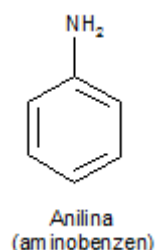


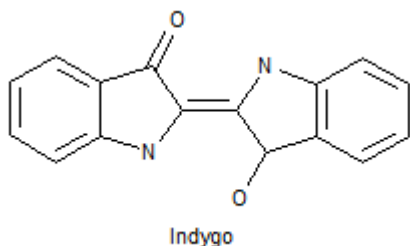
Co džinsy mają wspólnego z paracetamolem czyli o anilinie i jej pochodnych

Ciecz otrzymana z indyga

Anilina to po prostu benzen, który zamiast jednego z wodorów ma grupę aminową $-NH_2$. Anilina została otrzymana po raz pierwszy w 1826 roku przez dwudziestoletniego niemieckiego chemika Otto Unverdorbena jako produkt suchej destylacji indyga. Pewnego dnia Unverdorben wsypał naturalny niebieski barwnik - indygo do kolby, kolbę ogrzewał i obserwował co z tego wyjdzie. Pod wpływem temperatury indygo rozpadło się, a jednym z produktów rozpadu była anilina, którą Unverdorben nazwał *crystallin*.



Indygo jest ciemnoniebieskim barwnikiem otrzymywanym z rośliny - indygowca barwierskiego. Indygo było bardzo cennym barwnikiem, czasami nazywanym „niebieskim złotem”. W czasach, kiedy przemysł chemiczny nie był jeszcze rozwinięty, było niewiele naturalnych barwników dających piękny, niebieski i trwały kolor. A indygo miało jeszcze inną unikalną właściwość – równie dobrze barwiło wełnę jak jedwab czy bawełnę. Po raz pierwszy indygo zastosowano w starożytnych Indiach. Potem przywędrowało do Grecji i Rzymu. Dżinsy swój słynny kolor „blue jeans” zawdzięczają właśnie indygu. Na zabarwienie jednej pary džinsów potrzeba było od trzech do dwunastu gramów barwnika. Z czasem zapotrzebowanie na indygo stało się tak wielkie, że pod koniec XIX w. uprawy indygowca w Indiach zajmowały obszar ponad siedmiu tysięcy kilometrów kwadratowych, a roczna produkcja czystego barwnika wynosiła dziewiętnaście tysięcy ton.



Aż w roku 1865 niemiecki chemik Adolf von Baeyer dokonał syntezy tego barwnika – czyli wyprodukował indygo na drodze reakcji chemicznych z prostszych substancji.

Adolf von Baeyer był bardzo zdolnym naukowcem – odkrył m.in. kwas barbiturowy, o którym opowiem innym razem. Uwieńczeniem jego kariery była, otrzymana w 1905 roku, Nagroda Nobla w dziedzinie chemii. Ale wróćmy do aniliny.

W 1834 roku inny chemik niemiecki - Friedlieb Runge, zajmował się badaniem smoły pogazowej – mazistego, cuchnącego produktu powstającego podczas produkcji koksu z węgla kamiennego. Runge odkrył, że jednym ze składników tej smoły jest właśnie anilina. Gdy dodał do niej utleniacza - wapna chlorowanego, czyli mieszaniny podchlorynu wapnia i chlorku wapnia, otrzymał substancję o pięknym, niebieskim kolorze. Nazwał ją „cyanol” czyli „niebieski olej” (*kyanos* po grecku znaczy ciemnoniebieski). W ten sposób Runge niechcący zapoczątkował epokę barwników anilinowych.

A skąd wzięła się nazwa „anilina”?

Otóż w roku 1841 kolejny niemiecki chemik (Niemcy mieli i mają bardzo zdolnych chemików) Carl Julius Fritzsche dodał do indyga roztwór „potażu żrącego” czyli wodorotlenku potasu i otrzymał oleistą ciecz, którą nazwał „aniliną” od arabskiej nazwy indyga czyli *an-nil*.

Z kolei rosyjski chemik Mikołaj Zinin w roku 1842 poprzez reakcję redukcji nitrobenzenu uzyskał ciecz o właściwościach zasadowych i nazwał ją benzydamem.

W końcu kolejny niemiecki chemik, będący jednocześnie Wielkim Księciem Hesji – August Wilhelm von Hoffmann zainteresował się substancjami uzyskanymi przez Zinina i Fritzschego i udowodnił w roku 1855, że to jest jedna i ta sama substancja – anilina. Hoffmann zaintrygował fakt, że anilina ma charakter zasadowy i zaczął poddawać anilinę różnym reakcjom chemicznym. Owocem tego stało się odkrycie przez księcia-chemika wielu barwników – między innymi rozaniliny, znanej również jako fuksyna, żółci chinolinowej czy czerwieni chinolinowej.

William Henry Perkin, uczeń Hoffmanna, w roku 1856 zsyntetyzował pierwszy sztuczny barwnik – moweinę, zwaną również purpurą anilinową. Jak to często dawniej bywało z odkryciami w chemii – zrobił to przypadkowo. Perkin, wówczas osiemnastoletni i zdolny chemik, chciał dokonać syntezy chininy – leku przeciw malarii, uzyskiwanego wtedy tylko z drzewa chinowego. W tym celu Perkin dodał do aniliny silnego utleniacza – dwuchromianu potasu. W tych warunkach anilina przereagowała z obecną w roztworze toluidyną (substancją obecną w źle oczyszczonej anilinie) i powstała czarna, smolista substancja. Perkin stwierdził, że reakcja się nie udała i postanowił usunąć z kolby brudną maź. Okazało się, że maź rozpuszcza się nieco w alkoholu, barwiąc go przy okazji na purpurowy kolor. Tak odkryto moweinę – pierwszy w pełni syntetyczny barwnik. Odkrycie to dało impuls do rozwoju przemysłu chemicznego w Wielkiej Brytanii.

Tymczasem anilina zagościła na stałe w chemii organicznej pod nazwą nadaną przez Fritzschego. Używano jej głównie do produkcji licznych barwników, które odkrywano jeden za drugim. Niestety, była dosyć drogim odczynnikiem chemicznym.

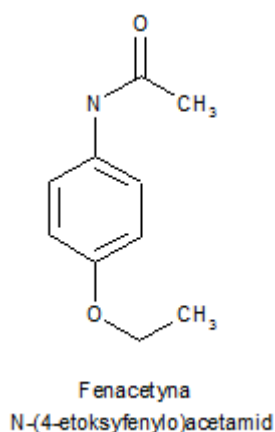
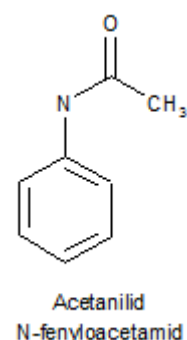
Szczęśliwie dla aniliny, francuski biolog Pierre Bechamp odkrył w roku 1854 ciekawy sposób redukcji aromatycznych związków nitrowych do ich pochodnych aminowych. Tak zwana „redukcja Bechampa” umożliwiła otrzymywanie aniliny z dużo tańszego nitrobenzenu.

A produkcja samego nitrobenzenu była już dziecinnie prosta – wystarczyło do benzenu dodać mieszaniny kwasu siarkowego i azotowego. Dzięki temu produkcja aniliny mogła ruszyć pełną parą. Obecnie anilinę produkuje się poprzez uwodornienie nitrobenzenu w wysokiej temperaturze, ale w XIX wieku reakcja Bechampa była podstawą syntezy aniliny.

Anilina nadal jest jednym z najważniejszych surowców dla przemysłu chemicznego. Używano jej nawet jako paliwa rakietowego.

Leki z aniliny

Pierwszym środkiem leczniczym, pochodnym aniliny był acetanilid. Przypadkowo odkryto jego właściwości przeciwbólowe i przeciwgorączkowe i pod nazwą *Antifebrin* wprowadzono na rynek w roku 1886. Niestety, acetanilid dawał liczne działania niepożądane – przede wszystkim methemoglobinemię. Methemoglobinemia to uszkodzenie hemoglobiny powodujące utratę zdolności przenoszenia przez nią tlenu. Powodowało to u pacjentów sinicę i ogólne niedotlenienie organizmu. Zaczęto poszukiwać innych pochodnych aniliny, ale mniej szkodliwych. W roku 1948 odkryto, że za działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe odpowiedzialny jest metabolit acetanilidu – acetoaminofen, czyli paracetamol.



Poszukując mniej toksycznego leku odkryto fenacetynę, którą wprowadzono do lecznictwa w roku 1887. Był to pierwszy w historii nieopiodowy lek przeciwbólowy. Fenacetyna działa na włókna nerwowe przewodzące impulsy bólowe w rdzeniu kręgowym, ponadto obniża temperaturę ciała wpływając na mechanizm regulujący ciepłotę ciała (tzw. „set point” w mózgu).

Działa też na serce, osłabiając siłę jego skurczu (tzw. działanie inotropowe ujemne).

Fenacetyna została zsyntetyzowana po raz pierwszy w roku 1878 przez chemika amerykańskiego Harmona Northropa Morse'a. Kariera fenacetyny trwała aż do lat osiemdziesiątych XX wieku. Była popularnym składnikiem wieloskładnikowych leków przeworączkowych i przeciwko przeziębieniom. Oprócz fenacetyny, zawierały one w swoim składzie najczęściej kofeinę i kwas acetylosalicylowy. Najsłynniejszym lekiem zawierającym mieszaninę tych związków był *Saridon* firmy Roche, a w Polsce – tzw. „tabletki z krzyżykiem”.

Ze względu na działanie rakotwórcze i nefrotoksyczne (uszkadzające nerki), władze amerykańskie nakazały w roku 1983 wycofanie z handlu leków zawierających fenacetynę. W leku *Saridon* zastąpiono fenacetynę paracetamolem, natomiast w Polsce tabletki z krzyżykiem zawierające fenacetynę wycofano ze sprzedaży dopiero w roku 2004. Wiele osób, zwłaszcza starszych, było uzależnionych od fenacetyny i zniknięcie ich ulubionego leku było dla nich ciosem.

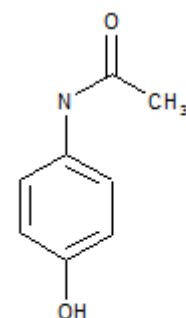
Tak zakończyła się kariera fenacetyny, aczkolwiek w niektórych krajach nadal można kupić leki ją zawierające.

W roku 1877 wspomniany już Harmon Morse dokonał syntezy innego związku chemicznego – paracetamolu. Związek ten pozostawał w cieniu fenacetyny aż do roku 1887, kiedy paracetamolem zainteresował się niemiecki farmakolog Joseph von Mering, pracujący na Uniwersytecie w Strasburgu. Von Mering podał go pacjentom (dawniej badania kliniczne były prostsze niż obecnie) i stwierdził, że paracetamol powoduje, wspomnianą już wcześniej, methemoglobinemię. Wprawdzie nasilenie methemoglobinemii nie było duże, ale dla paracetamolu to był wyrok. Odstawiono go na półkę, jak lek zbyt toksyczny, a fenacetyna zaczęła święcić triumfy.

Przez pół wieku nikt nie zakwestionował wyników badań Meringa. Wszak był on wybitnym naukowcem. To Mering razem z Oskarem Minkowskim odkrył, że trzustka wydziela insulinę. Usunął psu trzustkę, a ten zaczął często oddawać mocz – typowy objaw cukrzycy. Mering zbadał mocz psa i stwierdził w nim duże stężenie glukozy, co potwierdziło jego podejrzenia.

Paracetamol robi karierę

W roku 1947 dwaj badacze ze Stanów Zjednoczonych – David Lester i Leon Greenberg dowiedli, że głównym metabolitem fenacetyny jest paracetamol, a podawanie dużych dawek paracetamolu nie spowodowało methemoglobinemii u szczurów laboratoryjnych. Inni badacze dowiedli, że to paracetamol ma właściwości przeciwbólowe, a za methemoglobinemię odpowiada inny metabolit fenacetyny – fenylohydroksyloamina. Przypuszczano, że paracetamol, który testował Mering, był zanieczyszczony 4-aminofenolem i ten powodował methemoglobinemię. W ten sposób paracetamol został zrehabilitowany i rozpoczął światową karierę, która trwa do dzisiaj. W roku 1953 firma Sterling-Winthrop (kupiona później po części przez Sanofi Aventis oraz przez Abbott Laboratories jako Hospira) wypuściła na rynek pierwszy lek zawierający paracetamol, reklamując go jako bezpieczną alternatywę dla aspiryny u dzieci i osób cierpiących na wrzody żołądka. Najbardziej znany lek – *Tylenol*, został wprowadzony na rynek w roku 1955 przez firmę McNeil Laboratories (przejętą w 1959 przez Johnson&Johnson), a w roku 1960 *Tylenol* po raz pierwszy stał się lekiem OTC (sprzedawanym bez recepty).



Paracetamol
N-(4-hydroksyfenylo)acetamid

W Europie paracetamol pojawił się po raz pierwszy w Wielkiej Brytanii pod nazwą *Panadol* i sprzedawany był wyłącznie na receptę. W latach osiemdziesiątych XX wieku wartość

sprzedaży paracetamolu przewyższyła wartość sprzedaży leków zawierających kwas acetylosalicylowy (ekonomiczne zwycięstwo paracetamolu nad „aspiryną”). Inne znane leki zawierające paracetamol to: w Europie - *Efferalgan*, *Doliprane*; w Indiach – *Crocine*; w Bangladeszu – *Napa*, w Chinach – *Duiyixiananji fenpian* (lepiej tam nie chorować), w Polsce – *APAP*, *Acenol*, *Codipar*. Znane preparaty złożone zawierające paracetamol to *Perfalgan*, *Solpadeine*, *Vicodin* (smacznego, doktorze House), *Darvocet*, *Coldrex*, *Gripex*, *Fervex*, *Tabcin*. Jak widać, paracetamol stał się lekiem globalnym.

Jednak to, co dla ludzi jest lekiem, dla innych gatunków jest śmiertelną trucizną. U kotów paracetamol powoduje methemoglobinemię, niszczy wątrobę i nerki, prowadząc do śmierci. Przedawkowanie paracetamolu przez człowieka również może się skończyć ciężkim uszkodzeniem wątroby i śmiercią. Dawka śmiertelna paracetamolu to 200 mg/kg masy ciała. Wątroba przekształca 5% spożytego paracetamolu w N-acetylo-p-benzochinonoiminę (NAPQI) – substancję niszczącą komórki wątroby. Gdy stosuje się dopuszczalne dawki paracetamolu, to wytworzona ilość NAPQI nie jest niebezpieczna dla organizmu. Ale gdy ktoś połknie 10 g paracetamolu/dobę, co nie jest trudne, jeśli przyjmuje się np. APAP, a na dodatek jeszcze jakiś lek złożony, również zawierający paracetamol, to powstanie pół grama NAPQI. A z taką ilością trucizny wątroba może sobie już nie poradzić.

Zatem nie czytamy nazw handlowych leków, lecz nazwy substancji czynnych zawartych w tych lekach. Odrobina chemicznej wiedzy nie zaszkodzi, a może uratować zdrowie i życie.

Jako odtrutkę w zatruciach paracetamolem stosuje się aminokwas acetylocysteinę – inny popularny lek, stosowany do rozrzedzania wydzieliny oskrzelowej. Acetylocysteina ma budowę zbliżoną do paracetamolu, ale nie jest pochodną aniliny. To już temat na inną opowieść.

Kalendarium:

- 1826 – otrzymanie aniliny podczas suchej destylacji indyga
- 1834 – otrzymanie aniliny ze smoły pogazowej
- 1841 – otrzymanie aniliny poprzez działanie wodorotlenku potasu na indygo
- 1842 – Zinin otrzymuje benzydram poprzez redukcję nitrobenzenu
- 1854 – Bechamp odkrywa reakcję redukcji nitrowanych związków aromatycznych do amin
- 1855 – Hoffmann udowadnia, że to benzydram i anilina to ta sama substancja
- 1856 – Perkin uzyskuje pierwszy syntetyczny barwnik – moweinę
- 1877 – synteza paracetamolu
- 1878 – synteza fenacetyny
- 1886 – wprowadzenie acetanilidu (Antifebrin) do lecznictwa
- 1887 – badania Meringa nad fenacetyną i paracetamolem - paracetamol uznany za toksyczny; wprowadzenie do lecznictwa fenacetyny
- 1947-48 – rehabilitacja paracetamolu
- 1953 – wprowadzenie paracetamolu do lecznictwa
- 1960 – paracetamol lekiem bez recepty
- 1983 – wycofanie fenacetyny z lecznictwa

Chcesz wykorzystać ten artykuł? Podaj źródło: www.polignosis.pl