

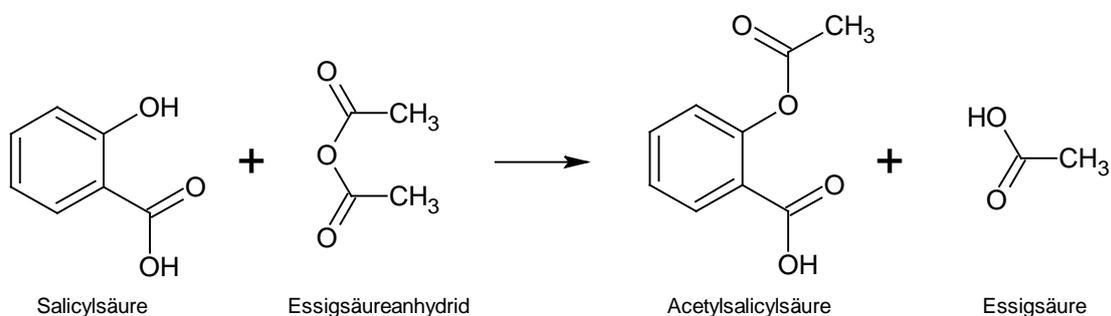
Organisch-chemisches Praktikum für das Lehramt (LA)

Torsten Lasse
 Leitung: Dr. P. Reiß
 WS 2008/09

Assistentin: Beate Abé

Schulversuch (Gruppe 4/Selbst): Synthese von Aspirin® mit anschließender Reinheitsprobe

Es wird das wohl bekannteste Schmerzmittel Aspirin® (bzw. Acetylsalicylsäure) dargestellt und das gewonnene Produkt auf relative Reinheit zu einem kommerziellen Produkt überprüft.

Reaktionsgleichung**Chemikalien und eingesetzte Substanzen**

| Eingesetzte Stoffe | Summenformel | Menge | R-Sätze | S-Sätze | Gefahrenkennzeichnung | Schuleinsatz (nach HessGiss 2006/07) |
|---|--|-----------------------|-------------|----------------|-----------------------|--------------------------------------|
| Salicylsäure (2-Hydroxybenzoesäure) | C ₇ H ₆ O ₃ | 1,75 g | 22-37/38-41 | 26-29 | Xn | SI |
| Essigsäureanhydrid | C ₄ H ₆ O ₃ | 2,5 mL | 10-20/22-34 | 26-36/37/39-45 | C | SI |
| Schwefelsäure (konz.) | H ₂ SO ₄ | 2 Tropfen | 35 | 26-30-45 | C | SI |
| Eisen(III)chlorid-Lösung (w = 1 %) | FeCl ₃ | wenige Tropfen | 22-34 | 26-27-36/37/39 | C | SI |
| Aspirin® (von Bayer) = Acetylsalicylsäure | C ₉ H ₈ O ₄ | 1 Tablette | 22 | 36 | Xn | SI |
| Acetylsalicylsäure (selbst synthetisiert) | C ₉ H ₈ O ₄ | entsprechend Ergebnis | 22 | 36 | Xn | SI |

Geräte

Pasteurpipette

Magnetrührer mit Wasserbad und Rührfische

Thermofühler

Erlenmeyerkolben 1 x 150 mL

Büchner-Trichter mit Saugflasche und Membranvakuumpumpe

Reagenzglas 4 x

Reagenzglashalter

Exsikkator mit Silicagel

Petrischale mit Filterpapier

Bunsenbrenner

Schmelztemperatur-Messgerät (mit Messkanülen)

Versuchsaufbau



Abbildung 1

Durchführung und Beobachtung

Synthese der Acetylsalicylsäure

Ein Magnetrührer mit Wasserbad wurde vorbereitet. Durch einen Thermofühler konnte die Temperatur auf etwa 75 °C eingestellt werden. Salicylsäure und Essigsäureanhydrid wurden in den Erlenmeyerkolben gegeben, 2 Tropfen Schwefelsäure zugegeben und unter ständigem Rühren 15 Minuten im Wasserbad erhitzt (s. Abb. 1). Danach wurde der Kolben 5 Minuten bei

Raumtemperatur, anschließend unter fließendem Wasser abgekühlt. Unter stetigem Rühren mit einem Glasstab wurden 40 mL Wasser (Aq. Dest.) zugefügt. Währenddessen kristallisierte die Acetylsalicylsäure aus (s. Abb. 2), die im folgenden Schritt unter stetigem Spülen mit Wasser (Aq. Dest.) im Büchner-Trichter unter Membranpumpenvakuum abfiltriert wurde. Das weißliche Endprodukt wurde auf ein Filterpapier in eine Petrischale gegeben (s. Abb. 3) und im Exsikkator mit Silicagel über Nacht getrocknet. Das Wiegen ergab eine Ausbeute von 1,34 g.



Abbildung 2



Abbildung 3

Die theoretische Ausbeute an Acetylsalicylsäure ($M=180,15\text{ g/mol}$) beträgt bei vollständiger Umsetzung der Salicylsäure 2,2825 g (100 %).

Theoretische Ausbeute: $180,15\text{ g/mol} \times 0,01267\text{ mol} = 2,2825\text{ g}$

Fehler! Textmarke nicht definiert.*Der eingesetzte Wert 0,01267 mol ergibt sich aus den hier verwendeten 1,75 g der Salicylsäure ($M=138,12\text{ g/mol}$).*

Die tatsächliche Ausbeute entsprach 1,34 g, entsprechend 58,71 % des Theoriewertes bei vollständiger Umsetzung der Salicylsäure.

Prozentuale Ausbeute: $1,34\text{ g} \times 100\% / 2,2825\text{ g} = 58,71\%$

Bei den folgenden Tests musste (mit Ausnahme für die Schmelztemperaturbestimmung) das Produkt nicht getrocknet vorliegen.

Test auf relative Reinheit

Durch eine Blaufärbung bei Zugabe von Eisen(III)chlorid kann eine subjektive Reinheitsprobe des Ansatzes durchgeführt werden. Dabei gilt: Je blauer bzw. intensiver die Färbung, umso stärker ist die Verunreinigung des Produktes mit phenolischen Verbindungen, so z.B. des Ausgangsstoffes Salicylsäure.

Es wurde eine Spatelspitze der synthetisierten Acetylsalicylsäure in ein Reagenzglas gegeben und mit 3 mL Wasser (Aq. Dest.) aufgefüllt. Nachdem der Ansatz geschüttelt wurde, konnte ein Tropfen Eisen(III)chlorid-Lösung zugesetzt werden – man erkannte eine schwache Blaufärbung. Zum Vergleich wurde ein entsprechender Ansatz mit reiner Salicylsäure sowie käuflichem Aspirin (von Bayer) durchgeführt. Im Falle der Salicylsäure war eine extreme Blaufärbung, im Fall des käuflichen Aspirins ebenfalls eine schwache Blaufärbung erkennbar. Diese war aber immerhin noch stärker als die des selbst synthetisierten Produktes (s. Abb. 4).

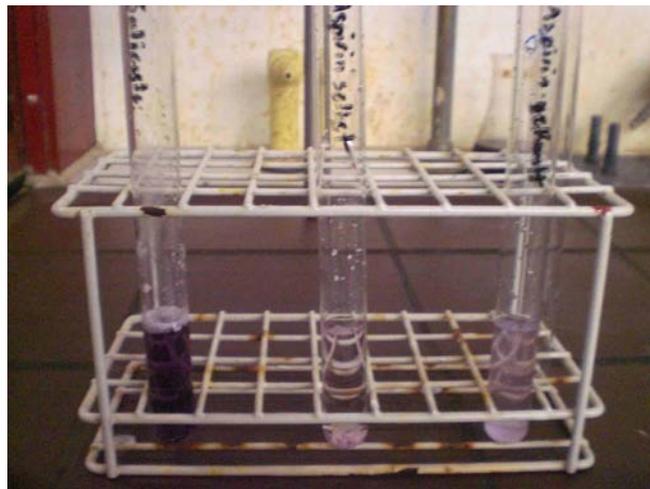


Abbildung 4: Salicylsäure (links), Acetylsalicylsäure selbst synthetisiert (Mitte), Aspirin® v. Bayer (rechts).

Zum Vergleich wurde ebenfalls die Schmelztemperatur des synthetisierten (getrockneten) Produktes mit einem Messgerät (mit Messkapillare) gemessen. Die Abweichung zum Literaturwert ($Smp_{Lit} = 135\text{ °C}$) betrug 1 °C ($Smp_{gemessen} = 134\text{ °C}$), was einer Abweichung von lediglich 0,74 % entspricht.

Test auf Zersetzung

Eine vergleichbare Menge (wie im zuvor durchgeführten Versuch) bzw. eine Spatelspitze des synthetisierten Produktes wurde in ein Reagenzglas gegeben und mit 3 mL Wasser (Aq. Dest.) versetzt. Über einer leuchtenden Bunsenbrennerflamme wurde der Ansatz zum Sieden erhitzt. Nach erfolgter Abkühlung wurde ein Tropfen der Eisen(III)chlorid-Lösung zugeführt. Es erfolgte eine intensive Blaufärbung des Ansatzes (s. Abb. 5).

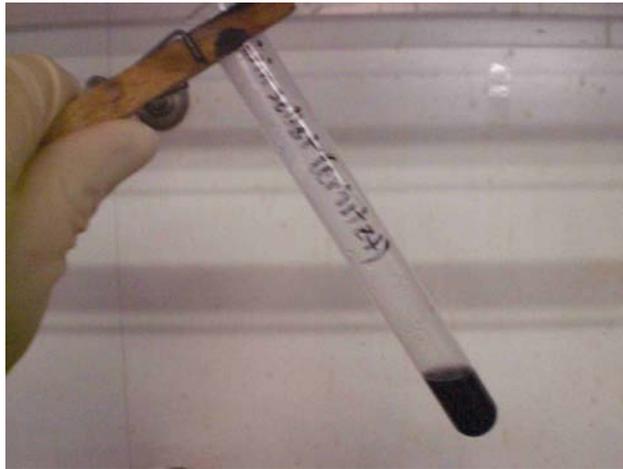


Abbildung 5

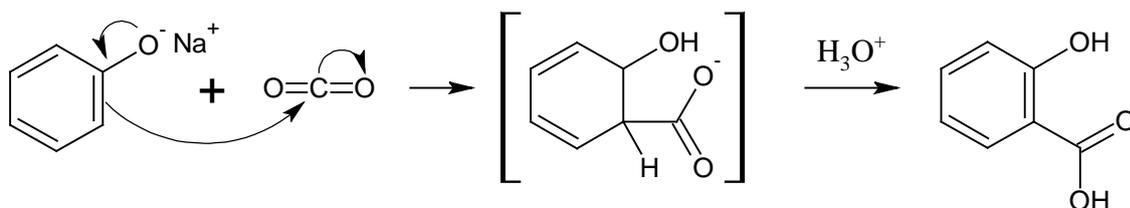
Entsorgung

Die Acetylsalicylsäure, Reste der Salicylsäure sowie das Aspirin (von Bayer) können in der Feststofftonne entsorgt werden. Anfallende Flüssigkeiten können neutralisiert in den organischen Lösungsmittelabfall gegeben werden.

Fachliche Analyse

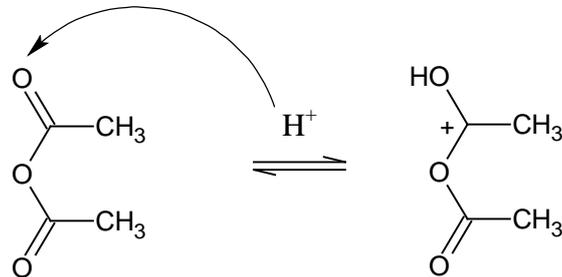
Die Hydroxylgruppe der Phenole stellt einen aktivierenden, in Ortho- und Para-Stellung dirigierenden Substituenten für elektrophile, aromatische Substitutionsreaktionen dar. Daher sind Phenole reaktive Substrate für elektrophile Halogenierung, Sulfonierung sowie Nitrierung. Noch geeigneter als neutrale Phenole sind die Phenoxid-Ionen, die aufgrund ihrer negativen Ladung in entsprechenden Substitutionsreaktionen besonders gern eingesetzt werden.

Bei der industriellen Aspirinsynthese (Acetylsalicylsäure) wird häufig zunächst aus Natriumphenoxid über die *Kolbe-Schmitt-Carboxylierung* Salicylsäure synthetisiert.

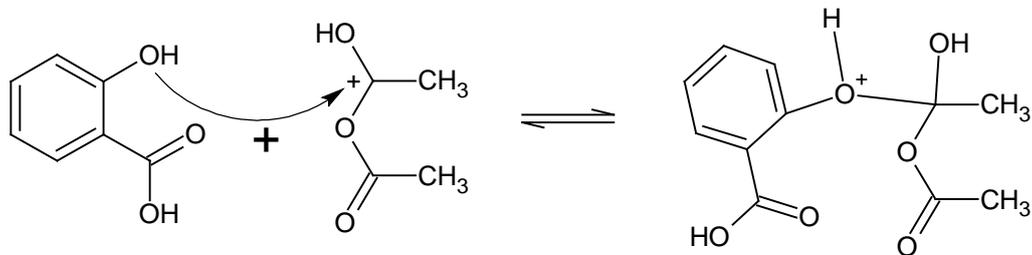


Dabei greift das Phenoxid unter Druck das Kohlendioxid an, es bildet sich ein Übergangszustand, der schließlich zur Salicylsäure enolisiert.

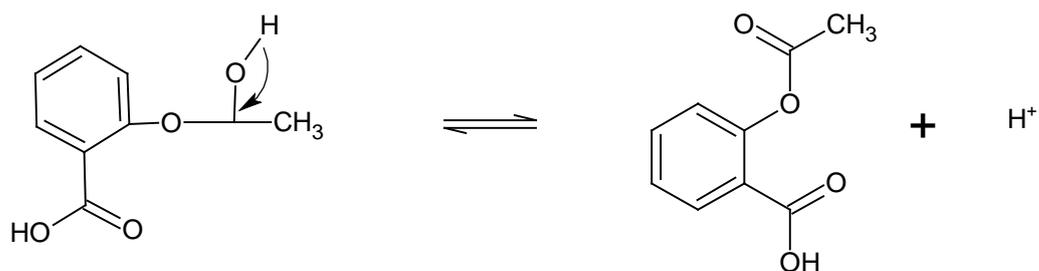
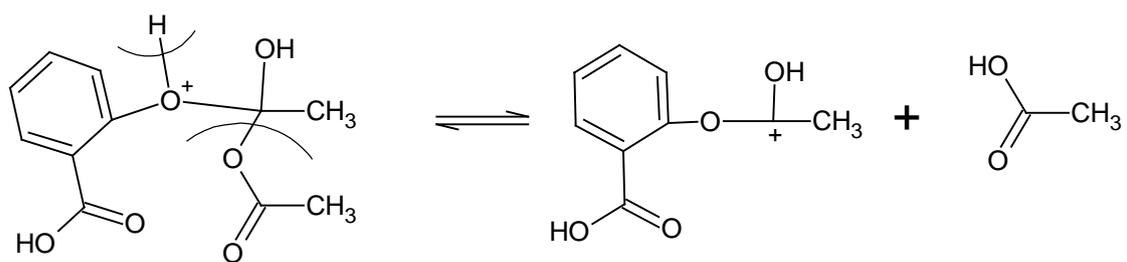
In einem ersten Schritt der hier durchgeführten Veresterung zur Acetylsalicylsäure bewirkt ein Proton der als Katalysator wirkenden Schwefelsäure einen Angriff auf die Carbonyl-Gruppe des Essigsäureanhydrids, wodurch eine Steigerung der Carbonylaktivität bedingt wird.



Im nächsten Schritt greift die Hydroxylgruppe der Salicylsäure nucleophil die positive Ladung am Kohlenstoffatom an, es entsteht eine Verbindung zwischen dem Anhydrid und der Salicylsäure.



Unter Abspaltung von Essigsäure entsteht ein Carbokation, woraufhin unter Abspaltung eines Wasserstoffatoms die Acetylsalicylsäure entsteht. Die katalytische Wirkung der Schwefelsäure wird durch das abgespaltene Wasserstoffatom ersichtlich.



Die in dem durchgeführten Versuch relativ geringe Ausbeute von etwa 57 % (zur theoretischen Ausbeute) kann ggf. auf eine unvollständige Auskristallisierung, Verluste bei der Filtrierung oder ein nicht ausgewogenes Eduktverhältnis zurückgeführt werden.

Die Reinheitsprüfungen wurden durch die Schmelztemperaturbestimmung sowie durch die Zugabe von Eisen(III)chlorid-Lösung durchgeführt. Durch die Bildung von blauen Farbkomplexen zwischen den aromatischen Hydroxylgruppen und dem Eisen(III) können Verunreinigungen in Form von z.B. nicht reagierter Salicylsäure sichtbar gemacht werden. Die Salicylsäure zeigte bei diesem Test nachvollziehbar eine starke blaue, die selbst synthetisierte Acetylsalicylsäure eine lediglich schwache bläuliche Färbung. Erstaunlicherweise zeigte der Versuch bei der käuflichen Aspirin-Probe (von Bayer) (auch nach wiederholter Durchführung) eine stärkere Blaufärbung als bei der selbst synthetisierten Substanz. Dies lässt sich gegebenenfalls auf das schon seit 2 Jahren abgelaufene Verfallsdatum der käuflichen Substanz oder auf eine zugenommene Verunreinigung durch eine unsachgemäße Lagerung in der Vergangenheit zurückführen. So wird z.B. bei Hitzezufuhr (im Test auf Zersetzung mit einer kurzzeitigen Erhitzung durch die Bunsenbrennerflamme) die Acetylsalicylsäure wieder zur Salicylsäure gespalten (stark blaue Färbung der Probe). Bei Einnahme des Aspirins können im Magen durchaus Bedingungen vorliegen, die ebenfalls eine Spaltung zur Salicylsäure verursachen. Das Problem ergibt sich aus der Tatsache, dass die Salicylsäure weit weniger verträglich für den menschlichen Organismus ist, v.a. kann die Magenschleimhaut stark angegriffen werden

Der unter dem Markennamen Aspirin® von Bayer eingeführte Wirkstoff Acetylsalicylsäure gehört seit über 100 Jahren zu den bekanntesten verfügbaren Schmerzmitteln. Dem Wirkstoff werden weiterhin positive Eigenschaften bei der Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, grauem Star, Senilität und sogar Krebs zugesagt. Heute ist der Wirkstoff unter vielen verschiedenen Markenbezeichnungen erhältlich. Die biologische Wirkungsweise dieses Schmerzmittels beruht auf der Hemmung eines Enzyms, welches die Prostaglandin-Synthese im Körper hemmt. Diese Stoffe sind zum Teil für die Auslösung von Schmerzsignalen verantwortlich.

1850 wurde die Acetylsalicylsäure erstmals synthetisiert, erst 43 Jahre später gelang es deutschen Wissenschaftlern, die unangenehmen Nebenwirkungen wie Verätzung der Mund- und Magenschleimhäute durch eine Methode zur Verringerung von Verunreinigungen zu reduzieren. Trotzdem treten Begleiterscheinungen wie Magenbeschwerden bei vielen Patienten v.a. bei längerer Einnahme oder höheren Dosen auf.

Zur Steigerung der Wirksamkeit (und Verträglichkeit) werden den Tabletten auch Zitronensäure sowie Natriumhydrogencarbonat zugefügt. Dadurch reagiert die Acetylsalicylsäure zu einem Natriumsalz, das aufgrund seiner gesteigerten Wasserlöslichkeit schneller in den Blutkreislauf aufgenommen werden kann. Zudem wird die Magenschleimhaut weniger stark angegriffen.

Methodisch-didaktische Analyse

Da neben der Schmerzstillung ständig neue Entdeckungen bzgl. der Wirkungsweise der Acetylsalicylsäure gemacht werden, ist und bleibt dieses Medikament ein interessantes Forschungsobjekt – aufgrund der relativ einfachen Synthese auch im Schullabor.

Der Versuch lässt sich in etwa 5 Minuten vorbereiten, in etwa 30 Minuten durchführen (ggf. länger durch die zusätzlichen Tests) und in ca. 10 Minuten nachbereiten. Er eignet sich aufgrund der (relativ) gefahrlosen Chemikalien auch als Schülerversuch, aufgrund des Zeitaufwandes ist jedoch mindestens eine Einzelstunde einzuplanen, ggf. als Bestandteil eines Stationenlernens. Vermutlich gehören die verwendeten Chemikalien zur Standardausrüstung eines Chemielabors in der Schule. Man sollte jedoch darauf achten, dass bei der schulischen Synthese ebenfalls mit geringen Mengen gearbeitet wird. Da eine Verwendung des synthetisierten Produktes zu Konsumzwecken nicht in Betracht kommt, können dadurch größere Chemikalienkosten vermieden werden.

Durch die Verwendung einer aromatischen Ausgangssubstanz eignet sich der Versuch als thematischer Bestandteil der schulischen Behandlung von Aromaten sowie v.a. im Rahmen des Lehrplans der 12. Jahrgangsstufe (Grund- und Leistungskurs) als Beispiel für die Synthese eines Arzneimittelstoffes. An dem Beispiel der Aspirinsynthese können zudem großtechnische Syntheseverfahren erläutert werden. Es dürfte die Schüler motivieren, ein Medikament (selbst) zu synthetisieren, welches die meisten aus ihrem Alltag kennen. Die vergleichenden Reinheitsproben können interessante Aufschlüsse über die Reinheit von Acetylsalicylsäure-Produkten aus anderen Herkunftsländern ermöglichen. So kann bspw. die medizinische (und wirtschaftliche) Problematik der den Markt überschwemmenden Arzneimittel aus unkontrollierten bzw. unüberwachten ausländischen Herstellungsverfahren erläutert werden. Durch die Querverbindungen zu medizinischen Themen kann eine Absprache mit den Lehrenden des Unterrichtsfaches Biologie durchaus sinnvoll erscheinen.

Der Versuch könnte in Zukunft um die vorgeschaltete Synthese der Salicylsäure erweitert werden. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass natürliche Vorkommen der Salicylsäure (so z.B.

in der Spirstaude (*Spiraea ulmaria*)¹ oder in Weiden (*Salix spec.*) in Form von Salicin) schon seit dem Mittelalter als schmerzstillendes Mittel eingesetzt worden sind. Ggf. könnte in einem geeigneten Verfahren die Salicylsäure aus den entsprechenden Pflanzen direkt oder indirekt vorab gewonnen werden.

Literatur

Becker HGO: Organikum; 22. Auflage 2004, Wiley-VCH, Weinheim

McMurry J: Organic Chemistry; 4. Auflage 1996, Brooks/Cole Publishing Company, Pacific Grove, CA, USA

Idee aus:

http://www.ksh.edu/uploads/media/CPr7_Aspirinsynthese.pdf ; Zugriff am 19.11.08

Weitere Quellen:

<http://www.hschockor.de/aspirin.htm> ; Zugriff am 27.11.08

Hessisches Gefahrstoffinformationssystem Schule; <http://www.hessgiss.de/> ; Version 2006/07

Hessischer Lehrplan Chemie G8; unter <http://www.kultusministerium.hessen.de/> ; Zugriff am 28.11.08

¹ Anmerkung: Der Produktname Aspirin leitet sich von der Spirstaude ab: Acetylspirsäure; die Acetylsalicylsäure trägt auch den Trivialnamen Spirsäure.