Emil-von-Behring-Gymnasium
Oberstufe – Jahrgang 2018/20

ACETYLSALICYLSÄURE:

VON DER WEIDENRINDE ZUM MEDIKAMENT

Seminararbeit im W-Seminar

Pharmazeutische und Medizinische Chemie (2CW1)

Kursleiter: Dr. Dreyer

vorgelegt von Nikola Katharina Schmid

aus Dormitz

Abgabetermin: 05. November 2019

Bewertung:

Seminararbeit: Note mit Tendenz: _____ Punkte: _____

Präsentation: Note mit Tendenz: _____ Punkte: _____

Gesamtergebnis: Punkte: _____ (doppelte Wertung)

[(3x Punkte der Seminararbeit + 1x Punkte der Präsentation):2]

Unterschrift des Kursleiters: _____

Abgabe im Oberstufensekretariat: _____

INHALT

Allgemeiner Teil 1
1 Einleitung 1
2 Chemische Eigenschaften und Bau 2
3 Wirkungen der Acetylsalicylsäure 3
3.1 Die analgetische (schmerzstillende) Wirkung der Acetylsalicylsäure 3
3.2 Weitere Auswirkungen 4
3.3 Nebenwirkungen 4
4 Geschichte 5
4.1 Cortex salicis – Weidenrinde 5
4.1.1 Botanik 5
4.1.2 Zubereitung von Weidenrindenarzneien 6
4.1.2.1 Weidenrindentee 6
4.1.2.2 Mazerat (Kaltwasserauszug) aus Cortex salicis 6
4.1.3 Wirkung im Organismus 7
4.1.4 Weidenrinde als antikes und mittelalterliches Heilmittel 8
4.2 Die Salicylsäure 8
4.2.1 Die Anfänge der Salicylsäure 8
4.2.2 Verwendung und Nebenwirkungen 9
4.2.3 Vergleich zur Acetylsalicylsäure bezüglich der Verträglichkeit bei innerer Anwendung 9
5 Synthese 10
5.1 Herstellung von Salicylsäure 10
5.1.1 Aus dem Ausgangsstoff Salicin 10
5.1.2 Durch Kolbe-Schmitt-Reaktion 11
5.2 Herstellung von Acetylsalicylsäure 12
5.2.1 Allgemein 12
5.2.2 Mechanismus der Acetylierung 12
6 Zusammenfassung 13
Experimenteller Teil 14

Inhalt

1 Synthese 14
1.1 Verfahren 1 15
1.2 Verfahren 2 16
2 Reinheitsbestimmung/ Analytik 18
2.1 Eisen-(III)-chlorid-Probe 18
2.1.1 Methode 18
2.1.2 Durchführung 19
2.1.3 Vermutungen 19
2.1.4 Ergebnisse 20
2.2 Dünnschichtchromatographie (DC) 21
2.2.1 Methode 21
2.2.2 Ergebnisse 22
2.3 High Performance Liquid Chromatography (HPLC) 23
2.3.1 Methode 23
2.3.2 Ergebnisse 23
3 Fazit 25
Literaturverzeichnis 30
Gefährdungsbeurteilungen 33
Eidesstattliche Erklärung 34
Seminararbeit-Betreuungsnachweis 35

ALLGEMEINER TEIL

1 Einleitung

Abb. 1 sogenannte Baby-Aspirin oder auch Low-Dose-Aspirin

In den USA gehört die tägliche Einnahme einer schwach dosierten Aspirintablette, einer so genannten „Baby-Aspirin“ oder auch „Low-Dose-Aspirin“ (siehe Abb. 1) bereits für 40% der Bevölkerung der Über-50-Jährigen zum Alltag [1] und auch in Deutschland greifen viele zum Beispiel bei Kopfschmerzen auf Medikamente wie Aspirin®, ASS-ratiopharm® oder Alka-Seltzer® zurück. Gemeinsam ist diesen der Wirkstoff Acetylsalicylsäure (kurz: ASS), welcher aufgrund seines großen wirtschaftlichen Erfolges, der vielfältigen Einsatzmöglichkeiten und seiner langen geschichtlichen Verwendung kaum noch aus unserem Leben wegzudenken ist. Die Acetylsalicylsäure wurde bereits 1899 in der Therapie genutzt, Vorläufer der Acetylsalicylsäure sind allerdings schon seit der Antike in Verwendung.

In dieser Arbeit werden die Vorgänger der Acetylsalicylsäure vorgestellt, aber auch die geschichtlichen Hintergründe zur Weiterentwicklung beleuchtet. Außerdem wird der Ersatz der Acetylsalicylsäure durch eine natürliche Alternative überprüft. Dabei werden vor allem die Eigenschaften und Wirkweisen der Arzneistoffe näher betrachtet.

Anschließend steht die Synthese der Salicylsäure und Acetylsalicylsäure im Vordergrund, da das Ziel des praktischen Teils die Herstellung der Acetylsalicylsäure im Schullabor war. Dazu wurden verschiedene Verfahren auf ihre Effektivität getestet und die entstandenen Produkte hinsichtlich ihrer Zusammensetzung und Reinheit mittels Eisen(III)-chlorid-Probe, Dünnschichtchromatographie und HPLC untersucht.

2 Chemische Eigenschaften und Bau

Die Acetylsalicylsäure, die nach IUPAC-Regeln 2-Acetoxybenzoesäure heißt, besteht aus einem aromatischen Kohlenstoffring mit einer Carboxygruppe und einer in Ortho-Stellung befindlichen Acetoxygruppe (siehe Abb. 2) und besitzt somit sowohl einen hydrophilen als auch einen hydrophoben Teil. In Benzol und Wasser ist sie aber nur schwer löslich. Die Wasserlöslichkeit steigt allerdings bei Temperaturzunahme. Ethanol wiederum ist ein geeignetes Lösemittel für die Acetylsalicylsäure [2].

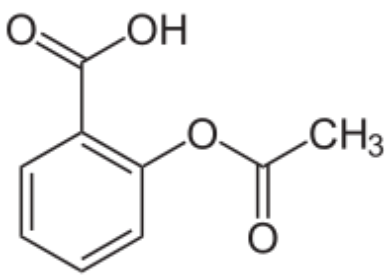

Abb. 2 Strukturformel der Acetylsalicylsäure

Die Acetylsalicylsäure liegt als weißes Pulver vor und bildet flache, kristalline Strukturen aus. Außerdem weist sie saure Eigenschaften auf. Die Schmelztemperatur liegt bei 135°C und die Temperatur, bei der sich der Stoff zu zersetzen beginnt, beträgt 140°C [3]. Hergestellt wird sie durch Acetylierung der phenolischen Hydroxygruppe der Salicylsäure.

3 Wirkungen der Acetylsalicylsäure

3.1 Die analgetische (schmerzstillende) Wirkung der Acetylsalicylsäure

Die Acetylsalicylsäure wird vor allem wegen ihrer schmerzstillenden Eigenschaft geschätzt. Bei Reizung der Zellmembran in mechanischer oder chemischer Form kommt es im Körper zur Freisetzung von Arachidonsäure. Das Enzym Cyclooxygenase (kurz: COX) wirkt bei der Umwandlung von Arachidonsäure zu Prostaglandinen, die eine Nervenreizung verursachen und somit zum Fühlen des Schmerzes führen, als Katalysator. Wenn allerdings Acetylsalicylsäure im Blut vorhanden ist, kann diese mit dem Enzym reagieren. Dabei wird die Aminosäure Serin 530 acetyliert, die Acetylsalicylsäure wird zu Salicylsäure umgewandelt. Durch die räumliche Verengung, die aufgrund der Reaktion entstanden ist, wird das Enzym irreversibel gehemmt (siehe Abb. 3). Das Substrat, die Arachidonsäure, gelangt somit nicht mehr an das aktive Zentrum, wodurch keine Prostaglandine mehr synthetisiert werden können (siehe Abb. 4), welche folglich die Schmerzrezeptoren nicht mehr reizen können und das Gefühl von Schmerz nicht zustande kommt [3]. Die Acetylsalicylsäure wird daher bei leichten bis mittel-starken Schmerzen, wie Kopf- und Zahnschmerzen eingenommen.

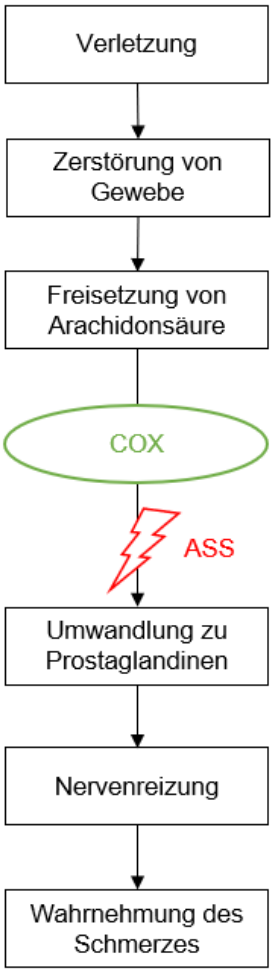

Abb. 4 Blockade der Wirkkette durch Acetylsalicylsäure

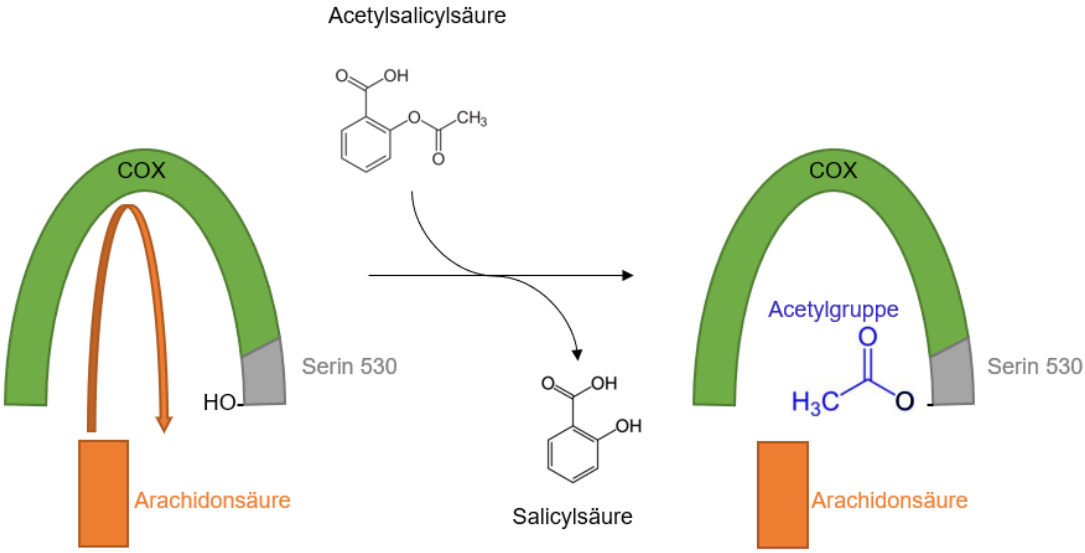

Abb. 3 Reaktion der Acetylsalicylsäure mit dem Enzym Cyclooxygenase und deren Auswirkung auf die Zugänglichkeit des aktiven Zentrums für die Arachidonsäure

3.2 Weitere Auswirkungen

Zusätzlich wirkt Acetylsalicylsäure antipyretisch (fiebersenkend) und antiphlogistisch (entzündungshemmend), was ebenfalls auf die Hemmung der Cyclooxygenase zurückzuführen ist. Aufgrund dieser Wirkungen wird sie bei durch Erkältungskrankheiten verursachten Schmerzen und Fieber, sowie bei entzündungsbedingten Schmerzen eingesetzt. Da der Wirkstoff auch die Biosynthese des Thromboxan A_2 hemmt, das für die Thrombozytenaggregation zuständig ist wird er als Prophylaxe eines Herz- oder Hirninfarkts sowie als Thromboseprophylaxe nach Operationen verabreicht [4,5]. Da dadurch aber auch der Verschluss und das Stillen von Blutungen beeinträchtigt wird, sollte der Stoff nicht bei größeren blutenden Wunden eingenommen werden.

3.3 Nebenwirkungen

Verglichen mit dem Wirkpotenzial sind die Nebenwirkungen der Acetylsalicylsäure relativ gering und treten selten auf. Sie können aber im Einzelfall, vor allem bei regelmäßiger oder überdosierter Einnahme fatale Folgen nach sich ziehen.

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen entfernt

Abb. 5 Nebenwirkungen nach Einnahme von „Aspirin 500 mg überzogene Tabletten“ bei einer apothekenbasierten Datenerhebung aus dem Jahr 2015

Besonders anfällig für unerwünschte Begleiterscheinung ist der Gastro-intestinaltrakt (siehe Abb. 5), denn zum einem werden die Epithelzellen, aus denen die Magenschleimhaut besteht, direkt geschädigt. Außerdem kann nach Eintritt der Cyclooxygenase-Hemmung die Prostaglandinsynthese nicht mehr stattfinden, was sich einerseits positiv aufgrund des schmerzstillenden Effekts auswirkt. Andererseits sind die Prostaglandine aber auch für den Schutz der Schleimhäute des Magen-Darm-Trakts vor Schädigungen zuständig. Diese Abwehr ist nach der Zufuhr der Acetylsalicylsäure nicht mehr vorhanden und die Schleimhäute sind weniger gut vor der sehr stark sauren Magensäure, die auch auf der Haut extreme Verätzungen hervorrufen kann, geschützt. Dies kann zu einer Gastritis (Magenschleimhaut-entzündung), aber auch zu Magengeschwüren führen (siehe Abb. 6). Magenblutungen können wiederum als Folge dieser Erkrankungen eintreten [6].

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen entfernt

Abb. 6 Aussehen der Magenschleimhaut bei einer endoskopischen Untersuchung im normalen Zustand und bei einer Magenschleimhautentzündung

4 Geschichte

Da die Acetylsalicylsäure nicht natürlich vorliegt, muss sie synthetisiert werden. Früher war dieser Vorgang zwar noch nicht bekannt, aber auch schon damals wurden Substanzen, die der Acetylsalicylsäure ähneln, zur Behandlung von Kranken angewendet.

4.1 Cortex salicis – Weidenrinde

Abb. 7 geschnittene und getrocknete Weidenrinde

Der früheste Vorgänger der Acetylsalicylsäure ist die Weidenrinde (siehe Abb. 7), die bereits seit der Antike als Arzneistoff bekannt ist und vereinzelt auch noch heute in der Phytotherapie (Pflanzenheilkunde) verwendet wird. Die Rinde ist heutzutage in den meisten Apotheken für circa 3 € pro 100 g erhältlich, kann aber auch selbst geschnitten werden. Die Rinde sollte dabei im Frühjahr von jungen Zweigen gesammelt werden, da sie wegen den Säften, die zu dieser Zeit in der Pflanze produziert werden, leicht von dem Gewächs zu lösen ist und sollte anschließend getrocknet werden. Die Auswirkungen ähneln stark denen der Acetylsalicylsäure.

4.1.1 Botanik

Die Weiden stammen aus der Familie der Salicaceae (Weidengewächse). Zu der Pflanzengattung gehören in etwa 450 unterschiedliche Arten. Dabei wird in der Heilkunde v.a. die Silberweide (salix alba) (siehe Abb. 8) verwendet, auch wenn mittlerweile die Reifweide (salix daphnoides) empfohlen wird, da diese eine höhere Konzentration des Wirkstoffes Salicin enthält. Die Gattung umfasst sowohl hohe Bäume und Zwergsträucher als auch Sträucher mit Trieben, die in die Erde ragen [7,8]. Alle Arten enthalten Salicin und sind dadurch grundsätzlich zur pharmazeutischen Verwendung geeignet, allerdings unterscheiden sie sich stark in der Konzentration des Wirkstoffes.

Abb. 8 Salix alba - Silberweide

4.1.2 Zubereitung von Weidenrindenarzneien

4.1.2.1 Weidenrindentee

Für den Weidenrindentee werden 2 g klein geschnittene Cortex salicis mit 300 ml kochendem Wasser übergossen. Dies lässt man nun für 20 Minuten ziehen und siebt anschließend die Rinde ab. Bei Befolgen des Rezeptes entsteht eine ockerfarbene Flüssigkeit (siehe Abb. 9). Es wird geraten von diesem Tee 3 Tassen am Tag zu trinken um Erkältungskrankheiten und rheumatische Beschwerden zu behandeln.

Abb. 9 Schritte der Herstellung eines Weidenrindentees

Selbstexperiment:

Der Weidenrindentee, der wie oben beschrieben zubereitet wurde, wurde bei erkältungsbedingten Kopfschmerzen getrunken.

Die Einnahme der empfohlenen Menge ist nur schwer bzw. mit großer Überwindung möglich, da der Tee sehr unangenehm und extrem bitter schmeckt. Die Wirkung des Tees trat nach ungefähr 2 Stunden ein, auch wenn der Effekt eventuell nur auf den Placebo-Effekt zurückzuführen ist.

4.1.2.2 Mazerat (Kaltwasserauszug) aus Cortex salicis

Zur Herstellung werden 300 ml kaltes Wasser zu 7 g fein geschnittene Weidenrinde gegeben und dies circa 10 Stunden bei Zimmertemperatur ruhen gelassen. Danach wird die Rinde abfiltriert und der Auszug ist bereit für die Einnahme [9].

4.1.3 Wirkung im Organismus

Salicin ist ein sogenanntes Prodrug, das heißt, dass die Wirkung erst eintritt, nachdem der Stoff im Körper in einen aktiven Wirkstoff metabolisiert wurde. Da die Eigenschaften folglich erst nach ungefähr zwei bis drei Stunden entfaltet werden, kann die Weidenrinde nicht als Sofortmittel eingesetzt werden. Aufgrund ihres langanhaltenden Effekts und kaum vorhandener Nebenwirkungen ist die Weidenrinde allerdings bei chronischen Schmerzen eine gute Alternative zu synthetisierten Schmerzmittel wie Aspirin.

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen entfernt

Abb. 10 Umsetzung des Salicins im Körper zu Salicylsäure

Nach der Einnahme der Weidenrindenzubereitung wird das Salicin im Dünndarm in Saligenin umgesetzt, indem die bakteriellen Enzyme Glucosidasen die Glucose vom Salicinmolekül abspalten. Danach folgt die Aufnahme in das Blut, wobei das Saligenin (Salicylalkohol) in dem gesamten Körper verteilt wird. In der Leber (aber schwächer auch in anderen Organen) wird dieses Molekül, das noch keine Wirksamkeit besitzt, in die Salicylsäure umgewandelt (siehe Abb. 10). Diese weißt ähnliche Eigenschaften wie die Acetylsalicylsäure auf, das heißt sie wirkt ebenso schmerzstillend, entzündungshemmend sowie antirheumatisch [10,11]. Allerdings zeigt die Weidenrinde beziehungsweise die Salicylsäure im Gegensatz zur Acetylsalicylsäure kaum Auswirkungen auf die Thrombozytenaggregation [12] und ist somit zur Vorbeugung von Herzinfarkten nicht geeignet.

Anders als bei der Acetylsalicylsäure tritt die schmerzstillende Wirkung nicht wegen einer räumlichen Verengung auf, sondern durch eine kompetitive Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase. Die Salicylsäure ist eine Verbindung, die der Arachidonsäure ähnelt und deshalb in das aktive Zentrum des Enzyms passt (siehe Abb. 11). Diese wird jedoch nicht umgesetzt, sondern blockiert das aktive Zentrum. Durch diese Konkurrenz wird weniger Arachidonsäure umgebaut und die Schmerzen werden gelindert [13].

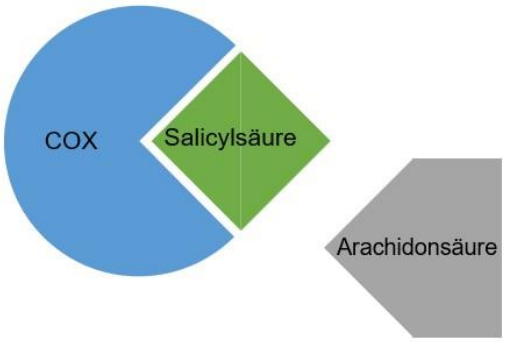

Abb. 11 Reversible Hemmung des Enzyms (Cyclooxygenase) durch den mit dem Substrat (Arachidonsäure) konkurrierenden Inhibitor (Salicylsäure)

4.1.4 Weidenrinde als antikes und mittelalterliches Heilmittel

Bereits in der Antike wurde die Weide wegen ihrer Wirkung geschätzt. Ca. 400 vor Christus nutzte Hippokrates von Kos die Rinde der Weide wegen ihrer schmerzlindernden Wirkung. Auch der griechische Pharmakologe Dioskurides setzte den Naturstoff zur Behandlung ein. Er empfahl diesen bei Hautverhärtungen, Blutspeien und Ohrenleiden. Später verordnete die Äbtissin Hildegard von Bingen um etwa 1100 nach Christus ein Extrakt aus der Weidenrinde denjenigen, die an Rheuma litten. Im Mittelalter kochten dann Kräuterfrauen das Gewächs auf und verabreichten die hergestellte Flüssigkeit um Schmerzen und Entzündungen zu lindern. Jedoch geriet die Arznei aufgrund von politischen Verordnungen in Vergessenheit.

1763 entdeckte Stone die Weidenrinde dann erneut. 70 Jahre später gelang es dem Pharmazieprofessor Johann Andreas Buchner schließlich eine gelbliche Substanz aus der Pflanze zu extrahieren (siehe Abb. 12), die er Salicin nannte [8,14,15].

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen entfernt

Abb. 12 pulverförmiges Weidenrindenextrakt (Salicin)

4.2 Die Salicylsäure

4.2.1 Die Anfänge der Salicylsäure

Da der Prozess der Extraktion von Salicin sehr mühsam war und die Weidenvorkommen für das Korbflechten benötigt wurden, wurde an einem Verfahren zur Synthese des Wirkstoffes geforscht. Nachdem Adolph Wilhelm Hermann Kolbe 1860 eine Methode zur Herstellung von Salicylsäure, die die Wirkung verursacht, entwickelt hatte, stellte Friedrich von Heyden ab 1874 die Substanz in seiner Fabrik in Radebeul (siehe Abb. 13) in großen Mengen her und verkaufte sie als Medikament [16].

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen entfernt

Abb. 13 Älteste Aufnahme der Salicylsäurefabrik Dr. F. Heyden in Radebeul (1875)

4.2.2 Verwendung und Nebenwirkungen

Der Wirkstoff findet heute nur noch in der Dermatologie zur äußerlichen Anwendung Verwendung, da vor allem bei oraler Einnahme schwerwiegende Nebenwirkungen eintreten können [17]. So tritt bei vielen Konsumenten eine Reizung der Magenschleimhaut auf, da die Salicylsäure stark saure Eigenschaften aufweist (vgl. 4.2.3 Vergleich zur Acetylsalicylsäure bezüglich der Verträglichkeit bei innerer Anwendung). Außerdem ist die Einnahme wie auch bei der Weidenrinde (vgl. 4.1.2.1 Weidentee - Selbstexperiment) infolge des stark bitteren Geschmacks unangenehm. Die Salicylsäure wurde von der seit 1899 vermarkteten Acetylsalicylsäure, die von Felix Hoffmann während seiner Beschäftigung bei Bayer entdeckt wurde, verdrängt [18].

4.2.3 Vergleich zur Acetylsalicylsäure bezüglich der Verträglichkeit bei innerer Anwendung

Stoff	pH-Wert
Salicylsäure	2,4
Acetylsalicylsäure	3,5

Abb. 15 pH-Wert der Salicylsäure und der Acetylsalicylsäure

Im Salicylsäuremolekül ist es im Gegensatz zum Acetylsalicylsäuremolekül möglich, dass sich zwischen dem Sauerstoffatom der Carboxygruppe und dem Wasserstoffatom der Hydroxygruppe eine intramolekulare Wasserstoffbrücke ausbildet (siehe Abb. 14). Durch diese Stabilisierung des Carboxylations kann das Wasserstoffatom der Carboxygruppe leichter abgespalten werden und es ist somit mobiler. Darum weißt die Salicylsäure stärkere saure Eigenschaften im Gegensatz zur Acetylsalicylsäure auf (siehe Abb. 15). Die Acetylsalicylsäure wird zwar im Körper teilweise zu Salicylsäure hydrolysiert, liegt aber im Magen noch größtenteils ungespalten vor, da im Magen ein stark saures Milieu vorliegt und die Geschwindigkeit der Hydrolyse im sauren Milieu niedriger ist als im basischen. Dadurch ist sie besser verträglich und Nebenwirkungen wie Magenschleimhautentzündungen treten seltener auf [19].

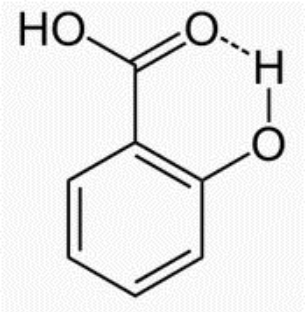

Abb. 14 Intramolekulare Wasserstoffbrücke im Salicylsäuremolekül

5 Synthese

5.1 Herstellung von Salicylsäure

5.1.1 Aus dem Ausgangsstoff Salicin

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen entfernt

Abb. 16 Herstellung von Salicylsäure aus Salicin

Der italienische Chemiker Raffaele Piria stellte bereits 1838 Salicylsäure durch ein Verfahren her, bei dem Salicin, das zunächst aus der Rinde von Weidenbäumen isoliert werden musste, als Ausgangsstoff eingesetzt wird (siehe Abb. 16). Dabei hydrolysierte er das Salicin, wobei Glucose und Salicylaldehyd durch Spaltung der Esterbindung entstehen. Danach trennte er die Stoffe durch Destillation voneinander und versetzte das Salicylaldehyd mit ätzender Pottasche (Kaliumcarbonat), wobei durch Oxidation Salicylsäure entsteht (siehe Abb. 17) [20].

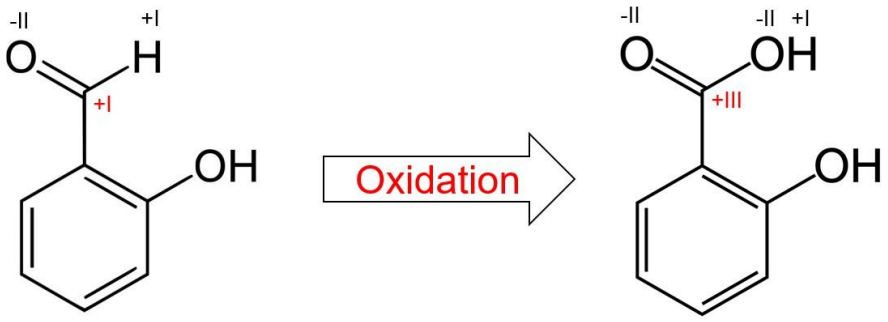

Abb. 17 Oxidation des Salicylaldehyds

5.1.2 Durch Kolbe-Schmitt-Reaktion

Die Vorgangsweise zur Synthese von Salicylsäure erforschte Adolph Wilhelm Hermann Kolbe, diese wurde später von Rudolf Schmitt mit zwei seiner Schüler verbessert und Kolbe-Schmitt-Reaktion genannt.

Kolbes Ziel war es Salicylsäure, die vor seinen Erfolgen nur kostenaufwendig zu gewinnen war, auf eine günstigere Weise herzustellen. So versuchte er durch eine vorher von ihm und Lautemann aufgestellte Methode aus Phenol, Kohlensäure und Natrium das gewünschte Produkt zu synthetisieren. Er stellte fest, dass die Reaktion, bei der zuvor hergestelltes Natriumphenolat mit Kohlensäure reagiert, bei bereits unter 100°C abläuft, aber am schnellsten und reinsten bei ungefähr 170°C bis 180°C [21].

Bei der verbesserten und heute angewandten Kolbe-Schmitt-Reaktion werden das Natriumphenolat und das Kohlenstoffdioxid bei 125°C und 4 bis 7 bar umgesetzt. Dabei greift das Kohlenstoffdioxid den Aromaten elektrophil an, was die Bildung eines intermediären Chelatkomplex zur Folge hat. Das entstandene Produkt wird anschließend hydrolisiert, wodurch die Salicylsäure entsteht (siehe Abb. 18) [2].

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen entfernt

Abb. 18 Ablauf der Kolbe-Schmitt-Reaktion

5.2 Herstellung von Acetylsalicylsäure

5.2.1 Allgemein

Bei der Herstellung von Acetylsalicylsäure reagiert Salicylsäure mit Essigsäureanhydrid unter Protonenkatalyse, wobei die Salicylsäure acetyliert wird. Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine Veresterung [2]. Es werden 1,2 mol Acetanhydrid pro mol Salicylsäure verwendet [22]. Als Katalysator eignen sich die meisten Säuren; jedoch wird meistens Phosphorsäure oder Schwefelsäure eingesetzt.

5.2.2 Mechanismus der Acetylierung

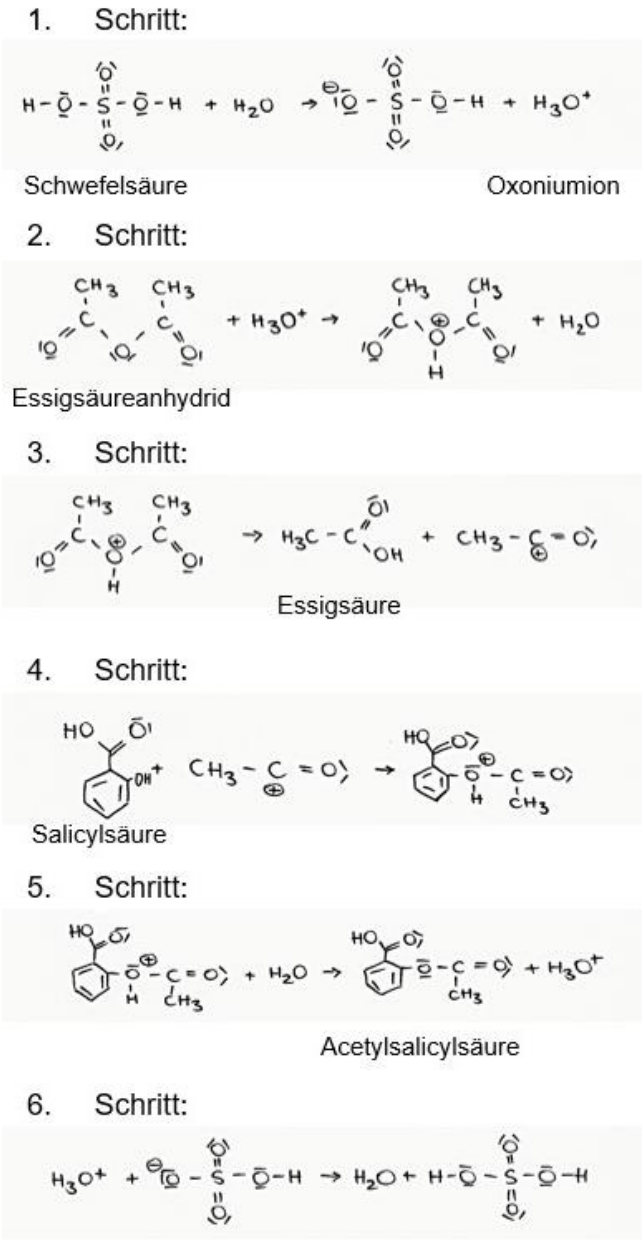

Abb. 19 Schritte der Acetylierung von Salicylsäure zu Acetylsalicylsäure

Zunächst gibt der Katalysator, die Schwefelsäure, ein Wasserstoffatom ab, was zur Bildung eines Oxoniumions aus einem Wassermolekül führt (siehe Abb. 19, 1. Schritt). Das Essigsäureanhydrid wird anschließend durch das Oxoniumion protoniert. Dabei entsteht Wasser und ein positiv geladenes Teilchen (siehe Abb. 19, 2. Schritt). Im 3. Schritt spaltet sich dieses in Ethansäure und ein elektrophiles Teilchen auf. Danach greift dieses das Sauerstoffatom der Hydroxygruppe der Salicylsäure an und geht dabei mit diesem eine Bindung ein (siehe Abb. 19, 4. Schritt). Darauffolgend kommt es zur Deprotonierung, wodurch die Acetylsalicylsäure gebildet wird (siehe Abb. 19, 5.Schritt). Schließlich bildet sich die Schwefelsäure zurück [23], dadurch erfüllt sie die Aufgabe eines Katalysators. Sie beschleunigt die Reaktion, liegt aber nach der Reaktion unverändert vor.

6 Zusammenfassung

Die Acetylsalicylsäure kann teilweise durch natürliche Alternativen wie die Weidenrinde ersetzt werden. Vorteilhaft ist die Verwendung der Salicin enthaltenden Rinde bei rheumatischen Erkrankungen, da vor allem bei dauerhafter Einnahme von Acetylsalicylsäure häufig Nebenwirkungen wie Magenschleimhautentzündungen eintreten. Dies ist bei der Weidenrinde nicht der Fall.

Als Sofortmittel ist die Weidenrinde jedoch nicht zu empfehlen, da das Salicin erst metabolisiert werden muss um seine Wirkung zu entfalten. Außerdem kann die Weidenrinde nicht anstatt der stark umstrittenen Low-Dose-Aspirin eingenommen werden, da der Naturstoff keine Auswirkungen auf das Risiko eines Herzinfarktes hat.

Die Acetylsalicylsäure ist insgesamt effektiver und in den meisten Fällen besser geeignet, allerdings ist der Austausch gegen Weidenrinde vor allem bei Erkrankungen wie Arthrose oder Rheuma sinnvoll.

EXPERIMENTELLER TEIL

Im Folgenden werden sowohl die zwei unterschiedlichen Verfahren [24] beschrieben, die verwendet wurden um selbst Acetylsalicylsäure im Schullabor herzustellen, als auch deren Durchführung und Produkte. Anschließend wurden verschiedene Methoden verwendet um die erhaltenen Substanzen auf ihre Zusammensetzung und Reinheit zu überprüfen und um diese mit Salicylsäure und gekauftem Aspirin® zu vergleichen. Auch diese Vorgehensweisen werden näher betrachtet und deren Ergebnisse erläutert.

Die Gefährdungsbeurteilungen aller Chemikalien, die im Rahmen der Experimente verwendet wurden, sind im Anhang (vgl. Seite 33) zu finden und wurden mit DEGINTU erstellt.

1 Synthese

1.1 Verfahren 1

Abb. 20 Auskristallisierung im Eisbad

Abb. 21 Produkt aus Verfahren 1

10 g Salicylsäure und 10 ml Essigsäureanhydrid werden in einem Erlenmeyerkolben mit einem Fassungsvermögen von 100 ml gegeben. Danach werden diesem 2 Tropfen konzentrierte Schwefelsäure zugesetzt. Aus sicherheitstechnischen Gründen sollte dieser Schritt im Abzug durchgeführt werden. Im Wasserbad erwärmt man das Gemisch für 15 Minuten auf 60°C und anschließend für weitere 5 Minuten auf 80°C bis 90°C. Der Kolben wird dann in Eiswasser (siehe Abb. 20 links) gestellt bis sich Kristalle im Gefäß bilden. Nachdem das Reaktionsgemisch mit Hilfe eines Büchnertrichters und einer Saugflasche (siehe Abb. 22) einige Male gespült und abgesaugt wurde, wird es getrocknet.

Abb. 22 Saugflasche mit Büchnertrichter

Bei Durchführung dieser Methode wurde das Gemisch nach Zugabe der Schwefelsäure fest und konnte somit nicht gleichmäßig erwärmt werden, weshalb nach etwa 3 Minuten des Erwärmens ungefähr 20 ml Wasser hinzugefügt wurden. Das feste Gemisch löste sich darin. Das erhaltene Produkt (siehe Abb. 21) wurde im Trockenschrank bei circa 80°C getrocknet und wog im trockenen Zustand 15,6 g.

1.2 Verfahren 2

In einen Erlenmeyerkolben werden 5 g Salicylsäure und 10 ml Essigsäureanhydrid gegeben. Der Kolben wird nun verschlossen und 1 Minute lang geschüttelt. Im Anschluss werden 10 ml Essigsäure und 3 Tropfen konzentrierte Schwefelsäure (im Abzug) hinzugefügt. Dies wird so lange geschüttelt bis die Lösung klar ist. Dann wird das Reaktionsgemisch in ein Eisbad (siehe Abb. 20 rechts) gestellt um dort auszukristallisieren (siehe Abb. 23). Als nächstes wir das Produkt dreimal gewaschen und mit Büchnertrichter und Saugflasche abfiltriert (siehe Abb. 24).

Abb. 23 Produkt aus Verfahren 2 nach Kristallisation im Eisbad vor schwarzem und weißem Hintergrund

Abb. 24 Produkt aus Verfahren 2 beim Waschen im Büchnertrichter

Bei erstem Durchführen des Verfahrens sind feine Kristalle entstanden. Um diese zu Trocknen wurde das Filterpapier, auf dem sich die Acetylsalicylsäure nach dem Abfiltrieren befand, in eine Petrischale gelegt und mit einer weiteren verschlossen. Dies wurde in den Trockenschrank gestellt. Da sich dieser jedoch zu hoch erhitzte verbrannte ein Teil der Acetylsalicylsäure (siehe Abb. 25). Es ist anzunehmen das ein etwas kleinerer Teil sublimierte und nach dem Abkühlen an der oberen Petrischale resublimierte, da dort feine kristalline Strukturen zu sehen waren (siehe Abb. 26).

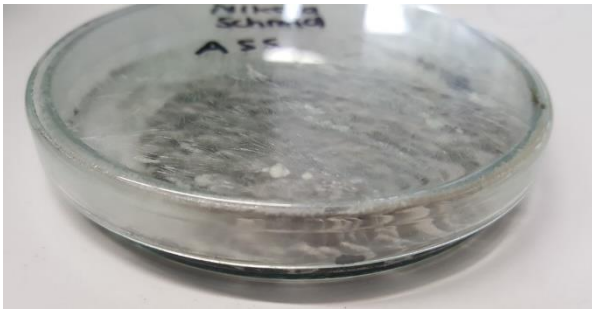

Abb. 26 Kristalline Strukturen auf der oberen Petrischale

Abb. 25 verbranntes Produkt aus Verfahren 2

Bei zweiter Durchführung wurde ebenfalls wie oben beschrieben vorgegangen. Der Trockenschrank dabei in regelmäßigen Abständen kontrolliert um einen zu starken Anstieg der Temperatur zu verhindern. Das erhaltende Produkt (siehe Abb. 27) wog nach dem Prozess des Trocknens 3,7 g.

Abb. 27 getrocknetes Produkt aus Verfahren 2 (zweiter Versuch)

2 Reinheitsbestimmung/ Analytik

Nachfolgend wurden die Proben analysiert. Dabei wurde aber auf eine Untersuchung des Produkts, bei dem der Großteil verbrannt ist, verzichtet, da die Ausbeute teilweise zu gering für die Durchführung war.

2.1 Eisen-(III)-chlorid-Probe

2.1.1 Methode

Die Eisen(III)-chlorid-Lösung ist eine gelbe Flüssigkeit (siehe Abb. 28) mit der man phenolische Verbindungen wie zum Beispiel Salicylsäure nachweisen kann.

Abb. 28 Eisen(III)-chlorid-Lösung

Die Probe fällt positiv aus, wenn es nach Zugabe des Eisen(III)-chlorids einen Farbumschlag von gelb zu violett gibt. Umso stärker die violette Färbung ist, desto mehr phenolische Verbindungen liegen in der zu testenden Substanz vor.

Das Ergebnis fällt bei Salicylsäure demnach positiv aus, es tritt eine sehr intensive violette Färbung auf. Bei reiner Acetylsalicylsäure gibt es keinen Farbumschlag, da diese anstelle der Hydroxygruppe am Benzolring eine Acetoxygruppe aufweist und somit keine phenolische Verbindung ist.

Der Farbumschlag kommt zustande, da die Salicylsäure mit dem Eisen(III)-chlorid unter Entstehung von Salzsäure und eines Tri-Salicylat-Eisen(III)-Komplexes reagiert (siehe Abb. 29). Auf diesem Komplex beruht die violette Färbung.

Bei der Reaktion greifen zunächst die Chloridatome jeweils ein Wasserstoffatom einer Hydroxygruppe eines Salicylsäuremoleküls nukleophil an und es bildet sich jeweils ein Salzsäuremolekül. Da das Eisenion dreifach positiv geladen ist, kann es mit drei Salicylat-Ionen eine Ionenbindung ausbilden, wodurch sich der farbig erscheinende Komplex bildet [25].

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen entfernt

Abb. 29 Bildung des Tri-Salicylat-Eisen(III)-Komplexes

2.1.2 Durchführung

In ein Reagenzglas wird jeweils eine Spatelspitze der Testsubstanz gegeben und diese im Anschluss mit 2 ml Eisen(III)-chlorid-Lösung versetzt. Das Reagenzglas wird danach leicht geschwenkt.

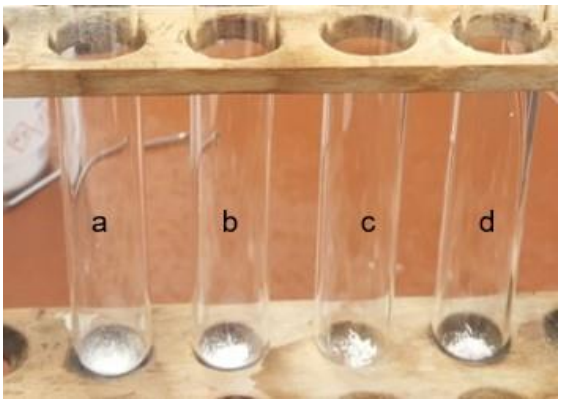

Abb. 30 Spatelspitze der Testsubstanzen im Reagenzglas; von links nach rechts: Salicylsäure, Aspirin®, eigene ASS (Verfahren 1), eigene ASS (Verfahren 2)

Um die Reinheit der selbst synthetisierten Acetylsalicylsäure zu bestimmen wurden sowohl die Produkte aus den zwei unterschiedlichen Syntheseverfahren als auch Salicylsäure und Aspirin® als Referenzsubstanzen (siehe Abb. 30) mit der Lösung versetzt und anschließend verglichen.

2.1.3 Vermutungen

a) Die Salicylsäure wird als Referenzsubstanz verwendet und wurde nicht selbst hergestellt, daher kann davon ausgegangen werde, dass diese rein ist. Da die Salicylsäure eine phenolische Verbindung ist, wird sich die Lösung intensiv violett färben.

b) Bei dem gekauften Aspirin® wird es zu keinem Farbumschlag kommen und die Lösung gelb bleiben, da das Medikament zur innerlichen Anwendung verschrieben wird und somit absolut rein sein sollte und die Produktion regelmäßig kontrolliert werden muss.

c) Das selbst synthetisierte Produkt aus Verfahren 1 wird eine violette Färbung aufweisen, die allerdings etwas schwächer ist als die der Salicylsäure, da die Durchführung der Synthese nicht optimal verlief, aber vermutlich trotzdem ein Teil der Salicylsäure in Acetylsalicylsäure überführt werden konnte.

d) Die Lösung wird sich bei dem Produkt aus Verfahren 2 violett färben, aber weitaus schwächer als das Produkt aus Verfahren 1, da bei diesem Verfahren keine unerwarteten Abweichungen aufgetreten sind. Allerdings wurde dieses Produkt sowie das aus Verfahren 2 nicht umkristallisiert, weshalb ein Restbestand an Salicylsäure angenommen werden kann.

2.1.4 Ergebnisse

a) Die Vermutung, eine intensive Färbung der Lösung, zu erhalten, ist bestätigt worden (siehe Abb. 31, a).

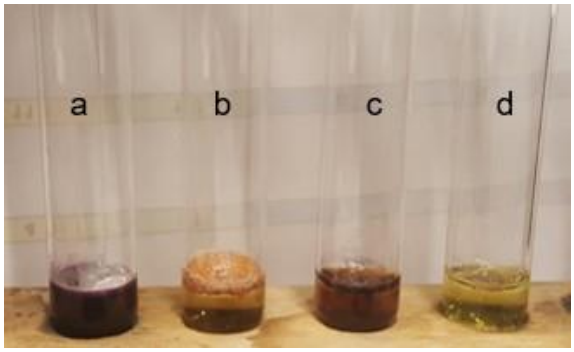

Abb. 31 Eisen(III)-chlorid-Probe der zu testenden Substanzen; von links nach rechts: Salicylsäure, Aspirin®, eigene ASS (Verfahren 1), eigene ASS (Verfahren 2)

b) Bei dem gekauften Aspirin® ist entgegen der Erwartung eine leichte Verfärbung eingetreten (siehe Abb. 31, b), die auf geringe Rückstände an Salicylsäure hinweisen. Die violette Färbung ist allerdings sehr schwach und man kann daher davon ausgehen, dass die Einnahme des Medikaments nicht gefährlich gewesen wäre.

c) Die Vermutung wurde bestätigt. Ein relativ großer Anteil der Substanz, die durch Verfahren 1 hergestellt wurde, ist Salicylsäure, allerdings ist die Verfärbung schwächer als bei der reinen Salicylsäure (siehe Abb. 31, a und c), und somit ist nachgewiesen, dass das erhaltene Produkt Acetylsalicylsäure enthält.

d) Im Gegensatz zur Vermutung hat sich die Lösung nicht verfärbt (siehe Abb. 31, d). Es gibt also keinen Restbestand an Salicylsäure. Es ist erstaunlich, dass keine Salicylsäure nachgewiesen werden konnte, da das Produkt außer durch das Waschen im Büchnertrichter nicht weiter gereinigt wurde.

2.2 Dünnschichtchromatographie (DC)

Zusätzlich zur Eisen(III)-chlorid-Probe wurde eine Dünnschichtchromatographie durchgeführt. Dabei wurden auf eine Kieselgelplatte die selbst synthetisierten Proben und auf eine zweite die Referenzsubstanzen (Salicylsäure und Aspirin®) aufgetragen. Diese wurden anschließend unter gleichen Bedingungen entwickelt.

2.2.1 Methode

Die Proben wurden in Methanol gelöst (2,5 mg/ml) und auf eine fluoreszierende Kieselgelplatte aufgetragen. Als mobile Phase wurde ein Gemisch aus Toluol, Ethylacetat, Essigsäure und Methanol im Verhältnis 30:6:1:3 verwendet. Die Entwicklung (siehe Abb. 32) dauerte ungefähr 15 Minuten. Nachdem die Kieselgelplatten getrocknet waren, wurden sie Platten in eine Eisen(III)-chlorid-Lösung getaucht (siehe Abb. 33) und getrocknet.

Abb. 32 Entwicklung der Chromatogramme nach circa 5 Minuten

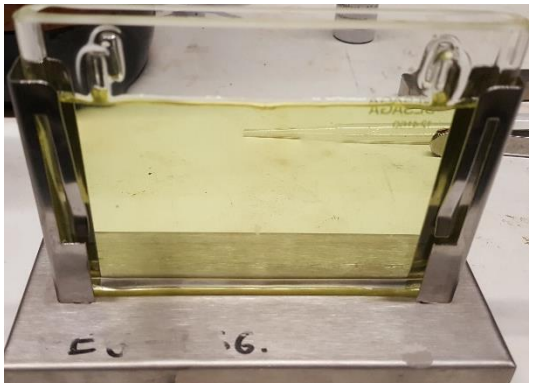

Abb. 33 DC-Platte in einer mit Eisen(III)-chlorid-Lösung gefüllten Tauchkammer

2.2.2 Ergebnisse

Auf den Chromatogrammen ist für jede Probe jeweils nur eine Bande zu sehen. Da die Banden der Referenzsubstanzen (Salicylsäure und Aspirin®) auf gleicher Höhe liegen (siehe Abb. 34, rechts), ist es unwahrscheinlich, dass die selbstsynthetisierten Acetylsalicylsäure-Proben rein sind, auch wenn jeweils nur eine Bande zu sehen ist (siehe Abb. 34 links und Abb. 35 rechts). Es ist davon auszugehen, dass sich Salicylsäure in den Proben befindet, sich diese aber nicht von der Acetylsalicylsäure getrennt hat, da die Polarität der Stoffe ähnlich und das Fließmittel ungeeignet ist. Somit muss eine andere Methode gefunden werden, um die Proben hinsichtlich ihrer Zusammensetzung zu überprüfen. Um die Substanzen genauer zu analysieren wurde auf eine Verbesserung der Methode verzichtet und auf eine HPLC umgestiegen.

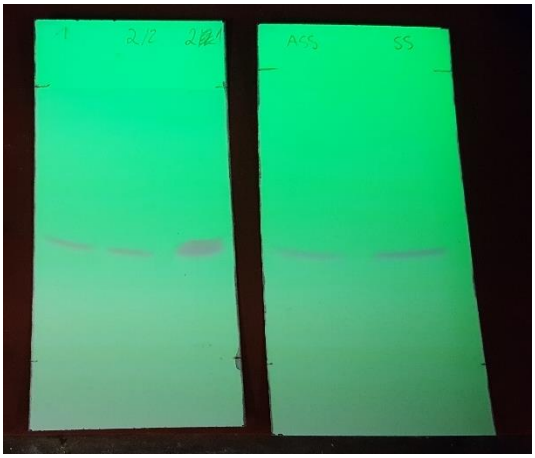

Abb. 34 Dünnschichtchromatogramme unter UV-Licht (254 nm) vor dem Tauchen (von links nach rechts: eigene Acetylsalicylsäure aus Verfahren 1, aus Verfahren 2 Versuch 2, Verfahren 2 Versuch 1, gekauftes Aspirin®, Salicylsäure)

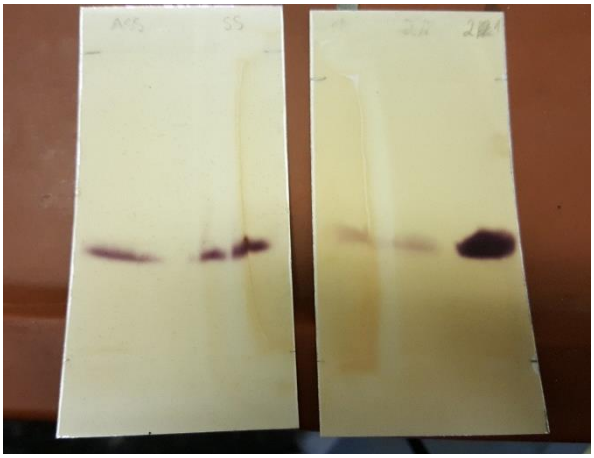

Abb. 35 Dünnschichtchromatogramme nach dem Tauchen (von links nach rechts: gekauftes Aspirin®, Salicylsäure, eigene Acetylsalicylsäure aus Verfahren 1, aus Verfahren 2 Versuch 2, Verfahren 2 Versuch 1)

2.3 High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

2.3.1 Methode

Alle zu testenden Substanzen wurden in einem Gemisch aus Methanol und Methansäure (95:5) gelöst, sodass die Lösungen eine Konzentration von 2,5 mg pro ml aufwiesen.

Als mobile Phase wurde ein Gemisch aus Wasser, Methanol und Ethansäure (690:280:30) verwendet. Es wurde die Säule VDSpher OptiAqua PUR 100 C18 bei isokratischer Elution und einer Wellenlänge von 235 nm genutzt. Der Druck lag bei 215 bar und die Fließgeschwindigkeit wurde auf 1,0 ml/min festgelegt [26].

2.3.2 Ergebnisse

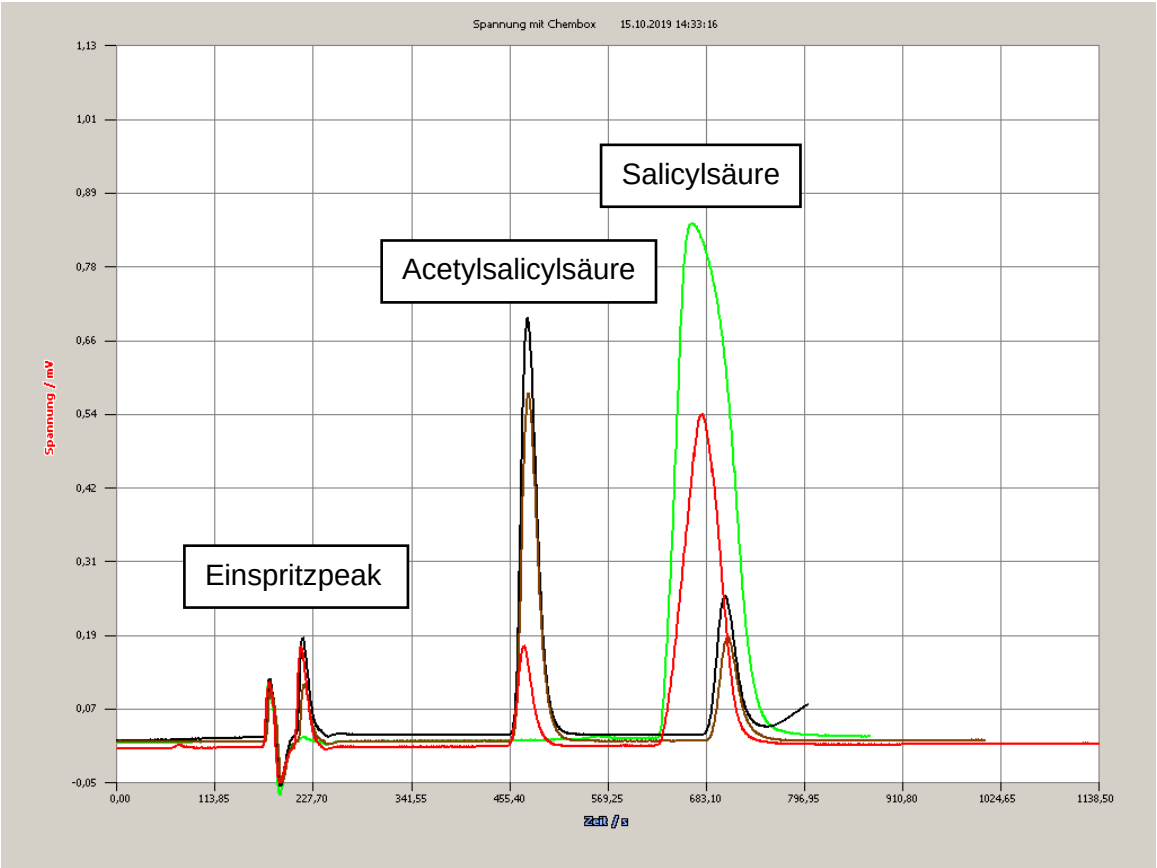

Abb. 36 Graphen aus HPLC-Analyse von Salicylsäure (grün), Aspirin® (rot), Acetylsalicylsäure aus Verfahren 1 (braun) und Verfahren 2 Versuch 2 (schwarz)

Zunächst wurde die Salicylsäure analysiert. Es tritt ein Ausschlag nach ungefähr 630 Sekunden auf (siehe Abb. 36, grün). Dieser wird als Referenz zur Feststellung der Salicylsäure in den weiteren Proben verwendet.

Das gekaufte Aspirin® sollte als Referenzsubstanz für reine Acetylsalicylsäure agieren. Bei Analyse der Probe traten allerdings abgesehen von dem Einspritzpeak zwei weitere Ausschläge auf (siehe Abb. 36, rot).

Da der zweite zu gleicher Zeit (nach ca. 630 s) wie der der Salicylsäure auftrat, ist davon auszugehen, dass dieser durch Salicylsäurerückstände verursacht wurde. Der erste Peak, der nach 455 Sekunden auftritt, ist somit auf die Acetylsalicylsäure zurückzuführen. Der zweite Peak auf Höhe der Salicylsäure ist wesentlich höher als der erste, was einerseits durch eine Hydrolyse der Acetylsalicylsäure begründet sein könnte, da die Substanz in mit Methansäure angesäuertem Methanol gelöst wurde. Dagegen spricht allerdings, dass durch den Farbumschlag bei der Eisen(III)-chlorid-Probe bereits das Vorkommen von Salicylsäure im Präparat nachgewiesen wurde. Es ist also sicher, dass in der Tablette Salicylsäure vorlag, nur der hohe Salicylsäuregehalt kann angezweifelt werden, da es sich um ein in der Apotheke erworbenes Arzneiprodukt handelt und diese regelmäßig geprüft werden müssen.

Anschließend wurde die Analytik der selbst hergestellten Acetylsalicylsäureproben durchgeführt. Der braune Graph zeigt die Ergebnisse für das Produkt aus Verfahren 1, der schwarze das Produkt aus der zweiten Durchführung des zweiten Verfahrens. Es kommt jeweils zu zwei Ausschlägen, die charakteristisch für Acetylsalicylsäure und Salicylsäure sind. Durch den Nachweis der Acetylsalicylsäure waren die Herstellungsverfahren erfolgreich. Auch die Höhe der Peaks im Bereich der Acetylsalicylsäure und die eher niedrigen Ausschläge im Bereich der Salicylsäure (im Vergleich zu Aspirin®) sprechen für eine gelungene Synthese. Die Ergebnisse der Eisen(III)-chlorid-probe für das Produkt aus Verfahren 2 werden jedoch widerlegt, da die Probe negativ ausgefallen ist (vgl. 2.1.4 Ergebnisse d)), obwohl eine geringe Menge an Salicylsäure in der Substanz vorhanden war.

3 Fazit

Zur Herstellung von Acetylsalicylsäure im Schullabor ist vor allem Verfahren 2 geeignet, da sehr wenig Rückstände von Salicylsäure im Produkt enthalten sind. Dies wurde durch die Analyse mittels HPLC und dem Ausgang der Eisen(III)-chlorid-Probe, bei der keine Verunreinigung durch phenolische Verbindungen wie Salicylsäure ermittelt werden konnten (vgl. 2.1.4 Ergebnisse), festgestellt. Wenn ein besonders reines Produkt angestrebt wird, sollte allerdings im Anschluss an die Synthese eine Umkristallation durchgeführt werden. Außerdem ist die Einnahme der Produkte nicht ratsam, da Hygienebedingungen nicht eingehalten werden können.

Zur Analyse der Proben ist die HPLC besser geeignet als eine DC, da diese sehr viel genauer ist. Die Eisen(III)-chlorid-Probe ist als Voruntersuchung bei der Reinheitsbestimmung geeignet, allerdings weist auch diese Ungenauigkeiten auf und ist somit nicht weiter zu empfehlen, falls ein eindeutiges Ergebnis erzielt werden soll.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 sogenannte Baby-Aspirin oder auch Low-Dose-Aspirin ……..……1

https://www.flickr.com/photos/jeepersmedia/15563759713 (letzter Zugriff: 19.12.2020).

Abb. 2 Strukturformel der Acetylsalicylsäure ……2

https://de.wiktionary.org/wiki/Acetylsalicyls%C3%A4ure (letzter Zugriff: 10.08.2019).

Abb. 3 Reaktion der Acetylsalicylsäure mit dem Enzym Cyclooxygenase und deren Auswirkung auf die Zugänglichkeit des aktiven Zentrums für die Arachidonsäure ……...3

Eigene Abbildung

Abb. 4 Blockade der Wirkkette durch Acetylsalicylsäure ……..……3

Eigene Abbildung

Abb. 5 Nebenwirkungen nach Einnahme von „Aspirin 500 mg überzogene Tabletten“ bei einer apothekenbasierten Datenerhebung aus dem Jahr 2015 …….4

https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-252016/aspirin-500-mg-ueberzogene-tabletten-im-alltag/ (letzter Zugriff: 27.09.2019).

Abb. 6 Aussehen der Magenschleimhaut bei einer endoskopischen Untersuchung im normalen Zustand und bei einer Magenschleimhautentzündung ……..4

https://2.bp.blogspot.com/-GVSSA-fzC8o/UVsZQblUlQI/AAAAAAAAAfc/6cIX_8JTvHg/s1600/Gastritis+Assessment+and+Nursing+Diagnosis.jpg (letzter Zugriff: 27.09.2019).

Abb. 7 geschnittene und getrocknete Weidenrinde ……5

https://pleinvanity.files.wordpress.com/2013/09/white-willow-bark.jpg (letzter Zugriff: 27.09.2019).

Abb. 8 Salix alba – Silberweide ……..5

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Salix_alba_%27Tristis%27_02_by_Line1.jpg/ (letzter Zugriff: 19.12.2020).

Abb. 9 Schritte der Herstellung eines Weidenrindentees ……...6

Eigene Aufnahme

Abb. 10 Umsetzung des Salicins im Körper zu Salicylsäure …….…….7

http://pwe.no-ip.org/pharma/chemie/docs/vorlesungss04_1.pdf (letzter Zugriff: 27.09.2019).

Abb. 11 Reversible Hemmung des Enzyms (Cyclooxygenase) durch den mit dem Substrat (Arachidonsäure) konkurrierenden Inhibitor (Salicylsäure) …….7

Eigene Abbildung

Abb. 12 pulverförmiges Weidenrindenextrakt (Salicin) ……..8

https://sc01.alicdn.com/kf/HTB1ReR2bnjxK1Rjy0Fnq6yBaFXa8/Natural-Centella-Asiatica-Extract-Asiaticoside-Powder.jpg (letzter Zugriff: 27.09.2019).

Abb. 13 Älteste Aufnahme der Salicylsäurefabrik Dr. F. Heyden in Radebeul (1875) ……8

http://www.analyticjournal.de/firmen-pdfs-bilder-etc/gdch/salicylsaeure_radebeul.pdf (letzter Zugriff: 28.09.2019).

Abb. 14 Intramolekulare Wasserstoffbrücke im Salicylsäuremolekül ….……9

https://de.wikipedia.org/wiki/Disubstituierte_Benzole (letzter Zugriff: 27.09.2019).

Abb. 15 pH-Wert der Salicylsäure und der Acetylsalicylsäure ……..……9

eigene Abbildung, Angaben von: http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/491133.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0 (letzter Zugriff: 01.09.2019).

Abb. 16 Herstellung von Salicylsäure aus Salicin ……..……10

https://www.researchgate.net/figure/Hydrolysis-of-salicin_fig3_240930868 (letzter Zugriff: 27.09.2019).

Abb. 17 Oxidation des Salicylaldehyds ……..…..10

Eigene Abbildung (Strukturformeln von https://de.wikipedia.org)

Abb. 18 Ablauf der Kolbe-Schmitt-Reaktion ……11

W. Schunack, et al.; *Arzneistoffe Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie*; Friedr. Vieweg & Sohn, Braunschweig/Wiesbaden, 1983, S. 211.

Abb. 19 Schritte der Acetylierung von Salicylsäure zu Acetylsalicylsäure …….12

Eigene Aufnahme

Abb. 20 Auskristallisierung im Eisbad ……..15

Eigene Aufnahme

Abb. 21 Produkt aus Verfahren 1 ……15

Eigene Aufnahme

Abb. 22 Saugflasche mit Büchnertrichter ……..……15

Eigene Aufnahme

Abb. 23 Produkt aus Verfahren 2 nach Kristallisation im Eisbad vor schwarzem und weißem Hintergrund ……..…….……16

Eigene Aufnahme

Abb. 24 Produkt aus Verfahren 2 beim Waschen im Büchnertrichter ……16

Eigene Aufnahme

Abb. 25 verbranntes Produkt aus Verfahren 2 ……16

Eigene Aufnahme

Abb. 26 Kristalline Strukturen auf der oberen Petrischale ……...16

Eigene Aufnahme

Abb. 27 getrocknetes Produkt aus Verfahren 2 (zweiter Versuch) ……17

Eigene Aufnahme

Abb. 28 Eisen(III)-chlorid-Lösung ……..……18

Eigene Aufnahme

Abb. 29 Bildung des Tri-Salicylat-Eisen(III)-Komplexes …….……..18

https://www.chids.de/dachs/praktikumsprotokolle/PP0371Gruppe_12_Aspirin_Johannes_Hergt_WiSe_10_11.pdf (letzter Zugriff: 27.09.2019).

Abb. 30 Spatelspitze der Testsubstanzen im Reagenzglas; von links nach rechts: Salicylsäure, Aspirin®, eigene ASS (Verfahren 1), eigene ASS (Verfahren 2) …….19

Eigene Aufnahme

Abb. 31 Eisen(III)-chlorid-Probe der zu testenden Substanzen; von links nach rechts: Salicylsäure, Aspirin®, eigene ASS (Verfahren 1), eigene ASS (Verfahren 2) ……20

Eigene Aufnahme

Abb. 32 Entwicklung der Chromatogramme ……21

Eigene Aufnahme

Abb. 33 DC-Platte in einer mit Eisen(III)-chlorid-Lösung gefüllten Tauchkammer .21

Eigene Aufnahme

Abb. 34 Dünnschichtchromatogramme unter UV-Licht vor dem Tauchen (von links nach rechts: eigene Acetylsalicylsäure aus Verfahren 1, aus Verfahren 2 Versuch 2, Verfahren 2 Versuch 1, gekauftes Aspirin®, Salicysäure) ……22

Eigene Aufnahme

Abb. 35 Dünnschichtchromatogramme nach dem Tauchen (von links nach rechts: gekauftes Aspirin®, Salicysäure, eigene Acetylsalicylsäure aus Verfahren 1, aus Verfahren 2 Versuch 2, Verfahren 2 Versuch 1) ……22

Eigene Aufnahme

Abb. 36 Graphen aus HPLC-Analyse von Salicylsäure (grün), Aspirin® (rot), Acetylsalicylsäure aus Verfahren 1 (braun) und Verfahren 2 Versuch 2 (schwarz) ……23

Eigene Abbildung

LITERATURVERZEICHNIS

[1] Werner, F. (2018). Schutz vor Herzinfarkt und Schlaganfall: Für wen Aspirin gut ist – und für wen nicht. https://www.focus.de/gesundheit/ratgeber/medikamente/wirkstoffe/taeglich-eine-mini-dosis-schutz-vor-herzinfarkt-und-schlaganfall-fuer-wen-aspirin-gut-ist-und-fuer-wen-nicht_id_7674173.html (letzter Zugriff am 08.08.2019).

[2] W. Schunack, et al.; *Arzneistoffe Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie*; Friedr. Vieweg & Sohn, Braunschweig/Wiesbaden, **1983**.

[3] http://www.chemie.de/lexikon/Acetylsalicyls%C3%A4ure.html#Herstellung (letzter Zugriff: 10.08.2019).

[4] Persönliche Mitteilung von Herrn Dr. Thomas Fabricius.

[5] Dr. med. Nonnenmacher. (2019). Thromboxan. https://medlexi.de/Thromboxan (letzter Zugriff: 12.08.2019).

[6] Dr. Sackmann, A. (2017). Inwiefern können Schmerzmittel wie Aspirin eine Magenblutung hervorrufen? https://www.chirurgie-portal.de/allgemeinchirurgie/notoperation-magen-blutung-geschwuer/schmerzmittel-aspirin-magenblutung.html (letzter Zugriff: 12.08.2019).

[7] https://www.biologie-seite.de/Biologie/Weiden_%28Botanik%29 (letzter Zugriff: 13.08.2019).

[8] Hagemeister, K. (2014). Weide. https://antik.news/192-weide/ (letzter Zugriff: 13.08.2019).

[9] Zentrum der Gesundheit. (2019). https://www.zentrum-der-gesundheit.de/weidenrinde.html (letzter Zugriff: 30.08.2019).

[10] U. Bühring; *Praxis-Lehrbuch Heilpflanzenkunde*; Karl F. Haug Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart, Stuttgart, **2014**.

[11] https://www.heilpflanzen-welt.de/2002-01-Weidenrinde-Renaissance-eines-pflanzlichen-Schmerzmittels/ (letzter Zugriff: 13.08.2019).

[12] N. Krivoy, E. Pavlotzky, S. Chrubasik, E. Eisenberg, G. Brooks; Effect of Salicis Cortex extract on human platelet aggregation; *Plantamed* **2001**, 67, 209-213.

[13] Dr. Greulich, P. (2010). Skript zum Praktikum „Arzneimittelanalytik“ im 8. Fachsemester Pharmazie https://www.uni-

heidelberg.de/md/ipmb/chemie/studium/pharmazie/semester8/skript_zum_praktikum_8_semester_uni_hd__2_.pdf (letzter Zugriff: 30.08.2019).

[14] von der Weiden, S. (2002). Multitalent aus Weidenrinde. https://www.zeit.de/2002/09/Multitalent_aus_Weidenrinde (letzter Zugriff: 13.08.2019).

[15] https://www.heilpflanzen-welt.de/2002-01-Weidenrinde-Renaissance-eines-pflanzlichen-Schmerzmittels/ (letzter Zugriff: 13.08.2019).

[16] https://www.chemie-schule.de/KnowHow/Acetylsalicyls%C3%A4ure (letzter Zugriff: 31.08.2019).

[17] Dr. Antwerpes, F. (2019). https://flexikon.doccheck.com/de/Salicyls%C3%A4ure (letzter Zugriff: 31.08.2019).

[18] Bayer AG. (2018). Unternehmensgeschichte. https://www.bayer.de/de/unternehmensgeschichte-1881-bis-1914.aspx (letzter Zugriff: 31.08.2019).

[19] Schott, C, Feller, E. (2018). ASPIRIN – eine unendliche Geschichte. http://daten.didaktikchemie.uni-bayreuth.de/umat/aspirin/aspirin.htm#5.%20Unterschiede%20zur%20Salicyls%C3%A4ure (letzter Zugriff: 01.09.2019).

[20] http://www.uni-protokolle.de/foren/viewt/108500,0.html. (letzter Zugriff: 21.09.2019).

[21] H. Kolbe; Kolbe, über eine neue Darstellungsmethode etc. der Salicylsäure; *Polytechnisches Journal* **1874**, 214, 132-136.

[22] H. Becker, et al.; *Organikum Organisch-chemisches Grundpraktikum*; WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim, **2004**.

[23] Hein, E, Weckfort, R. (1998). Zwei Synthesemechanismen zur Acetylsalicylsäure. http://www.zum.de/Faecher/Ch/RP/aspirin.htm (letzter Zugriff: 05.09.2019).

[24] BCP-Skript „Herstellung von Acetylsalicylsäure (ASS)“ von Herr Huber

[25] Hergt, J. (2011). Praktikum zur Organischen Chemie für Studierende des Lehramts WS 2010/11. https://www.chids.de/dachs/praktikumsprotokolle/PP0371Gruppe_12_Aspirin_Johannes_Hergt_WiSe_10_11.pdf (letzter Zugriff: 27.09.2019).

[26] M. Sawyer, V. Kumar; A Rapid High-Performance Liquid Chromatographic Method for the Silmultaneous Quantitaion of Aspirin, Salicylic Acid, and Caffeine in Effervescent Tablets; *Journal of Chromatographic Science* **2003**, 41, 393-397.

GEFÄHRDUNGSBEURTEILUNGEN

Gefährdungen durch:

Stoffliche Eigenschaften	vorhanden
KMR-Stoff 1A/1B	☐
durch Einatmen	☑
durch Hautkontakt	☑
durch Augenkontakt	☑
Brandgefahr	☑
Explosionsgefahr	☑
weitere Gefahren	☐

weitere Gefährdungen

☐ weitere Gefahren und Hinweise

Schutzmaßnahmen

Bau-, Ausrüstung, Einrichtung und organisatorische Maßnahme vgl. RISU III – 2.4.4 und III – 2.4.5	Schutzbrille	Schutzhand-schuhe	Abzug	Lüftungs-maßnahmen	geschlos-senes System	Brandschutz-maßnahmen
☑	☑	☑	☑	☐	☑	☑

Weitere Schutzmaßnahmen

Chemikalien

Stoffbezeichnung	Anmerkung	Signalwort	Piktogramm	H-Satz	P-Satz	Tätigkeit.	Typ
Acetylsalicylsäure - 491133		ACHTUNG		H302	P301+P312+P330	*	Edukt
Ameisensäure - 11490		GEFAHR		H226 H302 H314 H331 EUH071	P210 P280 P403+P233 P303+P361+P353 P304+P340+P310 P305+P351+P338	S4K ESP	Edukt
Eisen(III)-chlorid 0,1M - 1500.003		ACHTUNG		H290 H319	P280 P337+P313	S4K	Edukt
Essigsäure 60% - 11400.008		GEFAHR		H290 H314	P280 P308+P310 P301+P330+P331 P303+P361+P353 P305+P351+P338	S4K	Edukt
Essigsäureanhydrid - 12580		GEFAHR		H226 H302 H314 H331 H335	P210 P260 P280 P312 P303+P361+P353 P305+P351+P338	S4K ESP	Edukt
Ethylacetat - 12040		GEFAHR		H225 H319 H336 EUH066	P210 P233 P240 P403+P235 P305+P351+P338	S4K	Edukt
Methanol - 11240		GEFAHR		H225 H301 H311 H331 H370	P210 P233 P280 P302+P352 P304+P340 P308+P310 P403+P235	S4K ESP	Edukt
Salicylsäure - 17840		GEFAHR		H302 H318	P270 P280 P305+P351+P338	S4K	Edukt
Schwefelsäure 25% - 1160.003		GEFAHR		H290 H314	P280 P308+P310 P301+P330+P331 P305+P351+P338	S4K	Edukt
Toluol - 10070		GEFAHR		H225 H304 H315 H336 H373 H361d	P210 P240 P314 P302+P352 P403+P233 P301+P310+P330	S4K W ESP	Edukt

Sicherheitshinweise

Persönliche Schutzausrüstung

Eine **Gestellschutzbrille** ist zu tragen. Als Spritzschutz dienen **Nitril-Einmalhandschuhe**. Das Tragen eines Labormantels (Schutzkittel) wird empfohlen.

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre hiermit, dass ich die Seminararbeit ohne fremde Hilfe angefertigt und nur die im Literaturverzeichnis angeführten Quellen und Hilfsmittel benützt habe.

Dormitz, den 04.11.2019 N. Schmid

Datum Unterschrift der Schülerin

Emil-von-Behring-Gymnasium
Oberstufe – Jahrgang 2018/20

SEMINARARBEIT-BETREUUNGSNACHWEIS

Name der Schülerin: *Nikola Schmid*

Leitfach: *Chemie*

Kursbezeichnung: *2CW1*

Thema der Seminararbeit: *Acetylsalicylsäure: von der Weidenrinde zum Medikament*

Datum — Unterschrift der Schülerin

Datum — Unterschrift des Kursleiters

Besprechungstermine:

Datum	Inhalt
03.07.2019	*Herstellung der Acetylsalicylsäure*
10.07.2019	*Weitere Methoden zur Herstellung der Acetylsalicylsäure*
24.09.2019	*Layout und chemische Zitierweise, Methode zur Reinheitsprobe*
01.10.2019	*Dünnschichtchomatographie von Acetylsalicylsäure*
15.10.2019	*High-Performance-Liquid-Chromatography*

Datum — Unterschrift des Kursleiters