

# Od šume do aspirina

---

**Hudika, Petra**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:522952>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-17**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijски odsjek

Petra Hudika

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

# OD ŠUME DO ASPIRINA

## Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentorica rada: izv. prof. dr. sc. Ines Primožič

Neposredna voditeljica rada: dr. sc. Katarina Varga

Zagreb, 2018. godina.



Datum predaje prve verzije Završnog rada:

6. srpnja 2018.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

21. rujna 2018.

Mentorica rada: izv. prof. dr. sc. Ines Primožič

Potpis:



**SADRŽAJ:**

<b>§ SAŽETAK.....</b>	<b>VII</b>
<b>§ 1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME .....</b>	<b>III</b>
<b>2.1. Bijela vrba i salicin.....</b>	<b>iii</b>
<b>2.2. Salicilna kiselina.....</b>	<b>viii</b>
<i>2.2.1. Izolacija salicina iz vrbine kore i sinteza salicilne kiseline .....</i>	<i>x</i>
<b>2.3. Acetilsalicilna kiselina.....</b>	<b>xv</b>
<i>2.3.1. Povijest acetilsalicilne kiseline .....</i>	<i>xvi</i>
<i>2.3.2. Sinteza acetilsalicilne kiseline.....</i>	<i>xvii</i>
<i>2.3.3. Farmakokinetika .....</i>	<i>xix</i>
<i>2.3.4. Upotreba .....</i>	<i>xix</i>
<b>§ 3. LITERATURNI IZVORI.....</b>	<b>XXI</b>



## § Sažetak

Acetilsalicilna kiselina, poznatija pod tvorničkim imenom Aspirin, smatra se jednim od najvažnijih lijekova dvadesetog stoljeća. Ne postoji u prirodi, već se dobiva sintetskim putem iz salicilne kiseline i anhidrida octene kiseline. Sintetizirana je 1897. godine u Bayerovom laboratoriju kao zamjena za salicilnu kiselinu. Jedan je od najrasprostranjenijih lijekova na svijetu s višestrukim djelovanjem. Nakon pedeset godina otkako je na tržištu, Aspirin je ušao u Guinnessovu knjigu rekorda kao najprodavaniji lijek. Godišnja potrošnja otprilike iznosi 40 000 tona.

Ishodna supstanca za sintezu acetilsalicilne kiseline je salicilna kiselina koja se može dobiti ili iz salicina koji je se nalazi u vrbi (najvećim dijelom u kori), ili sintetskim putem. Acetilsalicilna kiselina spada u skupinu nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID). Ekstrakti kore vrbe, salicilna kiselina i acetilsalicilna kiselina ljekovite su sirovine te se zbog toga svo troje koristi u farmaciji za izradu ljekovitih pripravaka. Ekstrakti kore vrbe koriste se najduže u narodnoj medicini, a kao takve i sam Hipokrat ih je preporučivao pri olakšavanju trudničkih bolova.

Začetnik industrijske proizvodnje salicilne kiseline je Kolbe. Schmitt je modifikacijom Kolbeove sinteze salicilne kiseline povećao iskorištenje reakcije sinteze salicilne kiseline. Reakcija dobivanja acetilsalicilne kiseline u ovom radu je laboratorijska..

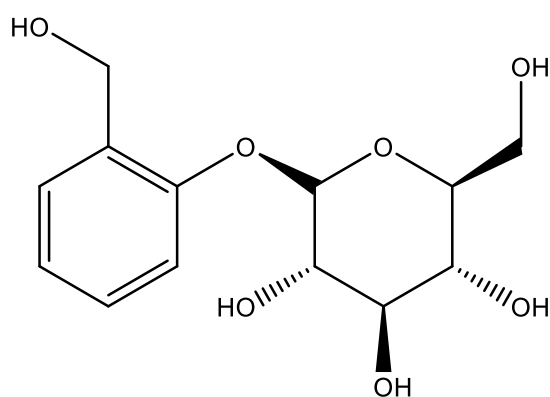




## § 1. UVOD

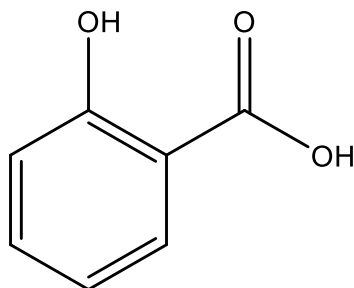
Za ljekovitim pripravcima vrbine kore posezali su još Sumerani, stari Egipćani i Asirci. Grčki liječnik u 5. st. pr. n. e. pisao je o gorkom prahu ekstrahiranom iz kore vrbe koji olakšava bolove i umanjuje groznicu. Ljekovitost vrbine kore primjetili su i američki Indijanci koji su njome liječili pripadnike plemena kad bi ih boljela glava, kad bi imali bolove u mišićima, čak i kod reume. Vrbinu koru upotrebljavali su i stari Rimljani. Prah vrbine kore bio je neizostavan dio srednjovjekovnih apoteka.<sup>1</sup>

Danas se zna da sva ta ljekovitost vrbine kore potječe od salicina, čija je struktura prikazana na slici 1.



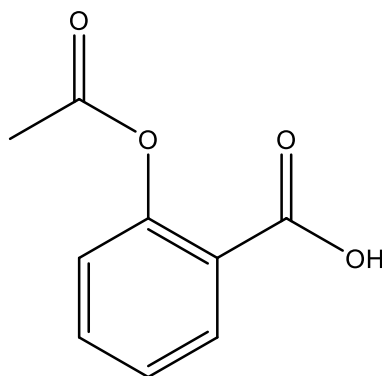
Slika 1: Struktura salicina

Vrba i salicin koji se dobiva iz kore preko salicilne kiseline (slika 2) sudjeluje u stvaranju najčešćeg lijeka kućne ljekarne, acetilsalicilne kiseline (slika 3), prodavane pod različitim trgovačkim imenima; Andol, Aspirin, Aska, Cardiopirin, Vasopirin, Andol C (uz acetilsalicilnu kiselinu, djelatna tvar je i askorbinska kiselina), Aggrenox (uz acetilsalicilnu kiselinu djelatna tvar je i dipiridamol). Acetilsalicilna kiselina zapravo je sintetizirana iz potrebe da se smanje neželjena djelovanje salicilne kiseline.<sup>1</sup>



Slika 2: Struktura salicilne kiseline

U svijetu je poznato preko 50 različitih vrsta lijekova s acetilsalicilnom kiselinom kao djelotvornom tvari ili jednom od aktivnim sastojaka.



Slika 3: Struktura acetilsalicilne kiseline

Kao posljedica ratne odštete koja je određena poraženoj Njemačkoj u Prvom svjetskom ratu bio je gubitak statusa Aspirina (zajedno s heroinom) kao zaštićene trgovačke marke u Francuskoj, Rusiji, Ujedinjenom Kraljevstvu i SAD-u gdje Aspirin postaje generičko ime te se kao takav počeo navoditi malim početnim slovom.<sup>1</sup> Danas je Aspirin ostao zaštićena trgovačka marka tvrtke Bayer u Njemačkoj, Kanadi, Meksiku i više od 80 zemalja za acetilsalicilnu kiselinu koristeći različite ambalaže i fizičke aspekte za svaki. U dijelu zemalja se i dalje piše malim slovom.

Sinteza Aspirina klasificirana je kao reakcija esterifikacije, a acetilsalicilna kiselina kao djelotvorna tvar dobiva se iz salicilne kiseline i anhidrida octene kiseline. Salicilin iz ekstrakta bijele vrbe može se hidrolizom i oksidacijom prevesti u salicilnu kiselinu.

## § 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

### 2.1. Bijela vrba i salicin

Bijela vrba (lat. *Salix alba*) je bjelogorična vrsta drveća koja dolazi iz porodice vrba, *Salicaceae*. Raste u obliku grma ili drva visine do 20 metara u području rijeka, potoka i jezera središnje i južne Europe, Azije i Sjeverne Amerike. Cvate u ožujku, u višim planinskim krajevima u travnju. Bijela vrba polimorfna je vrsta, postoji veliki broj klonova i kultivara. Ljekoviti dio vrbe je kora, a u pučkoj medicini koriste se i listovi.<sup>2</sup>

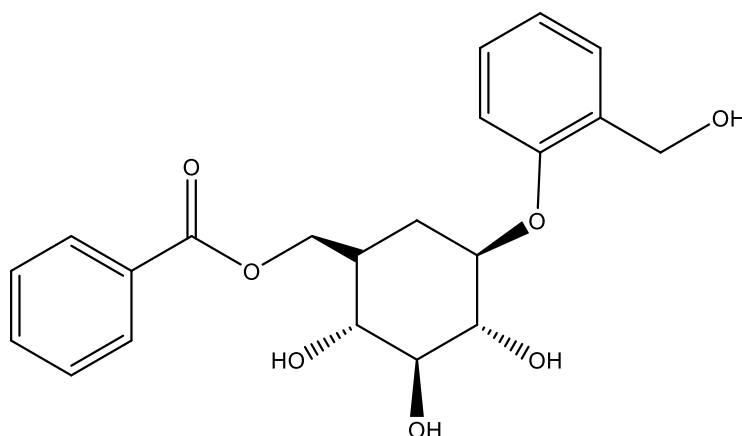
Kora bijele vrbe je kod mladih izbojaka bjeličasta, svilenkasto dlakava, a kasnije ogoli i postaje crvenkasto siva ili zelenkasta. Kod starijih vrba kora je tamnosivosmeđa, 3–4 cm debela, duboko i koso urezana. Miris kore je slabo aromatičan dok je okus gorak i trpak. Kora vrbe (lat. *Cortex salicis*) prikuplja se u proljeće tako da se guli s grana. Suši se u hladu tjedan ili dva, ovisno o uvjetima sušenja. Nakon sušenja kora se sjecka i usitnjava u prah te sprema na suho i tamno mjesto da bi se očuvala njena ljekovitost.<sup>3</sup>



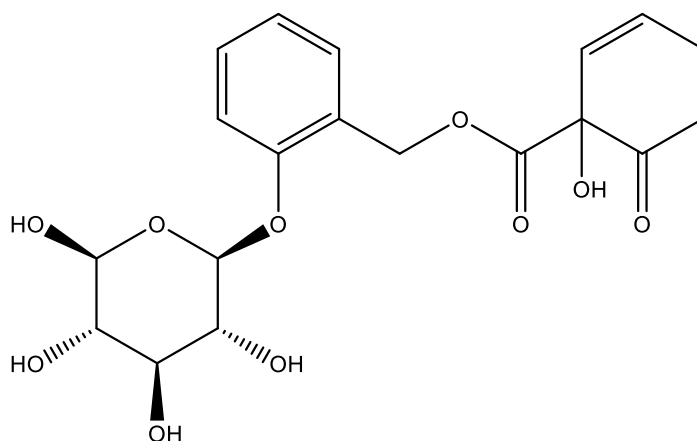
Slika 3: Bijela vrba

Kao glavne djelotvorne tvari u vrbinjoj kori su salicin (slika 1), najmanje 1 %, tanin i populin (slika 4) koji je srodan salicinu i ima slično djelovanje.<sup>4,5</sup> Kora bijele vrbe sadrži 1,5–11 % glikozida (uz već spomenute salicin i populin sadrži: salikortin (slika 5), fragilin (slika 6) i tremulacin (slika 7), sadrži 8–20 % tanina: katehin (slika 8) i galotanin (slika 9).<sup>6</sup> Uz glikozide i tanine, kora sadrži još aromatične aldehide<sup>7,8</sup> i kiseline (salidrozyd (slika 10), vanilin (slika 11), siringin (slika 12), salicilna kiselina (slika 2), kofeinska kiselina (slika 13), ferulinska kiselina (slika 14)), salicilni alkohol te flavonoide (amelopsin (slika 15) i taksifolin (slika 16)).<sup>9</sup>

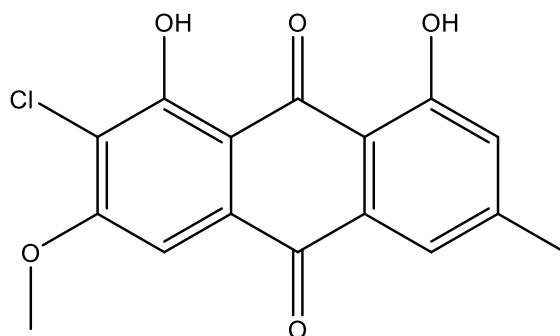
Salicin je fenilglikozid koji se u biljci cijepa pomoću enzima na salicilni alkohol i monosaharid. Oksidacijom nastaje salicilna kiselina, razlog zbog kojeg se prikuplja vrbova kora. Salicilna kiselina danas se isključivo dobiva sintetskim putem.<sup>10</sup>



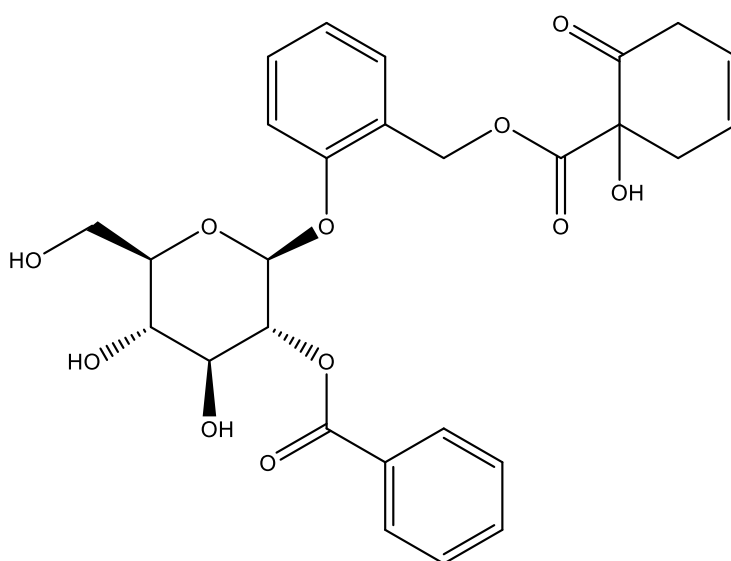
Slika 4: Struktura populina



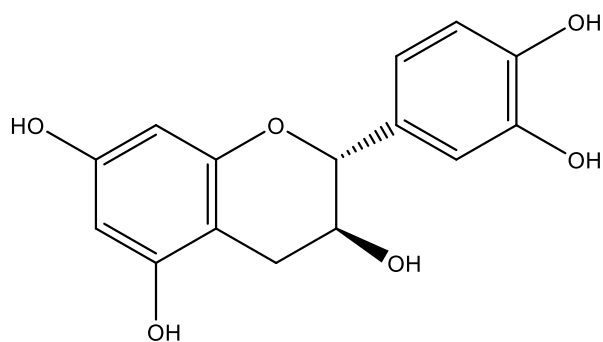
Slika 5: Struktura salikortina



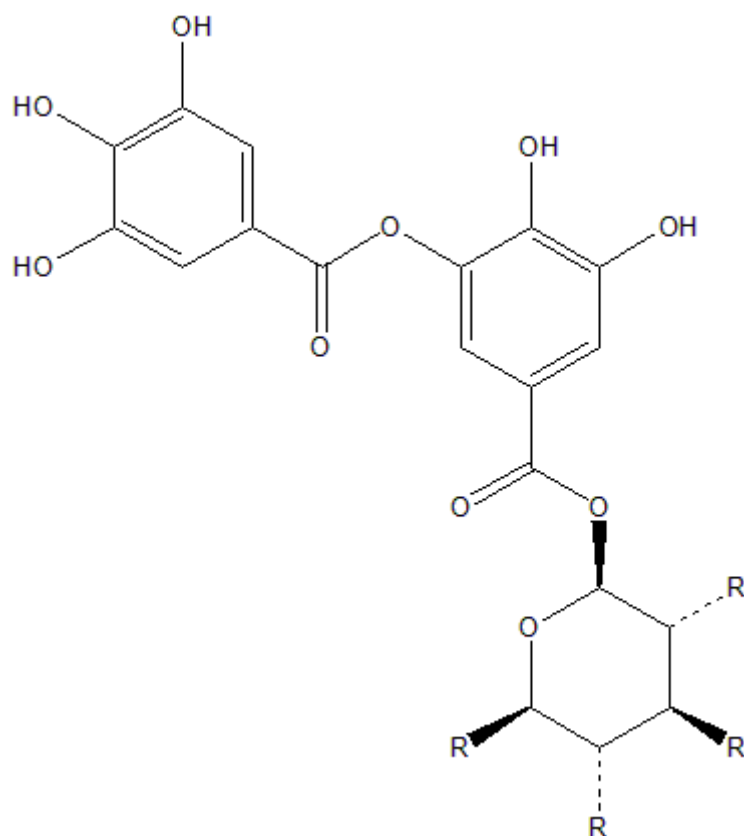
Slika 6: Struktura fragilina



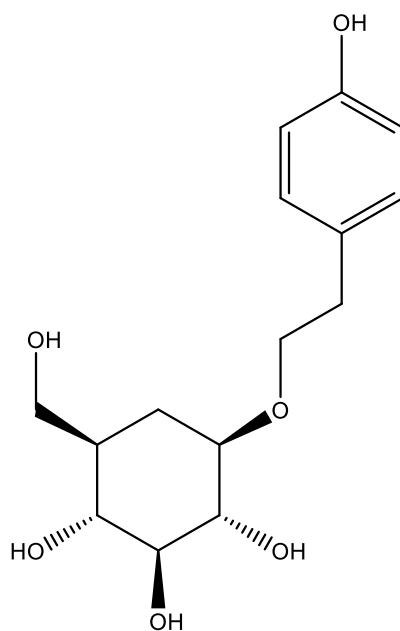
Slika 7: Struktura tremulacina



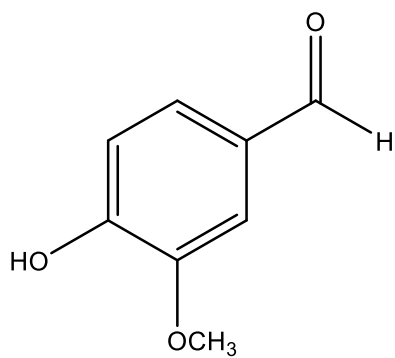
Slika 8: Struktura katehina



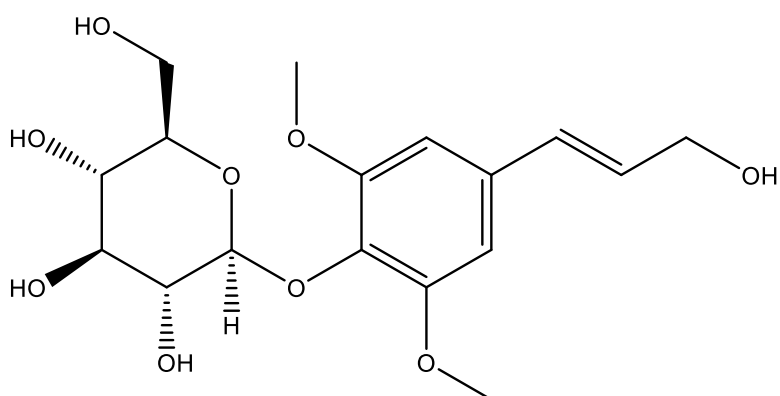
Slika 9: Struktura galotanina



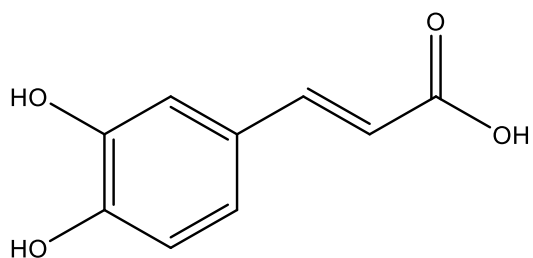
Slika 10: Struktura salidrozida



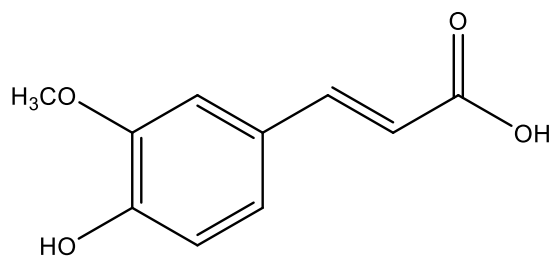
Slika 11: Struktura vanilina



Slika 12: Struktura siringina

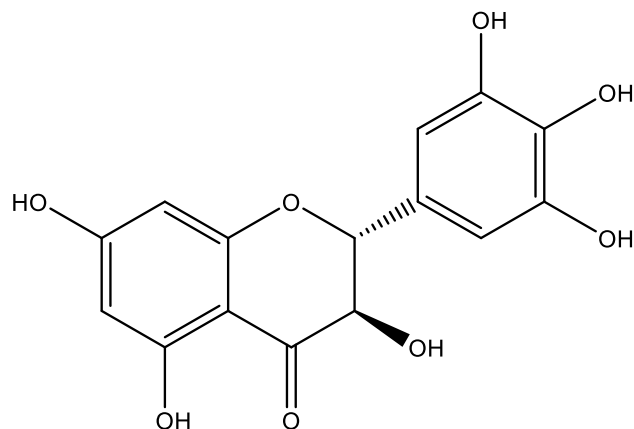


Slika 13: Struktura kofeinske kiseline

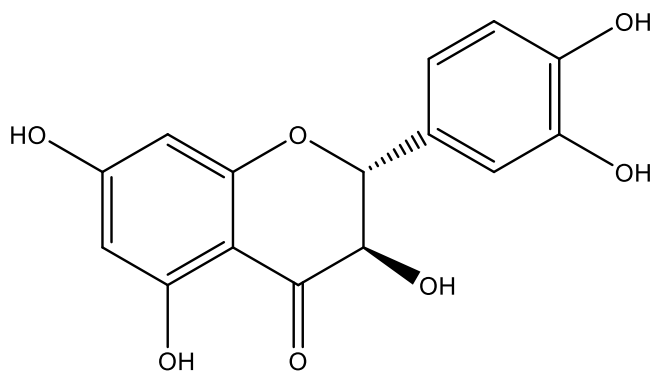


Slika 14: Struktura ferulinske kiseline





Slika 15: Struktura amelopsina



Slika 16: Struktura taksifolina

## 2.2. Salicilna kiselina

Salicilna kiselina ( $C_7H_6O_3$ , 2-hidroksibenzojeva kiselina) fenolni je fitohormon, koja kristalizira kao bijeli, laki, igličasti kristali prikazani na slici 17. Slabo je topiva u vodi i uljima, a lako u etanolu i eteru. Bez mirisa, isprva sladunjava, a zatim kiselog i oštrog okusa. Talište salicilne kiseline iznosi  $159\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a vrelište iznosi  $211\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Ima antiseptička, keratolitička, keratoplastična i antipiretska svojstva.<sup>11</sup>



Slika 17: Kristali salicilne kiseline

Salicilna kiselina izolirana je iz biljke prava končara (lat. *Filipendula ulmaria*) od strane njemačkih istraživača 1839. godine, a izolirani ekstrakt je imao neke pozitivne učinke za zdravlje ljudi, ali je i izazivao niz negativnih učinaka (iritaciju želuca, krvarenje, dijareju, glavobolju, upale, itd.). Salicilna kiselina sudjeluje u rastu i razvoju biljaka, fotosintezi, transpiraciji, apsorpciji i transportu iona. Inducira specifične promjene u anatomiji lišća i strukturi kloroplasta te sudjeluje u endogenoj signalizaciji kao posrednik u obrani biljke od patogena. Signal za obranu od patogena može se prenjeti s jedne biljke na drugu uz pomoć lako hlapljivog estera salicilne kiseline.<sup>12</sup>

Može se dobiti i hidrolizom acetilsalicilne kiseline ili metil-salicilata jakom kiselinom ili bazom. Salicilate pronalazimo u mnogim biljkama, a samo dio njih pripada porodici *Salicaceae*; zimzelen (lat. *Gaultheria procumbens*), grozdasta habulica (lat. *Cimicifuga racemosa*), topola (lat. *Populus spp.*), slatka breza (lat. *Betula lenta*); *Salix* vrste (*Salix nigra*/crna vrba, *Salix daphnoides*/ljubičasta vrba, *Salix purpurea*/purpurna vrba, *Salix fragilis*/napuknuta vrba).<sup>13</sup>

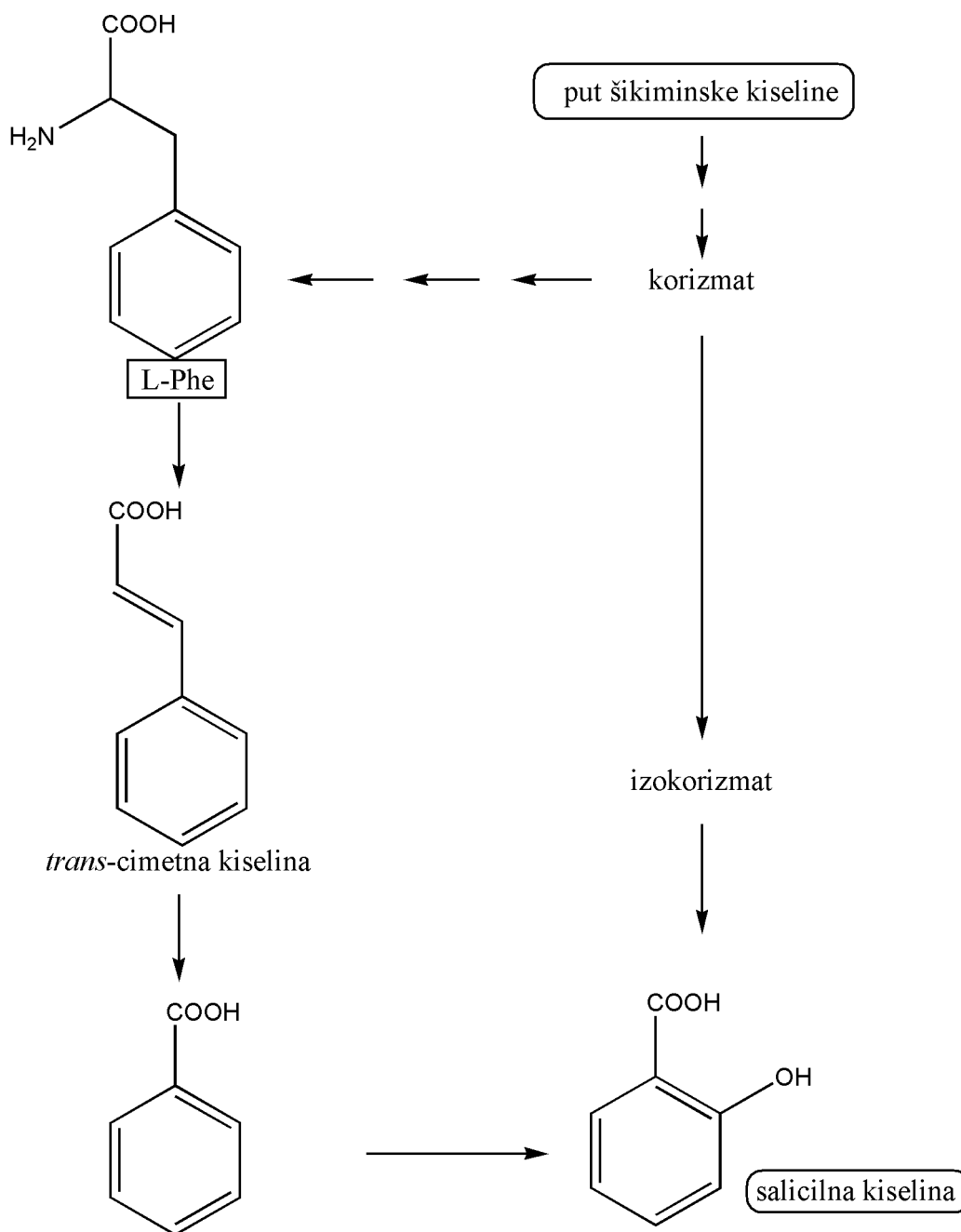
Najveći sadržaj salicilata je prisutan u kori *S. Fragilis* i iznosi 1–10 %, zatim u *S. Purpurea* iznosi 3–9 %, *S. Repens*-puzava vrba (5–12 %), *S. Romarinifolia*-grmolika vrba (7–10 %) te najmanje u kori bijele vrbe (1,5–11 %). Dostupnost i koncentracija salicilata varira unutar vrste ovisno o uvjetima, obradi kore i pripremi ekstrakta kore.<sup>13,14</sup>

### 2.2.1. Izolacija salicina iz vrbine kore i sinteza salicilne kiseline

Salicin ( $C_{13}H_{18}O_7$ ) je  $\beta$ -glukozid, bijeli, gorki prašak koji se zbog dobre topivosti u vodi dobiva ekstrakcijom kore i lišća bijele vrbe s vodom. Nalazi se u biljkama porodice *Salicaceae* i *Spiraea*. Talište salicina iznosi od oko 197 - 200 °C. Djeluje kao protuupalno sredstvo. Francuski farmaceut Henri Leroux 1828. godine izolirao je salicin kao aktivni sastojak vrbine kore.<sup>15</sup> Identifikaciju salicina napravio je Raffaele Piria 1938. godine.<sup>15</sup> Identificirao je kemijsku strukturu salicina kao 2-(hidroksimetil)fenil-1- $\beta$ -D-glukopiranozida.

Kiselom hidrolizom salicina nastaje salicilni alkohol (2-hidroksimetilfenol) i D-glukoza. Salicin se hidrolizira u gastrointestinalnom traktu također dajući D-glukoze i salicilni alkohol. Salicilni alkohol se u tijelu metabolizira tako da se oksidira u salicilnu kiselinu. Salicilna kiselina je dalje podložna reakcijama konjugacije s glicinom (nezaokruženi dio na slici 19) ili glukuronidacije (zaokruženi dio na slici 19). Konjugacija s glicinom odvija se u dva koraka, prvi korak kataliziran je acil-CoA sintetazom. Aktivacijom karboksilne skupine prevođenjem u prevođenjem u anhidrid uz potrošnju ATP-a nastaje tioesterska veza. Drugi korak je konjugacija aktiviranog oblika salicilne kiseline s glicinom uz enzim acil-CoA-aminokiselinske N-aciltransferaze. Salicilna kiselina te njezini hidroksilirani metaboliti prve faze biotransformacije podložni su reakcijama konjugacije glukuronskom kiselinom. Konjugacijom glukuronskom kiselinom mogu nastati gentizinska kiselina i njeni glukuronidi, tj. dvostruki konjugati salicilne kiseline. Saligenin, salicilurna kiselina, salicil-glukuronidi i gentizinska kiselina uklanjaju se iz organizma putem mokraće.<sup>16</sup>

Postoje dva enzimska puta biosinteze salicilne kiseline. Prvi je sinteza salicilne kiseline u kloroplastu iz korizmata kao primarnog metabolita, putem izokorizmata u reakciji s dva koraka koja su katalizirana izokorizmat sintazom izokorizmatpiruvatliazom. Taj dio puta izuzetno je bitan za biljke jer im omogućava obranu od patogena. Drugi enzimski način biosinteze salicilne kiseline je putem fenilalanina. Fenilalanin deriviran korizmatom pretvara se u *trans*-cimetnu kiselinu pomoću fenilalanin-amonij-liaze. Nakon toga slijedi dekarboksilacija bočnog lanca *trans*-cimetne kiseline i stvaranja benzojeve kiseline koja podliježe hidroksilaciji aromatskog prstena na ugljikovom atomu C-2 te uz benzoil-2-hidroksilazu nastaje salicilna kiselina, slika 18.<sup>17</sup>

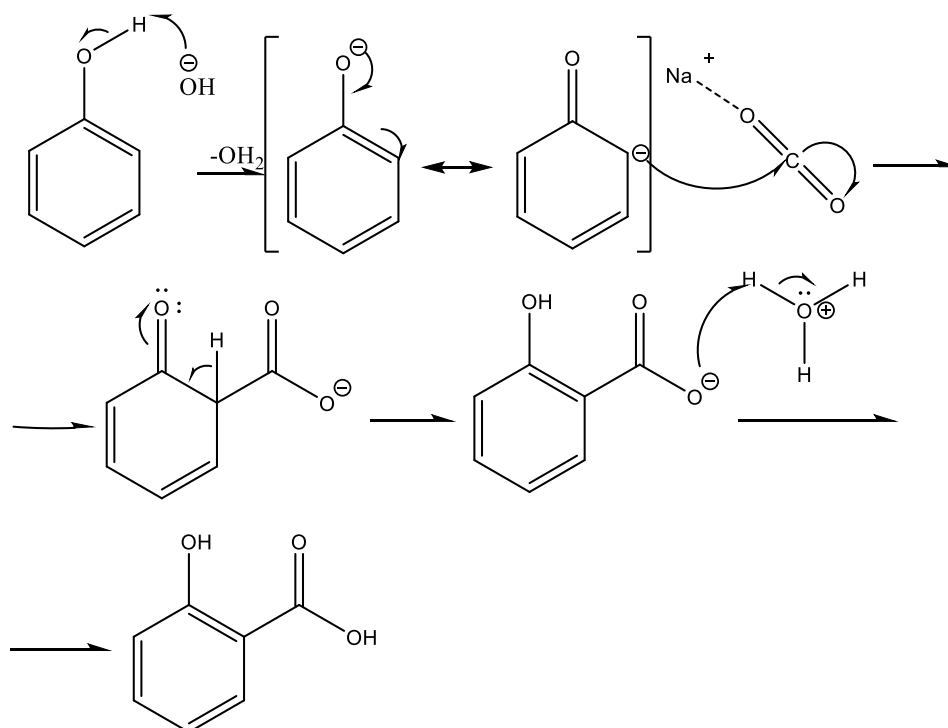


Slika 18: Shematski prikaz biosintetskog puta nastajanja salicilne kiseline preko šikiminske kiseline te iz aminokiseline fenilalanin

Sinteza iz natrijevog salicilata opisana je Kolbe–Schmittovom reakcijom. 1860. godine Kolbe je sintetizirao salicilnu kiselinu u laboratoriju te se time smatra začetnikom industrijske proizvodnje salicilne kiseline.<sup>18</sup> Kolbe je priremio salicilnu kiselinu tako što je zagrijavao smjesu fenola i natrija u prisutstvu ugljičnog dioksida pri atmosferskom tlaku.<sup>19</sup> Nastali natrijev salicilat i salicilna kiselina su zakiseljeni. Kolbe je ovim načinom sinteze htio

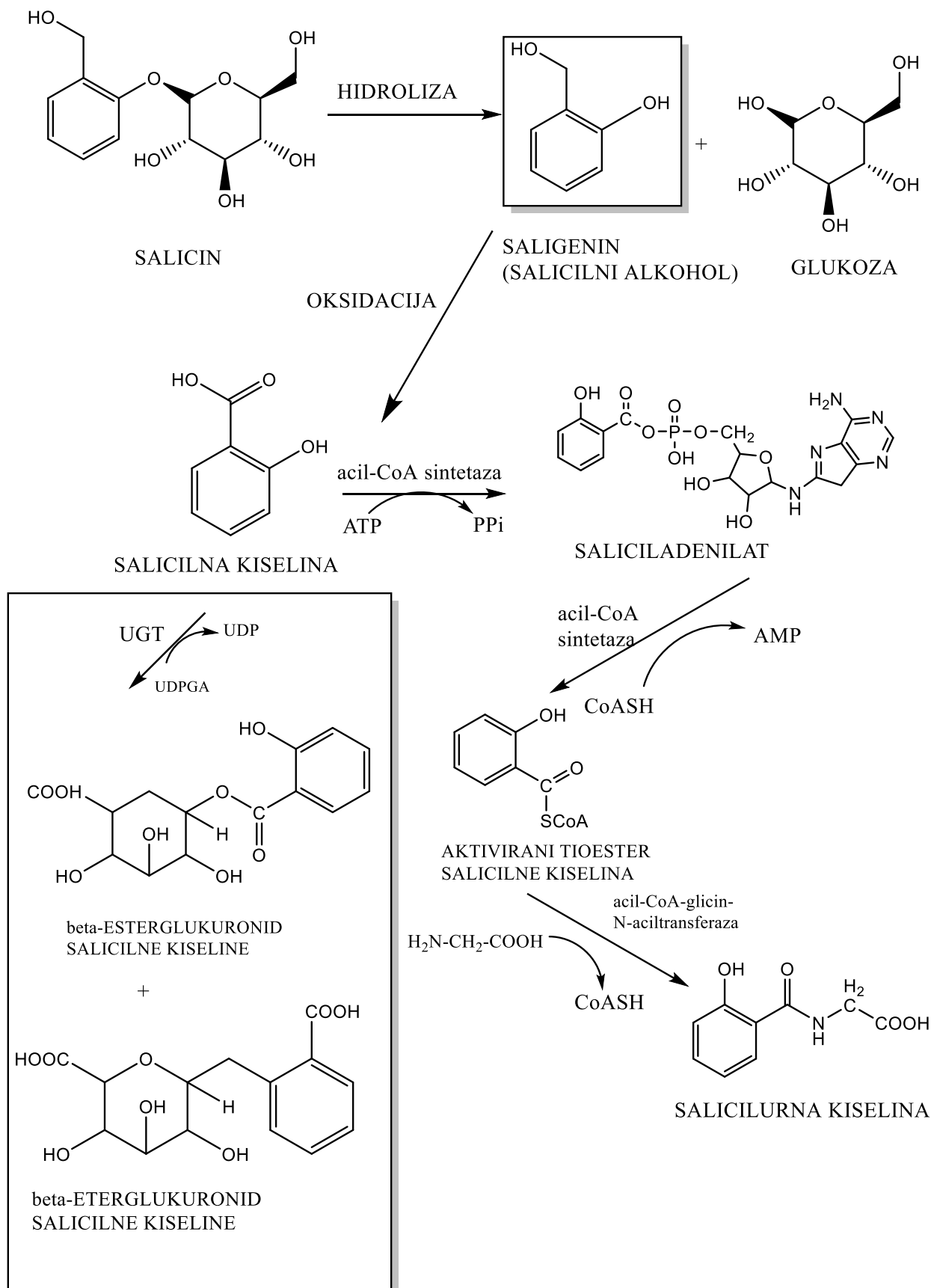
dokazati da je salicilna kiselina jednoprotonska kiselina. Pokušavajući proizvesti veću količinu salicilne kiseline pod jednakim uvjetima utvrdio je da je iskorištenje reakcije uvelike variralo. Unatoč apsolutno suhim uvjetima početna količina fenola je prepolovljena. Kolbe je otkrio da je iskorištenje reakcije sinteze salicilne kiseline puno veće ako kreće s već unaprijed pripremljenim natrijevim fenolatom.<sup>19</sup>

Prvu modifikaciju Kolbeove reakcije napravio je Schmitt 1884. godine. Suhi natrijev fenoksid stavio je u zatvorenu posudu i zagrijavao zajedno sa ugljičnim dioksidom na 120-130 °C nekoliko sati pri tlaku od 80 do 94 atm. Pod ovim uvjetima fenol je prikladan reaktant te je time iskorištenje reakcije sinteze salicilne kiseline bolje. Ova „modificirana“ Kolbeova reakcija poznata je od nazivom Kolbe-Schmittova reakcija. Kolbe-Schmittova reakcija odvija se mehanizmom nukleofilne adicije fenolata na ugljikov dioksid, čime se formira salicilat.<sup>19</sup> Mehanizam Kolbe-Schmittove reakcije prikazan je na slici 19.



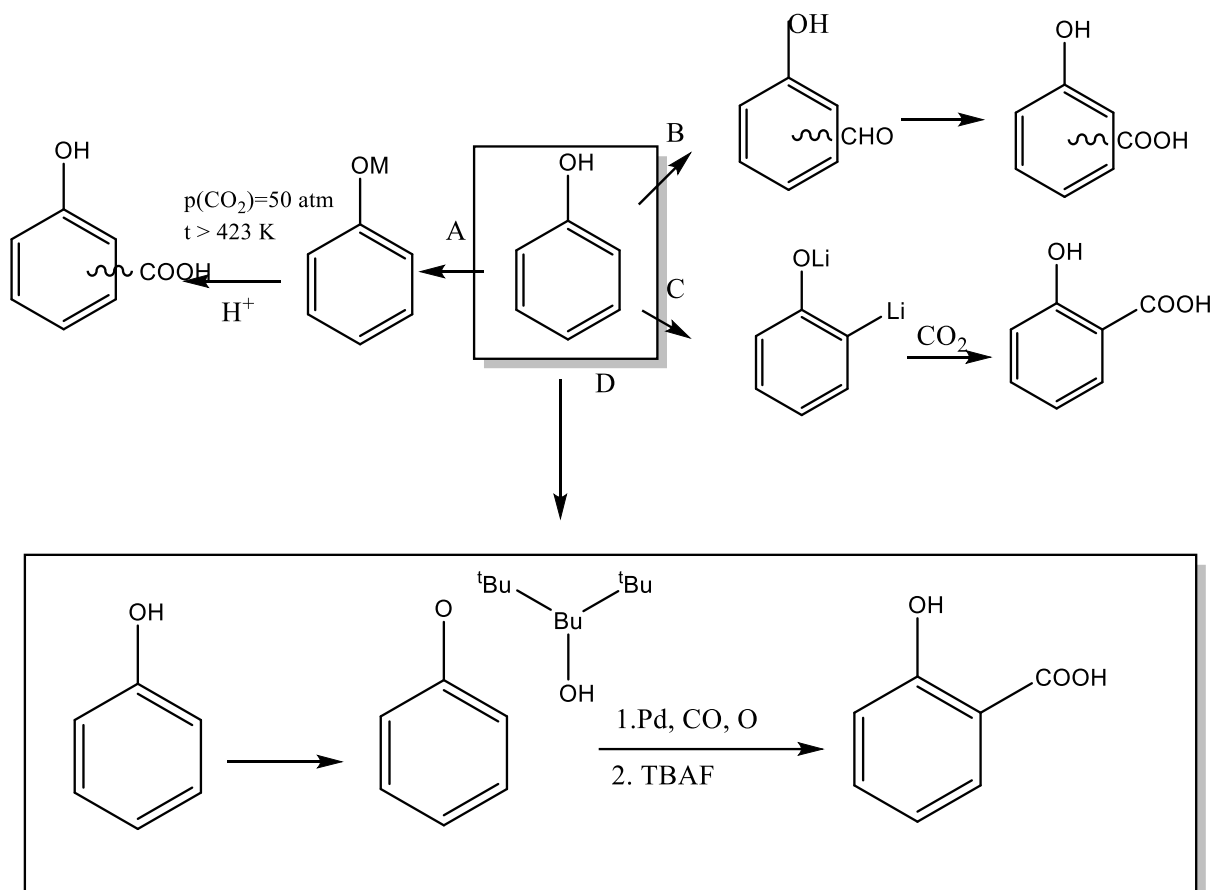
Slika 19: Kolbe-Schmittova reakcija.

1893. Marasse je modificirao Kolbe-Schmittovu reakciju tako što je kroz smjesu fenola i suviška bezvodnog kalijevog karbonata propuštao ugljični dioksid pod tlakom i na povišenoj temperaturi čime se dobije kalijeva sol aromatske hidroksikiseline. Zakiseljavanje smjese dalo je slobodnu kiselinu s dobrim iskorištenjem. Višak kalijevog karbonata zaslužan je za dobro iskorištenje reakcije.<sup>19</sup>



Slika 20: Pretvorbe salicina u organizmu

Nadalje, postoje u literaturi opisane četiri metode sinteze salicilne kiseline iz fenola koje su prikazane na slici 21. Reakcija A odvija se pod žestokim uvjetima i pokazuje nisku selektivnost. Reakcija B također pokazuje nisku selektivnost, reakcija C ima ograničeni doseg, a reakcija D jako dobro funkcionira.<sup>20,21,22</sup>

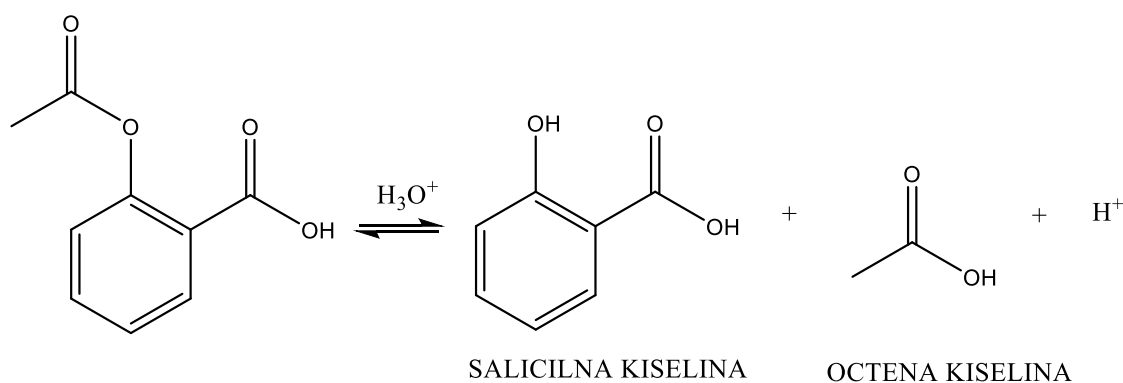


Slika 21: Metode sinteze salicilne kiseline iz fenola.

### 2.3. Acetilsalicilna kiselina

Acetilsalicilna kiselina ( $C_9H_8O_4$ , 2-acetoksibenzojeva kiselina, slika 3) je organska kiselina čiji  $pK_a$  iznosi 3,5. Talište acetilsalicilne kiseline je 136-140 °C, a vrelište je 140 °C.<sup>11</sup> Dolazi u obliku bezbojnih, sitnih, igličastih ili listastih kristala, ili u obliku bijelog, kristalnog praška, jedva primjetnog mirisa octene kiseline i slabo kiselog okusa. Relativno je netopljiva u vodi za razliku od njezinih natrijevih i kalijevih soli. Lako je topiva u etanolu, umjereno u eteru i kloroformu. Acetilsalicilna kiselina brzo se otapa u vodenim otopinama acetata, karbonata, citrata ili hidroksida alkalijskih metala.<sup>11</sup> Stabilna je na zraku, ali postepeno hidrolizira na octenu i salicilnu kiselinu, hidroliza je prikazana na slici 22. U lužnatim otopinama hidroliza se odvija brzo, a nastale otopine sastoje se isključivo od acetata i salicilata. Tvornice koje proizvode tablete Aspirina moraju biti oprezne jer smjese praška acetilsalicilne kiseline i zraka mogu biti eksplozivne. Spada u skupinu nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID).

Dugo vremena bila je poznata samo jedna kristalna struktura acetilsalicilne kiseline. Već se od 1960. godine sumnja da postoji još jedan kristalni oblik acetilsalicilne kiseline, tj. da acetilsalicilna kiselina pokazuje polimorfizam. Drugi polimorf otkrio je Vishweshwar, 2005. godine.<sup>24</sup> Više strukturnih detalja o drugom polimorfu acetilsalicilne kiseline otkrio je Andrew Bond sa suradnicima. Forma II stabilna je samo na 100 K, na sobnoj temperaturi vraća se natrag u formu I. U formi I, dvije molekule salicilne kiseline formiraju centrosimetrični dimer stvarajući vodikove veze između kiselog metilnog protona acetilne grupe s karbonilnim skupinama. Kod oblika II svaka molekula salicilne kiseline tvori vodikove veze s dvije susjedne molekule umjesto s jednom.<sup>24</sup>



Slika 22: Hidroliza acetilsalicilne kiseline



### 2.3.1. Povijest acetilsalicilne kiseline

Drevni Sumerani i Ebers Papyrus iz drevnog Egipta izrađivali su glinene tablete od vrbe i drugih biljaka bogatih salicilatima. Hipokrat je ukazao na to da salicilni čaj smanjuje groznicu. Prva sinteza acetilsalicilne kiseline napravljena je u laboratoriju francuskog kemičara Charlesa Frederica Gerhardta 1853. godine.<sup>25</sup> Von Gilm, 1859. godine uspijeva dobiti analitički čistu acetilsalicilnu kiselinu.<sup>26</sup> Deset godina kasnije, znanstvenici Schroder, Prinzhorn i Kraut ponavljaju obje sinteze koje su izveli Gerhardt i von Gilm te zaključuju da se u oba slučaja dobije ista supstanca-acetilsalicilna kiselina.<sup>26</sup>

Znanstvenici njemačke farmaceutske firme Bayer 1897. godine počinju koristiti acetilsalicilnu kiselinu kao zamjenu za standardne salicilatne lijekove u cilju smanjivanja iritirajućih efekata. 1899. godine Bayer naziva kiselinu Aspirinom i započinje njegovom prodajom u cijelom svijetu. Podrijetlo naziva Aspirin dolazi iz 3 dijela: A- potječe od kratice za acetyliranje, -spir- potječe od latinskog naziva biljke suručice (*Spirea ulmaria*) i sufiksa -in koji se često koristio u nazivima lijekova.<sup>27</sup> U većini literatura navodi se da je Feliks Hofman „izumitelj“ Aspirina, no Arthur Eichengrun je 1949. godine tvrdio da je on planirao i provodio sintezu Aspirina, dok je Hofmanova uloga bila samo početna laboratorijska sinteza koristeći Eichengrunovu reakciju. 1999. godine Volter je potvrdio da je izumitelj Eichengrun.<sup>27</sup> Tijekom prve polovice 20.-og stoljeća raste njegova popularnost. 1917. godine nakon isteka patenta farmaceutske tvrtke Bayer naglo raste konkurencija u proizvodnji preparata na bazi Aspirina. Popularnost dodatno opada nakon početka upotrebe paracetamola (acetaminofena, 1956. godine) i ibuprofena (1969. godine).<sup>27</sup>

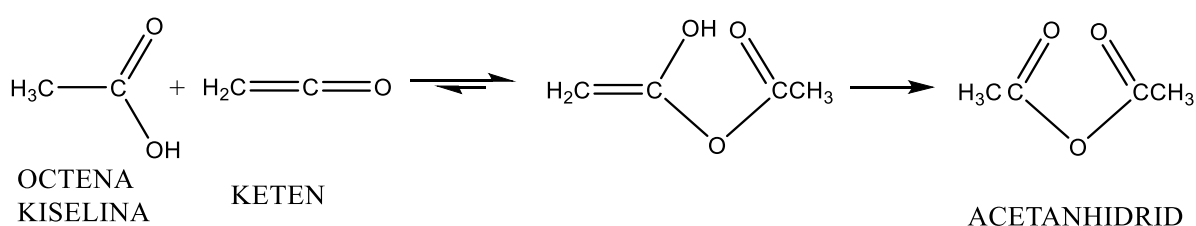
Od 1960. do 1980. znanstvenici putem kliničkih testova otkrivaju osnovni mehanizam djelovanja Aspirina, a dokazana je i efikasnost lijeka protiv koagulacije krvi, kao i sredstva koja smanjuju rizik od bolesti izazvanih krvnim ugrušcima. Prodaja aspirina je značajno povećana u posljednjem desetljeću 20.-og stoljeća, a povećana potrošnja nastavlja se u 21.-om stoljeću.<sup>27</sup>

Britanski farmakolog John Robert Vane 1971. godine dokazuje da Aspirin onemogućuje proizvodnju prostaglandina i tromboksana. Zbog ovog otkrića Vane je dobio Nobelovu nagradu za medicinu 1982. godine i počasnu titulu viteza.<sup>27</sup>

### 2.3.2. Sinteza acetilsalicilne kiseline

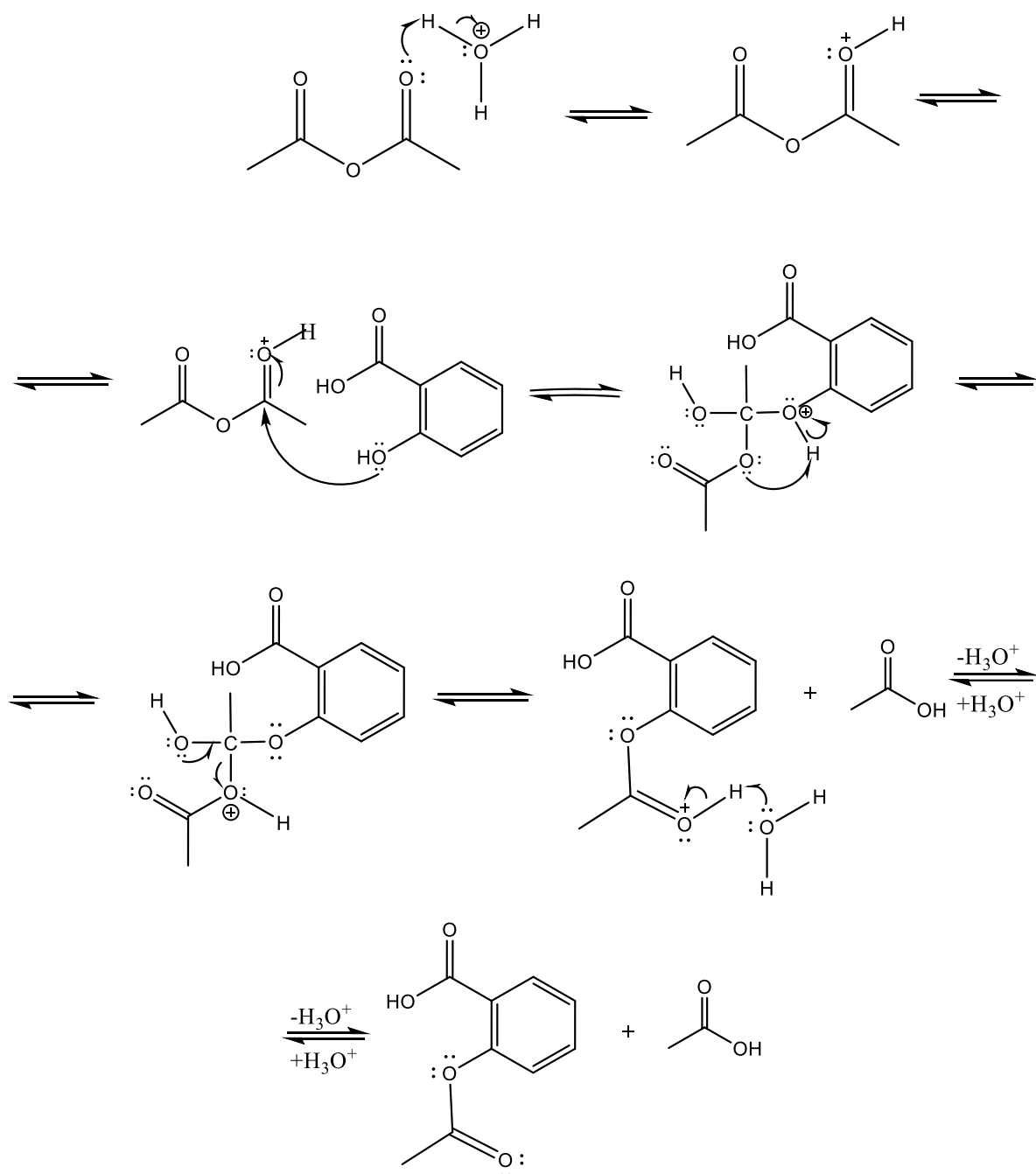
Ideja pripreve acetilsalicilne kiseline nastala je iz želje da se sintetizira spoj koji bi imao iste pozitivne učinke kao salicilna kiselina, a ne bi imao, ili bi imao manje izražene negativne učinke. Salicilna kiselina, ako se uzima oralno, uzrokuje iritaciju u usnoj šupljini i želucu.

Reakcija sinteze acetilsalicilne kiseline pripada reakcijama esterifikacije. U toj reakciji, salicilnoj kiselini dodaje se acetanhidrid uz prisutstvo katalizatora. Katalizatori mogu biti 85%-na fosforna kiselina ili sumporna kiselina. Reakcijom nastanu acetilsalicilna kiselina kao glavni produkt i octena kiselina kao nusprodukt.<sup>18</sup> Acetanhidrid je razmjerno jeftin pa je zbog toga lako dostupan u sintezi acetilsalicilne kiseline. Produkt hidrolize acetanhidrida jesu dvije molekule octene kiseline. Acetanhidrid se industrijski priprema adicijom octene kiseline na vrlo reaktivnu skupinu. Sintezu acetanhidrida 1922. godine prvi je optimirao Wacker Chemie.<sup>28</sup> Reakcija industrijske proizvodnje acetanhidrida prikazana je na slici 23.



Slika 23: Industrijska proizvodnja acetanhidrida

Mehanizam sinteze acetilsalicilne kiseline esterifikacijom salicilne kiseline s acetanhidridom prikazan je na slici 24. Acetilsalicilna kiselina može se sintetizirati i reakcijom između salicilne kiseline i acetyl-klorida pri čemu kao glavni produkt nastane acetilsalicilna kiselina i klorovodik kao nusprodukt.<sup>28</sup>



Slika 24: Mehanizam sinteze acetilsalicilne kiseline esterifikacijom salicilne kiseline

Metabolizam acetilsalicilne kiseline započinje hidrolizom acetilsalicilne kiseline. Hidroliza može biti spontana posebno u kiselom mediju želuca ili katalizirana hidrolazama-karboksilesterazama. Daljnji dio metabolizma jednak je metabolizmu salicilne kiseline koja je opisana u prethodnom poglavlju (poglavlje: Salicilna kiselina).<sup>16</sup>

### 2.3.3. Farmakokinetika

Acetilsalicilna kiselina kao slaba kiselina nalazi se uglavnom u neioniziranom obliku u kiseloj okolini želuca, zbog čega je olakšana apsorpcija na tom mjestu. Apsorpcija se najvećim dijelom odvija u tankom crijevu zbog izrazito velike površine mikroresica. U plazmi i tkivima (uglavnom u jetri) acetilsalicilna kiselina se hidrolizira pomoću esteraza na salicilat i octenu kiselinu. Acetilsalicilna kiselina se snažno veže za bjelančevine plazme (80–90 %). Pri predoziranju, alkalizacijom urina može se ubrzati izlučivanje lijeka. Pošto je acetilsalicilna kiselina slaba kiselina, u alkalnom mediju je jače disocirana jer polarne tvari teže prolaze kroz stanične membrane te se slabije resorbiraju iz urina u krv. Biotransformacija salicilata odvija se u mnogim tkivima, najviše u endoplazmatskom retikulumu i u mitohondrijima u jetri. Urinom se izlučuje salicilna kiselina (10 %), salicilurna kiselina (75 %), salicil fenol glukuronid (10 %) i acil glukuronid (5 %).<sup>27</sup>

Približno 25 % ukupne količine acetilsalicilne kiseline se oksidira, jedan dio se konjugira, pa prije izlučivanja nastaju ili glukuronid ili sulfat. Oko 25 % se izluči u nepromijenjenom obliku. Brzina izlučivanja je veća u alkalnom urinu.<sup>27</sup>

Poluvrijeme raspada acetilsalicilne kiseline u serumu je oko 25 minuta. Poluvrijeme raspada acetilsalicilne kiseline u plazmi ovisi o veličini doze, dok trajanje djelovanja nije direktno povezano sa stabilnošću u plazmi. Razlog je ireverzibilni način djelovanja lijeka. Svoj analgetski, antipiretski i protuupalni učinak ostvaruje inhibicijom ciklooksigenaze.<sup>27</sup>

### 2.3.4. Upotreba

Acetilsalicilna kiselina osim što djeluje analgetski (koristi se u liječenju artritisa, burzitisa, boli mišićnog ili vaskularnog podrijetla, glavobolje, zubobolje, dismenoreje, boli u postpartalnom razdoblju, boli zbog nakupljanja metastaza u kostima, postoperativne boli), antipiretski i protuupalno (koristi se kod liječenja kroničnih upalnih stanja kao što su reumatoidni artritis, vaskulitis i nefritis) koristi se i kod liječenja mnogih drugih bolesti zbog čega je i stekla status čudotvornog lijeka. Kombinacija aspirina i kofeina omogućuje veće ublažavanje boli od samog Aspirina. Za snižavanje temperature danas se većinom koristi paracetamol, jer ne uzrokuje nuspojave u probavnom sustavu. Aspirin se koristi u liječenju kardiovaskularnih poremećaja zbog antitrombotične aktivnosti (inhibira agregaciju trombocita), preventivno kod karcinoma debelog crijeva i rektuma. Prema objavljenim rezultatima preventivna pravilna i produljena upotreba acetilsalicilna kiselina smanjuje

otprilike za 50% rizik od razvoja karcinoma kolona, vjerojatno i rektuma. Koristi se kod Alzheimerove bolesti te preventivno za liječenje stanja s povećanim nakupljanjem trombocita (npr. akutni srčani i moždani udar, itd.). Kao dodatno liječenje nestabilne angine pektoris i kratkotrajnih smetnji moždane cirkulacije te spriječavanje začepljenja aortokoronarnog premoštenja.<sup>27</sup>

## § 3. LITERATURNI IZVORI

1. Mehta Aalok, Aspirin, *Chemical & Engineering News* **83** (2005) 46-47.
2. Richard Willfort, *Ljekovito bilje i nnjihova upotreba*, Erudit, Zagreb, 2002., str.: 338.-341.
3. Katja Toplak Gale, *Hrvatsko ljekovito bilje*, Mozaik knjiga, Zgareb, 2001., str.: 210.-212.
4. Danica Kuštrak, *Farmakognozija fitofarmacija*, Golden marketing-Tehnička knjiga, Zagreb, 2005., str.: 394.-395.
5. Zaugg SE, Cefalo D., Walker EB., Capillary electrophoretic analysis of salicin in *Salix* spp., *Journal of Cromatography* **781** (1997) 487-490.
6. Meier B., Lehmann D., Sticher O., Bettschart A., Identfication and determination of 8 phenol glycosides each in *Salix purpurea* and *S. daphnoides* by modern high pressure liquid chromatography *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, **60** (1985) 269-275.
7. Trond Vidar Hansen and Lars Skattebol, One-pot syntesis of substituted catehols from the corresponding phenols *Tetrahedron Letters*, **46** (2005) 3357-3358.
8. Debashis Chakraborty, Ravikumar R. Gowda, Payal Malik, Silver nitrate-catalyzed oxidation of aldehydes to carboxylic acids by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> *Tetrahedron Letters*, **50** (2009) 6553-6556
9. Sarah E. Edwards, Ines de Costa Rocha, Elizabeth M. Williamson, Michael Heinrich, *Phytopharmacy: An Evidence-Based Guide to Herbal Medical Products*, Wiley-Blackwell, 2015., str. 113.
10. L. Zhang, A. L. Demain (urednici), *Natural Products: Drug Discovery and Therapeutic Medicine* Humana Pres Inc., Totowa, New Yersey, 2005.
11. Grupa autora, *Jugoslavenska farmakopeja, Ph Jug IV*, Savezni zavod za zdravstvenu zaštitu, Beograd, 1991., Pripremio Zavod za zaštitu i kontrolu lijekova SRH, Zagreb
12. S. Hayat, A. Ahmat (urednici), *Salycilic Acid a Plant Hormone*, Springer, 2007.

13. Lincoln Taiz, Eduardo Zeiger, *Plant Physiology*, 3. izdanje, Sinauer Associates, 2002., str 306.
14. Julkunen-Titto R., Gebhardt K., Further studies on the drying willow (*Salix*) twigs: The effect of low drying temperature on labile phenolics *Planta Medica* **58** (1992) 385-386.
15. Hedner T., Everts B., The early clinical history of salicylates in rheumatology and pain *Clinical Rheumatology* **17** (1998) 17-25.
16. Mirza Bojić, *Posljednja karika u biotransformaciji acetilsalicilne kiseline: Nove spoznaje o metabolizmu*, Zagreb, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Farmaceutski glasnik, 2015., 71.
17. Elizabeta Jakovac, *Salicilna kiselina: biosinteza, metabolizam i fiziološka uloga u biljkama*, Završni rad, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za biologiju, 2017., str.: 3-5.
18. Palleros Daniel R., *Experimental Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, 2000., str. 494.
19. Alan S. Lindsey, Harold Jeskey, *Chemical Research Laboratory, D. S. I. R., Teddington, Middlesex, England and Department of Chemistry, Southern Methodist University, Dalas, Texas, 1957., 583.-614.*
20. Yang-Hui Zhang, Jin-Quan Yu, *Pd (II)-Catalyzed Hydroxylation of Arenes with 1 atm of O<sub>2</sub> or Air*, Department of Chemistry, The Scripps Institute, La Jola, SAD, 2009.
21. Gary H. Posner, Karen A. Canella, Phenoxide-Directed Ortho Litation *Journal of the American Chemical Society* **107** (1985) 2571–2573.
22. Yang Wang, Vladimir Gevorgyan, General Method for Synthesis of Salicylic Acids from Phenols via Pd-Catalyzed Silanol-Directed C–H Carboxylation *Angewandte Chemie International Edition* **54** (2015) 2255–2259.
23. Nigam Ritu, Singh Asheesh, Bajpai Dinesh, *Aspirin: An Overview of Randomized Controlled Trials*, *International Journal of Reasrch in Pharmacy and Science* **2** (2012) 53.

24. Andrew D. Bond, Roland Boese, Gautam R. Desiraju, On the Polymorphism of Aspirin: Crystalline Aspirin as Intergrowths of Two „Polymorphic“ Domains, *Angewandte Chemie International Edition* **46** (2007) 618-622.
25. Gerhardt C., Untersuchungen uber die wasserfreien organischen Sauren *Annalen der Chemie und Pharmacie*, **87** (1853) 149-179.
26. von Gilm H., Acetyl-derivate der Phloretin- und Salicylsaure, *Annalen der Chemie und Pharmacie*, **112** (1859) 180-185.
27. Suzana Mimica Matanović, *Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika*, Medicus, Osijek, 2014.
28. Stanely H. Pine, *Organska kemija*, Školska knjiga, Zagreb, treće, promijenjeno izdanje, 1994.