

Hintergrundinformationen



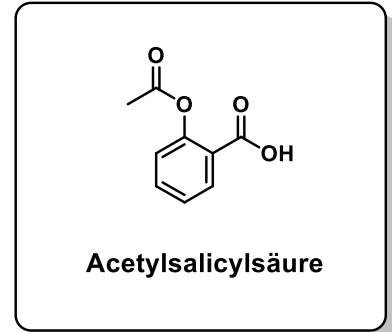
Synthese und Wirkung von Schmerzmitteln



1 Allgemeines über Schmerzmittel

1.1 Acetylsalicylsäure

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



Schon in der Antike war die schmerzstillende und fiebersenkende Wirkung von Weidenrindenextrakt bekannt. Das in Weidenrinde enthaltene Salicin kann als Vorläufer von Aspirin betrachtet werden. Salicin ist ein β -Glucosid aus dem Aglycon Salicylalkohol (*Saligenin*). Im menschlichen Körper wirkt es ähnlich Acetylsalicylsäure („Aspirin“) und ist damit ein natürlich vorkommendes Schmerzmittel. Salicin ist von dem lateinischen Wort *Salix* für Weide abgeleitet.



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

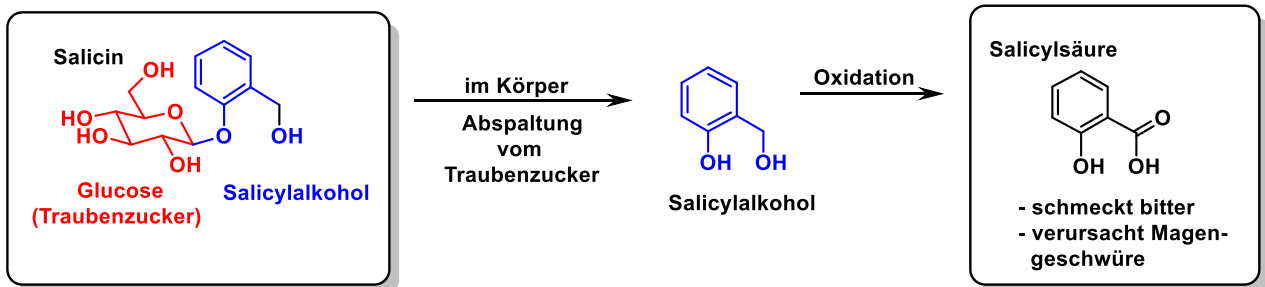


Abbildung 1: Von Salicin zu Salicylsäure.

Aufgrund dieser Eigenschaften wurde Salicylsäure gezielt hergestellt. Der bittere Geschmack der Substanz und Nebenwirkungen wie Magenbeschwerden schränkten jedoch die Einsatzmöglichkeiten als Medikament stark ein. Man versuchte, die Struktur so zu modifizieren, dass die Nebenwirkungen vermindert wurden, wobei positiven Wirkungen der Salicylsäure erhalten bleiben sollten. 1897 gelang dem Chemiker Felix Hoffmann schließlich die Synthese von Acetylsalicylsäure, welche die gewünschten Eigenschaften zeigte. Das

¹ Als Markenname geschützt von der Firma Bayer.

Syntheseverfahren wurde von der Firma Bayer patentiert und Acetylsalicylsäure unter dem Namen Aspirin im Jahr 1899 auf den Markt gebracht.

Der Wirkmechanismus von Aspirin

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

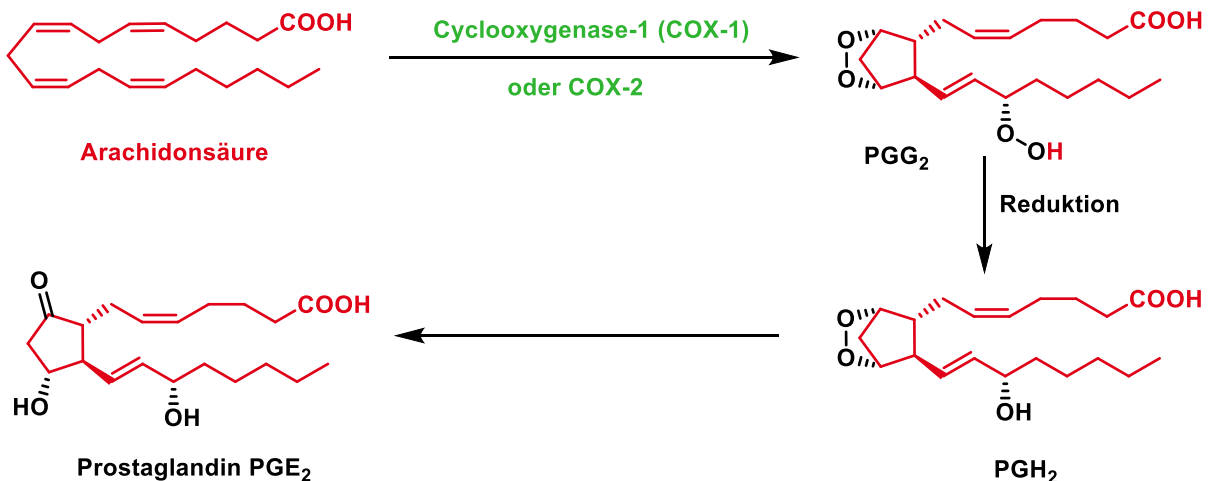


Abbildung 2: Prostaglandinsynthese aus Arachidonsäure

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

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

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

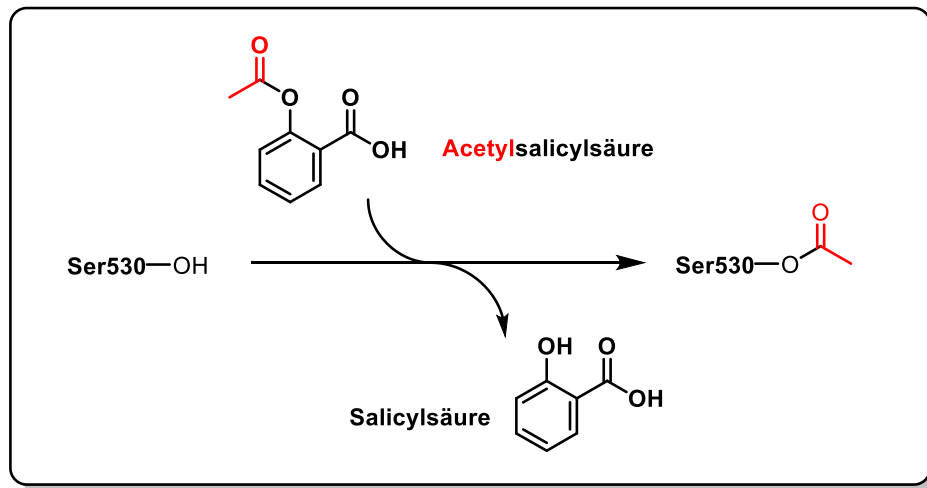


Abbildung 3: Acetylierung eines Serinrestes im aktiven Zentrum der Cyclooxygenase (Ser = Serin)

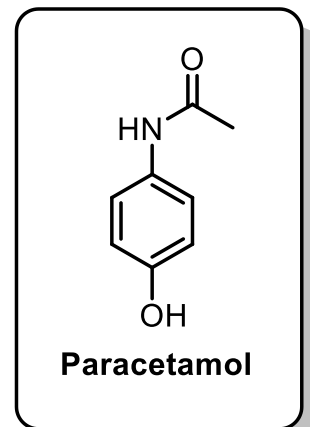
Prostaglandine sind unter anderem auch an der Regelung der Magensäuresekretion und der Magenschleimhautdurchblutung beteiligt, so dass durch die Hemmung der Prostaglandin-synthese bei höheren Dosierungen und längerfristiger ASS-Einnahme Magenbeschwerden und Magenblutungen auftreten können.

1.2 Paracetamol

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

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

Für Toxizität macht man das hochreaktive Stoffwechselprodukt NAPQI (*N*-Acetyl-*p*-benzochinonimid, engl. *N*-acetyl-*p*-benzoquinone imine) verantwortlich, welches durch enzymatische Oxidation von Paracetamol in geringen Mengen in der Leber entsteht. Geringe Mengen NAPQI werden durch Glutathion gebunden und ausgeschieden. Die körpereigenen Glutathionreserven sind jedoch schnell erschöpft, sodass NAPQI an wichtige Proteine oder Nucleinsäuren in den Leberzellen bindet und schließlich Zelltod und Leberversagen verursacht. Der größte Teil des Paracetamols wird jedoch in der Leber durch Verbindung mit Sulfat oder Glucuronsäure inaktiviert (Glucuronidierung) und dann über die Nieren ausgeschieden.



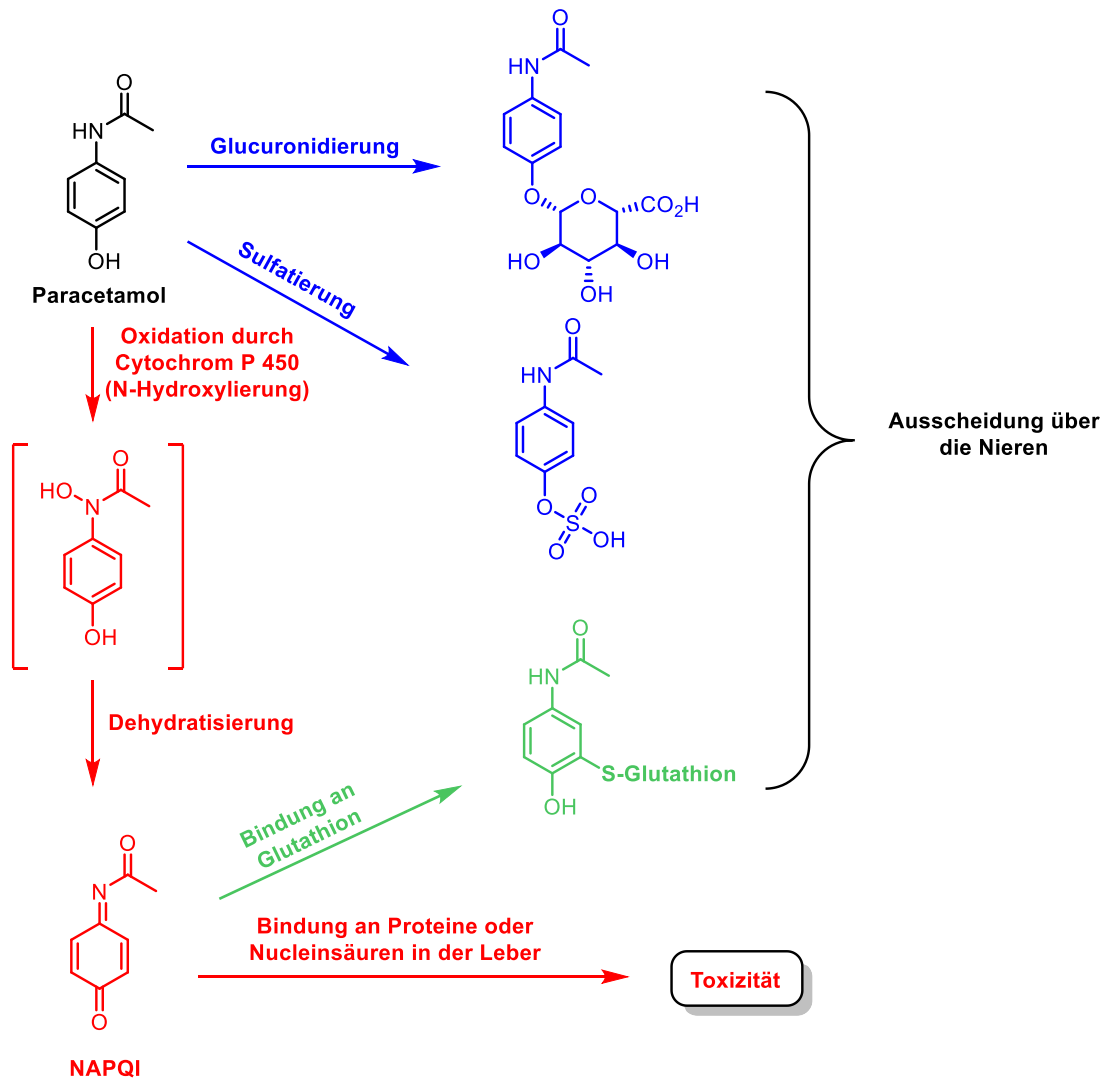
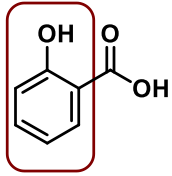


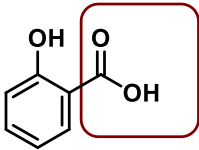
Abbildung 4: Metabolismus von Paracetamol

1.3 Aufgaben und Fragen

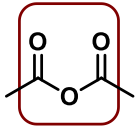
1. Benennen Sie die umrandeten funktionellen Gruppen.



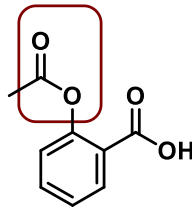
1



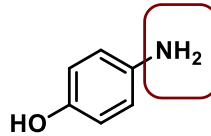
2



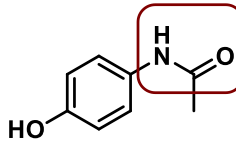
3



4



5



6

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

3. Beschreiben Sie die Rolle der Schwefelsäure.

.....

.....

.....

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

.....

.....

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