

Versuchsanleitung für die Oberstufe



Synthese und Wirkung von Schmerzmitteln



Juniorlabor
Merck // TU Darmstadt

Name:

Datum:

Willkommen im Merck-TU Darmstadt-Juniorlabor

Das Thema, mit dem wir uns heute beschäftigen heißt:

Synthese und Wirkung von Schmerzmitteln

Inhaltsübersicht

| | |
|---|----|
| <u>Allgemeine Laborregeln</u> : Sicheres Arbeiten im Labor | 3 |
| <u>Einleitung</u> | 4 |
| <u>Versuch 1</u> : Synthese von Aspirin | 11 |
| <u>Versuch 2</u> : Synthese von Paracetamol (Acetaminophen) | 17 |
| Anhang: Labortechniken | 21 |
| <u>Versuch 3</u> : Erzeugen eines Silberspiegels in einer Glasflasche | 22 |

Allgemeine Laborregeln

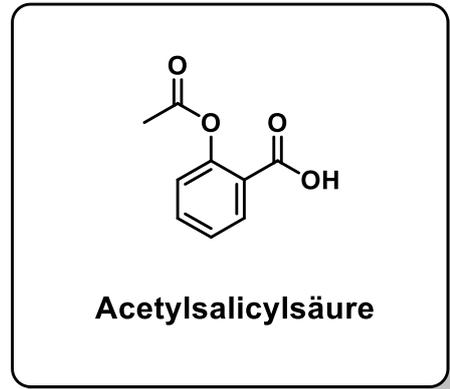
Sicheres Arbeiten im Labor

1. Im Labor müssen Schutzbrille und Kittel getragen werden!
2. Im Labor darf weder gegessen noch getrunken werden!
3. Jeder Hautkontakt mit Chemikalien ist zu vermeiden!
4. Das Labor darf nur mit festem Schuhwerk und langer Beinkleidung betreten werden.
5. Lange Haare sollten zusammengebunden werden.
6. Jacken und Taschen dürfen nicht ins Labor mitgenommen werden!
7. Im Labor müssen alle Gefäße in denen Chemikalien sind, beschriftet werden.
8. Lesen Sie vor jedem Experiment genau die Versuchsanleitung.
9. Fragen Sie bei Problemen die Betreuer*innen.
10. Lassen Sie den Versuchsaufbau stets von einem/r Betreuer*in kontrollieren!
11. Lesen Sie die Beschriftung von Chemikalien genau, bevor Sie sie verwenden.
12. Gehen Sie sorgfältig und sachgerecht mit allen Laborgeräten um!
13. Abfälle dürfen nicht ohne Erlaubnis in den Ausguss entsorgt werden. In der Regel stehen Kanister zur Entsorgung bereit. Achten Sie auf die Anweisungen zur Entsorgung von Chemikalienabfällen. Fragen Sie auch hier im Zweifel immer die Betreuer*innen.
14. Halten Sie die Laborräume sauber!
15. Wenn Sie beim Experimentieren mit Chemikalien in Kontakt gekommen sind, waschen Sie die Hautstelle sofort ab!
16. Chemikalien darf man nicht probieren.
17. Prüfen Sie den Geruch einer Chemikalie stets durch Zufächeln!
18. Waschen Sie sich beim Verlassen des Labors unbedingt die Hände!

Einleitung:

Acetylsalicylsäure

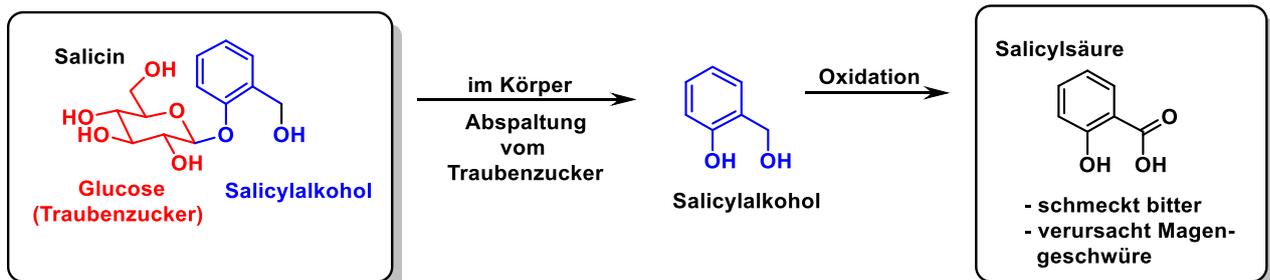
Acetylsalicylsäure, kurz **ASS**, zählt zu den weltweit erfolgreichsten Arzneistoffen. Das erste Medikament mit diesem Wirkstoff kam 1899 unter dem Namen Aspirin¹ auf den Markt; mittlerweile gibt es viele weitere Präparate. Die Acetylsalicylsäure-Wirkung ist vielfältig: Die Substanz wird als Schmerzmittel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



Schon in der Antike war die schmerzstillende und fiebersenkende Wirkung von Weidenrindenextrakt bekannt. Das in Weidenrinde enthaltene Salicin kann als Vorläufer 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.



¹ Als Markenname geschützt von der Firma Bayer.

Abbildung 1: Von Salicin zu Salicylsäure.

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

Der Wirkmechanismus von Aspirin

Die Wirkung von Acetylsalicylsäure beruht auf der Hemmung der Prostaglandinsynthese.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:

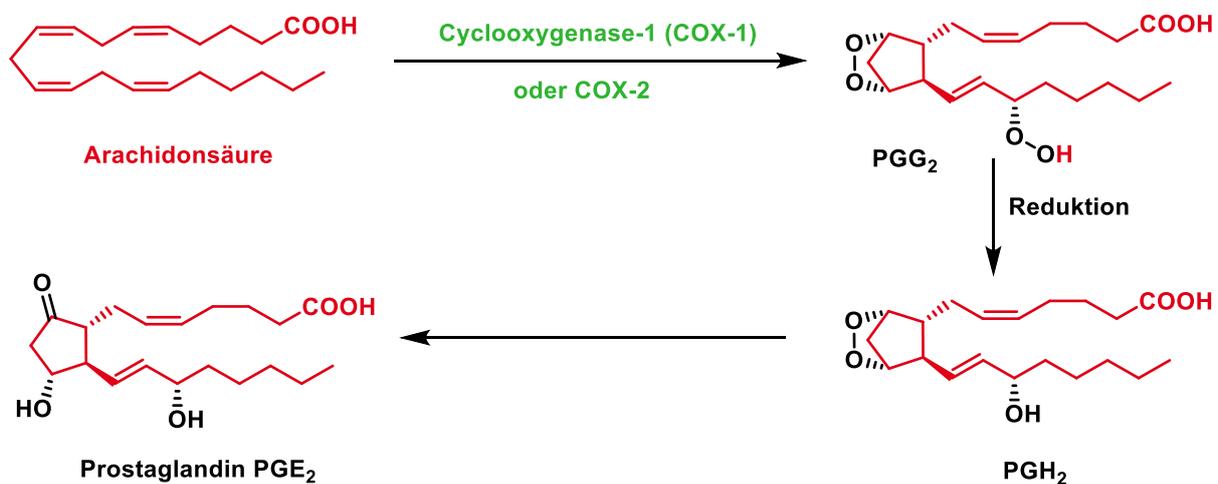


Abbildung 2: Prostaglandinsynthese aus Arachidonsäure

Die entscheidenden Enzyme sind dabei die Cyclooxygenasen (COX). Diese Enzyme katalysieren die Bildung der entzündungsverstärkenden Prostaglandine aber auch von Thromboxan A_2 ,³ das bei der Blutgerinnung wichtig ist (Es wirkt thrombozytenaktivierend). Acetylsalicylsäure hemmt die Cyclooxygenasen COX-1 und COX-2

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).

irreversibel. Chemisch passiert dabei Folgendes: Die Acetylsalicylsäure überträgt bei der Hemmung einen Acetylrest auf einen Aminosäurerest (Serin 530) im Bereich des katalytischen Zentrums des Enzyms. Dadurch kann die Arachidonsäure als Substrat des Enzyms das aktive Zentrum nicht mehr erreichen und das Enzym wird dauerhaft inaktiviert. Die Bildung von Prostaglandinen und die Schmerzentstehung sind gestoppt.

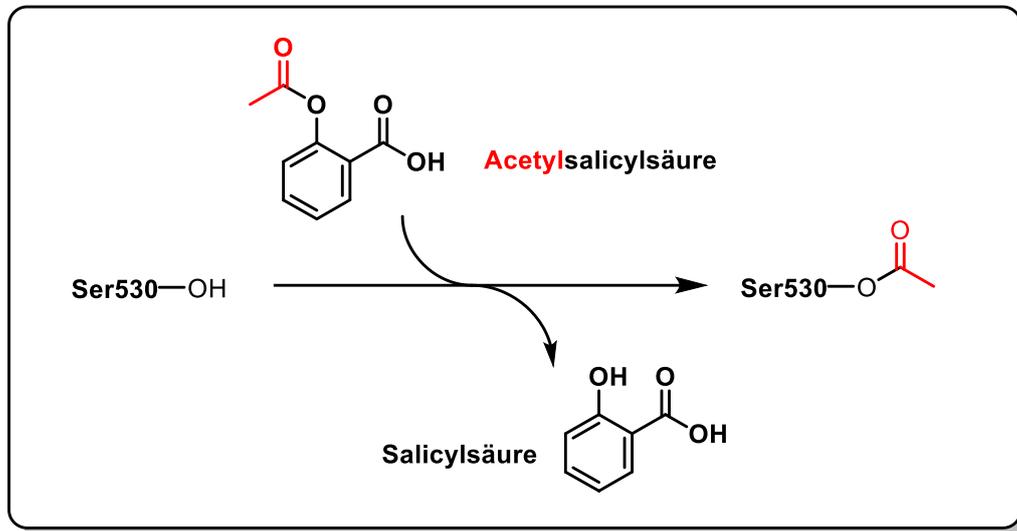
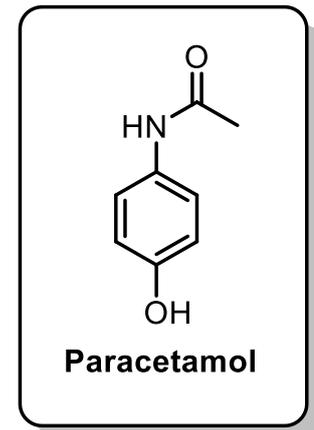


Abbildung 3: Acetylierung eines Serinrestes im aktiven Zentrum der Cyclooxygenase (Ser = Serin)

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

Paracetamol

Paracetamol (Acetaminophen) wurde 1873 entdeckt und 1955 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 Therapiezwecken maximal verabreicht wird. Bei einer Überdosierung, insbesondere im Zusammenspiel mit Alkohol, riskiert man irreversible Leberschäden mit potentieller Todesfolge.

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

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

Synthese und Wirkung von Schmerzmitteln

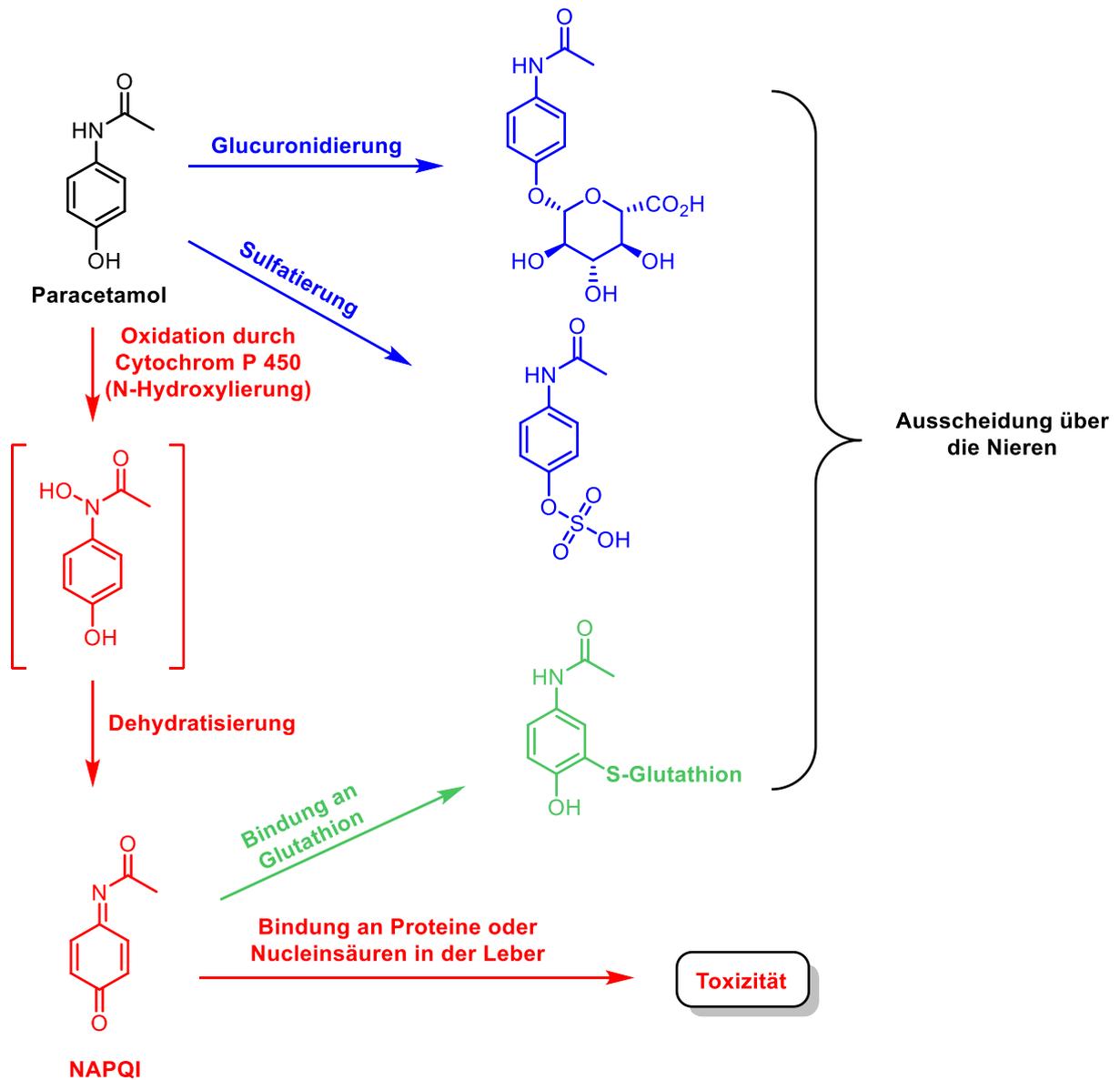
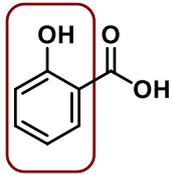


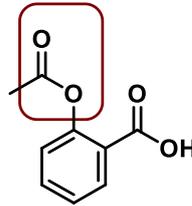
Abbildung 4: Metabolismus von Paracetamol

Aufgaben und Fragen

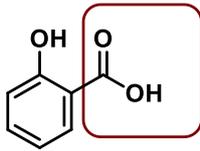
1. Benennen Sie die umrandeten funktionellen Gruppen.



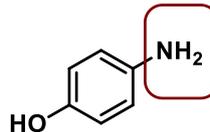
1



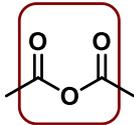
4



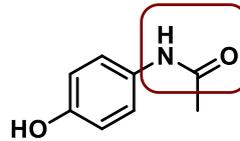
2



5



3



6

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

Synthese und Wirkung von Schmerzmitteln

3. Beschreiben Sie die Rolle der Schwefelsäure.

.....
.....
.....

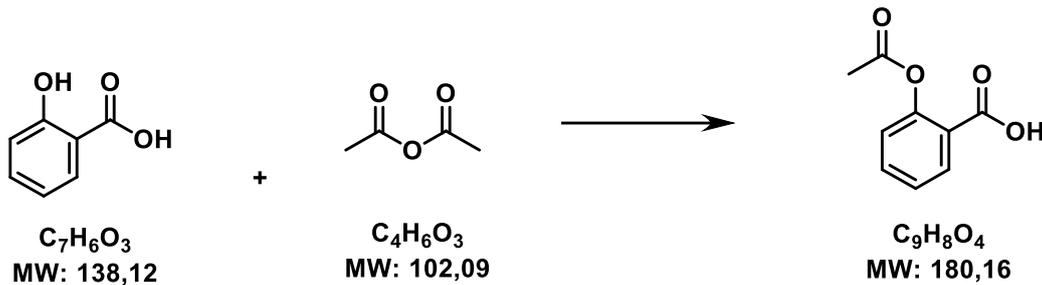
4. Warum wird bei 4-Aminophenol die Aminogruppe acyliert und nicht die OH-Gruppe?

.....
.....
.....

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

Versuch 1:

Synthese von Aspirin



Geräte:

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

Chemikalien: Salicylsäure, Essigsäureanhydrid, konz. Schwefelsäure

| Gefahrenstoffe | | |
|--------------------|--|---|
| Name | H-Sätze und P-Sätze | GHS-Symbol |
| Salicylsäure | H302: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken. H318: Verursacht schwere Augenschäden. P270: Bei Gebrauch nicht essen, trinken oder rauchen. P280: Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz tragen. P305+P351+P338: BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser spülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter spülen. |  |
| Essigsäureanhydrid | H226: Flüssigkeit und Dampf entzündbar. H302: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken. H331: Giftig bei Einatmen. H314: Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden. H335: Kann die Atemwege reizen. P210: Von Hitze, heißen Oberflächen, Funken, offenen Flammen sowie anderen Zündquellen fernhalten. Nicht rauchen. P260: Dampf/Aerosol/Nebel nicht einatmen. P280: Schutzhandschuhe/Augenschutz tragen. P303+P361+P353: BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT (oder dem Haar): Alle kontaminierten Kleidungsstücke sofort ausziehen. Haut mit Wasser abwaschen oder duschen. P305+P351+P338: BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser spülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter spülen. |  |

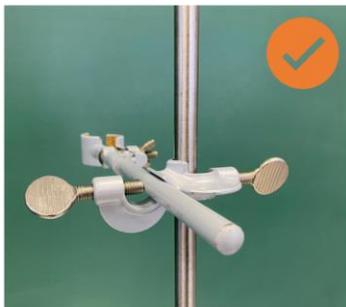
Synthese und Wirkung von Schmerzmitteln

| | | | | |
|--|--|---|--|--|
| | P312: Bei Unwohlsein GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen. | | | |
| Schwefelsäure (konz.) | H290: Kann gegenüber Metallen korrosiv sein. H314: Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden. P280: Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. P301+P330+P331: BEI VERSCHLUCKEN: Mund ausspülen. KEIN Erbrechen herbeiführen. P305+P351+P338: BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser spülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter spülen. P308+P310: BEI Exposition oder falls betroffen: Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen. |  | | |
| Acetylsalicylsäure | H302: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken. P301+P312+P330: BEI VERSCHLUCKEN: Bei Unwohlsein GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen. Mund ausspülen. |  | | |
| Schutzmaßnahmen | | | | |
|  |  |  |  | |
| Schutzbrille | Schutzhandschuhe | Belüftung | Brandschutz | |

Aufbau:

Befestigung der Stativklammer

Es ist unbedingt darauf zu achten, dass die Öffnung der montierten Muffe nach oben zeigt, sodass die Klammer in der Muffe liegt. So kann die Klammer nach dem Lockern der Schraube verschoben werden, ohne dass sie herausfällt.



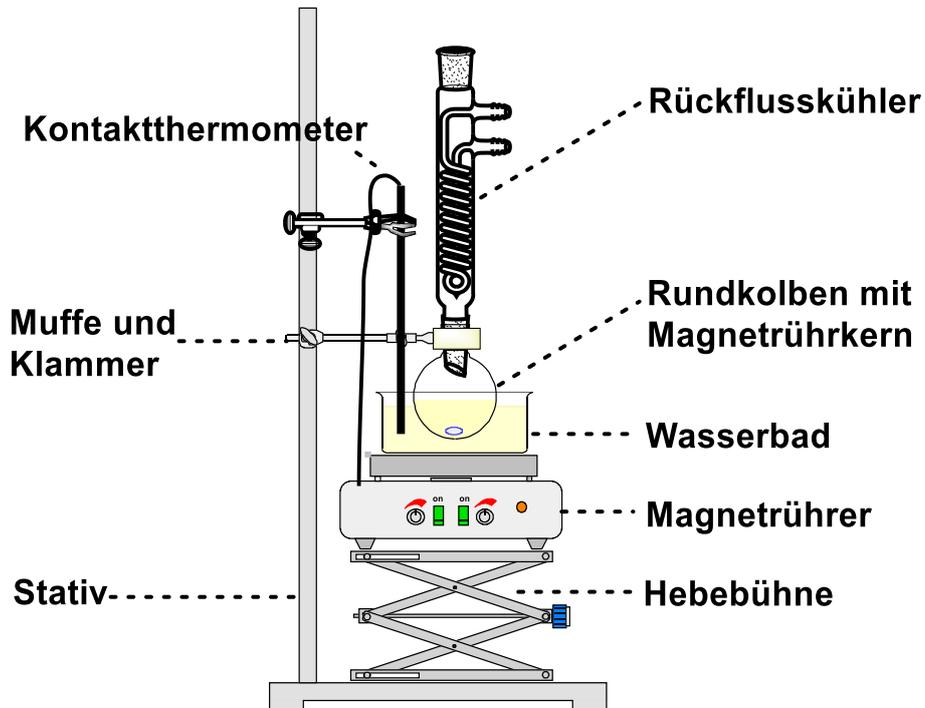
Stativ mit **korrekt** montierter Muffe und Stativklammer



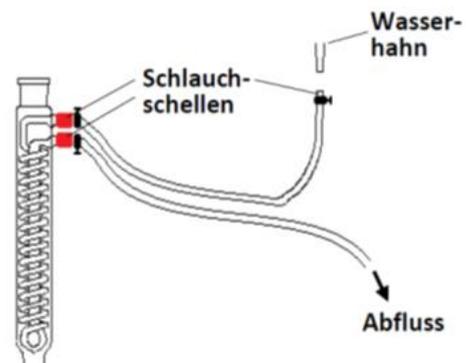
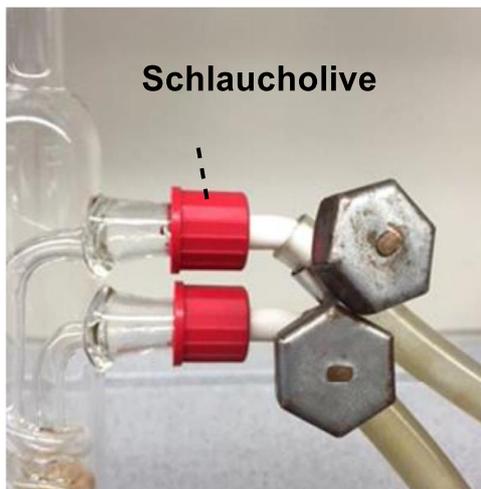
Stativ mit **falsch** montierter Muffe und Stativklammer

Dr. Andrea-Katharina Schmidt, Merck-TU Darmstadt-Juniorlabor

Synthese und Wirkung von Schmerzmitteln



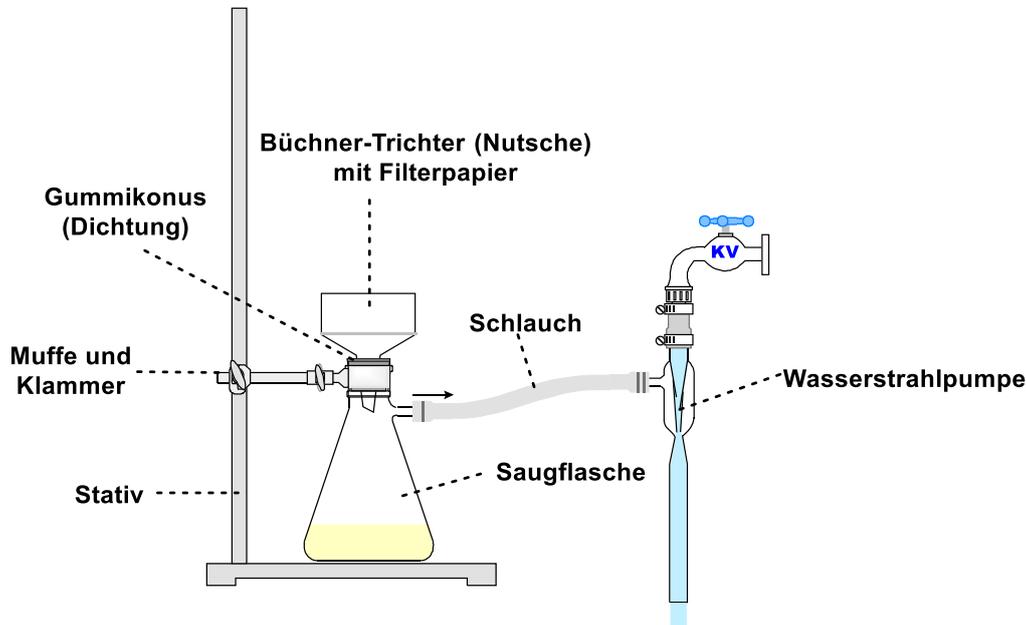
Der Rückflusskühler wird an das Kühlwasser angeschlossen:



Durchführung:

- Platzieren Sie den Magnetrührer auf einer etwas ausgefahrenen Hebebühne. Stellen Sie dann das Wasserbad (in einer Kristallisierschale) auf den Magnetrührer und heizen das Wasserbad auf 90°C vor. Verwenden Sie hierfür ein Kontaktthermometer.
- **Sollte das Heizen sehr lange dauern, können Sie auf das Kontaktthermometer verzichten. Dazu stellen Sie die Heizplatte auf höchster Stufe ein und kontrollieren die Temperatur mit einem Laborthermometer.**
- Schließen Sie den Rückflusskühler an das Wasser an, sichern Sie die Schläuche mit Schlauchschellen und prüfen Sie vorsichtig auf Dichtigkeit.
- Geben Sie in einen 100 mL Rundkolben zuerst einen Magnetrührkern und wiegen dann 2.3 g Salicylsäure ein.
- Ziehen Sie nun zunächst Handschuhe an. Geben Sie anschließend 5 mL Essigsäureanhydrid mit der lilafarbenen Eppendorfpipette zu und versetzen Sie das Gemisch mit 5 Tropfen konz. Schwefelsäure (H₂SO₄) aus der Pasteurpipette.
- Setzen Sie danach den Rückflusskühler auf und erwärmen Sie den Kolben im Wasserbad unter Rühren 15 Minuten auf ca. 90 °C. Zur Temperaturkontrolle können Sie ein Kontaktthermometer benutzen.
- Nehmen Sie das Wasserbad weg und kühlen das Reaktionsgemisch für ca. 10 Minuten. Versetzen Sie das Gemisch zur Hydrolyse des überschüssigen Essigsäureanhydrids vorsichtig und unter Rühren mit 50 mL Eiswasser. Das Aspirin beginnt während der Abkühlung als weißer Niederschlag (Feststoff, Produkt) auszufallen. Eventuell müssen Sie den Kolben zusätzlich einige Minuten in ein Eisbad stellen. Sichern Sie den Kolben dabei gegen Umfallen!
- Falls sich bei diesem Arbeitsschritt nur ein Öl abscheidet ist die Hydrolyse nicht vollständig erfolgt. Sie müssen dann unter Rühren das Gemisch nochmals langsam erwärmen und anschließend wieder im Eisbad abkühlen.
- Falls kein Feststoff entsteht, sprechen Sie bitte die Betreuer*innen an.
- Trennen Sie Feststoff und Flüssigkeit durch Absaugen über eine Nutsche:
 - Bauen Sie dazu die Absaugvorrichtung wie unten gezeigt auf. Beachten Sie, dass ein Filterpapier in die Nutsche eingelegt werden muss.
 - Überführen Sie den Inhalt des Kolbens in die Nutsche und drehen Sie den Wasserhahn an der Wasserstrahlpumpe voll auf.

- Das Produkt sammelt sich oben auf dem Filter.
- Waschen Sie das Produkt mit **wenig** (ca. 5-10 mL) kaltem Wasser. Dazu übergießen Sie den Feststoff mit dem Wasser, wobei wasserlösliche Anhaftungen in die Saugflasche gespült werden.
- Im nächsten Schritt wird das Rohprodukt umkristallisiert.



Umkristallisieren

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

- Überführen Sie hierzu das Rohprodukt in einen 100 mL-Rundkolben und bedecken es mit 5 mL Ethanol.
- Geben Sie zusätzlich noch einen Rührfisch in den Kolben.
- Erhitzen Sie die Lösung im Wasserbad bei 95 °C, (Rückflusskühler aufsetzen!).
- Inzwischen stellen Sie ein Gefäß mit destilliertem Wasser auf Eis, um kaltes Wasser zu erhalten.
- Wenn der gesamte Niederschlag in Lösung gegangen ist, entfernen Sie die Heizquelle und geben Sie 10-15 mL von dem kalten Wasser über den Kühler hinzu.
- Stellen Sie den Kolben dann für mindestens 10 Minuten ins Eisbad.
- Filtrieren Sie danach das Produkt über die Nutsche ab. **Die Saugflasche müssen Sie vorher entleeren.)**

| | |
|---|---|
|  | <p><u>Entsorgung:</u></p> <p>Alle Flüssigkeiten werden in den Lösungsmittelabfallkanister entsorgt.</p> <p>Feststoffe und Filterpapier werden in den Feststoffabfall entsorgt.</p> |
|---|---|

Charakterisierung des Produktes:

- Beschreiben Sie das Aussehen des Produktes:

.....

.....

.....

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

Masse Produkt:.....

Stoffmenge Produkt:.....

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

Ausbeute:.....

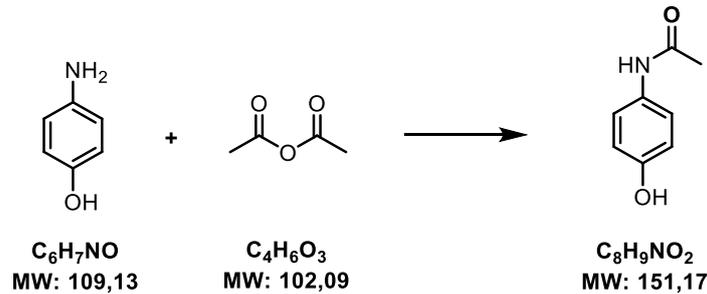
Prüfung der Reinheit

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

Geben Sie in zwei Reagenzgläser eine Spatelspitze Salicylsäure bzw. Produkt und dazu etwa 2 mL Wasser. Füllen Sie ein drittes Reagenzglas nur mit destilliertem Wasser. Die Reagenzgläser werden jeweils mit einigen Tropfen Eisen(III)-chlorid (FeCl₃) versetzt. Die Beurteilung der Farbe muss unmittelbar nach Zutropfen erfolgen. Eine spätere Färbung bedeutet die Hydrolyse der Acetylsalicylsäure durch das saure FeCl₃.

Versuch 2:

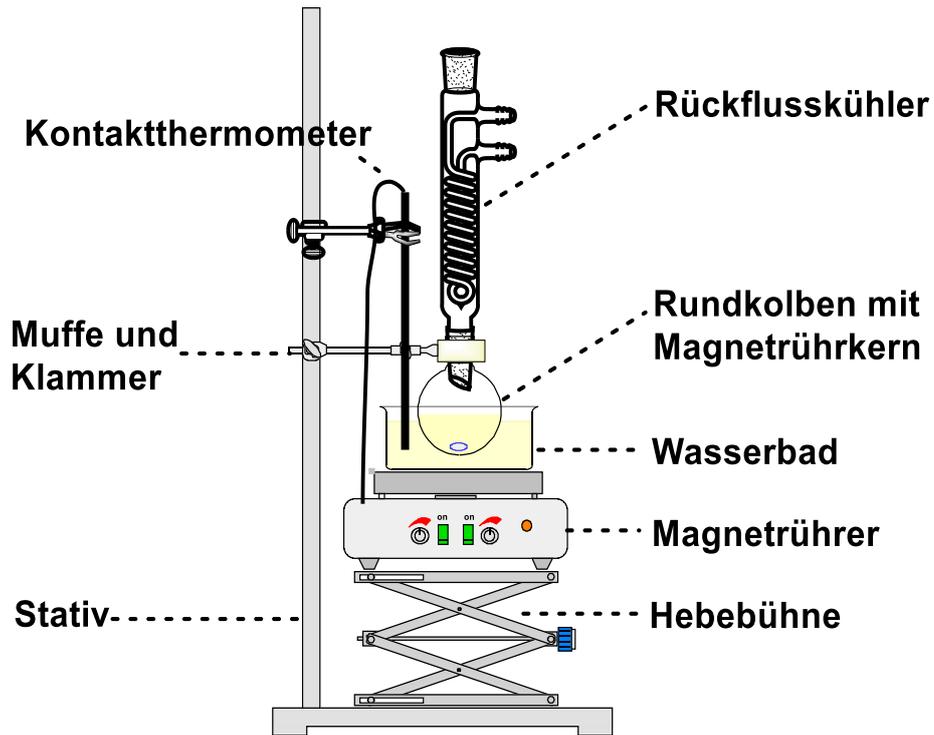
Synthese von Paracetamol (Acetaminophen)



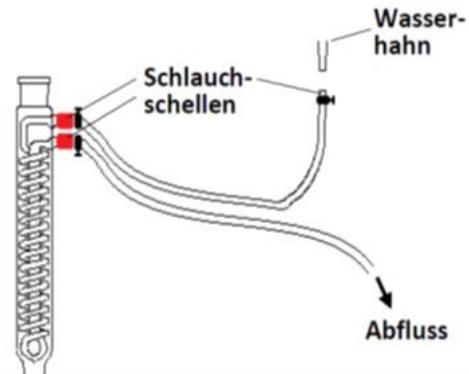
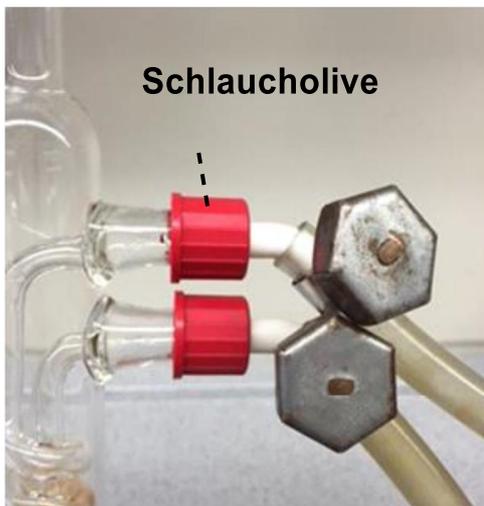
Chemikalien:

| Gefahrenstoffe | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Name | H-Sätze und P-Sätze | | | GHS-Symbol |
| 4-Aminophenol | H302+H332: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken oder bei Einatmen. H317: Kann allergische Hautreaktionen verursachen. H341: Kann vermutlich genetische Defekte verursachen. H373: Kann die Organe schädigen bei längerer oder wiederholter Exposition. ----- Betroffene Organe: Nieren H410: Sehr giftig für Wasserorganismen mit langfristiger Wirkung. P273: Freisetzung in die Umwelt vermeiden. P280: Schutzhandschuhe tragen. P302+P352: BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT: Mit viel Wasser und Seife waschen. P314: Bei Unwohlsein ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen. | | |  |
| Essigsäure-anhydrid | H226: Flüssigkeit und Dampf entzündbar. H302: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken. H331: Giftig bei Einatmen. H314: Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden. H335: Kann die Atemwege reizen. P210: Von Hitze, heißen Oberflächen, Funken, offenen Flammen sowie anderen Zündquellen fernhalten. Nicht rauchen. P260: Dampf/Aerosol/Nebel nicht einatmen. P280: Schutzhandschuhe/Augenschutz tragen. P303+P361+P353: BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT (oder dem Haar): Alle kontaminierten Kleidungsstücke sofort ausziehen. Haut mit Wasser abwaschen oder duschen. P305+P351+P338: BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser spülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter spülen. P312: Bei Unwohlsein GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen. | | |  |
| Paracetamol | H302: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken. H315: Verursacht Hautreizungen. H317: Kann allergische Hautreaktionen verursachen. H319: Verursacht schwere Augenreizung. | | |  |
| Schutzmaßnahmen | | | | |
|  |  |  |  | |
| Schutzbrille | Schutzhandschuhe | Belüftung | Brandschutz | |

Aufbau:

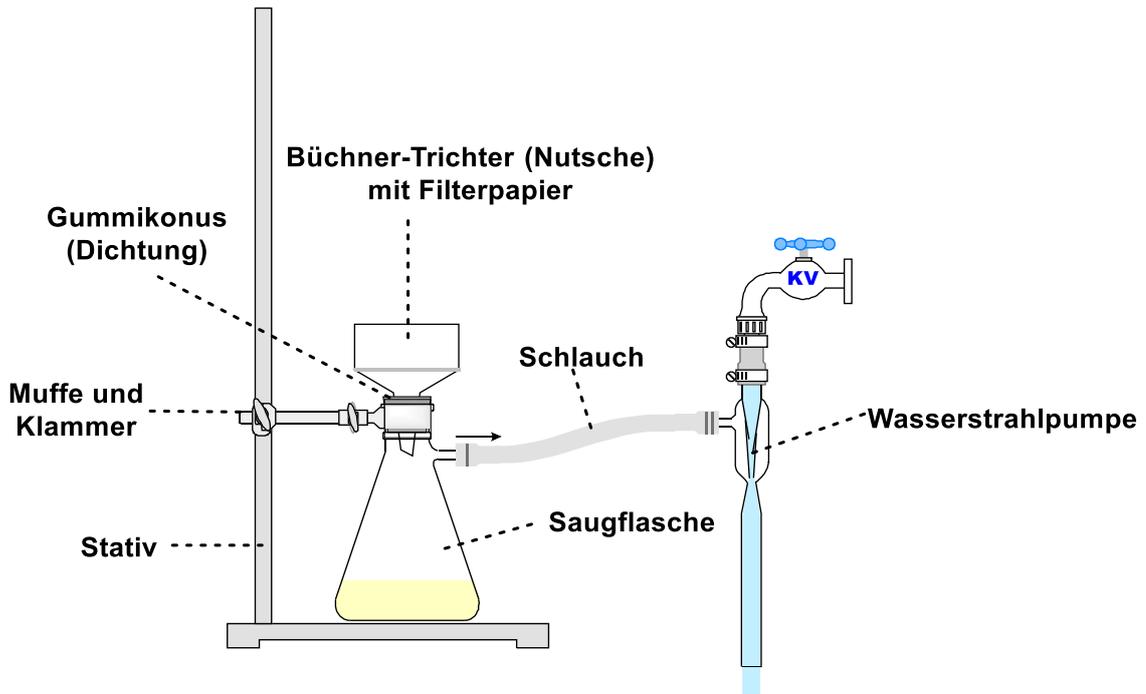


Der Rückflusskühler wird an das Kühlwasser angeschlossen:



Anleitung:

- Platzieren Sie den Magnetrührer auf einer etwas ausgefahrenen Hebebühne. Stellen Sie dann das Wasserbad (in einer Kristallisierschale) auf den Magnetrührer und heizen das Wasserbad auf 90°C vor. Verwenden Sie hierfür ein Kontaktthermometer.
- **Sollte das Heizen sehr lange dauern, können Sie auf das Kontaktthermometer verzichten. Dazu stellen Sie die Heizplatte auf höchster Stufe ein und kontrollieren die Temperatur mit einem Laborthermometer.**
- Schließen Sie den Rückflusskühler an das Wasser an, sichern Sie die Schläuche mit Schlauchschellen und prüfen Sie vorsichtig auf Dichtigkeit.
- Geben Sie in einen 100 mL Rundkolben zuerst einen Magnetrührkern und suspendieren Sie 2.5 g 4-Aminophenol in 8 mL Wasser (es ist nur schlecht wasserlöslich).
- Geben Sie unter starkem Rühren 3 mL Essigsäureanhydrid hinzu und setzen Sie sofort den Kühler auf. Hierbei erwärmt sich das Reaktionsgemisch und das *4-Aminophenol* löst sich auf. Es erfolgt noch keine Niederschlagsbildung und die Lösung besitzt eine leicht braune Farbe. Es ist ein intensiver Essigsäuregeruch wahrnehmbar, deshalb unbedingt im Abzug arbeiten.
- Erwärmen Sie die Lösung 15 Minuten lang unter Rühren auf 80-90 °C.
- Kühlen Sie anschließend das Reaktionsgemisch mithilfe eines Eisbades ab, nach einiger Zeit kristallisiert das Produkt aus.
- Sollten sich keine Kristalle bilden, können Sie eine geringe Menge (Spatelspitze) Acetaminophen als Impfkristalle hinzugeben.
- Filtrieren Sie die Kristalle über eine Nutsche mit passendem Rundfilter ab und waschen das Produkt mit ca. 20 mL Eiswasser.
- Im nächsten Schritt wird das Rohprodukt umkristallisiert:



Umkristallisieren

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

- Überführen Sie hierzu das Rohprodukt in einen 100 mL-Rundkolben und bedecken es mit 10-15 mL Wasser.
- Geben Sie zusätzlich noch einen Rührfisch in den Kolben.
- Erhitzen Sie die Lösung im Wasserbad bei 95 °C, (Rückflusskühler aufsetzen!).
- Wenn der gesamte Niederschlag in Lösung gegangen ist, entfernen Sie die Heizquelle und lassen Sie die Lösung abkühlen.
- Stellen Sie den Kolben dann für mindestens 10 Minuten ins Eisbad.
- Filtrieren Sie danach das Produkt über die Nutsche ab. **Die Saugflasche müssen Sie vorher entleeren.)**

| | |
|---|---|
|  | <p><u>Entsorgung:</u> Alle Flüssigkeiten werden in den Lösungsmittelabfallkanister entsorgt. Feststoffe und Filterpapier werden in den Feststoffabfall entsorgt.</p> |
|---|---|

Charakterisierung des Produktes:

- Beschreiben Sie das Aussehen des Produktes:

.....

.....

.....

.....

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

Masse Produkt:.....**Stoffmenge Produkt:**.....

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

Ausbeute:.....

Anhang: Labortechniken

Umkristallisieren

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

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

Versuch 3:

Erzeugen eines Silberspiegels in einer Glas-Flasche

Hinweis: Bei dem Versuch wird Silbernitrat benötigt. Silbernitrat hinterlässt schwarze Flecken auf Haut und Textilien und die gehen nicht so einfach wieder weg! (auf der Haut in 2-3 Tagen; auf den Textilien nie! Zur Entfernung von Silberflecken auf säurefesten Oberflächen kann unter Einhaltung der Sicherheitsbestimmungen konz. Salpetersäure zum Einsatz kommen).

Chemikalien:

Die Lösungen **A**, **B** und **C** sowie konzentriertes **Ammoniak** stehen bereit:

Lösung A: 50 g Silbernitrat in 2 Liter Wasser lösen (möglichst in einer braunen Schlißflasche im Dunkeln aufbewahren).

Lösung B: 90 g Kaliumhydroxid in 2 Liter Wasser lösen (Aufbewahrung in einer Flasche mit Gummistopfen oder Schraubdeckel).

Lösung C: die sog. „Aktivierungslösung“ wird aus zwei Teillösungen hergestellt, welche man jede für sich ansetzt und später zusammengibt!

1. 80 g Traubenzucker (Glucose) in 800 mL Wasser lösen
2. 100 mL 96%igen Ethanol und 3,5 mL konzentrierte Salpetersäure (D=1,42 g/mL) Lösung C sollte vor Gebrauch mindestens einen Tag alt sein.

| Gefahrstoffe | | |
|-------------------|---|---|
| Name | H-und P-Sätze | GHS-Symbol |
| Ammoniak (25%) | <p>H290: Kann gegenüber Metallen korrosiv sein.</p> <p>H314: Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden.</p> <p>P280: Schutzhandschuhe/ Schutzkleidung/ Augenschutz/Gesichtsschutztragen</p> <p>H335 Kann die Atemwege reizen.</p> <p>H400 Sehr giftig für Wasserorganismen.</p> <p>P260: Dampf/Aerosol/Nebel nicht einatmen.</p> <p>P273: Freisetzung in die Umwelt vermeiden.</p> <p>P280: Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/ Augenschutz tragen.</p> <p>P301+P330+P331: BEI VERSCHLUCKEN: Mund ausspülen. KEIN Erbrechen herbeiführen.</p> <p>P303+P361+P353: BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT (oder dem Haar): Alle kontaminierten Kleidungsstücke sofort ausziehen. Haut mit Wasser abwaschen oder duschen.</p> <p>P305+P351+P338: BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser spülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter spülen.</p> |  <p>(Gefahr)</p> |

Synthese und Wirkung von Schmerzmitteln

| | | |
|---|---|--|
| <p>Silbernitrat (25g/L)</p> | <p>H272: Kann Brand verstärken; Oxidationsmittel. H290: Kann gegenüber Metallen korrosiv sein. H314: Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden. H410: Sehr giftig für Wasserorganismen mit langfristiger Wirkung. P210: Von Hitze, heißen Oberflächen, Funken, offenen Flammen sowie anderen Zündquellen fernhalten. Nicht rauchen. P220: Von Kleidung und anderen brennbaren Materialien fernhalten. P260: Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol nicht einatmen. P280: Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/ Augenschutz/ Gesichtsschutz tragen. P305+P351+P338: BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser spülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter spülen. P370+P378: Bei Brand: Löschpulver oder Trockensand zum Löschen verwenden. P308+P310: BEI Exposition oder falls betroffen: Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen.</p> | <div style="text-align: center;">   (Achtung) </div> |
| <p>Kaliumhydroxid-Lösung (45 g/L)</p> | <p>H290: Kann gegenüber Metallen korrosiv sein. H314: Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden. P280: Schutzhandschuhe/ Schutzkleidung/ Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. P301+P330+P331: BEI VERSCHLUCKEN: Mund ausspülen. KEIN Erbrechen herbeiführen. P305+P351+P338: BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser spülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter spülen. P308+P310: BEI Exposition oder falls betroffen: Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen.</p> | <div style="text-align: center;">  (Gefahr) </div> |
| Schutzmaßnahmen | | |
|  Schutzbrille |  Schutzhandschuhe |  Brandschutz |

Geräte:

300 mL Erlenmeyerkolben, Rührstäbchen, kleiner Magnetrührer, Glas-Flaschen (0,2 Liter), Pasteur-Pipette, 5 mL Eppendorfpipette; Gummistopfen, Handschuh

Anleitung: (für 4 Flaschen):

- 1 Reinigen Sie zuerst die Flasche gut und spülen Sie sie mit destilliertem Wasser aus.
- 2 Legen Sie in einem 300mL-Erlenmeyerkolben **60 mL von Lösung A** (AgNO_3) vor.
(Verwenden Sie zum Abmessen den großen Messzylinder).
- 3 Rühren Sie auf dem Magnetrührer und geben Sie mit der Pasteur-Pipette tropfenweise konzentriertes **Ammoniak** zu, bis der zunächst gebildete Niederschlag gerade wieder völlig verschwindet.
- 4 Geben Sie nun unter Rühren **30 mL von Lösung B** (KOH) zu. (Verwenden Sie den kleinen Messzylinder). Dies ergibt eine dunkelbraune, fast schwarze Fällung.
- 5 Nun geben Sie wieder so viel konzentrierten Ammoniak zu (Pasteur-Pipette), bis der Niederschlag gerade eben verschwindet. Eine geringe Überdosierung von Ammoniak verzögert nur das Entstehen des Silberspiegels, ist aber nicht schädlich. Die so erhaltene Lösung kann sofort verwendet werden, kann aber auch bis zu einer Stunde stehen.
- 6 Füllen Sie von dieser Lösung je 20 mL (4 x 5 mL verwenden Sie hierfür die Lila Eppendorf-Pipette) in die Flaschen.

Diese Lösung darf nicht aufgehoben werden! (Es setzt sich sonst ein explosiver Niederschlag von so genanntem **Knallsilber** ab, sehen Sie weiter unten).

Verspiegeln:

- 7 Halten Sie einen Gummistopfen bereit, um die Flasche verschließen zu können. Geben Sie nun in die Flasche **2 mL der Lösung C** (Traubenzucker bzw. Glucose) zu. Benutzen Sie dazu wieder die 5 mL lilafarbene Eppendorf-Pipette mit einer neuen Spitze.
- 8 **Ziehen Sie Handschuhe an!** Verschließen Sie die Flasche schnell mit einem Gummistopfen. Greifen Sie die Flasche sicher mit der Hand und **halten Sie den Gummistopfen immer mit einem Finger fest**. Halten Sie die Flasche waagrecht, **die Öffnung zeigt in Richtung Labortisch**. Schütteln Sie die Flasche und drehen Sie sie ständig in der Hand, damit die Flüssigkeit alle Stellen der Flascheninnenseite gut benetzt. Der Fällungsvorgang beginnt sofort! Dauer ca. 5 Minuten, je nach Gegebenheiten (Temperatur, Ammoniakmenge).
- 9 Sammeln Sie den Rest des Flascheninhalts im Silberabfallbehälter und spülen Sie nach dem Ausfällen die Flasche mit destilliertem Wasser. Geben Sie auch das Spülwasser von den ersten beiden Spülgängen in den Silberabfallbehälter.

**Entsorgung:**

Alle Flüssigkeiten vom Versilbern sowie das Spülwasser (2x) werden in dem Silberabfallbehälterkanister entsorgt.

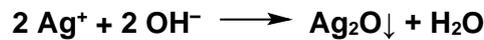
Feststoffe und Saugpapier werden in den Feststoffabfall entsorgt.

Hintergrund:

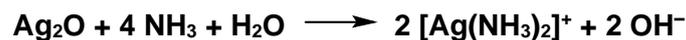
Silbernitrat zerfällt in wässriger Lösung vollständig in seine Ionen.



Ammoniak-Lösung reagiert alkalisch, so dass die Silberionen mit den Hydroxidionen Silberoxid bilden, was schwer löslich ist und als dunkler Niederschlag ausfällt.

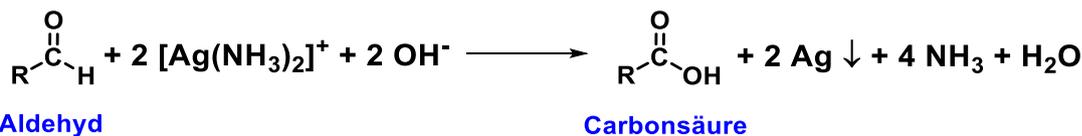


Dieser Niederschlag kann dann mit weiterer Ammoniak-Lösung in einen Silberdiammin-Komplex überführt werden, der wiederum in Lösung geht.



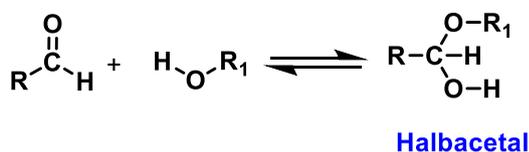
Die zugegebene Glucose reduziert anschließend die Ionen zu metallischem Silber, das sich an der Innenwand des Glasgefäßes absetzen kann. Die Glucose selbst wird zur Gluconsäure oxidiert. Diese hergestellte Mischung aus Ammoniak-Lösung, Kaliumhydroxid und Silbernitrat wird auch als **Tollens-Reagenz** bezeichnet. Es dient allgemein dazu, reduzierend wirkende Aldehyde zur entsprechenden Carbonsäure zu oxidieren und damit indirekt mit dem Silberspiegel nachzuweisen.

Allgemeine Gesamtreaktion:

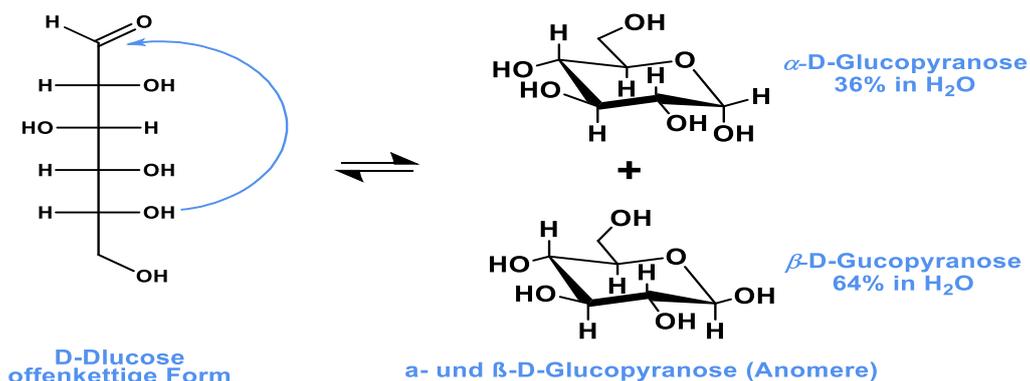


Mechanismus der Oxidation:

Ein Halbacetal entsteht durch die Reaktion eines Aldehyds mit einem Alkohol.



Traubenzucker liegt in wässriger Lösung zu über 99 % als cyclisches Halbacetal vor.

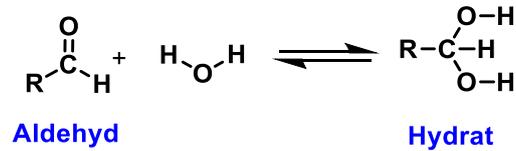


Synthese und Wirkung von Schmerzmitteln

In Gegenwart einer Säure wird

- 1.) das Gleichgewicht zum cyclischen Halbacetal nach links verschoben und
- 2.) die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung erhöht (H⁺-Katalyse).

In wässriger Lösung ist ein weiteres Gleichgewicht zu beachten:



Die Redoxreaktion mit den Silberionen ist am wahrscheinlichsten zwischen dem Hydrat R-CH(OH)₂ und Ag⁺. Das Silberion bildet mit dem R-CH(OH)₂ einen Komplex, in dem das Elektron auf das Silberion übertragen wird.

Warum scheidet sich das Silber an der Wand ab? Warum fällt es nicht wie jeder andere Niederschlag auf den Boden des Glases?

Das Glas besteht aus Silikaten. In den Silikaten sind die Siliciumatome über Sauerstoffbrücken miteinander verbunden. Die Siliciumatome, die an der Oberfläche des Glases liegen sind mit OH-Gruppen abgesättigt. Diese OH-Gruppen sind in der Lage, Silberionen an sich zu binden. D.h. die Oberfläche ist „unsichtbar“ mit Ag⁺-Ionen bedeckt.

Der Traubenzucker (das Hydrat des Aldehyds, R-CH(OH)₂), koordiniert von der anderen Seite an das an der Oberfläche sitzende Ag⁺-Ion und überträgt das Elektron. Dadurch wird das Silberion an der Oberfläche zu metallischem Silber reduziert. Das Silber bleibt dann da, wo es ist, nämlich an der Oberfläche.

Die weiteren Atome wachsen dann an der Oberfläche weiter, bis eine dichte, metallisch glänzende Schicht entstanden ist.

