrid.

Indrøm på tegningen  
hvilke atomer, der er  
karakteristiske for en  
ester og for en car-  
boxylsyre.



Hvad vil det sige at omkrystallisere et stof?

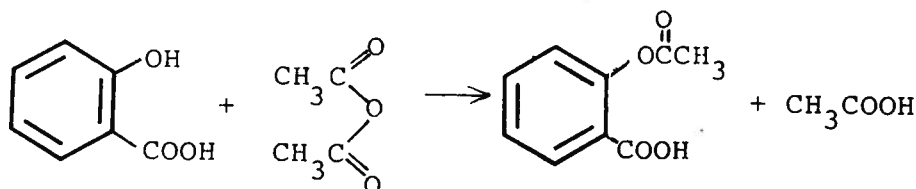
Hvilke urenheder kan man tænke sig der findes i syntese-  
produktet?

### SYNTESE AF ACETYLSALICYLSYRE

Acetylsalicylsyre dannes ud fra salicylsyre ved acetylering, dvs. esterdannelse med eddikesyre, som sker ved salicylsyrens phenolgruppe.

Det største udbytte ved fremstillingen opnås ved at anvende eddikesyreanhydrid i stedet for selve eddikesyren. Da eddikesyreanhydrid imidlertid reagerer voldsomt med vand under dannelse af eddikesyre, skal der anvendes tørre glasvarer!

Reaktionsligningen er:



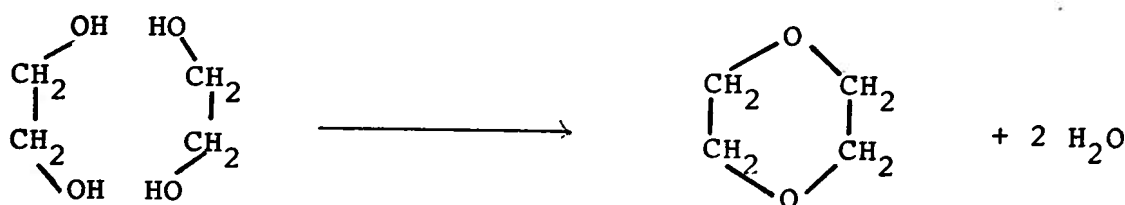
### Øvelsens udførelse

Afvej med størst mulig nøjagtighed 1,0 g salicylsyre og opløs stoffet i 3 ml eddikesyreanhydrid i et tørt reagensglas. Tilsæt 3-4 dråber koncentreret fosforsyre,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , og opvarm reagensglasset ca. 5 min i kogende vand i stinkskab. Herefter hældes indholdet forsigtigt i små portioner ud i 30 ml koldt vand i en konisk kolbe. Herved hydrolyseres overskud af eddikesyreanhydrid til eddikesyre. Denne reaktion kan være voldsom. Kolben stilles til afkøling i luften, hvorefter der udfældes acetylsalicylsyre. Hvis der i stedet for krystaller dannes olieagtige dråber, kan det skyldes, at acetylsalicylsyren er uren, men da acetylsalicylsyre er meget lidt opløselig i koldt vand og noget opløselig i varmt vand, kan den renses ved omkrystallisation i det vand, hvori den er udfældet. Man varmer blot vandet med de olieagtige dråber op til kogning, hvorefter man igen lader opløsningen afkøle i luften eller under vandhanen. Ved at skrabe med en glasspattel på kolbens inderside kan man fremkalde en udfældning af pæne krystaller.

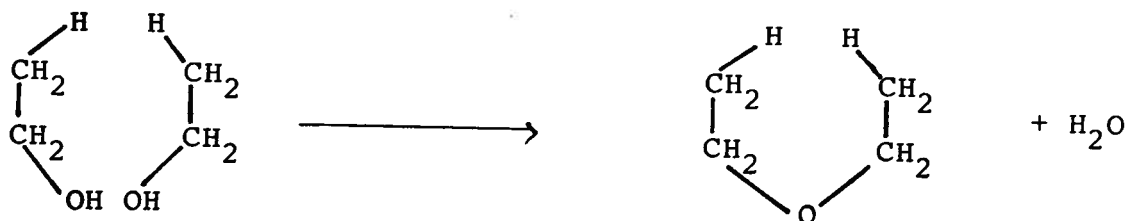
For at forhøje udbyttet afkøles kolben i isvand.

Krystallerne frafiltreres på sugefilter, vaskes lidt med koldt

Dioxan er sundhedsskadelig og dampe deraf skal ikke indåndes. Opvarmning bør foregå med svaler eller til nød blot i stinkskab. (Arbejdstilsynets grænseværdi i luft: 10 ppm.) Dioxan  $C_4H_8O_2$  er en cyclisk ether, som fremstilles ved vandfraspaltning fra glycol,



Ganske lige som diethylether(æter)  $C_4H_{10}O$  dannes ved vandfraspaltning fra ethanol.



Dioxan er ofte et bedre opløsningsmiddel for polære stoffer end ether

Tyndtlagschromatografi er et eksempel på en adskillelseteknik, hvor de opløste stoffer efter deres polære egenskaber har forskellige tendenser til at bindes til det faste stof (som kaldes den stationære fase). Bindes et stof meget godt, vil det ikke følge med opløsningsmidlet (som kaldes løbevæsken), som "trækkes op" gennem den stationære fase. Bindes et andet stof meget ringe, vil det opløses i løbevæsken og trækkes med op.

vand og suges tørre. Efter få minutters tørring i varmeskab ved ca.  $80^{\circ}\text{C}$  vejes det fremstillede produkt, og udbyttet beregnes i procent af det teoretiske udbytte.

#### Rensning af acetylsalicylsyre

Den fremstillede acetylsalicylsyre kan renses i en blanding af dioxan og vand i forholdet 1:1.

Ca. 1 g af det fremstillede stof afvejes og opløses derefter i den mindst mulige mængde af kogende opløsningsmiddel under stadig omrøring. Den klare, varme opløsning sættes til frivillig afkøling til stuetemperatur. Omkrystallisationen gentages ialt 3 gange, hvorefter den tilbageblevne mængde af stoffet tørres i varmeskab ( $80^{\circ}\text{C}$ ) og vejes. Det procentvise udbytte beregnes.

#### Renhedskontrol på renfremstillet acetylsalicylsyre

Renhedskontrollen udføres ved hjælp af tyndtlagschromatografi, idet der anvendes en plade med kiselgel og en løbevæske, der består af en blanding af acetone, cyclohexan og vand i volumenforholdet 60:60:1. Der laves 2% opløsninger i alkohol af det stof, der skal kontrolleres, af salicylsyre, som er det stof som prøven sandsynligvis er forurenet med, og af ren acetylsalicylsyre.

Efter ca. 5 minutters chromatografering, hvilket svarer til ca. 6 cm løbevej, er adskillelsen tilendebragt og chromatogrammet tørres og betragtes herefter i UV-lys. Derefter sprøjtes chromatogrammet med en opløsning af  $0,5\text{ g FeCl}_3$  i en blanding af 10 ml vand og 30 ml alkohol.

Afgør om der er urenheder af salicylsyre eller andet i det fremstillede stof.

#### Bestemmelse af smeltepunktet for acetylsalicylsyre

Ved dette forsøg kan der dels benyttes forskellige finere

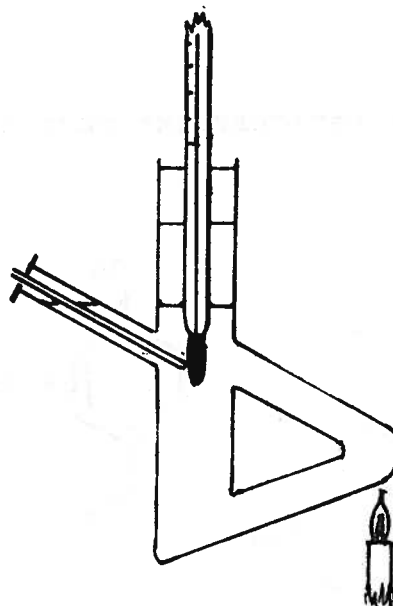
Fyld ikke kapillarrøret for meget - det gør bestemmelsen upræcis. Da der skal bruges energi til at smelte stoffet ("smeltevarmen"), vil en større portion kræve mere varmeenergi og tage længere tid. Når temperaturen måles i den opvarmede olie uden for kapillarrøret, vil det målet smeltepunkt da blive for højt eller for lavt?

Bemærk hvor lang tid det tager for stoffet at smelte. Hvis det smelter hurtigt over et lille temperaturinterval, siger man, at smeltepunktet er "skarpt". Et skarpt smeltepunkt er udtryk for, at stoffet er rent.



former for smeltepunktsapparater, dels den simple fremstilling, som er vist på figuren. Smeltepunktsbestemmelser foregår i tyndvæggede glasskapillarrør, hvori der fyldes stof, så det står  $\frac{1}{2}$  til 1 cm i røret.

Man kan eventuelt støde den sammensmeltede ende af røret ned mod bordet, indtil stoffet har samlet sig i bunden af glasset.



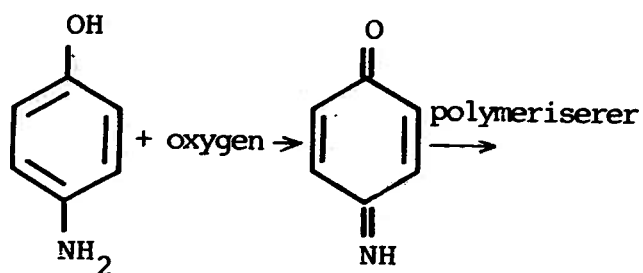
Det fyldte kapillarrør føres ind i smeltepunktsapparatet som vist på figuren, således at den smeltede ende er i berøring med termometerbeholderen. Der varmes forsigtigt op, og specielt i nærheden af smeltepunktet skal temperaturstigningen foregå meget langsomt, f.eks. 4 grader/min. Bestem smeltepunktet mindst 3 gange.

Lav dernæst det samme forsøg med forurenede acetylsalicylsyre direkte fra en tablet og med salicylsyre.

### SYNTESE AF PARACETAMOL

Paracetamol (1) syntetiseres ud fra p-aminophenol (2). Denne simple syntesereaktion er dog ikke helt ukompliceret, idet udgangsstoffet indeholder to grupper, der kan reagere med eddikesyre. Det betyder, at man f.eks. ved anvendelse af eddikesyreanhydrid (som ved acetylsalicylsyre) helt eller delvis får dannet p-acetamidophenylacetat (3). Anvendelse af iseddike, som er et langt svagere acyleringsmiddel, fører til dannelse af paracetamol uden nævneværdig acetylering af phenolgruppen. Et andet problem i forbindelse med syntesen hidhører fra den indbyrdes placering af de funk-

Oxidationsreaktionen kan tage følgende retning:

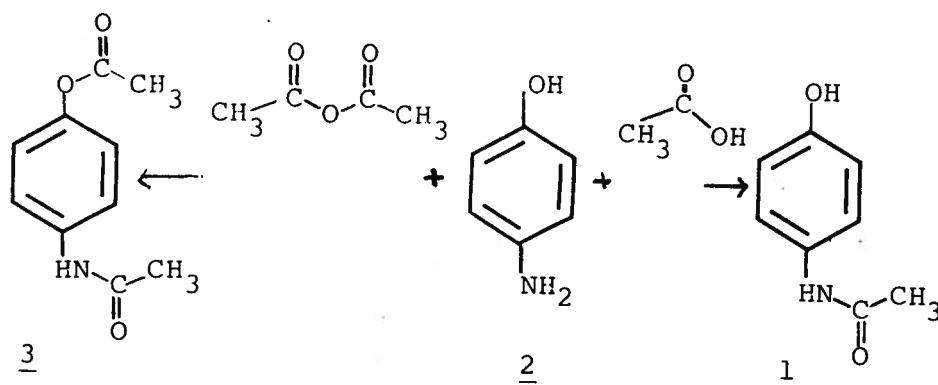


Iseddike er ren, 100% eddikesyre.

Hvad er "husholdningseddike"?

Et tryk på 15 mm kan opnås ved hjælp af en vandstrålepumpe.  
Alkohol er ethanol (96%).

tionelle grupper i udgangsstoffet (2), som let oxideres under dannelse af stærkt farvede reaktionsprodukter. Dette problem kan reduceres meget, såfremt reaktionen gennemføres under nitrogen.



#### SynteseprocEDURE.

p-aminophenol (5 g, 56 mmol) opslemmes i iseddike (10 ml), og reaktionsblandingen opvarmes under reflux i 1 time, idet eddikesyren inden reaktionen gennembobles med nitrogen. Når reaktionen startes, blæses der nitrogen ned i reaktionskolben. Reaktionen følges ved hjælp af tyndtlagschromatografi, idet der udtages prøver til analyse hvert kvarter. Der udtages hver gang med en Carlsberg-pipette 0,1 ml af reaktionsblandingen, og denne fortyndes med 1,5 ml methanol.

Efter endt reaktion inddampes reaktionsblandingen på rotationsfordamper ved ca. 15 mm Hg. Den ret stærkt farvede krystallinske rest opløses ved opvarmning i den mindst mulige mængde alkohol (ca. 6,5 ml). Opløsningen afkøles ved henstand, og krystallisationen kan afsluttes ved at placere kolben i et isbad. Krystallerne frasuges og skylles med 2 gange 0,5 ml isafkølet ethanol.

Det fremstillede stof vejes, og udbyttet beregnes i procent af det teoretiske udbytte.

Pletterne kan entes ses, fordi stofferne i sig selv er farvede i dagslys eller i ultraviolet lys (der findes som regel to bølgelængder på UV-lampen - prøv dem begge).

Sprøjtning med jern(III)chlorid-opløsning farver phenol.

Sprøjtning med kaliumpermanganat-opløsning fører ofte til en oxidation. Mange stoffer vil herved blive farvede (jv. forrige side).

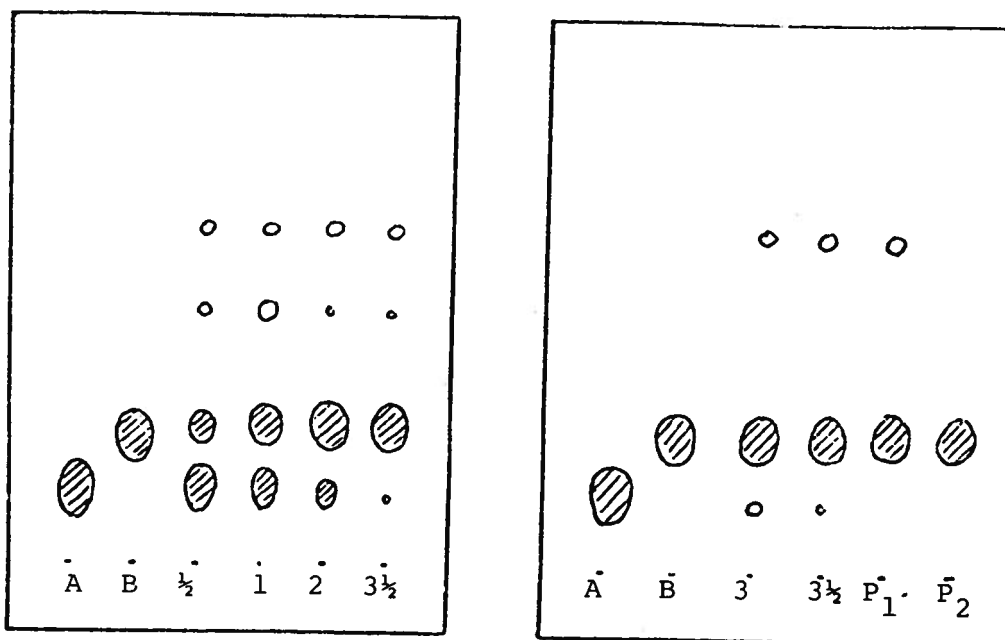
### Tyndtlagschromatografi.

Som stationær fase benyttes kiselgelplader. Som løbevæske toluen-ethylacetat-iseddike i forholdet 49:49:2.

Chromatogrammet synliggøres ved betragtning i dagslys, i UV-lys eller ved sprøjtning med  $\text{FeCl}_3$ -opløsning eller med en opløsning af kaliumpermanganat.

TLC (undervejs)

TLC II (slutprodukt)



A: Udg. stof (p-aminophenol) 2% i methanol

B: Paracetamol 2% i methanol

$\frac{1}{2}$ - $3\frac{1}{2}$ : R-bl. efter x timer

P<sub>1</sub>: Produkt omkr. fra vand

P<sub>2</sub>: Produkt omkr. fra methanol

### KVALITATIV ELEMENTANALYSE PÅ ACETYLSALICYLSYRE

I eksperimentet eftervises det, at acetylsalicylsyre indeholder carbon, hydrogen og ikke halogen.

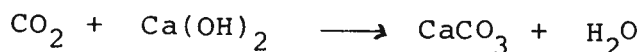
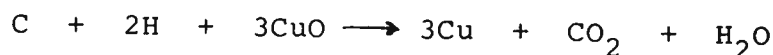
Påvisning af carbon og hydrogen ved oxidation med Cu(II) oxid.

En spatelfuld godt tørret acetylsalicylsyre blandes i et

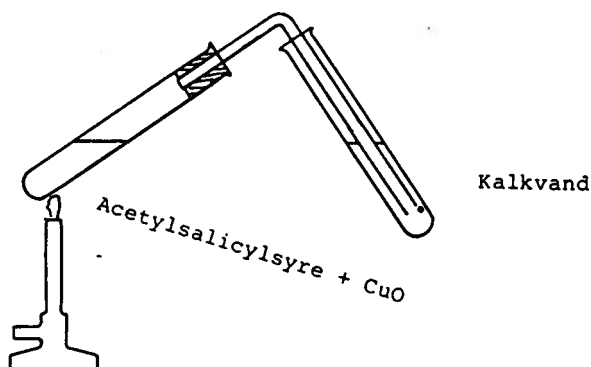


tørt reagensglas med den dobbelte mængde Cu(II)-oxid. Blandingen opvarmes over en blød flamme som vist på figuren. Reagensglasset forsynes med et gasafledningsrør, der stikker ned i et andet reagensglas med kalkvand.

I reagensglasset bliver acetylsalicylsyrens carbonatomer oxideret til  $\text{CO}_2$ , mens kobberoxidet reduceres til frit kobber. Hydrogen oxideres til vand. Tilstedeværelsen af  $\text{CO}_2$  viser sig ved, at der dannes bundfald af calciumcarbonat i kalkvandet. Reaktionerne er:



Tilstedeværelsen af  $\text{H}_2\text{O}$  viser sig ved at der dannes dråber af vand på indersiden af glasset.



NB! Før man fjerner flammen, må gasafledningsrøret være trukket ud af kalkvandet.

#### Påvisning af halogen.

Hvis der i det organiske stof findes halogen, dannes der ved glødningen med kobber flygtigt kobber(II)halogenid, som farver flammen intensivt blågrøn.

En kobbertråd glødes i en gasflamme så længe, at flammen



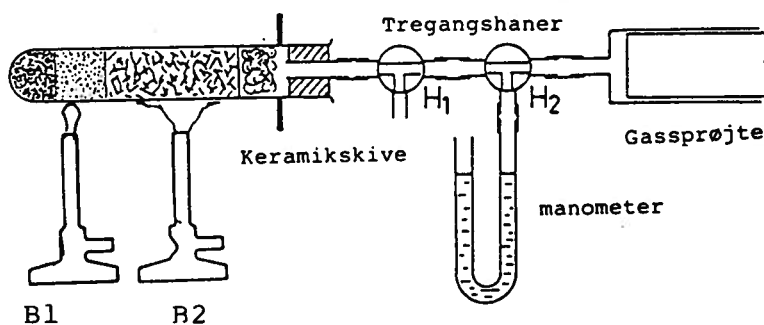


ikke mere farves grøn. Tråden kommes ned i stoffet og glødes derefter igen. Hvis flammen nu farves grøn, er det tegn på halogen. Hvis prøven bliver negativ, laver man en blindprøve med en halogenholdig forbindelse (PVC-plast, f.eks. som benyttes som isolering uden på kobberledninger).

#### KVANTITATIV BESTEMMELSE AF KULSTOFINDHOLDET

Et reagensglas vejes tomt og derefter afvejes 35-40 mg af ren acetylsalicylsyre. Derefter dækkes denne med et 2 cm højt lag af findelt kobber(II)oxid. Stofferne blandes ved at slå reagensglasset mod hånden. Blandingen bliver endnu en gang dækket med et 2 cm højt lag af oxidpulver. Endelig fyldes reagensglasset til ca. 4 cm under munden med kobberoxid på trådform. Som lukning på reagensglasset fyldes det sidste stykke med glasuld og en prop med hul.

Apparatet sammensættes dernæst som vist på figuren:



Ved sammensætningen af apparatet må det påses, at hanerne står i en sådan stilling, at trykket kan udligne sig. Efter sammenstillingen af apparatet skal dets tæthed prøves. Dertil bliver hanerne drejet  $180^{\circ}$  og stemplet i målecylindren bliver trukket ud til ca. 30 ml. Apparatet er tæt, hvis der ved tilbageførsel af stemplet fra denne stilling ikke er kommet noget restvolumen. Herefter opledes reagensglasset midt på, indtil kobberoxi-



den er rødglødende. Det er vigtigt under processen at passe på, at proppen ikke bliver varm, idet den da vil afgive gasser, som vil virke forstyrrende på forsøgsresultaterne.

Når kobberoxidtråden gløder, opvarmes oxidpulveret med brænder B2 med en lille flamme. Så føres flammen langsomt i retning af blandingen med acetylsalisylsyre, mens man samtidig flytter brænder B1 noget mod venstre. Mens opvarmningen foregår drejer man hele tiden stemplet i cylinderen rundt, således at der ikke opstår overtryk.

Når reaktionen er slut, bliver alt kobberoxidpulveret kraftigt opvarmet endnu en gang, således at der indstiller sig et konstant volumen i cylinderen.

Derefter fjernes begge brændere, og man lader systemet afkøle under stadig rotation af stemplet.

Efter nogle minutter bliver manometererrøret ved H2 tilsluttet. Afkølingen er afsluttet, når væskestanden i manometret ikke mere ændrer sig.

Måleresultater:

|                                         |      |
|-----------------------------------------|------|
| Reagensglas med acetylsalicylsyre:..... | mg   |
| Reagensglas tomt:.....                  | mg   |
| Acetylsalicylsyre:.....                 | mg   |
| Stuetemperatur:.....                    | °C   |
| Barometerstand, B:.....                 | mbar |
| Volumen af CO <sub>2</sub> :.....       | ml   |

Et mol af en gas fylder ved normalomstændigheder ( $T_0 = 273,15$  K og  $p_0 = 1.013$  bar) 22.414 liter. Omregn ved hjælp af luftarternes tilstandsligning det målte volumen til normalomstændighederne.

For at finde antallet af mol dannet kuldioxid må vi imidlertid foretage endnu en korrektion, idet den dannede kuldioxid er mættet med vanddamp.

Det samlede målte tryk er sammensat af partialtrykkene for de enkelte gasser:

$$P_{\text{CO}_2} = B - P_{\text{H}_2\text{O}}$$

Hvor  $P_{\text{H}_2\text{O}}$  er mættet vanddamps tryk ved den given temperatur. Værdier for mættet vanddamps tryk ved en given temperatur kan findes i tabeller.



Beregn nu den dannede mængde  $\text{CO}_2$  og derudfra det antal mol carbon der var i prøven.

Beregn endelig hvor stor en procentdel af acetylsalicylsyre der er carbon.

Overvej hvorfor man skal titrere til pH 6,5 og ikke f.eks. til pH 12.

#### SUMFORMEL FOR ACETYLSALICYLSYRE

Vi har ikke lavet en fuldstændig elementaranalyse af aspirin, men går vi ud fra, at aspirin kun består af carbon, hydrogen og oxygen, kan vi nu godt bestemme strukturen af stoffet. Hvis de foregående bestemmelser er foretaget tilstrækkeligt nøjagtigt, er resultatet blevet, at carbon acetylsalicylsyre er 60% og at molmassen er 180 g/mol. Dette giver følgende sumformel:  $C_9H_yO_z$ . Tilbage til deling til hydrogen og oxygen er altså 72 masseenheder. Der kan da pr. molekyle højst være 4 oxygenatomer med 64 masseenheder. ( $72 = 16y + 1x$ ).

På den anden side er det maksimale antal hydrogenatomer der kan være i en kulbrinte med 9 carbonatomer 20. I så tilfælde bliver der 52 masseenheder til oxygen. Men da 3 oxygenatomer kun giver 48 masseenheder, må der altså være mere end 3 oxygenatomer. Dette må betyde, at der er 4 oxygenatomer i aspirin, og vi får den endelige sumformel  $C_9H_8O_4$ .

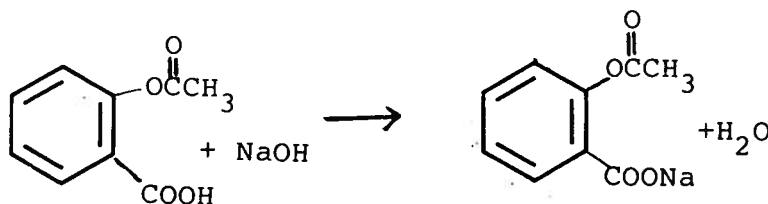
Går vi videre i betragtninger omkring stoffets strukturformel, kan vi konstatere, at det må indeholde en carboxylsyre på grund af dets syre-egenskaber.

Desuden er der så lidt hydrogen i forbindelsen, at der må være tale om enten en umættet forbindelse med enten dobbelt eller tredobbeltbindinger, eller en aromatisk forbindelse. Om der er tale om en umættet aliphatisk forbindelse eller en aromatisk forbindelse kan afgøres ved at undersøge om stoffet kan addere brom.

Som et resultat af denne undersøgelse kan man altså endeligt afgøre, at acetylsalicylsyre består af en benzenkerne med en carboxylsyregruppe og en alkoholgruppe substitueret i kernen.

### BESTEMMELSE AF MOLMASSE FOR ACETYLSALICYLSYRE

Acetylsalicylsyre kan fraspalte et mol protoner pr. mol stof. Ved titrering til  $\text{pH} = 6.5$  kan protonmængden bestemmes. I øvelsen titreres acetylsalicylsyren med 0.1 M natriumhydroxid.



### Øvelsens udførelse

Ca. 500 mg acetylsalicylsyre afvejes med størst mulig nøjagtighed og opløses i en blanding af vand og alkohol i et bægerglas. Derefter følges en af nedenstående fremgangsmåder:

- I blandingen placeres nu en pH-elektrode, og der titreres under stadig omrøring, indtil pH-metret viser værdien 6,5.
- Der tilsættes 5 dråber lakmusopløsning eller bromthymolblåt-opløsning til blandingen og titreres indtil omslag for indikatoren.

Beregn ud fra den tilsatte mængde natriumhydroxid, hvor mange mol acetylsalicylsyre der er i 500 mg og derfra molmassen for acetylsalicylsyre.

Toluen, som også kunne kaldes methylbenzen, benyttes ofte som opløsningsmiddel for upolære stoffer i stedet for benzen, som anses for at være mere skadeligt at indånde. I terpentiner, f.eks. tilstræbes det nu at få indholdet af benzen langt ned, medens toluen-indholdet ikke søges nedsat.

Opskriv formelen for ethylacetat - også kaldet eddikesyre-ethylester. Ethylacetat er en af hovedbestanddelene i cellosefortynder (et godt opløsningsmiddel for mange lakker).

Opløsningerne skal opvarmes med varmt vand. Find kogepunkterne af de fire opløsningsmidler og vurder, om det har nogen mening at bruge kogende vand ved opvarmningen.



## OPLØSELIGHED AF ACETYLSALICYLSYRE I FORSKELLIGE OPLØSNINGS- MIDLER

I dette forsøg undersøges acetylsalicylsyres opløselighed i forskellige opløsningsmidler.

Som eksempel på et stærkt polært opløsningsmiddel benyttes vand. Som upolært opløsningsmiddel benyttes toluen og som mindre polære opløsningsmidler benyttes ethylacetat, som selv er en ester, og ethanol.

I hvert tilfælde benyttes en af karakteristikkene letopløseligt, tungtopløseligt eller uopløseligt. Beskriv i journalen, hvorfor den angivne karakteristik vælges i hvert tilfælde.

### Forsøgets udførelse

I hvert af fire reagensglas kommes en spatelfuld (så meget som kan ligge på en femøre) acetylsalicylsyre. Tilsæt et af de fire opløsningsmidler til hvert af reagensglassene, således at dette står i en højde af ca. 1 cm i glasset, og ryst grundigt.

Afgør acetylsalicylsyrens opløselighed i hvert af de kolde opløsningsmidler og indfør resultaterne i skemaet.

Derefter varmes reagensglassene op ved at stille dem i et bægerglas med varmt vand, som netop har været kogende, og acetylsalicylsyrens opløselighed i det varme opløsningsmiddel afgøres.

Resultaterne indføres i skemaet:

| Opløsningsmiddel | acetylsalicylsyrens opløseligheder |          |
|------------------|------------------------------------|----------|
|                  | i koldt                            | og varmt |
| vand             |                                    |          |
| toluen           |                                    |          |
| ethylacetat      |                                    |          |
| ethanol          |                                    |          |

Beregn ud fra de udførte undersøgelser, hvordan acetylsalicylsyren skal karakteriseres som mere eller mindre polært.

nm står for nanometer =  $10^{-9}$ m.

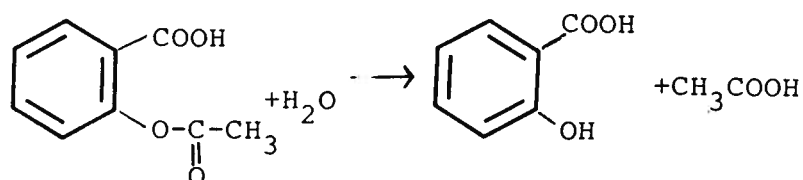
Til sammenligning måles afstande i molekyler osv. i Å (1Å =  $10^{-8}$ cm  $10^{-10}$ m). Afstanden mellem de to C-atomer i eddikesyre er ca. 1,5Å. Hvor mange nm er det?

Angående absorbans og UV-målinger, se appendix 4

Acetylsalicylsyre er letopløseligt i ethanol men ikke særlig opløseligt i vand (passer det med erfaringerne fra opløselighedsforsøgene?). Det hjælper derfor at bruge en ethanol-vand-blanding som opløsningsmiddel.

### HYDROLYSEKINETIK FOR ACETYLSALICYLSYRE

I vandig opløsning vil acetylsalicylsyre hydrolysere til salicylsyre og denne proces vil blive accelereret i sur opløsning. Det er øvelsens formål at undersøge reaktionens afhængighed af pH. I blodet foregår hydrolysen ret hurtigt på grund af at den katalyseres af esterase-enzymet, men i vandigt medium er det nødvendigt at udføre øvelsen ved forhøjet temperatur for at få en rimelig hastighed. I øvelsen foreslås det at lade reaktionen foregå i termostat ved 55°C. Hydrolysen foregår efter følgende reaktionsskema:



Hydrolysen kan følges ved at måle den dannede mængde salicylsyre som funktion af tiden.

En mulig metode består i spektrofotometrisk måling af absorbansen af reaktionsopløsningerne ved hjælp af lys med bølgelængden 298.5 nm (UV-område). Ved denne bølgelængde har acetylsalicylsyre kun en forsvindende absorption, hvorimod salicylsyre har en kraftig absorption. Endvidere kan denne bølgelængde benyttes ved alle pH-værdier.

Ved hjælp af synligt lys kan processen følges ved at lave et farvet kompleks med Fe(III)-ioner. Med phenoler danner denne ion en kraftig blå eller violet farve, dvs. at salicylsyre danner farve, mens acetylsalicylsyre ikke gør det.

Som farvereagens benyttes en 4%  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  i 0.12 M saltsyre.

Absorbansen kan da måles ved en bølgelængde på 540 nm.

### Forsøgets udførelse

Der fremstilles umiddelbart før hydrolyseforsøgene en standardopløsning af acetylsalicylsyre med styrken 0.002 M ef-

Stødpudeopløsninger kaldes også pufferopløsninger (en puffer er en støddæmper foran og bag på togvogne).

Hastigheden for en reaktion af denne type afhænger dels af koncentrationen af acetylsalicylsyre og dels af koncentrationen af vand. Da  $[H_2O]$  i vandige opløsninger er meget stor (ca. 55 M), ændres den næsten ikke, og vi kan med god tilnærmelse betragte  $[H_2O]$  som konstant under hele reaktionen. Hvis hastigheden afhænger af en enkelt koncentration, taler man om en første ordens reaktion. Afhænger hastigheden af produktet af to koncentrationer, taler man tilsvarende om en anden ordens reaktion, osv. I dette tilfælde afhænger hastigheden af to koncentrationer, hvoraf den ene (vandets) er konstant. Måleresultaterne vil derfor svare til en første ordens reaktion. For at fortælle at man ved lidt mere, kalder man det en pseudo-første ordens reaktion.

ter følgende procedure: 360 mg acetylsalicylsyre afvejes, opløses i ca. 50 ml ethanol, hvorpå der fyldes op til 1000 ml med vand i en målekolbe.

Der udføres forsøg i pufferopløsninger med pH 1,0; 2,0; 3,0; 5,0; 7,5; og 9,0.

50,0 ml af disse pufferopløsninger hældes i et prøveglas med skruelåg. Disse placeres derpå i et termostateret vandbad ved 55°C.

Hydrolyseforsøgene påbegyndes ved at tilsætte 5,00 ml af acetylsalicylsyre-stamopløsningen til pufferopløsningerne. Tiden noteres ved tilsætningen. Med passende tidsintervaller (ca. hver 10ende minut) måles absorbansen efter en af de nedenstående procedurer.

Hvis man har et UV-spektrofotometer, overføres 2,5-3 ml af reaktionsopløsningerne til en kuvette, og absorptionen måles straks ved 298,5 nm.

Hvis man benytter et fotometer i det synlige område, blandes 1 ml prøve med 5 ml farvereagens, hvorefter det skal henstå i præcis 5 minutter, hvorefter absorptionen måles ved 540 nm. Reaktionerne vil være løbet til ende efter 1-2 timer, og specielt vil den hurtigt løbe til ende ved pH=10.

Denne opløsning kan derfor benyttes til at måle absorptionen efter uendelig lang tid.

### Beregninger

Ifølge teorien for reaktioners hastighed skal hastigheden aftage eksponentielt med tiden for en reaktion af denne type. Dette kan undersøges ved at afbilde  $\div \ln(A-A_t)$  mod tiden  $t$ , hvor  $A$  er absorbansen til  $t=0$ . Hældningskoefficienten af linien giver pseudo-1.- ordenshastighedskonstanten for hydrolysen af acetylsalicylsyre.

Indflydelsen af pH på  $k$  vises grafisk ved at afbilde  $\log k$  som funktion af pH.

Spørgsmål: Vil acetylsalicylsyre hydrolyses hurtigst i mavesækken (pH ~2) eller i blodbanen (pH ~7)?

$$\log \frac{[\text{salicylsyre i octanol}]}{[\text{salicylsyre i vand}]} = p$$

Man har ud fra en lang række forsøg vist, at P skal ligge mellem 2 og 3 for at et stof skal have en god gennemtrængelighed.

## BESTEMMELSE AF FORDELINGEN AF SALICYLSYRE MELLEM EN VAND- OG EN OCTANOLFASE

### Formål

Til at vurdere, hvor godt et stof trænger gennem en membran anvendes et testsystem bestående af vand og octanol. Octanol består af en lang kulstofkæde, der ligner forbindelserne i membranen. Forholdet mellem opløseligheden i octanol og vand eller logaritmen til dette forhold tages som mål for stoffets gennemtrængelighed.

### Metode

Da salicylsyre både kan findes på en ladet og en uladet form, udføres der 2 eksperimenter: Et hvor salicylsyre næsten udelukkende findes som syre (i vand) og et hvor anionen dominerer (ved  $\text{pH} \sim 7,0$ ).

De to eksperimenter udføres i øvrigt på samme måde. For at bestemme koncentrationen af salicylsyre benytter man sig af at salicylsyre ved tilsætning af  $\text{Fe}^{3+}$ -ioner giver en violet farve. Dette skyldes, at  $\text{Fe}^{3+}$ -ionerne danner et kompleks med salicylsyre. Koncentrationen af komplekset og dermed koncentrationen af salicylsyre findes ved en spektrofotometrisk måling. Spektrofotometret måler lysabsorptionen ved en bestemt bølgelængde. Dette kaldes absorbansen, og absorbansen viser, hvor meget kompleks der findes i opløsningen. For at få en god bestemmelse laves en kalibreringskurve.

### Kalibrering

Til fremstilling af kalibreringskurven skal der benyttes 4 opløsninger

A:  $1,0 \times 10^{-2} \text{ M}$  salicylsyre

B:  $1,0 \times 10^{-3} \text{ M}$  salicylsyre

C: 1,0 M salpetersyre

D: 0,20 M jern(III)nitrat i 0,01 M salpetersyre.

Af nedenstående tabel kan man se, hvor store mængder af de enkelte opløsninger, der skal anvendes til en tilstrækkelig





kalibreringskurve. Ønskes større sikkerhed, kan man vælge at lave flere opløsninger, som gør springene mindre. I alle tilfælde skal man tilsætte vand, så det samlede volumen bliver 11,0 ml. Det er praktisk og tilstrækkelig nøjagtigt at bruge 5 ml stangpipetter, som er inddelt lige som en burette. I skemaet er der også plads til at anføre den målte absorbans og den udregnede salicylsyrekoncentration S i hver af opløsningerne.

| Opl.nr. | ml A | ml B | ml C | ml D | ml vand | S | A |
|---------|------|------|------|------|---------|---|---|
| 1       | -    | 1    | 5    | 2    | 3       |   |   |
| 2       | -    | 2    | 5    | 2    | 2       |   |   |
| 3       | -    | 3    | 5    | 2    | 1       |   |   |
| 4       | -    | 4    | 5    | 2    | 0       |   |   |
| 5       | 0,5  | -    | 5    | 2    | 3,5     |   |   |
| 6       | 1    | -    | 5    | 2    | 3       |   |   |
| 7       | 2    | -    | 5    | 2    | 2       |   |   |
| 8       | 3    | -    | 5    | 2    | 1       |   |   |
| 9       | 4    | -    | 5    | 2    | 0       |   |   |
| 10      | 0    | -    | 5    | 2    | 4       |   |   |

Den sidste opløsning benyttes som blindprøve, idet dens absorbans trækkes fra de øvrige.

Alle opløsningerne rystes grundigt og fyldes efter tur i en 1 cm kuvette; absorbansen måles og indføres i skemaet.

Afsæt på et stykke milimeterpapir koncentrationen af salicylsyre ud ad x-aksen og absorbansen op ad y-aksen og tegn den bedste rette linie gennem punkterne.

#### Fordelingsforsøg

Fyld 25 ml 0,01 M salicylsyreopløsning (opløsning A) i en 100 ml skilletragt og tilsæt 2 ml octanol. Ryst grundigt, idet der under omrystning holdes både på proppen i toppen og på glashanen. Efter at der er rystet lidt vendes skilletragten med spidsen opad, og der åbnes for hanen for at lade evt. overtryk slippe ud. Luk for hanen og ryst igen. Lad nu skilletragten stå i ro, indtil de to faser er tydeligt adskilte, eventuelt til næste time. Gentag denne procedure for 25 ml af opløsning, hvortil der er sat 2,50 ml 0,10 M



NaOH.

Efter at faserne i skilletragtene er skilt tydeligt fra hinanden udtages forsigtigt ca. 10 ml vandfase. Tag dernæst 4,0 ml af denne vandfase og overfør den til et reagensglas. Tilsæt som før 5,0 ml  $\text{HNO}_3$  og 2,0 ml  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ -opløsning og omryst blandingen.

Absorbansen måles på spektrofotometret.

Noter resultaterne og benyt dem til ud fra kalibreringskurven at bestemme koncentrationerne.

Koncentrationsbestemmelsen gentages med opløsningen af natriumsalicylat med  $\text{pH} = 7$ .

Skema med resultater:

| Koncentration af salicylsyre<br>før omrystning | efter omrystning |
|------------------------------------------------|------------------|
|------------------------------------------------|------------------|

Opløsning af salicylsyre

Natriumsalicylat

Behandling af resultater

Som eksempel tages salicylsyre i  $\text{H}_2\text{O}$ .

Ud fra grafen kan koncentrationen af salicylsyre i opløsningen før udrystning beregnes. Dernæst beregnes koncentrationen af salicylsyre i vandfasen efter udrystningen ved hjælp af kalibreringskurven. Ud fra mængderne af salicylsyre i vandfasen før og efter udrystningen giver en simpel substraktion mængden af salicylsyre i octanol-fasen.

Fordelingsforholdet:

$$K = \frac{\text{konc. af salicylsyre i octanol}}{\text{konc. af salicylsyre i vand}}$$

Beregn på tilsvarende måde fordelingsforholdet ved  $\text{pH} = 7$ .

Diskuter hvad man kan sige om salicylsyres gennemtrængelighed af membraner. Er gennemtrængeligheden ens for den dissocierede og den uladede form af salicylsyre?

Størrelsen af  $\log K$  skal ligge mellem 2 og 3 for et stof med optimale opløselighedsforhold.

EDTA står for N,N',N'',N'''-1,2-ethandiamintetraacetat-ionen med et antal protoner. (Egentlig står A'et for acetic acid - eddikesyre). En formel er anført i appendix 2.

Glycin er aminoeddikesyre, dvs. eddikesyre, hvori en methylproton (H) er erstattet af en amino-gruppe ( $-NH_2$ ).

Opskriv konstitutionsformlen for glycin. Er det mon også den form glycin findes på, når det er opløst i vand?

### KVALITATIVE FORSØG MED KOBBERKOMPLEKSER

I alle de nedenstående angivelser står x for 2,5 ml. I hvert af 9 reagensglas, der mærkes A-I, anbringes x ml 0,1 M  $\text{CuSO}_4$ . Efter tilsætning af de nedenfor nævnte opløsninger noteres i hvert tilfælde farven på opløsningen.

Til A 3x ml  $\text{H}_2\text{O}$ .

Til B 3x ml koncentreret saltsyre.

Til C 3x ml 0,5 M ammoniakvand.

Til D 3x ml 0,1 M EDTA-opløsning ( $\text{Na}_2\text{H}_2\text{EDTA}$ ).

Til E x ml 0,5 M  $\text{NH}_3$  og derefter 2x ml 0,1 M EDTA.

Til F 3x ml 0,1 M  $\text{Na}_2\text{Sal}$ .

Til G x ml 0,5 M  $\text{NH}_3$  og derefter 2x ml 0,1 M  $\text{Na}_2\text{Sal}$ .

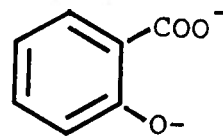
Til H 3x ml 0,1 M glycin.

Til I x ml 0,5 M  $\text{NH}_3$  og derefter 2x 0,1 M glycin.

Farver og farveskift noteres og sammenlignes.

Opstil på baggrund af forsøgene rækkefølger af  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}_3$ , EDTA,  $\text{Sal}^{2-}$  og glycin efter hvor godt de konkurrerer om kobber(II)ionen.

Formlen for  $\text{Sal}^{2-}$  kan også skrives som



Hvilken formel vil vi skrive for salicylsyre i ret sur væske?

Denne kompleksdannelse har været omtalt flere gange. Ved hvilken bølgelængde har komplekset størst absorption? Hvordan passer det med den violette farve? (se også appendix 4).

I de to andre øvelser - hydrolyseforsøget og bestemmelsen af fordelingen af salicylsyre mellem vand og oktanol - er salicylsyrens mængde bestemt spektrofotometrisk. Koncentrationen kan fastlægges ud fra absorbansen ved en bestemt bølgelængde og en "standardkurve" herfor med kendte salicylsyrekoncentrationer. Ved en spektrofotometrisk koncentrationsbestemmelse (se også appendix 4) er kravet, at reagenserne og andre uvedkommende stoffer har en forsvindende lille absorption i forhold til det farvede stof ved den pågældende bølgelængde, som målingerne foretages ved. Kun derved bliver absorbansen af måleopløsningerne proportionale med koncentrationen af det, der undersøges for. Som det fremgår af figuren, er denne betingelse opfyldt for bølgelængder omkring 530 nm, hvor jern(III)salicylat-komplekset absorberer ganske kraftigt i forhold til jern(III)ioner og salicylsyre. Om der måles ved 540 eller 520 nm er derfor uden betydning.

## SPEKTROFOTOMETRISK BESTEMMELSE AF LIGEVÆGTSKONSTANTEN FOR DANNELSE AF MONOSALICYLAT-JERN(III)

### Formål

Den almindelige kvalitative farverreaktion til påvisning af phenoler resulterer med salicylsyre i dannelse af en kraftig violet farve. Farven skyldes dannelsen af en kraftig farvet kompleks ion,  $\text{FeSal}^+$ , hvor  $\text{Sal}^{2-}$  står for  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{O}^-)\text{COO}^-$ , efter følgende reaktionsskema:



Reaktionen sker tilsyneladende selv i ret stærkt sur væske. Man kan formulere det sådan, at jern(III)ionen er en temmelig effektiv konkurrent til protoner over for salicylationerne  $\text{Sal}^{2-}$ .

For at udtale sig om, hvor effektiv denne konkurrence er, og for at blive i stand til at beregne i hvor stærk sur væske farverreaktionen kan ske, må man kende ligevægtskonstanten for reaktionen.

Ligevægtskonstanten bestemmes ved ligningen:

$$K = \frac{[\text{FeSal}^+] \cdot [\text{H}^+]^2}{[\text{Fe}^{3+}] \cdot [\text{H}_2\text{Sal}]}$$

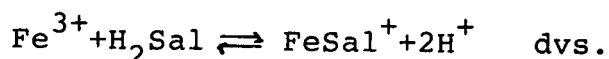
### Teori og metode

Jern(III)ioner kan danne komplekser med enten en eller flere salicylationer knyttet til sig. Hvis vi derfor vil studere den ovenfor stående ligevægt, må vi sikre os, at jern(III)ionerne højst reagerer med én salicylation. I praksis opnår man dette ved at benytte et større overskud af jern(III)ioner.

Det violette kompleks har som alle andre farvede forbindelser et karakteristisk absorptionsspektrum i det synlige spektralområde. Et typisk spektrum af en opløsning, som indeholder jern(III)ioner, salpetersyre og salicylsyre, er gengivet i figuren sammen med spektre af to andre opløsninger, b: jern(III)ioner og salpetersyre og c: salicylsyre og salpetersyre. Koncentrationerne af de enkelte komponenter er ens i de tre opløsninger.

Kyvettens længde er sædvanligvis 1 cm. I denne beregning forudsættes det, at der benyttes 1 cm kyvetter.

Reaktionen er (jf. forrige side)



hver gang en jern(III)ion bindes til et salicylsyre-molekyle, frigøres der netop to protoner.

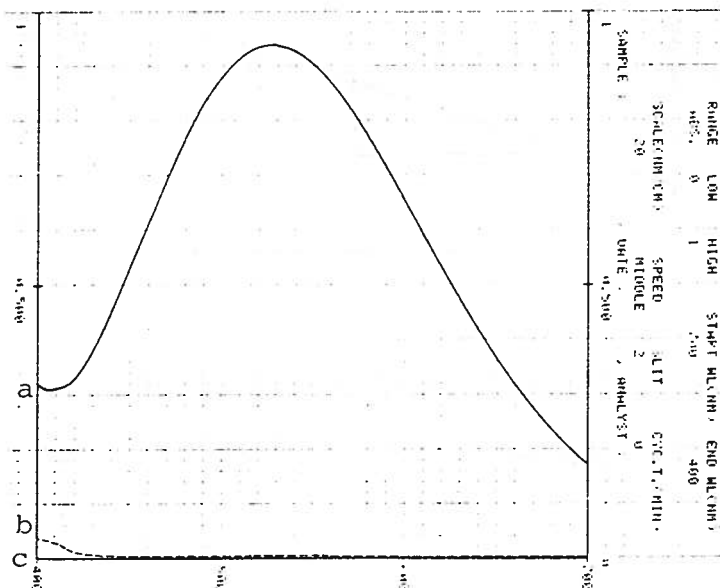
For koncentrationerne af jern(III)ioner gælder, at

$$C_{\text{Fe}^{3+}} = [\text{Fe}^{3+}] + [\text{FeSal}^+]$$

Her betyder  $C_{\text{Fe}^{3+}}$  totalkoncentrationen af jern(III)ioner uden at tænke på i hvilken form de findes i opløsningen; det er altså en størrelse, vi kan bestemme ud fra den målte opløsningen fremstilles på. Med  $[\text{Fe}^{3+}]$  mener vi derimod den aktuelle koncentration af jern(III)ioner i opløsningen, som ikke er bundet i et salicylatkompleks.

Ligningen er en stofbevarelsesligning og er udtryk for den kemiske grundlov, der kaldes "Loven om Elementernes Bevarelse" (der sker ingen grundstofomdannelser, og der forsvinder ikke noget ud af systemet). Benyttes denne lov på salicylsyre fås tilsvarende  $C_{\text{H}_2\text{Sal}} = [\text{H}_2\text{Sal}] + [\text{FeSal}^+]$ , idet vi har indrettet opløsningerne så sure, at vi i praksis ikke behøver at tælle f.eks. ( $\text{Sal}^{2-}$ ) med.





Som det ses af figuren, er det kun i opløsning a, der er en kendelig absorption omkring 530 nm, og denne absorption må derfor skyldes  $\text{FeSal}^+$ . Ifølge Beers lov er absorptionen proportional med koncentrationen af stoffet der absorberer, og vi måler derfor absorptionen ved en bølgelængde, hvor kun  $\text{FeSal}^+$  absorberer.

Dette giver absorptionen

$$A = [\text{FeSal}^+] \cdot \epsilon \cdot l$$

hvor  $\epsilon$  er den molære absorptivitet målt i  $\text{cm}^2/\text{mol}$  ved den pågældende bølgelængde, og  $l$  er lysvejen i kuvetten målt i cm. Indsættes dette i udtrykket for ligevægtskonstanten, fås:

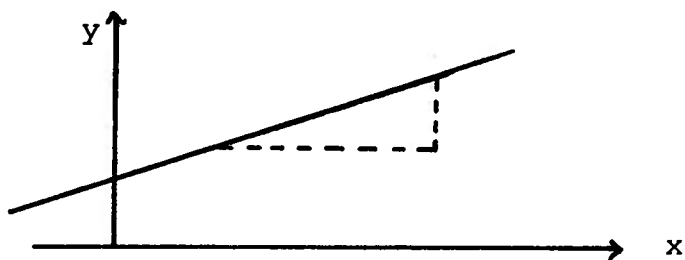
$$K = \frac{A/\epsilon \cdot [\text{H}^+]^2}{[\text{Fe}^{3+}] \cdot [\text{H}_2\text{Sal}]}$$

I forsøget indretter vi opløsningernes koncentrationer således, at der er et stort overskud af både  $\text{Fe}^{3+}$  og  $\text{H}^+$  i forhold til  $\text{H}_2\text{Sal}$ . Den mængde jern(III)ioner, der derfor bindes i  $\text{FeSal}^+$  og den mængde protoner der frigøres herved, er derfor meget lille i sammenligning med, hvad der var i forvejen.

Vi sætter derfor  $[\text{Fe}^{3+}] = C_{\text{Fe}^{3+}}$  og  $[\text{H}^+] \cdot C_{\text{HNO}_3} = C_{\text{H}^+} \cdot [\text{H}_2\text{Sal}]$

sættes lig med  $C_{\text{H}_2\text{Sal}} - [\text{FeSal}^+]$ , altså det der var før kompleksdannelsen minus det der er medgået. Dette indsættes også i udtrykket for ligevægtskonstanten:

Ligningen for et ret ligning er som bekendt  $y = ax + b$



I det enkelte tilfælde er såvel de variable ( $x$  og  $y$ ) som konstanterne ( $a$  og  $b$ ) mere komplicerede.

I dette tilfælde er

$y =$

$x =$

$a =$

$b =$

$$K = \frac{A/\epsilon \cdot (C_{H^+})^2}{C_{Fe^{3+}} \cdot (C_{H_2Sal} - A/\epsilon)}$$

I denne ligning indgår der 2 konstanter, som vi skal bestemme, nemlig K og  $\epsilon$ . De andre størrelser er noget, vi måler eller selv bestemmer via opløsningerne.

Hvis vi flytter lidt om på størrelserne i ligningen fås:

$$K \cdot (C_{H_2Sal} - \frac{A}{\epsilon}) = \frac{A}{\epsilon} \cdot \frac{C_{H^+}^2}{C_{Fe^{3+}}} \quad \text{eller}$$

$$\frac{C_{H_2Sal}}{A} = \frac{(C_{H^+})^2}{C_{Fe^{3+}} \cdot K \cdot \epsilon} - \frac{1}{\epsilon}$$

Den sidste ligning kan benyttes til grafisk bestemmelse af de ukendte størrelser K og  $\epsilon$ .

Dette kan ske ved at afbilde  $C_{H_2Sal} \cdot \frac{1}{A}$  som funktion af  $(C_{H^+})^2 / C_{Fe^{3+}}$ .

Dette skulle ifølge ligningen give en ret linie med hældningen  $\frac{1}{K \cdot \epsilon}$  som skærer y-aksen i punktet  $1/\epsilon$ .

K kan da findes som skæringspunktet divideret med hældningskoefficienten.

### Målinger

Der fremstilles følgende stamopløsninger:

A: 0,01M  $H_2Sal$  (0,69 g salicylsyre i 500 ml vand).

B: 1,0M salpetersyre.

C: 0,2M jern(III)nitrat i 0,01 M salpetersyre.

Fremstil de 10 måleopløsninger og blindprøven efter anvisningerne i tabellen på næste side. Herefter måles absorbansen, A, ved 530 nm over for blindprøven. De målte værdier indføres i tabellen som herefter udfyldes på de øvrige pladser ved beregning. Herefter kan afbildningen ske på millimeterpapir.

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

6

6

0

6

6

0

MÅLEOPLØSNINGER:

| Nr    | A(ml) | B(ml) | C(ml) | V(ml) | C <sub>H<sub>2</sub>Sal</sub> | C <sub>H<sup>+</sup></sub> | C <sub>Fe<sup>3+</sup></sub> | (C <sub>H<sup>+</sup></sub> ) <sup>2</sup> /C <sub>Fe<sup>3+</sup></sub> | A | C <sub>H<sub>2</sub>Sal</sub> · $\frac{1}{A}$ |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------------------------------|----------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------|
| 1     | 1     | 2     | 1     | 10    |                               |                            |                              |                                                                          |   |                                               |
| 2     | 1     | 2     | 2     | 10    |                               |                            |                              |                                                                          |   |                                               |
| 3     | 1     | 2     | 3     | 10    |                               |                            |                              |                                                                          |   |                                               |
| 4     | 1     | 2     | 4     | 10    |                               |                            |                              |                                                                          |   |                                               |
| 5     | 1     | 2     | 5     | 10    |                               |                            |                              |                                                                          |   |                                               |
| 6     | 2     | 4     | 1     | 20    |                               |                            |                              |                                                                          |   |                                               |
| 7     | 2     | 6     | 3     | 20    |                               |                            |                              |                                                                          |   |                                               |
| 8     | 2     | 6     | 5     | 20    |                               |                            |                              |                                                                          |   |                                               |
| 9     | 2     | 6     | 7     | 20    |                               |                            |                              |                                                                          |   |                                               |
| 10    | 2     | 6     | 9     | 20    |                               |                            |                              |                                                                          |   |                                               |
| Blind | 0     | 2     | 2     | 10    |                               |                            |                              |                                                                          |   |                                               |

Afbild  $C_{H_2Sal} \cdot \frac{1}{A}$  som funktion af  $(C_{H^+})^2 / C_{Fe^{3+}}$  for de 10 opløsninger på millimeterpapir. Læg den bedste rette linie gennem punkterne og find hældningskoefficienten og skæringspunktet med Y-aksen. Beregn K og  $\xi$ .

Iod-iodkalium opløsningen er fremstillet ved at opløse iod( $I_2$ ) i overskud af en kaliumiodid-opløsning. Den indeholder  $I_3^-$ -ioner og benævnes ofte en kaliumtriiodid-opløsning.

Hvad kan iod reagere med i pillen?

I pillen kan der også være magnesiumoxid.

## FREMSTILLING AF REN ACETYLSALICYLSYRE FRA TABLETTER

### Udførelse

Vej og pulveriser 5 tabletter i en morter og anbring derefter pulveret i et 250 ml bægerglas sammen med ca. 50 ml ethanol. Filtrer opløsningen ned i en porcelænsskål. Skyl bægerglas og filtrerpapir efter med en mindre mængde alkohol for at få så meget af acetylsalicylsyren med ned i porcelænsskålen som muligt.

Det tilbageværende faste stof tørres sammen med filtrerpapiret i varmeskab ved  $70^{\circ}\text{C}$ . Bestem massen af det inddampede stof. Filtratet inddampes også i varmeskabet eller i rotationsfordamper ved en temperatur på under  $100^{\circ}$ .

Når acetylsalicylsyren er inddampet bestemmes dens masse. Bindemidlet i pillerne identificeres ved at koge lidt af det ved vand, lade det afkøle og derefter tilsætte et par dråber jod-jodkaliumopløsning.

Idet vi regner med, at det opgivne indhold af acetylsalicylsyre er korrekt - da der jo er tale om et lægemiddel - er det teoretiske udbytte af forsøget 2500 mg. Vej den mængde acetylsalicylsyre der er kommet ud af forsøget og beregn det praktiske udbytte i procent af det teoretiske udbytte. Nævn de vigtigste årsager til forskelle mellem teoretisk og praktisk udbytte.

ISBN 87-88979-04-0

ISSN 0902-1817