

„Synthese von Acetylsalicylsäure“



von Dr. Derouet-Hümbert Evi

Klassenstufe	Oberthemen	Unterthemen	Anforderungs- niveau	Durchführungs- niveau	Vorlauf Vorbereitung Durchführung
Sek. II	Organische Chemie	Bindungslehre, Synthese	● ● ●	■ ■	ca. 180 min Versuche können getrennt werden

Inhaltsverzeichnis

II	Einleitung	Seite	02
III	Zielsetzung	Seite	04
IV	Material	Seite	04
V	Hintergrundinformationen	Seite	05
VI	Versuchsablauf	Seite	07
VII	Übungen	Seite	09

II EINLEITUNG

Der Name Aspirin® leitet sich von der Wiesenpferdstaude (*spiraed ulmaria*) ab. Er wurde von der Firma Bayer als Markenname für den Wirkstoff Acetylsalicylsäure (Abk.: ASS) eingeführt. ASS ist ein Abkömmling der Salicylsäure und wurde um 1850 von dem französischen Chemiker Charles Frederick Gerhardt erstmals hergestellt, allerdings konnte der Wirkstoff auf Grund unzureichender Synthesevorschriften noch nicht zur oralen Einnahme hergestellt werden. Der 1868 in Ludwigsburg geborene Felix Hoffmann und sein Kollege Heinrich Dreser fanden 1893 einen Weg ASS zu reinigen und erhielten so die Substanz in Form eines weißen Pulvers.



Doch die Behandlung von Schmerz- und Fieberzuständen mit ASS ist nicht neu: bereits vor rund 2.500 Jahren behandelte Hippokrates mit dem bitteren Extrakt der Weidenrinde. Dieser Extrakt enthält einen hohen Anteil an Salicylsäure, der Urform des heutigen Aspirin®. Seitdem wurde Salicylate und später die weiterentwickelte ASS erfolgreich in der Schmerztherapie eingesetzt.

Der Wirkmechanismus wurde ungefähr vor dreißig Jahren durch Sir John Vane entdeckt. ASS hemmt die Synthese von körpereigenen Prostaglandinen, welche u.a. Schmerzzustände auslösen und verstärken können. Zeitgleich wird auch die Prostaglandinsynthese in den Blutplättchen (Thrombozyten) durch ASS gehemmt, wodurch ein vermehrtes Zusammenballen der Blutplättchen (Thrombozytenaggregation) verhindert wird. ASS wirkt schmerzlindernd, entzündungshemmend, fiebersenkend und antithrombotisch. Sie eignet sich besonders zur Behandlung von leichten bis mittelstarken schmerzhaften sowie entzündlichen Zuständen und Fieber und ist außerdem in der Lage die Körpertemperatur bei infektiösen Erkrankungen bakteriellen oder viralen Ursprunges zu senken.

Fairerweise muss jedoch auch darauf hingewiesen werden, dass ASS - wie nahezu alle nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) – Nebenwirkungen bei empfindlichen Personen haben kann. So können Reizungen (bis hin zu Blutungen) von Magen- und Darmschleimhaut, Sodbrennen und Reflux auftreten. Dieser Aspekt ist vor allem deshalb wichtig, weil Acetylsalicylsäure als Wirkstoff nicht rezeptpflichtig ist, sodass Aspirin® und die entsprechende Präparate anderer Hersteller ohne weiteres frei verkäuflich sind. So starben 1997 in den USA ebenso viele Menschen an ASS-Missbrauch wie an HIV.

III ZIELSETZUNG

Die Schüler sollen aus Salicylsäure und Essigsäureanhydrid ihre eigene ASS synthetisieren. Diese wird hinsichtlich Löslichkeit, Reinheitsgrad und Laufverhalten im Kieselgel näher charakterisiert und gegen Aspirin®-Schmerztabletten (Bayer) und reine Salicylsäure abgeglichen. Diese Reaktionen können im Rahmen der Strukturaufklärung und Reaktionen des Benzols und wichtiger Benzolderivate besprochen werden.

IV MATERIAL



Chemikalien:

45 g trockene Salicylsäure
40 g Essigsäureanhydrid
5 Tr. konzentrierte Schwefelsäure
Aspirin®-Schmerztabletten (Bayer)
Ethanol
Petroleum
Dichlormethan
Ammoniak-Lösung

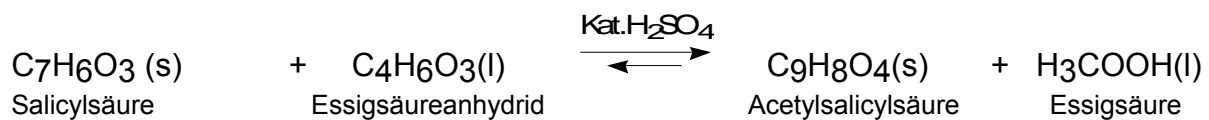
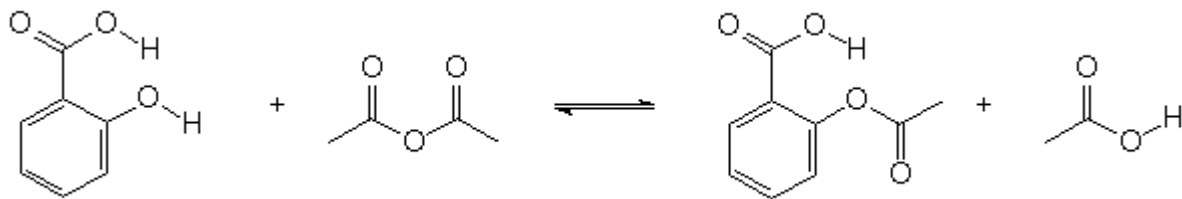
Geräte (je Gruppe):

- 1 Rundhalskolben Seitenarm 45° (für Digitalthermometer) [\[200.0312\]](#)
- 1 Erlenmeyerkolben [\[200.6224\]](#)
- 1 Filternutsche mit entsprechender Membran [\[200.4711\]](#)
- 1 Schlaucholive
- 1 Rührfisch [\[200.5026\]](#)
- 1 Magnetrührer mit integriertem Heizblock [\[201.5180\]](#) o d e r
- 1 Thermoblock
- 1 Digital-Thermometer [\[108.6459\]](#)
- 1 Mörser mit Pistill [\[200.0115\]](#)
- Reagenzgläser [\[200.0312\]](#)
- Universalindikatorpapier [\[200.7202\]](#)
- 1 Dünnschichtchromatografieplatte [\[200.6759\]](#)
- 1 Kieselgelplatte [\[200.6499\]](#)

V HINTERGRUNDINFORMATIONEN

Zur Herstellung von ASS muss der Phenolring zunächst mit Kohlendioxid carboxyliert werden (Kolbe-Schmitt-Synthese) und die daraus entstandene Salicylsäure mit Essigsäureanhydrid an der phenolischen Gruppe zu Acetylsalicylsäure verestert (acetyliert) werden.

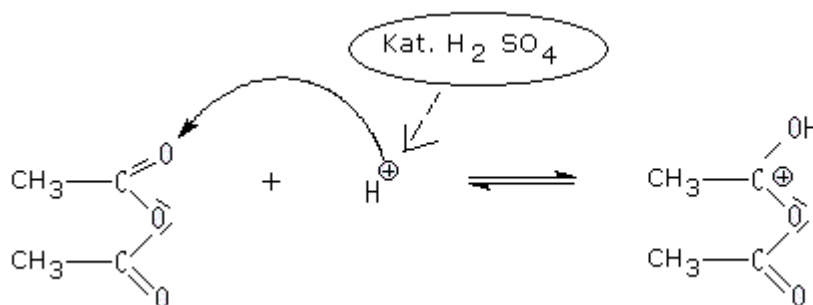
Die gesamte Reaktionsgleichung lautet wie folgt:



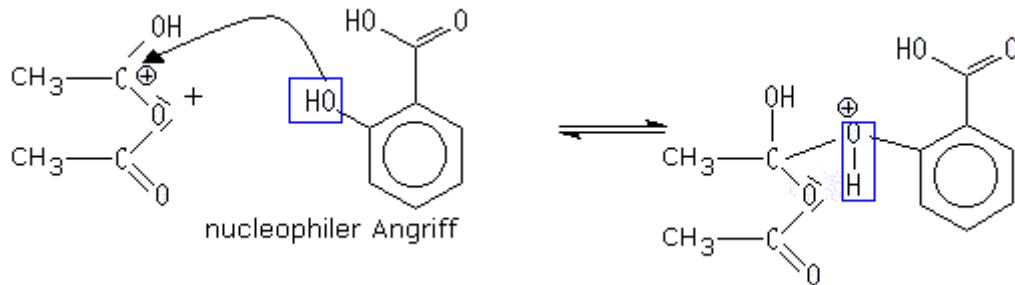
Die Kolbe-Schmitt-Synthese, welche 1890 von A. W. H. Kolbe entdeckt wurde, erfolgt in mehreren Einzelschritten bei 180-200°C und wurde 1885 durch Rudolf Schmitt weiterentwickelt. Sie dient auch heute noch zur technischen Synthese von aus Natriumphenolat, weswegen man sie als *Salicylsäure-Synthese* bezeichnet.

Im einzelnen sehen die Schritte der Synthese wie folgt aus:

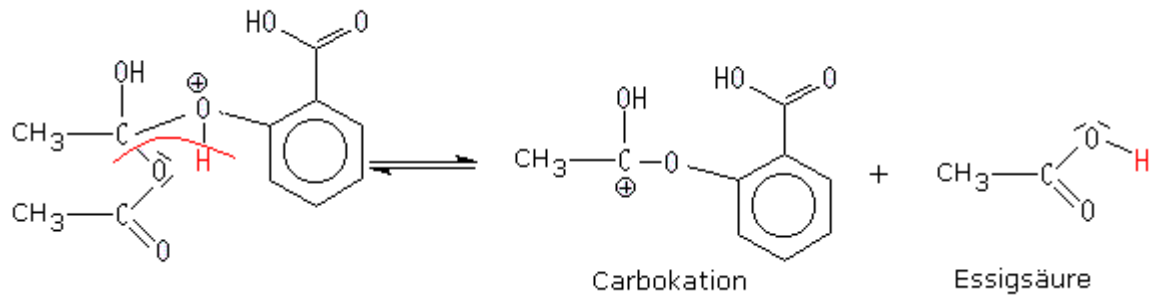
- a) Bildung eines elektrophilen Teilchens durch Reaktion des Katalysators mit dem Essigsäureanhydrid.



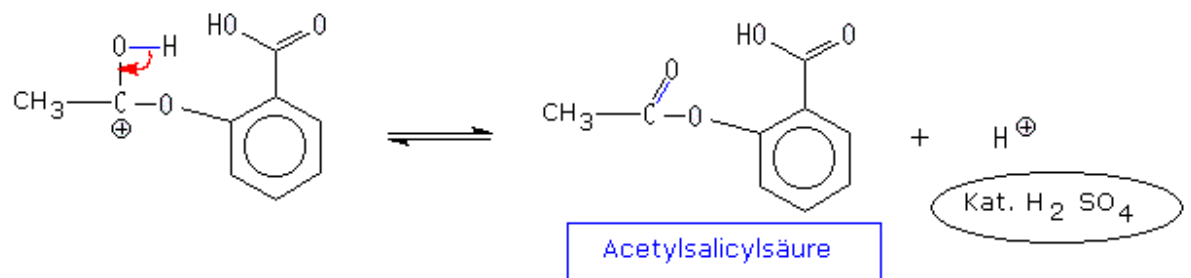
- b) In einem zweiten Reaktionsschritt erfolgt eine nukleophile Substitution durch Angriff des nukleophilen Teilchens am Benzolring.



- c) Das Carbenium-Ion reagiert mit Wasser unter der Bildung von Essigsäure.



- d) Rückbildung des Katalysators und Entstehung von Acetylsalicylsäure



VI VERSUCHSABLAUF

1. 23 g Salicylsäure in einen Rundhalskolben mit Seitenarm 45° mit Rührfisch geben.
2. Zur Temperaturkontrolle das Digitalthermometer im Seitenarm platzieren.
3. Zugabe von 20 g Essigsäureanhydrid und 3 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure
4. Unter Rühren wird für 15 min auf etwa 60 °C erhitzt.
5. Zum Abschluss für etwa 5 min auf 80-90°C unter weiterem Rühren erhitzen.
6. Überführen des Rundhalskolben in unterdessen angesetztes Eiswasser
7. Absaugen der ausfallenden ASS mittels Filternutsche.
8. Rückstand mit Eiswasser auswaschen
9. Mit einem kleinen Anteil der erhaltenen ASS wird eine Schmelzpunkt-bestimmung durchgeführt und die erhaltenen Werte dokumentiert.

➔ **Alle Arbeiten müssen unter dem Abzug durchgeführt werden. Das Tragen von Handschuhen und einer Schutzbrille sind angezeigt.**

Um die erhaltene Substanz weiter zu reinigen sind folgende Arbeitsschritte erforderlich:

1. Die synthetisierte ASS wird in einen neuen, sauberen Erlenmeyerkolben überführt.
2. Zugabe eines Gemisches aus 16 ml destilliertem Wasser und 4 ml Ethanol.
3. Erhitzen im Wasserbad, bis die ASS vollständig gelöst ist.
4. Überführung des Erlenmeyerkolben in Eiswasser.
5. Absaugen der ausfallenden ASS mittels Filternutsche.
6. Trocknen der so erhaltenen ASS-Kristalle (ca. 1 Stunde bei 110 °C im Trockenofen / wahlweise bei Raumtemperatur über Nacht)
7. Es erfolgt eine weitere Schmelzpunktbestimmung

Der Schmelzpunkt der Acetylsalicylsäure liegt bei 143°C und wird nach dem europäischen Arzneibuch als Sofortschmelzpunkt bestimmt:

1. Heizblock mit einer glatten Metalloberfläche schnell auf $SP-10^{\circ}C = 133^{\circ}C$ erhitzen.
2. Weiteres langsames Erhitzen um 1 °C / min.
3. In regelmäßigen Abständen etwas ASS auf den Heizblock geben.
4. Temperatur t_1 notieren, an dem die ASS sofort schmilzt.
5. Langsames Abkühlen des Heizblockes.
6. In regelmäßigen Abständen etwas ASS auf den Heizblock geben.
7. Temperatur t_2 notieren, an dem die ASS nicht mehr schmilzt.

8. Sofortschmelzpunkt berechnen: $\frac{1}{2} (t_1+t_2)$

Da die Schmelzpunktbestimmung allerdings keine Aussage auf den Reinheitsgrad der hergestellten ASS zulässt, müssen weitere Untersuchungen erfolgen:

1. Als Positivkontrolle zum Vergleich wird eine herkömmliche Aspirin®-tablette im Mörser zerrieben und wenig destilliertem Wasser aufgelöst.
2. Mittels pH-Universalindikatorpapier wird der pH-Wert dieser Lösung bestimmt.
3. Von der hergestellten ASS wird ebenfalls eine Spatelspitze im Mörser zerrieben und mit destilliertem Wasser gelöst
4. Auch hier erfolgt die Bestimmung des pH-Wertes.
5. Beide Werte werden dokumentiert und verglichen.

Um den restlichen Anteil freier Salicylsäure in der hergestellten ASS bestimmen zu können, werden drei weitere Ansätze benötigt:

1. Man füllt jeweils ein Reagenzglas mit :
 - a. einer Spatelspitze der hergestellten ASS
 - b. einer im Mörser zerriebenen Aspirin®-tablette
 - c. einer Spatelspitze Salicylsäure
2. Zugabe von 2 ml Eisen(III)-Chlorid → zunächst nicht schütteln!!
3. Beobachtungen dokumentieren.
4. Reagenzgläser vorsichtig schütteln.
5. Beobachtungen dokumentieren.
6. Anschließend Reagenzgläser zur Hälfte mit Wasser auffüllen und die Beobachtungen erneut dokumentieren

Eisen(III)-Chlorid ist ein Indikator für freie Salicylsäure und zeigt diese durch tiefblaue Verfärbung an.

Weiterhin wird die Löslichkeit der hergestellten ASS in unterschiedlichen Lösemitteln dokumentiert. Dazu werden

1. Es werden 2x drei Reagenzgläser (RG) wie folgt beschriftet: Wasser, Ethanol, Petroleum
2. Zunächst gibt man 5 ml der jeweiligen Substanz in das entsprechend beschriftete RG.
3. Zugabe einer Spatelspitze der hergestellten ASS in jeweils drei RGs
4. Zugabe einer zerriebenen Aspirin®-tablette in den entsprechenden Parallelansatz
5. Dokumentation der Löslichkeit bei Raumtemperatur
6. Erhitzen der Reagenzgläser und Dokumentation der Löslichkeit unter Wärmeentwicklung.

Lösemittel	Löslichkeit kalt	Löslichkeit warm	Dipol-Charakter
Wasser			
Ethanol			
Petroleum			

In einem weiteren Experiment kann eine Dünnschichtchromatografie der ASS erfolgen. Dazu werden je eine Spatelspitze der hergestellten ASS, Salicylsäure und einer Aspirin®-tablette in 1 ml Ethanol gelöst.

1. Laufmittel: 30 ml Ethanol, 10 ml Dichlormethan und 0.3 ml wässrige Ammoniak-Lösung
2. Chromatographie-Wanne mit 2 ml des Laufmittels füllen und verschließen
3. Fließpapier vollständig mit Laufmittel benetzen und Startlinie vorsichtig mit Bleistift kennzeichnen.
4. Mit Kapillarröhrchen trägt man auf die Kieselgelplatte die hergestellten Proben dreifach als Punkt (Dot-Plot) auf.
5. Die Dünnschichtplatte wird mit der Startlinie nach unten in die Wanne gestellt. Die aufgetragenen Punkte dürfen *keinesfalls* mit dem Laufmittel in Kontakt treten.
6. Kammer verschließen
7. Nach etwa 30 Minuten Platte vorsichtig herausnehmen, sofort die Laufmittelfront kennzeichnen und die Platte mittels Haartrockner vorsichtig trocknen
8. Bei UV-Bestrahlung (254 nm) sind sowohl Salicylsäure als auch ASS als deutliche Punkte (Dots) erkennbar (einkreisen !!).
9. Abschließend bestäubt man die DC-Platte mit 3%iger Eisen(III)-chlorid-Lösung. Salicylsäure erscheint blauviolett, ASS sollte keine Reaktion zeigen.
10. Berechnung des R_f -Wert = a / b
a = Laufstrecke der Substanz ab Startlinie in cm
b = Laufstrecke der mobilen Phase ab Startlinie in cm

VII ÜBUNGEN

1. Lassen Sie Ihre Schüler die funktionellen Gruppen im Salicylsäure- und Acetylsalicylsäuremolekül bestimmen.
2. Aufzeigen der Reinigungsschritte.
3. Erklären der Reinheitskontrollen.
4. Was bewirkt die konzentrierte Schwefelsäure?
5. Lassen Sie Ihre Schüler die chemische Zusammensetzung von Schmerzmitteln aus ihrer Hausapotheke aufschreiben.
6. Aufgaben zur DC:
 - a) Was enthält die Probe (Salicylsäure, ASS, Gemisch ?)
 - b) War die Synthese des Produktes erfolgreich ?
 - c) War die Reinigung der erhaltenen ASS erfolgreich ?

Literatur / Quellen:

Kollegstufe Chemie: Makromoleküle/Farbstoffe/ Heilmittel , Schroedel – Verlag
John Emsley : Chemie im Alltag , Wiley-VCH
www.Aspirin.de / Das Bayer-Forschungsmagazin, Ausgabe 9, Februar 1997
Bildmaterial: Bayer Healthcare