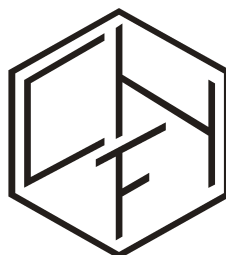


Institut Dr. Flad



Projektarbeit

**Organische Synthesen in der
Labormikrowelle**

Tobias Diener

Antonia Karina

Elena Lau

Selina Müller

- Lehrgang 63 -

Betreuung: Prof. Dr. Peter Menzel

Schuljahr 2013/14

Inhaltsverzeichnis

1. Vorwort und Danksagung (Lau)	6
2. Zusammenfassung (Lau)	7
3. Summary (Lau)	8
4. Einleitung (Lau).....	9
5. Geschichte und Entwicklung der Mikrowelle (Lau)	10
6. Haushaltsmikrowelle(Lau).....	11
6.1 Funktionsweise	11
6.2 Wirkungsweise der Haushaltsmikrowelle	16
6.3 Materialverhalten	16
6.4 Laborversuche zur Haushaltsmikrowelle	19
7. Labormikrowelle (Karina, Lau)	24
7.1 Historisches (Karina).....	24
7.2 Unterschiede zur Haushaltsmikrowelle (Karina).....	25
7.3 Einsatzgebiete (Karina, Lau).....	25
7.3.1 Erwärmen und Erhitzen (Karina)	26
7.3.1.1 Selektives Erwärmen (Karina).....	26
7.3.2 Extraktionen und Aufschlüsse (Karina).....	27
7.3.3 Synthese in der Mikrowelle (Karina).....	28
7.4. Vorteile der Labormikrowelle (Karina)	28
7.5 Synthesen, die ausschließlich in einer Labormikrowelle möglich sind (Karina).....	29
7.6. Arbeitssicherheit (Lau)	29
7.7. Wirkungsgrade und Vergleich der Mikrowellen (Lau)	30

8. Betriebsanleitung Mikrowelle CEM Discover (Diener)	31
8.1 Vorwort	31
8.2 Anleitung	31
8.2.1 Methodenauswahl	36
8.2.2 Hot Keys	38
8.2.3 Reaktionsdurchführung	39
8.2.4 Allgemeine Einstellungen ändern	43
8.2.5. Mit dem PC verbinden	44
9. Duftester (Diener, Lau)	45
9.1 Allgemeines (Lau)	45
9.2 Hintergrund (Lau)	46
9.3 Anwendung (Lau)	47
9.4 Mechanismus der Veresterung (Diener)	48
10. Isoamylacetat (Essigsäurepentylester) (Diener)	49
10.1 Allgemeines	49
10.2 Isomere der Essigsäurepentylester	49
10.3 Vorkommen von Isoamylacetat	50
10.4 Verwendung von Isoamylacetat	51
10.5 Darstellung	52
10.6 Reaktionsmechanismus	52
10.7 Labordarstellung	53
10.8 Mikrowellendarstellung	53
10.8.1 Protokoll	53
10.8.2 Synthese und Versuchsbeobachtung	57
10.8.3 Versuchsauswertung	57

Projektarbeit: Organische Synthesen in der Labormikrowelle

10.8.4 Zusammenfassung.....	57
11. Benzylacetat (Diener)	58
11.1 Protokoll.....	59
11.2 Synthese und Versuchsbeobachtung:.....	62
11.3 Probleme und Fehler der Syntheseskripte von CEM	62
12. Salicylsäuremethylester (Karina).....	64
12.1 Allgemeines	64
12.2 Historisches	66
12.3 Natürliches Vorkommen	67
12.4 Verwendung.....	67
12.5 Darstellung.....	69
12.5.1 Destillative Darstellung.....	69
12.5.2 Reaktionsmechanismus	70
12.6 Labor-Synthese.....	70
12.6.1 Protokoll.....	71
12.6.1.1 Herkömmliche Synthese	72
12.6.1.2 Mikrowellen-Synthese	73
12.6.1.3 Versuchsauswertung.....	75
12.6.1.3.1 Geruch	75
12.6.1.3.2 Brechungsindex	75
13. Acetylsalicylsäure (Lau, Müller).....	76
13.1 Einleitung (Müller)	76
13.2 Geschichte (Lau).....	77
13.3 Wirkungsweise (Lau).....	78
13.4 Bedeutung und Anwendung (Lau).....	79

Projektarbeit: Organische Synthesen in der Labormikrowelle

13.5 Synthese in der Labormikrowelle (Müller)	79
13.5.1 Allgemeines (Müller)	79
13.5.2 Protokoll (Müller)	80
13.5.3 Synthese und Versuchsbeobachtung (Müller)	84
13.5.4 Versuchsauswertung (Müller)	89
13.5.4.1 Qualitativer Nachweis (Müller)	90
13.5.4.2 Quantitative Bestimmung (Müller)	93
13.5.4.3 Schmelzpunkt (Müller)	96
13.5.4.4 Ausbeute (Müller)	97
13.5.4.5 Zusammenfassung (Müller)	99
13.5.5 Probleme (Müller)	100
13.6 Konventionelle Synthese (Müller)	101
13.6.1 Allgemeines (Müller)	101
13.6.2 Protokoll (Müller)	102
13.6.3 Synthese und Versuchsbeobachtung (Müller)	106
13.6.4 Versuchsauswertung (Müller)	106
13.6.4.1 Qualitativer Nachweis (Müller)	106
13.6.4.2 Quantitative Bestimmung (Müller)	108
13.6.4.3 Schmelzpunkt (Müller)	110
13.6.4.4 Ausbeute (Müller)	111
13.6.4.5 Zusammenfassung (Müller)	112
13.6.5 Probleme (Müller)	113
13.7 Methodenvergleich (Müller)	114
13.7.1 Gegenüberstellung der beiden Methoden (Müller)	114
13.7.2 Auswertung (Müller)	116
13.7.3 Ergebnis (Müller)	119

Projektarbeit: Organische Synthesen in der Labormikrowelle

14. Fazit (Lau).....	120
15. Literaturverzeichnis.....	124
16. Anhang	

1. Vorwort und Danksagung

Mit dem Thema unserer Projektarbeitet „Organische Synthesen in der Labormikrowelle“ folgten wir einem Vorschlag des Instituts Dr. Flad, den wir dankend annahmen, da uns dieses Thema sehr zukunftsweisende und interessante Einblicke bot.

Da in vielen Unternehmen die Labormikrowelle fester Bestandteil des Betriebsalltags ist, war es eine sehr gute Erfahrung damit schon während der Ausbildung arbeiten zu können.

Zuerst möchten wir dem Institut Dr. Flad für die Möglichkeit danken, dass wir bei dieser Projektarbeit mit einem solch innovativen Gerät arbeiten konnten, sowie für das Vertrauen das uns entgegengebracht wurde. Dies sehen wir nicht als selbstverständlich an.

Ebenso danken wir unserer Ansprechpartnerin Frau Pfiz für ihre tatkräftige Unterstützung und Hilfe bei Problemen.

Unser Dank gilt auch Frau Frey und Herrn Ruf, die uns durch die Bereitstellung der benötigten Geräte und Anleitungen jederzeit unterstützten.

Ein weiteres Dankeschön gehört Herrn Prof. Dr. Menzel, der uns kompetent beraten hat und uns Anstöße zum weiteren Vorgehen gegeben hat. Ebenfalls gilt ihm Dank für die gemeinsame Erörterung weiterer Synthesemöglichkeiten, die wir im Verlauf der Arbeit selbständig ausarbeiten konnten. Er stand uns außerdem jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite.

Ebenso danken wir den Laborassistenten, da sie uns tatkräftig in unserem Vorhaben durch Ideen und Chemikalien unterstützt haben und es uns mehr als einmal ermöglicht haben, auch noch nach Unterrichtschluss im Labor zu arbeiten.

2. Zusammenfassung

Wir haben uns in unserer Projektarbeit mit der Synthese verschiedener Duftester und der Synthese des pharmazeutischen Wirkstoffs Acetylsalicylsäure in der Labormikrowelle auseinandergesetzt und die dazu nötigen Hintergrundinformationen zusammengetragen.

Für diese Teilgebiete der Synthesen in der Labormikrowelle haben wir uns entschieden, da der Nachweis über Geruch und Dünnschichtchromatographie (siehe Kapitel 13.5.4.1 und 13.6.4.1) schnell erfolgen kann. Ebenso haben wir auch drei Versuche in der Haushaltsmikrowelle durchgeführt, welche die Funktionsweise der Mikrowelle demonstrieren.

Das Ziel war es, Duftester in der Labormikrowelle zu synthetisieren was uns bei Isoamylacetat und Salicylsäuremethylester gelang, allerdings nicht bei Benzylacetat.

Da der Bananenester (Isoamylacetat) erfolgreich synthetisiert werden konnte, haben wir ein Schülerversuchsprotokoll erstellt.

Der Bananengeruch ist sofort nach der Neutralisation des Syntheseprodukts wahrnehmbar. Der Ester muss dazu nicht weiter aufgearbeitet werden.

Bei der Darstellung von Wintergrünöl (Salicylsäuremethylester) haben wir ein eigenes Versuchsprotokoll erstellt. Ziel des Versuchs war es Salicylsäure zu verestern. Dies gelang uns auch, jedoch konnten wir keinen Testlauf zur Optimierung der Einwaage durchführen, da die CEM Mikrowelle leider dabei nicht richtig funktionierte. Das Produkt riecht ähnlich wie Pfefferminze, somit wäre der Bezug zu Duftestern hergestellt.

Die Acetylsalicylsäure-Synthese verlief sehr gut, weshalb wir daran auch am meisten gearbeitet haben. Die Umsetzung von Salicylsäure mit Essigsäureanhydrid verlief problemlos auf herkömmlicher Art und in der Labormikrowelle, jedoch gab es ab dem zweiten Syntheseversuch von ASS in der Labormikrowelle Schwierigkeiten.

Auf die Syntheseprobleme sind wir in den jeweiligen Kapiteln eingegangen. Es wurden zwei auswertbare ASS- Präparate in der Mikrowelle synthetisiert welche auf Schmelzpunkt, Reinheit, Gehalt und Ausbeute überprüft wurden. Dasselbe wurde mit dem herkömmlich hergestellten ASS- Präparat durchgeführt.

Unsere Nachweis- und Bestimmungsmethoden der ASS waren ein qualitativer Nachweis durch eine Dünnschichtchromatographie mit Referenzsubstanz, eine fotometrische

Gehaltsbestimmung sowie die Schmelzpunktbestimmung der Präparate. Außerdem wurde mit Eisen(III)- Ionen der Gehalt an nicht umgesetzter Salicylsäure überprüft.

Unser Ergebnis der Projektarbeit ist, dass die Labormikrowelle bei vielen Versuchen im Labor nicht mehr wegzudenken ist und sie eine sehr zeitsparende und sichere Technologie in der Analytik und bei organischen Synthesen darstellt.

3. Summary

The focus of our project was the synthesis of different substances in a laboratory microwave by CEM.

The purpose of our efforts was to find out whether there are any differences between the synthesis of acetylsalicylic acid in a laboratory microwave in comparison to a conventional manner. The synthesis of fragrant ester and wintergreen oil was tested exclusively in a laboratory microwave. In order to get a better understanding of the topic we also gathered background information and carried out experiments in a conventional household microwave which were to show the operation of microwaves.

Our aim was to synthesize isoamylat and benzylethanoat. Isoamylat smelled of banana and could be produced in the laboratory microwave without any problems.

In our experimental protocol we were able to show students how the synthesis of isoamylat works. This can be used for students because you can smell the odor directly after the neutralization of the product. Owing to some problems we were not able to reach our aim in the synthesis of benzylethanoat.

Our experiments with the synthesis of Wintergreen oil were successful, though. We were able to show that wintergreen oil is produced by esterification of salicylic acid. It smells similar to peppermint, so there is a relation to fragrant esters.

Our main focus was the synthesis of acetylsalicylic acid in the laboratory microwave. The first synthesis experiment succeeded in the laboratory microwave without any problems. The synthesis in a conventional manner was successful, too. The only difference was that the synthesis in the microwave was much faster.

Unfortunately, the laboratory microwave stopped working properly during the second synthesis. It didn't maintain the temperature which made a reproducible synthesis impossible.

However, we were able to draw a comparison between two preparations from the laboratory microwave and the preparation from the usual synthesis.

We tested and compared these three preparations with regard to purity, content, melting point and outcome.

As a result of our project it can be stated that the laboratory microwave is a pioneering and a versatile development in chemical analytics.

4. Einleitung

Da unser Projektarbeitsthema eine Vielzahl unterschiedlicher Teilgebiete umfasst, haben wir für jedes der Themengebiete eine separate Einleitung unter dem Punkt „Allgemeines“ verfasst.

5. Geschichte und Entwicklung der Mikrowelle

Die Geschichte des Mikrowellenherdes¹ ist ein gutes Beispiel einer wissenschaftlichen Entwicklung. Sie hat einen militärischen Hintergrund, da das Magnetron von den beiden englischen Wissenschaftlern John Randall und Harry Boot bereits im Jahr 1939 für die Royal Air Force entwickelt wurde. Das Magnetron wurde früher für den Bau von kurzwelligeren Radargeräten benutzt, heute stellt es das Herz der Mikrowelle dar.

Die Erkenntnis, dass sich Mikrowellen nicht nur für militärische Zwecke eignen, sondern auch im Haushalt zum Kochen, geht auf eine Zufallsentdeckung zurück.

Der US-amerikanische Ingenieur Percy Spencer baute Magnetrons für Radaranlagen der Firma Raytheon, einem Hersteller für Hochfrequenztechnik. Als ihm 1945 während der Arbeit ein Schokoriegel in seiner Hosentasche geschmolzen war, experimentierte er mit der Erhitzung anderer Lebensmittel durch Mikrowellenstrahlung.

Zwei Jahre später, 1947, wurde der erste Mikrowellenherd von Raytheon entwickelt, der sich aber durch seinen hohen Preis von 2.000\$ nur spärlich verkaufte. Der Herd war fast 1,80 Meter hoch und wog 340 kg. Er besaß eine Wasserkühlung und hatte eine Leistung von 3000 Watt – etwa das Dreifache von heute üblichen Haushaltsmikrowellen. Eingesetzt wurden Mikrowellenherde damals in Passagierflugzeugen.

1967 wurden die kleinen Mikrowellen mit 500 \$ erschwinglicher und somit begann die Zeit der Mikrowellen im Haushalt.

Mikrowellen sind aus unserem Alltag nicht mehr wegzudenken und auch in der Forschung werden sie immer populärer.

1982 entwickelten Forscher von CEM einen Fett-Extractor um den Fettgehalt von getrockneten Lebensmitteln zu analysieren.

Die erste Veröffentlichung über Mikrowellentechnik zur Beschleunigung organischer Synthesen erschien 1986.

Gegen Ende der 90er Jahre war die Mikrowellentechnik bzw. Microwave Assisted Organic Synthesis (MAOS) endgültig im Labor integriert. Bei der MAOS wird die Reaktionsgeschwindigkeit um das 100-, oder sogar 1000-fache erhöht gegenüber einer üblichen Temperaturerhöhung (je 10 °C verdoppelt sich die Reaktionsgeschwindigkeit.)

¹ Im Folgenden: Mikrowelle

In der Pharmazie ist die Labormikrowelle mittlerweile nicht mehr wegzudenken, da dort die organischen Synthesen schneller entwickelt werden können. Durch die Zeit- und Energieersparnis und die angenehme Bedienung ist es einfacher, neue Methoden und Substanzen zu entwickeln. [1], [2]

6. Haushaltsmikrowelle

6.1 Funktionsweise

Die Strahlung in einem Mikrowellenherd wird mit Hilfe eines Magnetrons erzeugt.

In dem Magnetron entstehen die Mikrowellenstrahlen dadurch, dass Elektronen durch ein Magnetfeld in eine kreisförmige Bahn gebracht werden.

Wird eine Spannung an das Magnetron angelegt, werden Elektronen aus der Kathode bewegt, welche zur Anode wandern. Jedoch werden sie von dem Magnetfeld, welches parallel zur Kathode verläuft, abgelenkt. Somit kreisen die Elektronen um die Kathode.

Wandern die Elektronen an den Kammern der Anode vorbei, wird ein elektromagnetisches Feld in den Hohlräumen erzeugt. Dieses wirkt wiederum auf die Elektronen, aber ungleichmäßig. Die Elektronen bewegen sich unterschiedlich schnell. Man nennt sie „Elektronenbündel mit Mikrowellenfrequenz“. [3], [4]

Das Magnetron:

Das Magnetron besteht aus einer Glühkathode in der Mitte eines Hohlraumes einer Vakuumröhre und erzeugt elektromagnetische Wellen. Wird die negativ geladene Glühkathode erhitzt, entweichen dort Elektronen. Für die Stromversorgung des Magnetrons werden etwa 5 kV Anodenspannung gebraucht. Diese wird mittels eines Hochspannungstransformators erzeugt. Die Glühkathode wird ebenfalls vom Transformator versorgt. Das Magnetfeld wirkt so auf die Elektronen, dass sie um die Glühkathode in der Mitte kreisen. Jedoch werden sie auch zur positiv geladenen Außenwand beschleunigt. In dieser sind Hohlräume eingelassen, die ein elektromagnetisches Feld erzeugen wenn Elektronen sie passieren. Dadurch werden einige Elektronen abgebremst, andere wiederum beschleunigt. Es werden

Elektronengruppen gebildet, welche die Mikrowellenstrahlung verstärken. Die Wellen werden auch von den metallischen Wänden und metallischen Flügelrädern in der Decke des Garraumes reflektiert, wodurch eine gleichmäßige Wellenverteilung entsteht. Der Drehteller in der Haushaltsmikrowelle sorgt ebenfalls für eine gleichmäßige mechanische Verteilung der Wellen.

Die Mikrowellenstrahlen werden mit Hilfe eines Hohlleiters in den Garraum geleitet, welcher metallisch ummantelt ist. Somit wird die Strahlungsausbreitung nach außen verhindert. Die abgegebene Wärme (Verlustwärme) des Magnetrons wird von einem Ventilator in den Garraum eingeleitet. Somit wird das Magnetron gekühlt und die verlorene Wärme wird gleichzeitig genutzt, um das Gargut zusätzlich zu erwärmen. [5], [6]

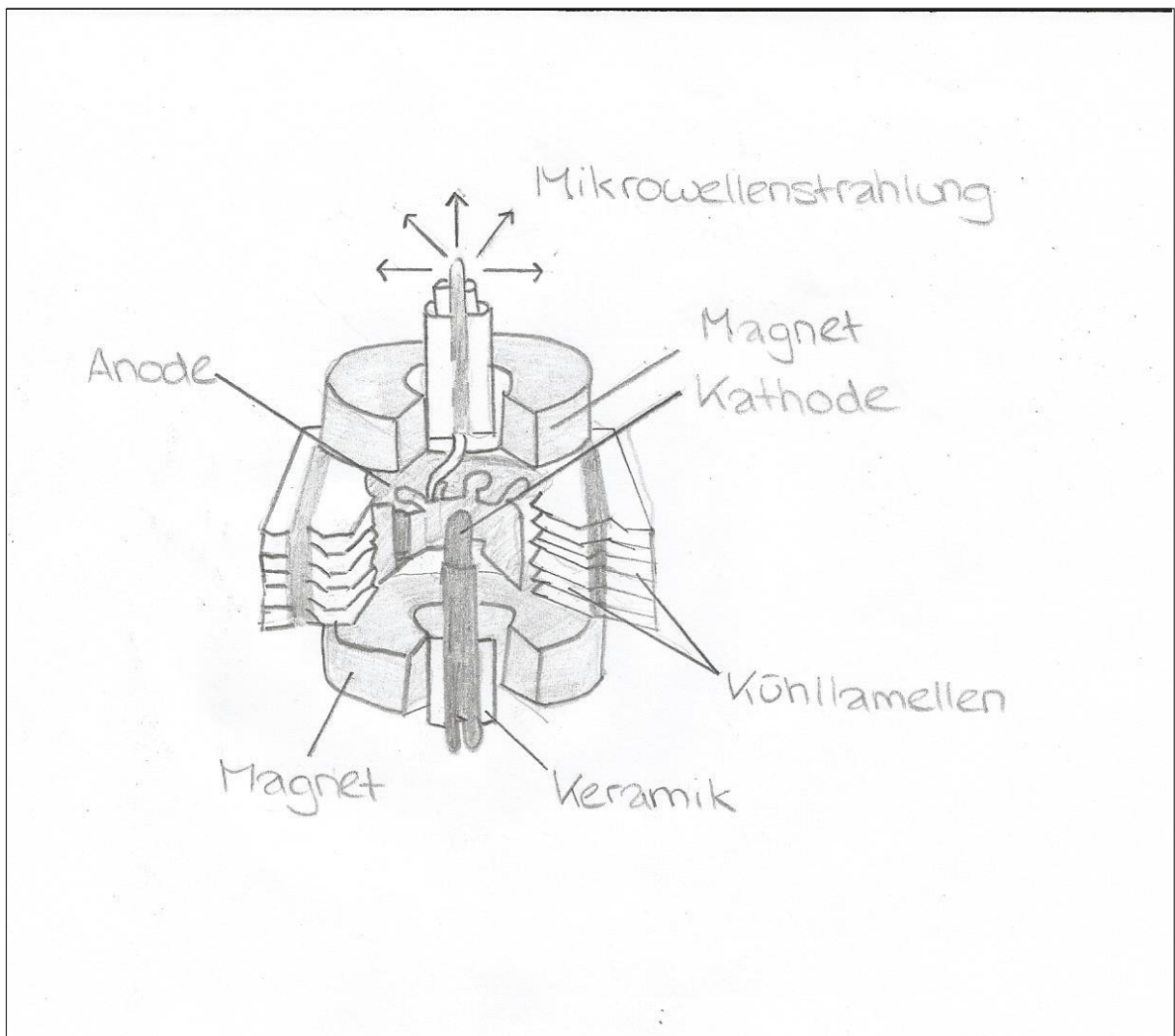


Abbildung 1: Magnetron (Quelle: Abbildung wurde vom Autor selbst gezeichnet)

Strahlung und Wellenlänge:

Mikrowellenstrahlen sind elektromagnetische Wellen im Frequenzbereich zwischen 300 MHz und 300 GHz (das heißt Wellenlängen zwischen 1m und 1mm). In Europa schwingen erzeugte Mikrowellen pro Sekunde 2,455 Milliarden Mal mit einer Wellenlänge von 12 cm. Bei dieser Wellenlänge ist die Nutzung lizenzfrei. Höhere Frequenzen sind staatlich reguliert.

Bei Mikrowellenstrahlen gelten die gleichen physikalischen Gesetze wie für alle anderen elektromagnetischen Wellen (z.B. Licht), wie Reflexion und Absorption. [6]

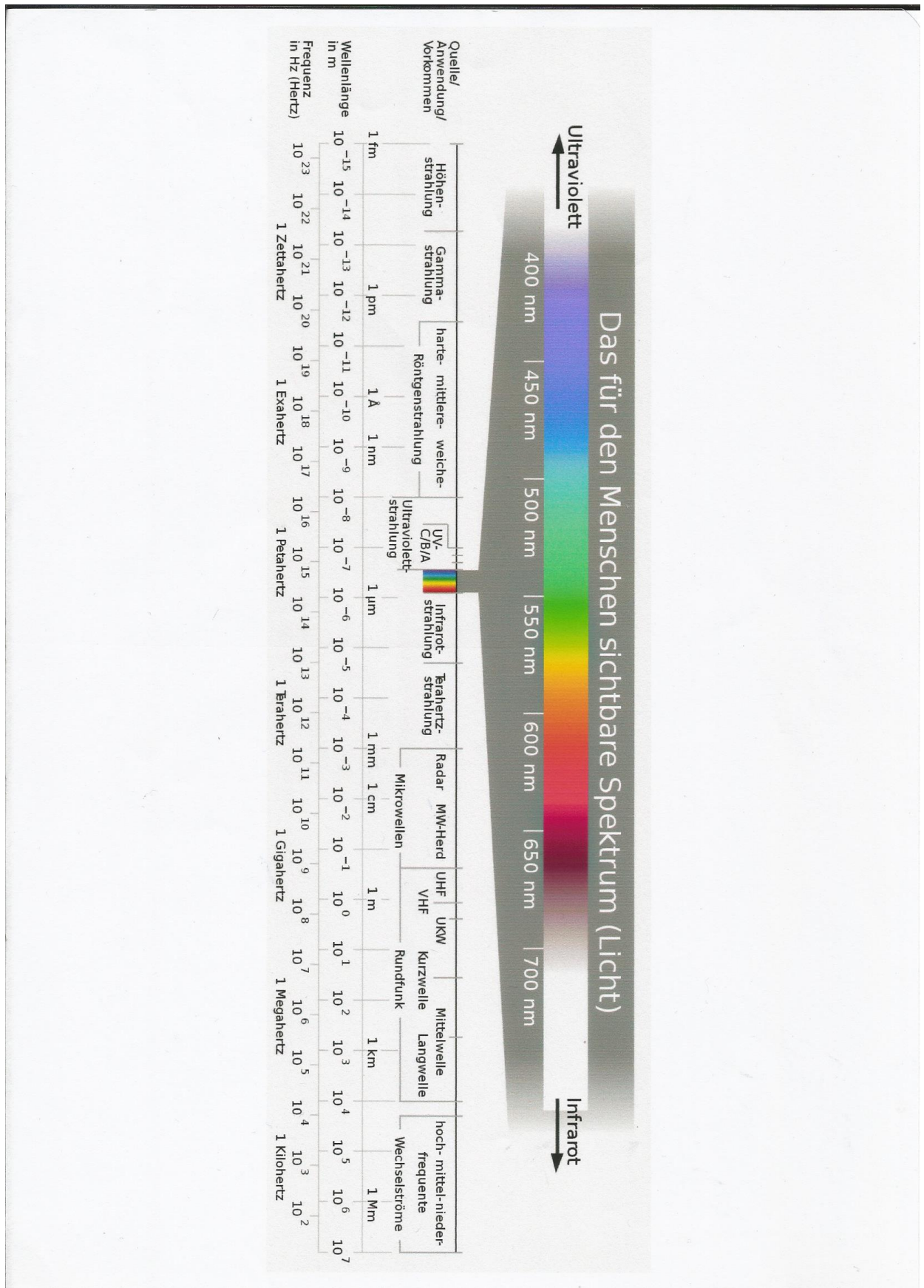


Abbildung 2: Spektren (Archiv Institut Dr. Flad)

Sicherheit:

Die Tür schirmt die Mikrowellen im Inneren ab, sodass keine Strahlung nach außen gelangt. Dies wird auch als Faraday'scher Käfig bezeichnet. Der Verschlussmechanismus ist so aufgebaut, dass die Mikrowelle nur bei geschlossener Tür arbeiten kann. Die Öffnungen im Lochblech an der Scheibe sind kleiner als die Wellenlänge der Mikrowellen (ca. 12 cm), wodurch ein weiterer Schutz entsteht, da keine Mikrowellenstrahlen nach außen treten können. [6]

Leistungsregulierung:

Eine Regulierung erfolgt oft durch einen Intervallbetrieb. Die Leistung des Magnetrons wird dabei nicht verstellt, es arbeitet immer mit voller Leistung. Jedoch wird es in Sekundenrhythmen aus- und wieder eingeschaltet. Somit wird die mittlere Leistung erreicht.

Ein auf 600 Watt Leistung eingestelltes 1200 Watt-Gerät, wird also wechselnd zum Beispiel 10 Sekunden lang 1200 Watt Strahlungsleistung auf das Gargut abgeben und danach 10 Sekunden im Leerlauf sein. Aber ein 1200 und ein 800 Watt-Herd, welche beide auf 400 Watt eingestellt sind, liefern unterschiedliche Garergebnisse, da auch während der Leerlaufzeit Wärme abgegeben wird und das Gargut abkühlen kann.

Der 1200 Watt-Herd heizt zwar schneller auf, ist aber zwei Drittel der arbeitenden Zeit im Leerlauf. Der 800 Watt-Herd ist dagegen die Hälfte der Zeit im Leerlauf. [7], [8]

Invertertechnik:

Das oben beschriebene Problem kann gelöst werden, indem man anstatt nur eines Trafos auch ein Schaltnetzteil, also ein Spannungswandler, einbaut. Dadurch wird die Anodenspannung regulierbar. Die Spannung wird dann so gewählt, dass das Magnetron durchgehend die gewünschte Leistung abgibt. Dies ist bei Gargut wie beispielsweise Fisch nötig, da dieser empfindlich in der Zubereitungsart ist.

[1]

6.2 Wirkungsweise der Haushaltsmikrowelle

Die elektromagnetischen Strahlen werden in den Garraum geleitet, wo sie das Gargut erwärmen indem sie bestimmte Moleküle beeinflussen.

Diese Moleküle sind Wassermoleküle und andere Dipol-Moleküle. Sie besitzen ein elektrisches Feld und können dadurch die Mikrowellenenergie absorbieren. Dadurch, dass das elektrische Feld in der Mikrowelle ständig wechselt, müssen sich die Moleküle immer wieder neu ausrichten. Sie rotieren, wodurch Reibungswärme erzeugt wird. Das Gargut wird dadurch erhitzt. (siehe: Handschuh-Versuch, Kapitel 6.4)

6.3 Materialverhalten

Mikrowellenstrahlen können nur in Materialien eindringen, die bewegliche Dipolmoleküle besitzen (Ionen und polare Substanzen). Dadurch eignet sich Glas und Kunststoff als Gargut-Gefäß.

Bei Eis (Festkörper) und Wasserdampf (Gase) ist die Reibungswirkung der Moleküle sehr gering. Sie werden nicht effizient erwärmt.

Bei Feststoffen sitzen die Moleküle in Gittern fest, dadurch ist ihre Beweglichkeit extrem eingeschränkt. Bei Gasen ist der Abstand der Moleküle zu groß um eine hohe Reibungswärme zu erzeugen, deshalb sind sie nicht als Gargüter geeignet.

Das Verhalten der Metalle ist von deren Schichtdicke abhängig. Bei dünnen Metallschichten werden die Elektronen des Elektronengases angeregt und durch den fließenden Strom wird das Metall stark erwärmt. Dieser Effekt (Funkenschlag und Verdampfen des Metalls) ist beispielsweise bei CDs zu beobachten (siehe: Laborversuch Nr.2, Kapitel 6.4).

Bei dicken Metallschichten werden die Mikrowellenstrahlen nur reflektiert, sie durchdringen das Metall nicht.

Graphit und Aktivkohle, welche auch eine Graphitstruktur besitzt, leiten wie Metalle den elektrischen Strom. Jedoch handelt es sich um Kohlenstoffmodifikationen und sie können hohen Temperaturen standhalten. Dadurch können chemische Versuche mit hohen Temperaturen gut durchgeführt werden. [9]

Tabelle 1: Materialverhalten (Quelle: <http://www.hansa-gymnasium-mint.org/n-chemie/fachbeitraege/mikrowellenchemie/funktionsweise.html> (09.01.14))

	Reflexionsgrad	Absorptionsgrad	Eindringtiefe
Metalle	hoch	niedrig	niedrig
Glas Kunststoffe, Keramik	niedrig	niedrig	hoch
Wasser (flüssig)	niedrig	hoch	niedrig
Eis	niedrig	niedrig	hoch

Tabelle 2: Materialverhalten(Quelle: Tabelle wurde vom Autor selbst erstellt)

<i>Leiter</i>	<p><u>Reflexion</u> Metalle reflektieren die Mikrowellenenergie und heizen sich nicht auf</p>
<i>Isolator</i>	<p><u>Transparenz</u> Viele Materialien (z.B. Kunststoffe) sind transparent gegenüber Mikrowellenenergie und heizen sich nicht auf</p>
<i>Dielektrika</i>	<p><u>Absorption</u> Diese Materialien absorbieren die Mikrowellenenergie und werden somit erhitzt (z.B. Wasser)</p>

Herkömmliches Erwärmen:

Bei der üblichen Erwärmung durch Heizplatten oder Gasbrenner, wird die Hitze nur von unten auf das Gefäß übertragen. Dadurch dauert die Erwärmung vergleichsweise lange. Die Dichteunterschiede von warmer und kalter Schicht durchmischen und erwärmen die Flüssigkeit allmählich. Ein Wärmeverlust ist nicht zu verhindern. Ein weiterer Nachteil dieser Methode ist, dass die Platten nach Gebrauch noch nachheizen, somit wird wieder Wärmeenergie an die Umgebung abgeben. [10]

An dieser Stelle kann ein Bezug zu dem durchgeführten Kartoffelversuch (Versuch Nr. 3, Kapitel 6.4) erfolgen, da eine Kartoffel in der Mikrowelle nur eine Minute braucht um gar zu werden, in einem Kochtopf dauert dies 15-20 Minuten.

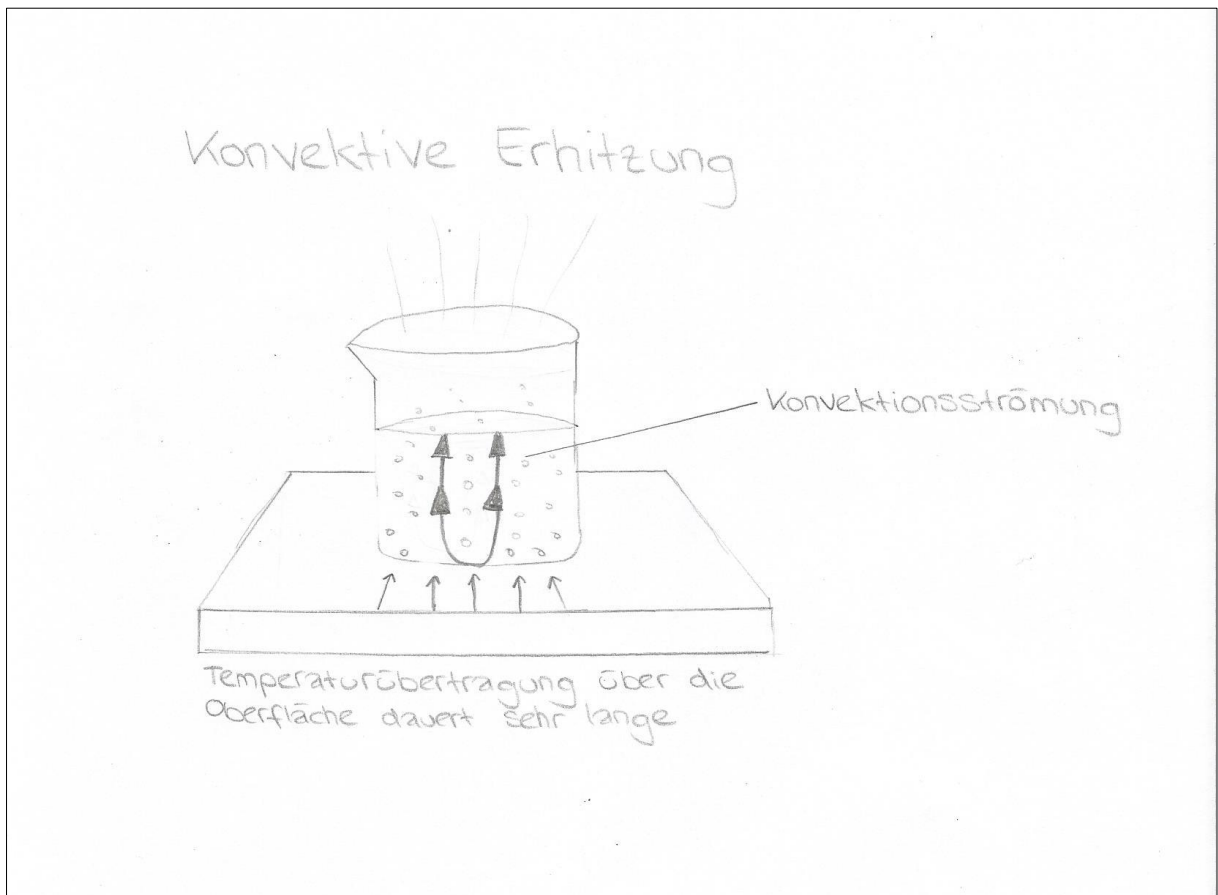


Abbildung 3: Konvektive Erhitzung (Quelle: Abbildung wurde vom Autor selbst gezeichnet)

6.4 Laborversuche zur Haushaltsmikrowelle

Um uns in unser Projektarbeitsthema einzuarbeiten, haben wir Versuche in der Haushaltsmikrowelle durchgeführt. Da auf der Homepage des Instituts Dr. Flad viele Versuche zu dem Thema „Chemie in der Mikrowelle“ verfügbar waren, haben wir uns einige davon ausgesucht, um die Grundlagen der Mikrowelle beobachten und erklären zu können.

Versuch Nr. 1: Handschuhversuch

Bei diesem Versuch haben wir gesehen, wie sich Mikrowellenstrahlen auf Wasser, also auf Dipole, auswirken. Sie rotieren und werden von der Mikrowellenstrahlung angeregt. Das Wasser erwärmt sich und geht in die Gasphase über.

Die Mikrowelle wird auf 800 Watt eingestellt und ein Luftballon wird zugeknotet für etwa eine Minute auf den Drehteller gelegt.

Beobachtung: Mit dem Handschuh passiert nichts.

Das Versuchsergebnis mit dem Handschuh ohne Wasser:



Abbildung 4: Handschuh ohne Wasser

Der Versuch wird wiederholt, jedoch wird der Handschuh diesmal mit etwas Wasser befüllt und zugeknotet.

Beobachtung: Der Handschuh ist aufgebläht und heiß, jedoch sackt er nach kurzer Zeit wieder in sich zusammen. Das Wasser ist in den gasförmigen Aggregatzustand übergegangen, kondensiert aber wieder, sobald die Mikrowellenstrahlung aufhört.

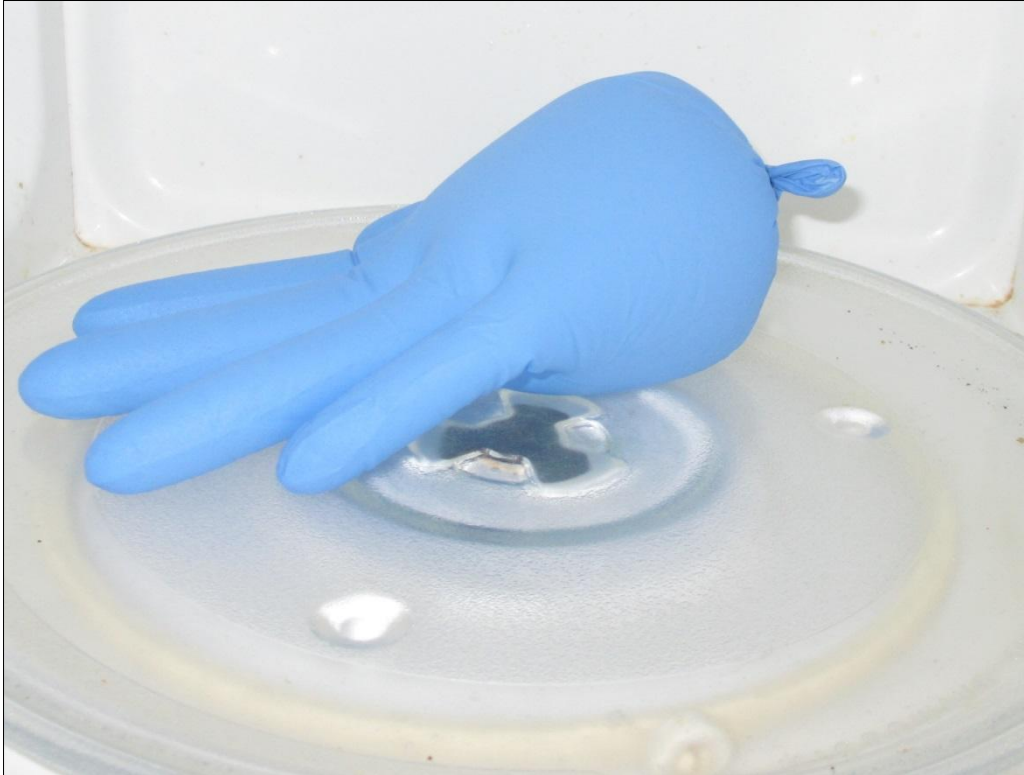


Abbildung 5: Handschuh mit Wasser

Versuch Nr. 2: CD-Versuch

Ein Teil der Mikrowellenstrahlen werden am Metall reflektiert, aber teilweise regt die Strahlungsenergie die delokalisierten Elektronen im Metall an, wodurch sich das Metall erhitzt. Die auf CDs aufgetragene sehr dünne Metallschicht erhitzt sich und es kommt zum Funkenschlag, bis sie zu schmelzen beginnt.

Bei diesem Experiment wird die Mikrowelle auf 800 Watt eingestellt, die Laufzeit beträgt 5-10 Sekunden. Unter die CD legt man ein Blatt oder Küchenpapier, die unbeschriftete Seite der CD zeigt nach oben.

Beobachtung: Es entstehen Funken und Risse in der CD.



Abbildung 6: CD vorher

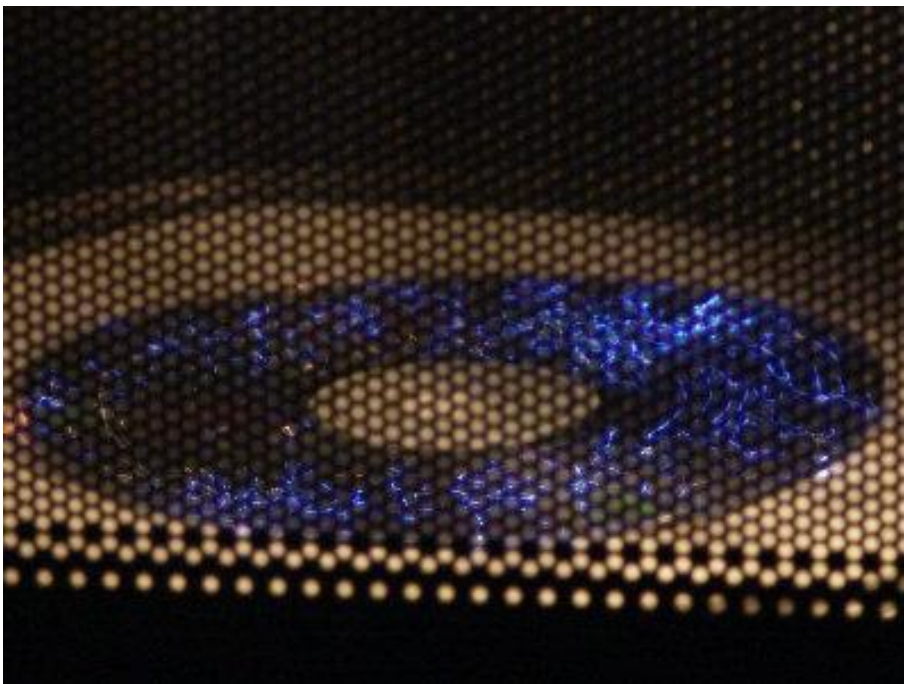


Abbildung 7: CD während des Versuchs(Quelle: <http://www.chf.de/eduthek/mikrowelle/8590.jpg>
(03.01.2014))

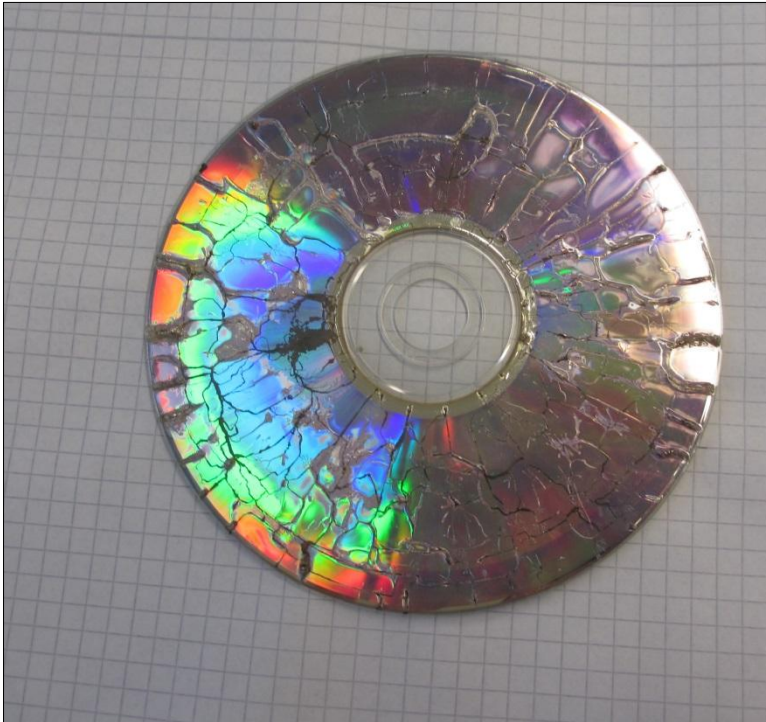


Abbildung 8: CD nachher

Versuch Nr. 3: Eine Kartoffel kochen

Die gewöhnliche Nutzung der Mikrowelle zur Zubereitung von Speisen demonstrierten wir anhand einer handelsüblichen Kartoffel. Dazu braucht man nur etwas Wasser, ein Gefäß und eine rohe Kartoffel. Die Mikrowelle war auf 800 Watt eingestellt und nach wenigen Sekunden war die Kartoffel gar.

Die Wassermoleküle in der Kartoffel wurden sehr schnell in Bewegung versetzt. Durch Rotations- und Reibungswärme erhitzt sich das Wasser in der Kartoffel stark, wodurch sie von innen gegart wird. Das Wasser, das in das Becherglas gegeben wurde, wird durch die Mikrowellenstrahlung ebenfalls erhitzt und gart die Kartoffel von außen. Dadurch ist diese sehr kurze Garzeit zu erklären. [11]



Abbildung 9: Kartoffel vorher

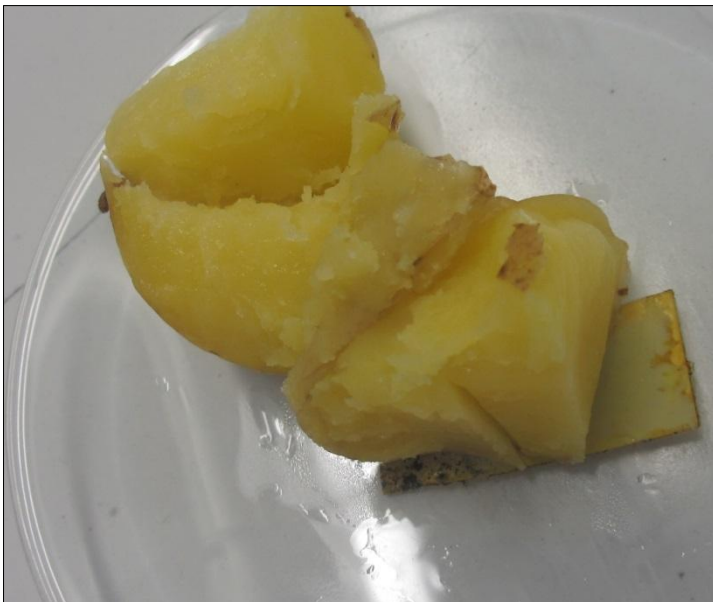


Abbildung 10: Kartoffel nachher

7. Labormikrowelle

7.1 Historisches

Seit den *60er* Jahren werden Mikrowellen im Haushalt für das schnelle Erwärmen von Lebensmitteln verwendet. Schon im Jahr *1976* waren etwa 60% aller US-Haushalte mit Mikrowellengeräte ausgestattet. Etwa zu dieser Zeit erkannte Dr. Michael Collins, dass Energieübertragung mittels Mikrowellen für eine Vielzahl von Anwendungen im Laboralltag eingesetzt werden kann. Er entwickelte eine Reihe von unterschiedlichen Mikrowellen-Laborsystemen und gründete *1978* die Firma CEM. [12] Seit dieser Zeit haben mikrowellenbeschleunigte Verfahren bereits in weiten Bereichen des Laboralltages Einzug erhalten und sogar oftmals herkömmliche Methoden abgelöst. [13]

Der wesentliche Vorteil bei der Anwendung von Mikrowellen besteht darin, dass das Gut direkt und gleichmäßig erwärmt werden kann. Die Wärmeübertragung findet also nicht mehr über die Gefäßwände durch Wärmeleitung oder Konvektion² statt. So werden ungleichmäßige Erwärmung oder die Ausbildung kalter oder überhitzter Stellen vermieden. [12.1]

Der Grund weshalb chemische Reaktionen in der Mikrowelle schneller ablaufen ist, dass polare und ionische Moleküle die Fähigkeit besitzen, Mikrowellenstrahlung zu absorbieren und durch Molekülbewegungen in Wärme umzuwandeln. So kann innerhalb sehr kurzer Zeit der Reaktion die nötige Aktivierungsenergie zugeführt werden, wodurch oftmals eine deutliche Reaktionsbeschleunigung im Vergleich zu konventionellen Heizmethoden erzielt werden kann. [14]

Das bedeutet nicht nur enorme Zeitersparnis aufgrund der verkürzten Reaktionszeiten, sondern führt ebenfalls zu einem geringeren Energiebedarf. Darüber hinaus können auch höhere Ausbeuten, also weniger Nebenprodukte und somit eine höhere Reinheit der Reaktionsprodukte erzielt werden. Da die Energiezufuhr sehr schnell und gezielt geregelt und gestoppt werden kann, ergeben sich durch den Einsatz von Labormikrowellen Sicherheitsvorteile. [12]

² Wärmeströmung, siehe Kapitel 6.3. Abb. 3

7.2 Unterschiede zur Haushaltsmikrowelle

Haushalts-Mikrowellenherde sind für das Erhitzen von Wasser konzipiert, also nur für wässrige Lösungen oder Reaktionen mit Wassereinsatzbar.

Bei der Laborvariante kann dagegen mit unterschiedlichen Wellenlängen gearbeitet werden, um so ein breiteres Substanzspektrum erwärmen zu können. Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass die Leistung kontinuierlich erzeugt wird, so dass eine gleichmäßige Wärmeerzeugung möglich ist. Auf diese Art kann unter anderem eine Überhitzung vermieden werden.

Je nach Bauart des Gerätes können mehrere Proben gleichzeitig bei gleichen Reaktionsbedingungen, oder mit Hilfe von Autosamplern nacheinander bearbeitet werden. Weiterhin kann durch integrierte Druckregulatoren die Reaktionsumgebung verändert werden. Druck- und Temperaturfühler unterstützen die optimale Versuchsüberwachung und integrierte Magnetrührer sorgen für eine kontinuierliche Durchmischung der Reaktionsgüter während ihrer Verweildauer in der Mikrowelle. Die Abluft der Apparatur kann geregelt abgeführt werden und es besteht die Möglichkeit mit Hilfe angeschlossener Druckluft die Temperaturzufuhr zu optimieren und Abkühlzeiten deutlich zu verkürzen.

Durch integrierte Schnittstellen kann der gesamte Versuchsaufbau über einen externen P.C. gesteuert und überwacht werden. Auch die Versuchsdokumentation kann auf diesem Weg erfolgen. [15]

7.3 Einsatzgebiete

- *Trocknung in der Mikrowelle*; diese erfolgt schneller als im Trockenschrank.
Anwendungsgebiete: Lebensmittelindustrie (Fettextraktion), Abwassertechnik, Papierindustrie
- *Veraschung von Proben*
Anwendungsgebiete: Glühverlust/Glührückstand-Analysen für Lebensmittel, Öle, Kunststoffe, Kohle, Pharmazeutika
- *Schmelzen und Schmelzaufschlüsse*
Anwendung in der Elementaranalyse

- *Extraktionen*
Beispielsweise in der Umweltanalytik

- *Chemische Synthesen* (Energieüberträger auf Moleküle)
Anwendungsgebiete: Biomoleküle (Peptide, Kohlenhydrate), Anorganische Synthesen (Zeolith), Organische Synthesen (Pharmazeutika) [16], [17]

7.3.1 Erwärmen und Erhitzen

Konventionelle Labormethoden beruhen für gewöhnlich auf der Verwendung eines Ofens oder Ölbadens. Dabei werden die Wände des Reaktionsgefäßes und dadurch das Gut erwärmt. Dieses indirekte Erwärmen führt zu langen Wartezeiten bis die komplette Probe die Zieltemperatur erreicht hat.

Dagegen sind Labormikrowellen in der Lage, den Inhalt des Reaktionsgefäßes ohne Erwärmung der gesamten Apparatur, zu erhitzen. Da die Probe von innen nach außen erwärmt wird, kann selbst bei kleinsten Mengen eine gleichmäßige Wärmezufuhr erzielt werden. [18]

7.3.1.1 Selektives Erwärmen

Unterschiedliche Materialien wandeln Mikrowellenstrahlung in unterschiedlichem Maße in Wärme um. Diese Selektivität kann man sich auf verschiedene Arten zu Nutze machen.

So kann beispielsweise durch die Wahl des Reaktionsgefäßes, je nach Bedarf, die gesamte Probe oder Teile davon mehr oder weniger stark erwärmt werden.

Bei heterogenen Systemen (Systeme, die aus verschiedenen Phasen bestehen) können selektiv die einzelnen Phasen unterschiedlich stark erwärmt werden. Besonders eindeutig wird dies bei binären Systemen mit einer polaren und einer unpolaren Phase. Dadurch können z.B. Phasentransferreaktionen begünstigt, oder lösungsmittelfreie Reaktionen (dry-media-reactions) durchgeführt werden. [15]

7.3.2 Extraktionen und Aufschlüsse

Verglichen mit den traditionellen Aufschlusssystemen, die mit konvektiver Beheizung arbeiten (wie etwa Druck-Bomben) kann mit Hilfe der Mikrowelle eine Feststoffprobe innerhalb kurzer Zeit gelöst werden. In demselben Maße zeitsparend kann die Aufschlusslösung auch wieder abgekühlt werden. Weiter kann bei Extraktionsverfahren der Zeit- und Materialaufwand auf ein Minimum reduziert werden.

Die Einsatzgebiete sind breit gefächert. Beispielsweise können im Rahmen der Umweltanalytik gängige Stoffgruppen (zum Beispiel PAK³, Pestizide, Herbizide, CKW⁴, Dioxine und PCB⁵) aus den verschiedenen Matrizen, wie etwa aus Boden, Sediment, Wasser oder Klärschlamm extrahiert werden.

Ein weiteres Einsatzgebiet sind biologische Materialien, wie etwa Gewebeuntersuchungen oder die Rückstandsanalytik von Metaboliten⁶ (u. a. radioaktiv markiert) in den unterschiedlichsten Pflanzen und Lebensmitteln.

Von großem Interesse ist die gesamte Palette der pharmazeutischen Substanzen in den verschiedensten Darreichungsformen. So werden nicht nur Wirkstoffe in Tabletten, Kapseln und Dragees, sondern auch Kunststoffuntersuchungen wie etwa bei wirkstoffhaltigen Pflastern, Dosieraerosolen oder Arzneimittelverpackungen.

Das gesamte Assortiment an Alterungsschutzmittel, UV-Stabilisatoren, Weichmachern, Additiven in Polymeren etc. kann so analysiert werden. [14]

³ Polzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe

⁴ Chlorierte Kohlenwasserstoffe

⁵ Polychlorierte Biphenyle

⁶ Zwischenprodukte des Zellstoffwechsels

7.3.3 Synthese in der Mikrowelle

Das Anwendungsspektrum mikrowellenunterstützter Synthesen ist beachtlich. Es umfasst sowohl den anorganischen als auch den organischen Aspekt der Chemie.

So werden mit Hilfe von Labormikrowellen anorganischen Reaktionen, wie etwa zur Herstellung von Legierungen oder anderer intermetallischer Verbindungen durchgeführt.

Im Bereich der organischen Chemie können Reaktionen in Lösung (z. B. Bildung von Estern und Ethern), metallorganische Reaktionen (wie etwa zur Darstellung von Grignard-Verbindungen), oder Oxidationen und Reduktionen durchgeführt werden. Zudem können sie für lösungsmittelfreie Synthesen, also Festkörperreaktionen eingesetzt werden.

Weiter wird die Mikrowelle für Monomersynthesen und Polymerisationen eingesetzt.

Ein weiterer großer Anwendungsbereich behandelt die Niedertemperatursynthesen

Im Rahmen der Projektarbeit wurde lediglich die Synthese von Duftestern und Acetylsalicylsäure berücksichtigt. [19]

7.4. Vorteile der Labormikrowelle

Der Einsatz von Mikrowellen im Laboralltag erweist sich durch die unkomplizierte Bedienung und die Möglichkeit einer bequemen Reaktionsführung als eine effiziente Alternative.

Weitere Vorteile ergeben sich durch die Möglichkeit der genauen Einstellung und Überprüfung der Reaktionsparameter.

Aufgrund ihrer effizienten Arbeitsweise ermöglicht sie einen minimalen Einsatz an Energie und Chemikalien, ebenso wie eine maximale Ersparnis an Zeit

So erweist sie sich, nicht nur langfristig betrachtet, als kostengünstiger und umweltfreundlicher Gegenentwurf zu den konventionellen Heizquellen. [18]

7.5 Synthesen, die ausschließlich in einer Labormikrowelle möglich sind

Ob Mikrowellen tatsächlich bei chemischen Synthesen zu anderen Ergebnissen als die klassische Energieübertragung führen ist noch nicht eindeutig geklärt. Der sogenannte "Mikrowelleneffekt" wird von vielen Forschern teilweise sehr kontrovers diskutiert. Allerdings gibt es einige Anzeichen dafür, dass der Energieübertrag durch die Mikrowelle einige in der Praxis zu beobachtenden Vorteile zu verantworten hat.

Zum Beispiel können Reaktionen bei gleicher Innentemperatur der Reaktionslösung in der Mikrowelle häufig anders verlaufen als bei konvektivem Energieübertrag. Reaktionen in der Kälte unter gleichzeitigem Mikrowelleneintrag ermöglichen Produkte, die auf klassischem Wege so nicht zu erzielen sind. Ebenfalls verlaufen bei hoher Energiedichte (Mono-Mode-Mikrowellensystemen) Reaktionen häufig schneller und liefern höhere Ausbeuten als in Multi-Mode-Mikrowellen mit deutlich niedrigerer Energiedichte. [20]

7.6. Arbeitssicherheit

Bei dem Umgang mit Labormikrowellen muss ebenso Wert auf Sicherheit am Arbeitsplatz gelegt werden wie bei herkömmlichen Synthesen. Allgemein gilt, dass der persönliche Schutz aus Laborkittel, Schutzbrille und gegeben falls chemisch resistenten Handschuhen bestehen sollte. Voraussetzung für ein sicheres Arbeiten ist die Kenntnis über das zu bedienende Gerät. Deshalb sollte das Handbuch immer griffbereit sein.

- 1) Durch austretende Mikrowellenstrahlung, infolge von kaputten Abschirmungen, kann Gewebe verletzt werden. Alle benutzten Geräteteile dürfen keine Mikrowellenstrahlung nach außen lassen.
- 2) Von der schnellen und hohen Erhitzung in Labormikrowellen geht eine Brandgefahr aus. Lösemittel sieden schneller als normalerweise und Feststoffe können glühen.
- 3) Wird mit Druck gearbeitet, muss auf die Substanzmenge, die Heizdauer und die Strahlungsleistung geachtet werden. Eine Gasentwicklung wäre beispielsweise

möglich. Durch den Druckaufbau könnten die Reaktionsgefäße beschädigt werden.

- 4) Durch Siedeverzögerungen, von beispielsweise ätzenden Substanzen, könnte das Gerät beschädigt werden. Deshalb muss auf die Ansatzmenge geachtet werden.
- 5) Ein intakter Magnetprüher ist erforderlich, damit eine homogene Durchmischung der Substanzen gegeben ist und Siedeverzögerungen verhindert werden.
- 6) Metalle, Legierungen oder konzentrierte Natronlauge könnten Funkenschläge verursachen, da sie als Mikrowellenantennen dienen. Dadurch könnten die Reaktionsgefäße schmelzen.
- 7) Eine geregelte Abluft muss bei giftigen oder explosiven Substanzen vorhanden sein.
- 8) Die intakte Funktion von Temperatur- und Druckfühler müssen regelmäßig überprüft werden. [23] [24]

7.7. Wirkungsgrade und Vergleich der Mikrowellen

In der Haushaltsmikrowelle wandelt ein Magnetron nicht sämtliche investierte Energie in Mikrowellenstrahlung um, sondern nur 60 bis 80 Prozent. Dadurch wird Energie in Form von Wärme an die Umwelt abgegeben. Jedoch ist die Zeit- und Energieersparnis höher als beim konventionellen Erwärmen von Speisen.

Beim konventionellen Erwärmen ist der Wirkungsgrad vom Material abhängig, welches erhitzt werden soll. Gut leitende Materialien beeinflussen den Wirkungsgrad negativ, somit ist der Wirkungsgrad geringer als bei Haushaltsmikrowellen.

Bei Labormikrowellen ist dies ähnlich. Es wird auch nicht alle zugeführte Energie in Form von Wärme genutzt, aber durch eine gezielte Steuerung von Druck, Temperatur und Zeit kann ein Optimum erreicht werden. Im Vergleich zu einem Muffelofen schneidet die Labormikrowelle aus oben genannten Gründen deutlich besser ab. [25]

8. Betriebsanleitung Mikrowelle CEM Discover

8.1 Vorwort

Da es bei der letzten Projektarbeit am Institut Dr. Flad Probleme mit der Bedienung der Mikrowelle gab, schlug uns Prof. Dr. Menzel zu Beginn vor, Bilder während der Einführung des Gerätes zu machen. Wir entschieden uns dazu, eine grafisch erläuterte Anleitung zu erstellen.

Um die Bedienungsanleitung so benutzerfreundlich wie möglich zu gestalten, wird sich die Anleitung im Folgenden auf das Wesentliche beschränken und nicht jede einzelne Funktion erklärt werden, sondern nur Punkte welche zum Großteil auch für unsere Projektarbeit wichtig waren.

Alle Bilder wurden selbst erstellt und bearbeitet.

8.2 Anleitung



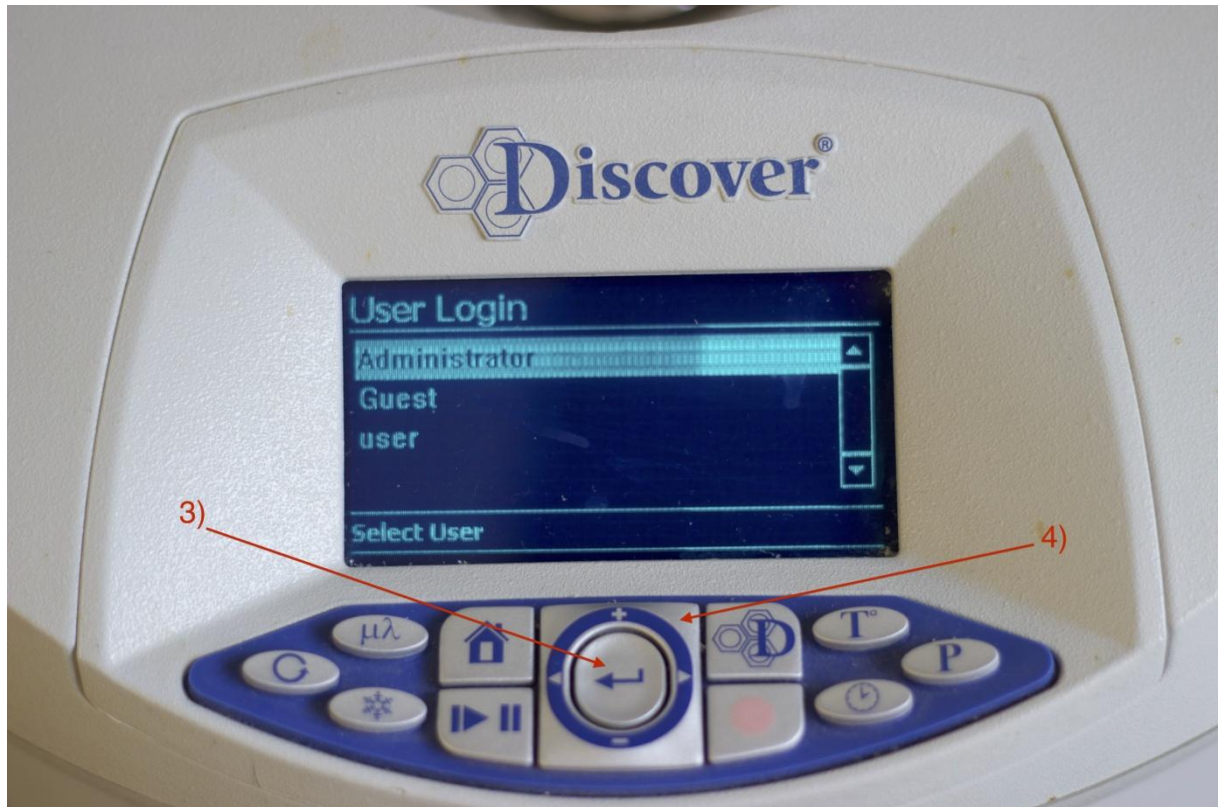
1. AN/AUS : Hiermit wird die Mikrowelle Ein- und Ausgeschaltet
2. Kühlanschluss: An diesem Anschluss kann Druckluft angeschlossen werden, welche das Abkühlen beschleunigt.

Projektarbeit: Organische Synthesen in der Labormikrowelle

Das System wird nun hochgefahren und der Startbildschirm erscheint. Dieser Vorgang kann einige Minuten in Anspruch nehmen.



Wenn das System hochgefahren ist, wird man aufgefordert ein Benutzerkonto auszuwählen. (Es ist möglich im System selbst Benutzerkonten zu erstellen, welche keine Administrationsrechte erhalten. Es ist also nicht möglich grundlegende Einstellungen zu verändern. Zur Erstellung eines solchen Benutzers später mehr)



3. Bestätigungsbutton:

Mit diesem Button werden generelle Auswahlen bestätigt.

4. Cursor:

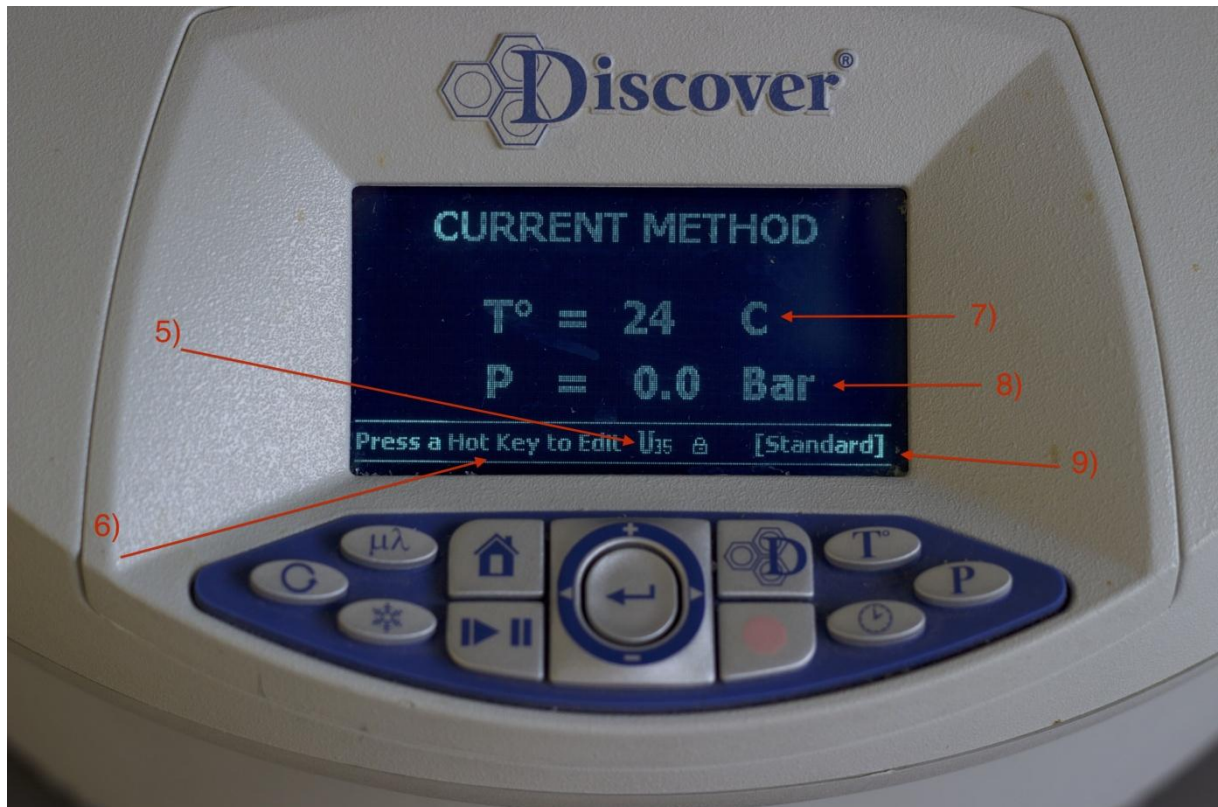
Mit diesem Button ist es möglich, sich im Menü nach links, rechts, oben und unten zu bewegen. Mit dem „+“ Zeichen auf dem Cursor erhöht man beispielsweise die Temperatur innerhalb dieser Einstellung oder verringert sie mit dem „-“ Zeichen. Diese Funktionen werden später näher beschrieben.



Mit dem Cursor (Button Nr.4) wird der jeweilig benötigte Buchstabe oder die Zahl gewählt und anschließend mit dem Bestätigungsbutton die Auswahl angenommen.

Ist das korrekte Passwort eingegeben, wird das Feld OK gewählt und in der rechten unteren Ecke die Auswahl mit Button Nr. 3 bestätigt.

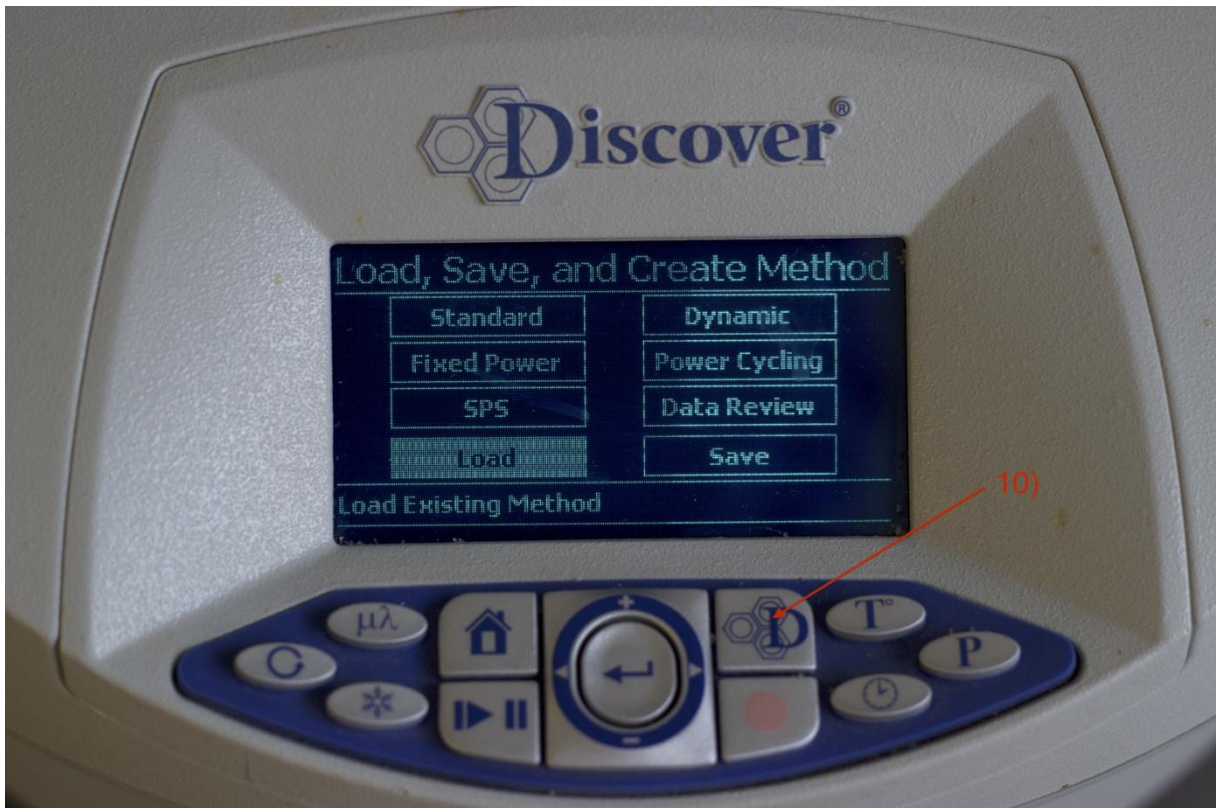
Danach gelangt der Benutzer auf den Hauptbildschirm, von dem aus das komplette System gesteuert wird.



5. Dieses Symbol zeigt die Größe des gerade verwendeten Gefäßes (bzw. des eingesetzten Adapters) an. In diesem Fall zeigt das Symbol U35 an. Das bedeutet, dass sich ein 35ml Gefäß bzw. ein Adapter für 35ml Gefäße in der Mikrowelle befindet.
6. Hot Key: Funktionen dieser Knöpfe werden im Folgenden erläutert.
7. Temperaturanzeige
8. Druckanzeige
9. Methodenanzeige

8.2.1 Methodenauswahl

Die CEM Discover bietet die Möglichkeit, aus verschiedenen Modi zu wählen, welche den Einsatzbereich der Mikrowelle in verschiedene Richtungen erweitert.



Über den Button "Discover Key" (10) gelangt man in die Methodenauswahl.

Standard: Im Standardmodus wählt der Benutzer lediglich die Temperatur und eine Haltezeit der Temperatur. Alle anderen Parameter werden durch die Gerätevorgaben kontrolliert.

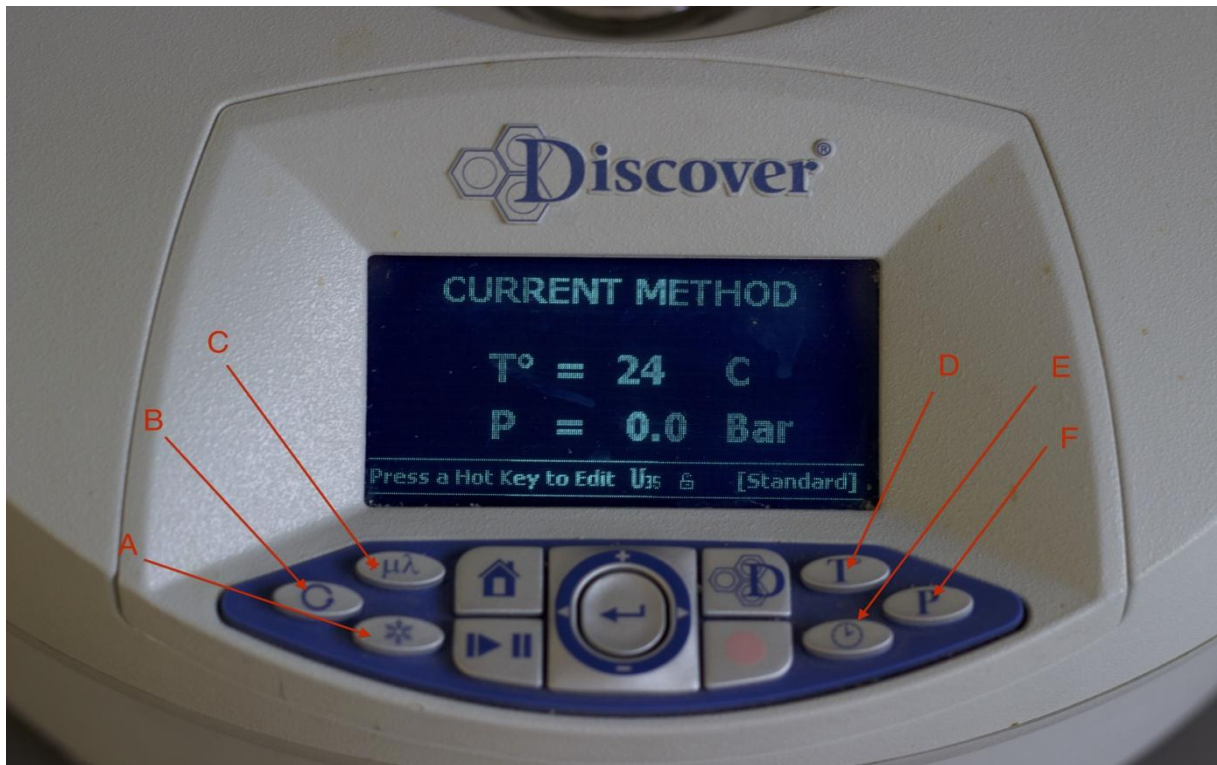
Fixed Power: Mit der Auswahl dieser Funktion stellt der Benutzer die Mikrowellenenergie, die maximale Laufzeit, eine maximale Temperatur und eine maximale Mikrowellenenergie ein. Das ermöglicht eine von Anfang an maximale Energie ohne „Ramping Time“ (im normalen Modus steigert das Gerät langsam die Energie).

Projektarbeit: Organische Synthesen in der Labormikrowelle

- SPS: Programm für die Festphasenpeptidsynthese, das die Temperatur ca. 5°C um den eingestellten Wert variiert.
- Dynamic: Hier hat der Benutzer Zugriff auf alle Parameter, so auch die Vorrührzeit und Einstellung der Rührgeschwindigkeit.
- Power Cycle: Mit dem Power Cycle stellt man eine maximale und minimale Temperatur ein. Das Gerät heizt bis zur Maximaltemperatur, kühlt dann bis zur Minimaltemperatur und wiederholt den Vorgang mit der durch den Benutzer definierten Häufigkeit.
- Data Review: Speichert die Temperaturkurve auf einem USB- Stick
- Load/ Save: Nach jeder eingestellten Methode kann man diese unter einem eigenen Namen speichern und auch wieder laden.

8.2.2 Hot Keys

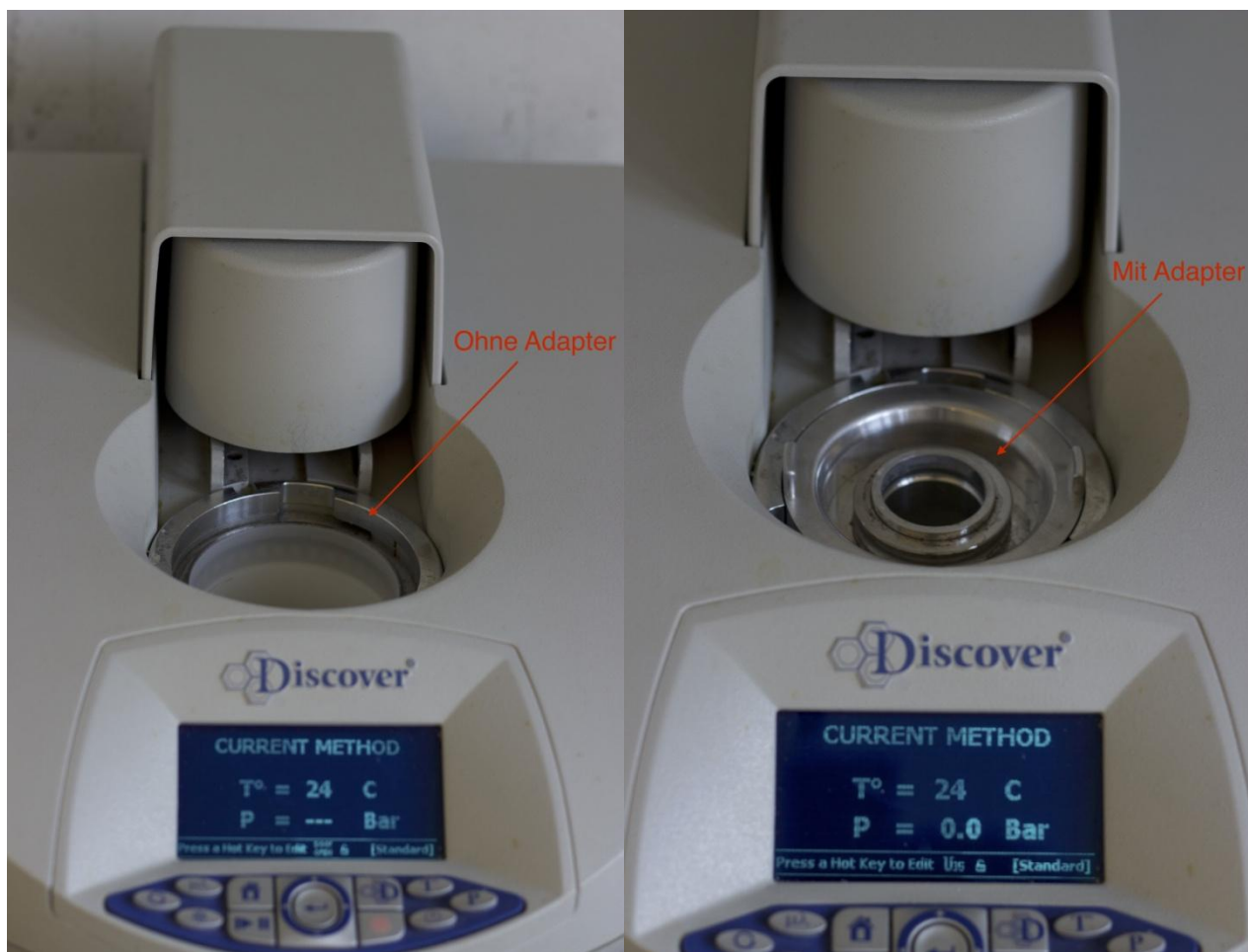
Mit den sogenannten Hot Keys ist es während eines laufenden Programmes jederzeit möglich einen Parameter zu verändern.



- A: Schaltet die Kühlung an
- B: Regelt die Geschwindigkeit des Magnetrührers
- C: Ändert die Energie (in W)
- D: Ändert die Temperatur
- E: Ändert die Zeit
- F: Ändert die Schranke für den maximalen Druck

8.2.3 Reaktionsdurchführung

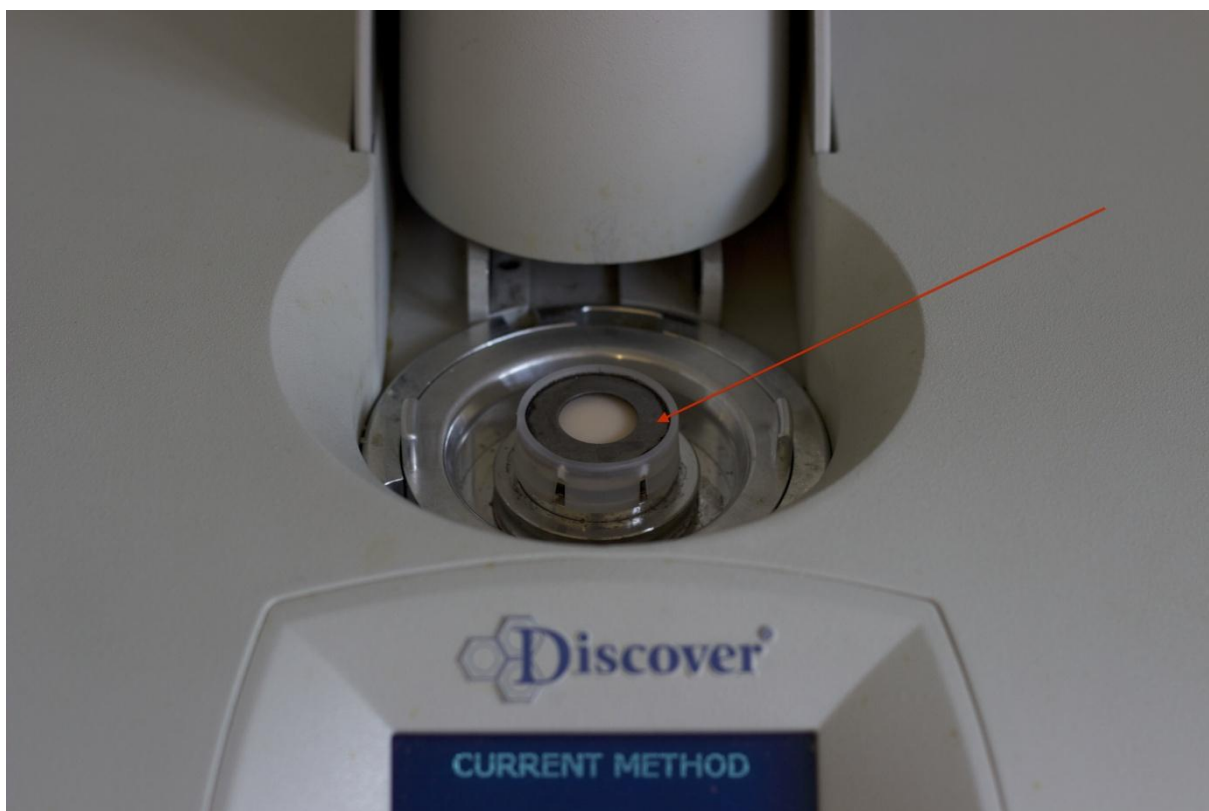
1. Wählen Sie wie beschrieben eine geeignete Methode.
2. Ändern Sie via Hot Key ihre Parameter
3. Setzen Sie den geeigneten Gefäßadapter in das Gerät (10mL oder 35mL)



4. Bringen Sie die Reagenzien in das passende Gefäß. Dabei ist darauf zu achten, dass das Reaktionsgefäß nicht mehr als ca. halb gefüllt sein sollte und dass keine Flüssigkeiten am Rand des Glases zurückbleiben (das würde eine starke punktuelle Erwärmung hervorrufen, da hier keine Durchmischung durch den Rührfisch stattfinden kann).

Projektarbeit: Organische Synthesen in der Labormikrowelle

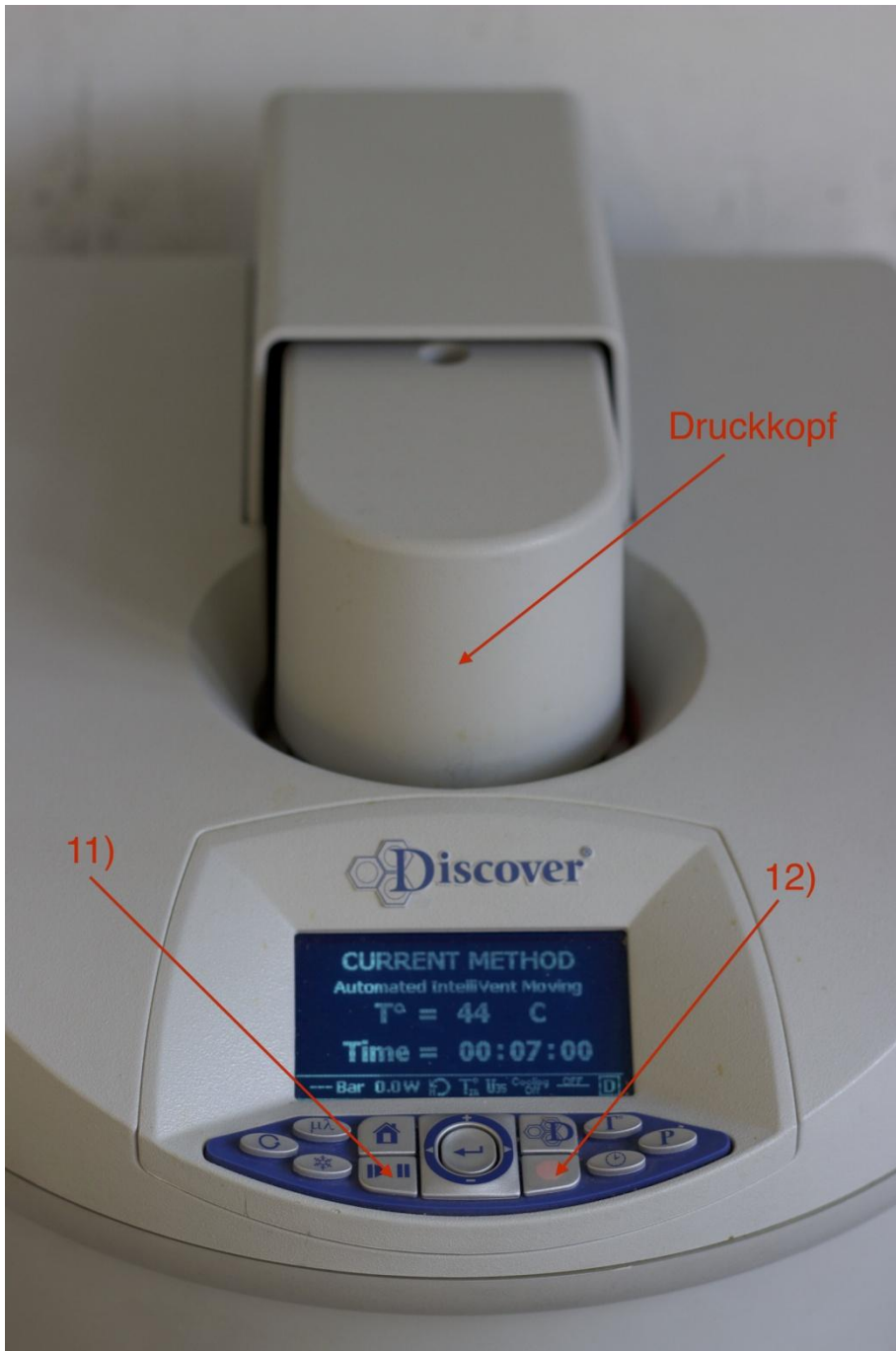
Bringen Sie einen Rührfisch in das Glas ein und verschließen Sie das Reaktionsgefäß mit dem passenden Verschluss.





5. Nachdem Sie alle Parameter eingestellt und das Reaktionsgefäß in die Mikrowelle eingesetzt haben, starten Sie das Programm mit dem Startbutton 11. Der Druckkopf fährt über das Reaktionsgefäß und verschließt die Öffnung

Sollte es während der Reaktion nötig sein, diese vor Ablauf der Zeit zu beenden, ist das mit dem Stopp- Button (12) jederzeit möglich.



6. Während der Programmlaufzeit werden zu jeder Zeit die jeweiligen Parameter angezeigt. Jeder Parameter lässt sich mit den Hot Keys ändern.

8.2.4 Allgemeine Einstellungen ändern

Für die Synthesen der Projektarbeit waren die Werkseinstellungen ausreichend, somit sei diese Funktion hier nur kurz erläutert.



13. Home- oder Zurück- Button

Betätigt man außerhalb eines laufenden Programms den Home- Button, gelangt man in das Hauptmenü. In diesem stehen einige seltener verwendete Einstellungen zur Verfügung. Den wichtigsten Punkt stellt das System „Setup“ dar. Hier kann man die anfangs erwähnten individuellen Benutzerkonten erstellen, welche via Passwort geschützt sind



8.2.5. Mit dem PC verbinden

Die Firma CEM liefert eine Software, mit der die Mikrowelle auch von einem PC aus gesteuert werden kann. Laut Herstellerangaben sollte dies via LAN- Verbindung erfolgen. Nach vielen Versuchen scheiterten wir jedoch an der Installation. Diese gelang erst unter Verwendung eines USB-Seriell-Adapters. Mithin empfehlen wir den Gebrauch eines entsprechenden Adapters.

9. Duftester

Da wir jeden Tag mit Gerüchen in Kontakt kommen, ist das Thema Duftester für uns ausgesprochen spannend und interessant. In Parfüms, Raumdüften oder in Lebensmittel begegnen sie uns, obwohl uns das meistens nicht bewusst ist.

Zu Beginn möchten wir kurze Grundlagen des Duftes anschneiden, um uns im Weiteren mit der Synthese von bestimmten Duftester zu beschäftigen.

9.1 Allgemeines

Wie und warum riechen wir?

Unser Riechorgan in der Nase liegt im Dach der Nasenhöhle auf der Höhe des Gaumens und ist ungefähr zwei bis drei Zentimeter groß. Es befinden sich dort 50 Millionen Sinneszellen auf engstem Raum. Ungeschulte Menschen können bis zu 4000 Gerüche wahrnehmen, Parfumeure beispielsweise 10000. Unser Geruchsinn hat verschiedene Aufgaben. Die Wichtigste davon ist die Warnfunktion, zum Beispiel beim Geruch von verdorbenen Lebensmitteln oder Gasen.

Es gibt verschiedene Arten von Duftstoffen.

Zum einen die *natürlichen Duftstoffe*, zum anderen die *naturidentischen Duftstoffe*, die zwar synthetisch hergestellt werden, aber in allen Eigenschaften mit den natürlichen Duftstoffen übereinstimmen. Beispiele dafür sind Vanillin und Wintergrünöl.

Zuletzt gibt es die *künstlichen Duftstoffe*, welche so nicht in der Natur vorkommen, sondern ausschließlich im Labor erzeugt werden. [26]

9.2 Hintergrund

Die Veresterung ist eine chemische Reaktion. Sie wurde von Emil Fischer entdeckt.

Erwärmt man eine Säure, welche mit einem Alkohol gemischt ist, und gibt gegebenenfalls einen Katalysator hinzu, entsteht oft ein wohlriechender Stoff⁷. Es entsteht ein Ester und als Nebenprodukt Wasser. Manchmal kann auch eine Farbänderung auftreten. Die Flüssigkeit hat meist eine leicht ölige Konsistenz.

Kurzkettige Ester riechen meist nach Frucht- oder Blütenaroma. Sie sind eine Art von Aromastoffen, welche auch in der Natur vorzufinden sind.

Langkettige Ester sind Fette oder Wachse.

Der Anteil an Aromen im Gesamtgewicht von frischem Obst beträgt weniger als 30 mg/kg. Sie bestehen aus Fruchtestern und Fruchtlactonen⁸. [27], [28]

⁷Essigsäure oder andere Edukte können zum Beispiel den Geruch des Esters überdecken

⁸Lactone sind intramolekulare Ester von Hydroxycarbonsäuren

Tabelle 3: Übersicht einiger Edukte und Produkte

(Quelle: http://www.dermarki.de/wissen/chemie_ester_synthese.php (27.12.13))

Säure	Alkohol	Reaktionsprodukt	Summenformel	Geruch	Verwendung
Ameisensäure	Butanol	Methansäurebutylester	H-COO-C ₄ H ₉	Rosen	Duftstoff
Essigsäure	Propanol	Ethansäurepropylester	CH ₃ -COO-C ₃ H ₇	Früchte	Aromastoff
Propionsäure	Pentanol	Propansäurepentylester	C ₂ H ₅ -COO-C ₅ H ₁₁	Blüten	Duftstoff
Buttersäure	Methanol	Butansäuremethylester	C ₃ H ₇ -COO-CH ₃	Ananas	Aromastoff
Buttersäure	Ethanol	Butansäureethylester	C ₃ H ₇ -COO-C ₂ H ₅	Pfirsich	Aromastoff
Valeriansäure	Methanol	Pentansäuremethylester	C ₄ H ₉ -COO-CH ₃	Banane	Aromastoff
Valeriansäure	Pentanol	Pentansäurepentylester	C ₄ H ₉ -COO-C ₅ H ₁₁	Apfel	Aromastoff
Benzoessäure	Propanol	Heptansäurepropylester	C ₅ H ₁₁ -COO-C ₃ H ₇	Obst	Duftstoff

9.3 Anwendung

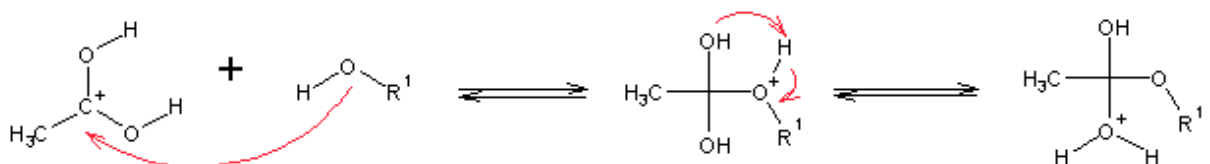
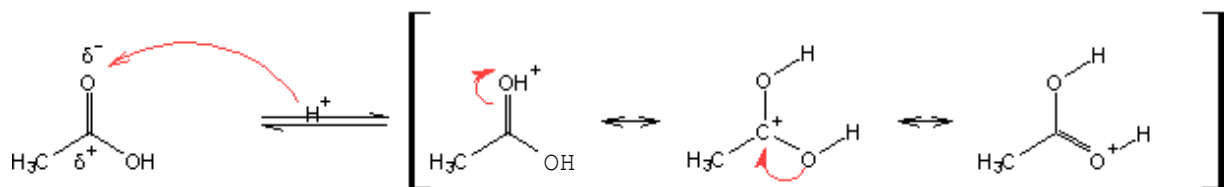
Duftester werden als

- Aromastoffe in Lebensmitteln
- Lösemittel für Lacke und Klebstoffe (Industrie)
- Duftstoff in Seifen, Kosmetika und Parfüms

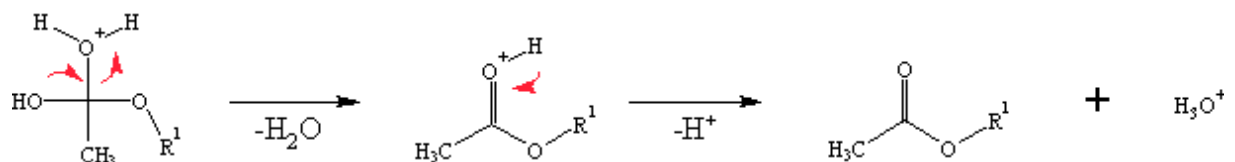
verwendet. [26], [27]

9.4 Mechanismus der Veresterung

- Veresterungen sind Gleichgewichts- und Kondensationsreaktionen. Hierbei reagiert ein Alkohol oder Phenol mit einer Carbonsäure unter Säurekatalyse zu einem Ester. Nachdem folgenden Mechanismus verliefen auch alle unsere Synthesen.
- R steht dabei für einen beliebigen organischen Rest.
- 1. Die Carboxylgruppe wird protoniert. Dadurch entsteht ein mesomeriestabilisiertes Carbeniumion. Das Carboxylkohlenstoffatom ist „elektropositiver“ geworden und wird nun als aktiviert bezeichnet.



- 2. Nukleophiler Angriff des Alkohols an das aktivierte Kohlenstoffatom. Anschließend erfolgt eine intramolekulare Protolyse (also eine Protonenübertragung zwischen zwei Gruppen).



- 3. Abspaltung von Wasser und eines Protons, welches ein Hydroxoniumion, also den Katalysator, zurückliefert.

10. Isoamylacetat (Essigsäurepentylester)

10.1 Allgemeines


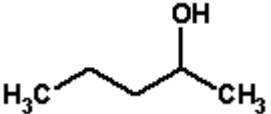
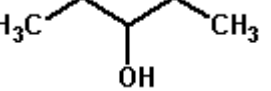
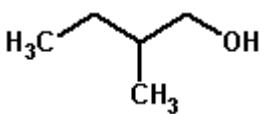
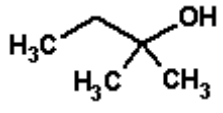
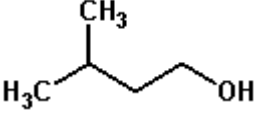
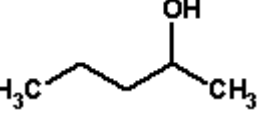
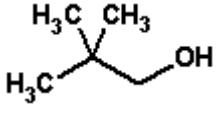
Isoamylacetat (3-Methylbutyl-acetat [IUPAC]), ist ein Isomer aus der Gruppe der Essigsäurepentylester. Diese Ester gehören zur Stoffgruppe der Fruchtaromen, welche alle nach Birne oder Banane riechen. Umgangssprachlich sind diese auch als Bananenöl, Birnenöl und Birnenäther bekannt.

Die Essigsäurepentylester sind farblose, entzündliche und schlecht in Wasser lösliche Ester. Als typisches Bananenöl werden pures Isoamylacetat oder Mischungen aus Amylacetaten bezeichnet. [29]

10.2 Isomere der Essigsäurepentylester

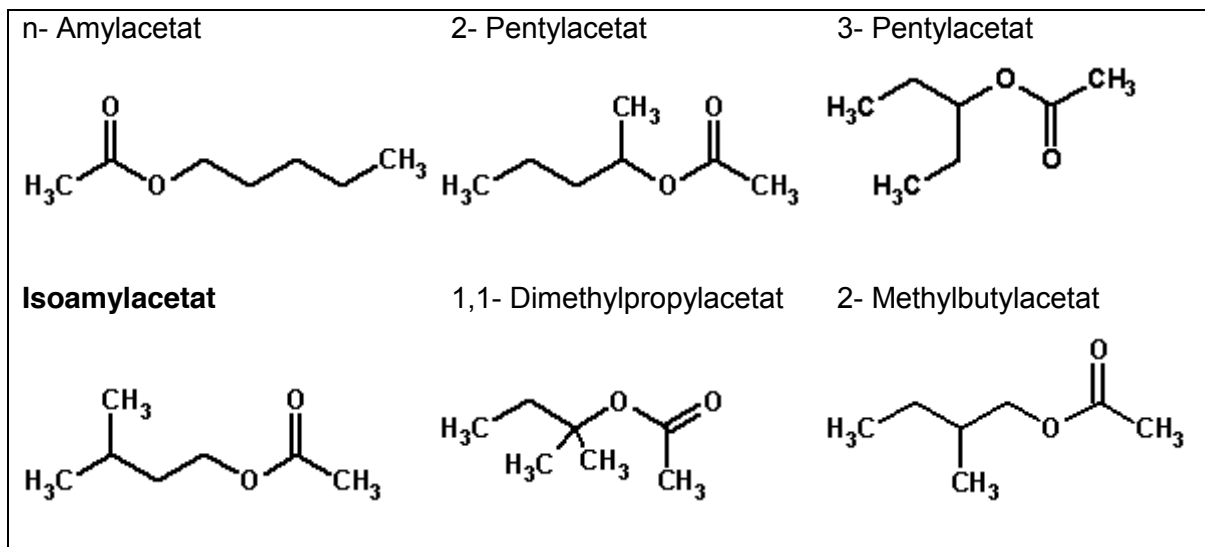
Essigsäurepentylester entsteht, wenn Essigsäure und Pentanol (Amylalkohol) miteinander reagieren. Pentanol (Amylalkohol) besitzt acht Konstitutionsisomere (d.h. sie besitzen alle dieselbe Summenformel, unterscheiden sich aber anhand der Reihenfolge der Atome und Bindungen). [30]

Tabelle 4: Isomere des Pentanol

n-Amylalkohol	sec- Amylalkohol	3- Amylalkohol	2- Methylbutylalkohol
			
Tert- Pentylalkohol	Isoamylalkohol	sec- Isoamylalkohol	Neopentylalkohol
			

Wie in Kapitel 9.4 beschrieben, greift die Hydroxylgruppe des Alkohols das Carbonylkohlenstoffatom der Säure an. Daraus resultieren ebenso acht unterschiedliche Konstitutionsisomere der Essigsäurepentylester. [29]

Tabelle 5: Isomere der Essigsäurepentylester



10.3 Vorkommen von Isoamylacetat

Bier:

Der Schwellenwert⁹ für Ester liegt sehr niedrig, deshalb stellt die Gruppe der Ester die höchstwahrscheinlich wichtigste Stoffgruppe für das Aroma für Bier dar unter anderem das Isoamylacetat, welches im Bier für das bananenartige Aroma sorgt. Erkannt wurde hierbei, dass der komplexe Vorgang der Gabe von Hefe während des Brauvorgangs dafür sorgt, dass höhere Alkohole gebildet werden, welche mit Acetyl- Coenzym A¹⁰ reagieren und so Ester bilden. Dieser Vorgang ist jedoch so komplex, dass im Folgenden darauf verzichtet wird, diesen näher zu erläutern. [31], [32]

Wein:

Auch im Wein prägen Ester das Aroma. So auch der Isoamylester. Wie beim Bier ist er hier für ein Bananen- und Birnenaroma verantwortlich. Vor allem ist er bei Weinen anzutreffen, welche einer Kohlensäuremischung bzw. einer Kaltgärung unterzogen wurden. [33], [34]

⁹Ist die minimale Konzentration eines sensorisch aktiven Stoffes welche ein Lebewesen gerade noch wahrnehmen kann.

¹⁰ Ein Enzym mit aktivem Essigsäurerest

Bienen:

Isoamylacetat ist das Pheromon der Biene und wird von diesen entweder dazu genutzt, andere Bienen an einen bestimmten Ort zu führen bzw. zu locken oder um ein Warnsignal zu setzen.

Stechen Bienen zu, so produzieren sie Isoamylacetat. Dies führt dazu, dass weitere Bienen zur Verteidigung angeregt werden und ebenso zustechen. [35]

10.4 Verwendung von Isoamylacetat

Parfum:

Aufgrund des erwähnten niedrigen Schwellenwertes wird Isoamylacetat ebenso bei der Parfumherstellung verwendet. [29]

Atenschutztechnik:

Die Dämpfe des Isoamylacetats werden Bananengas genannt und zur Dichtheitsprüfung von Atemschutzmasken verwendet, da es sich hierbei um ein ungiftiges Gas handelt. [36]

10.5 Darstellung

Isoamylacetat wird durch eine Veresterung aus Essigsäure und Iso- Amylalkohol (3-Methyl-1-butanol) unter Zugabe von Schwefelsäure hergestellt. [29]

10.6 Reaktionsmechanismus

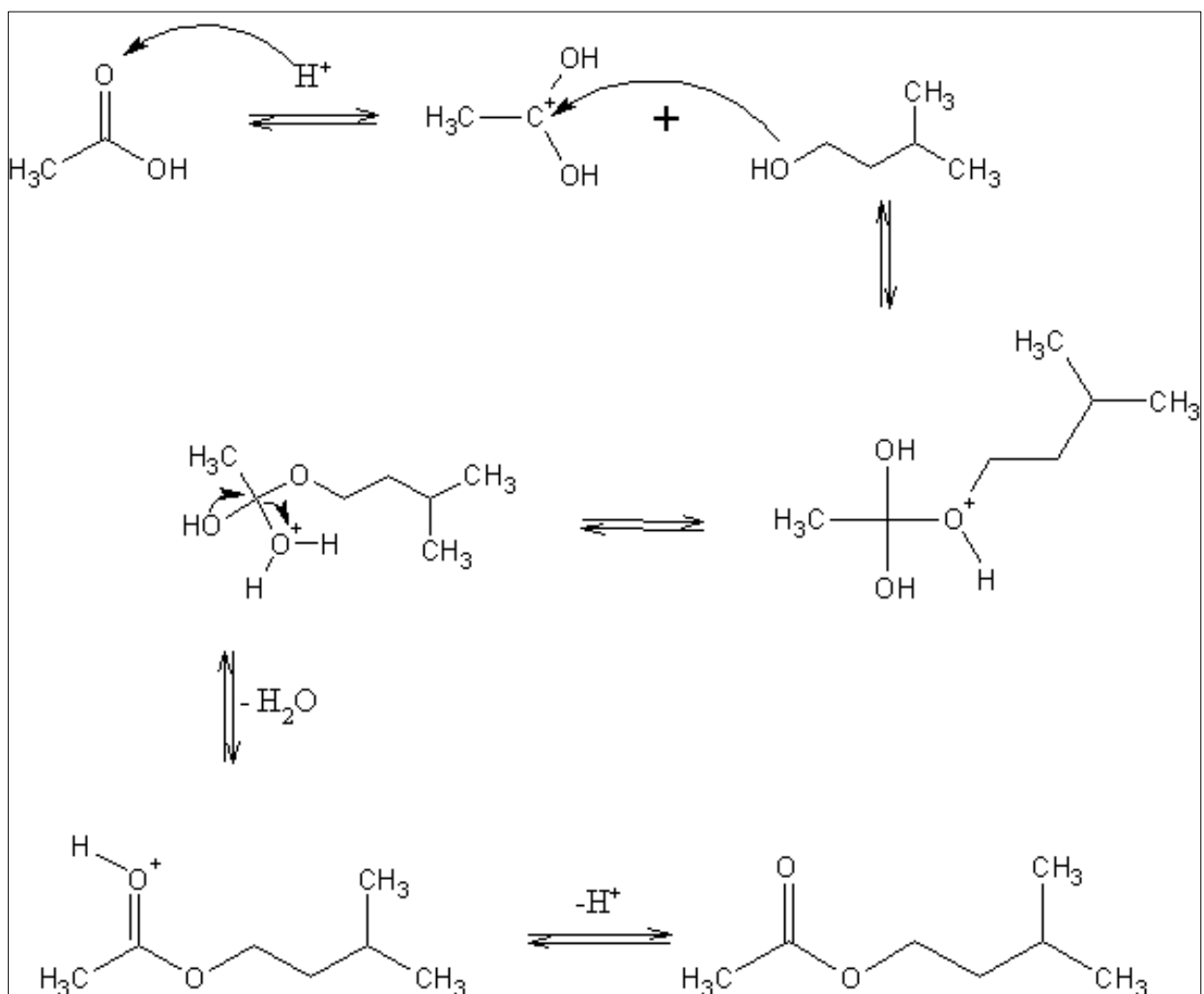


Abbildung 11: Reaktionsmechanismus Isoamylacetat (Quelle: wurde vom Autor selbst in ChemSketch erstellt)

10.7 Labordarstellung

Die Laborsynthese der Essigsäurepentylester gestaltet sich simpel. Der Alkohol, die Carbonsäure und die Schwefelsäure werden vermengt und unter Rückfluss erhitzt. Besondere Apparaturen sind hierfür nicht von Nöten. Somit ist der Versuch auch gut als Schülerversuch geeignet, da um den Geruch wahrzunehmen lediglich das Präparat in Wasser eingegossen werden muss, bzw. der Geruch schon nach abnehmen des Rückflusskühlers wahrgenommen werden kann.

10.8 Mikrowellendarstellung

Isoamylacetat soll in der Mikrowelle dargestellt werden und am Geruch identifiziert werden.

10.8.1 Protokoll

Allgemeines

Als Vorlage des Versuches diente das Protokoll der Firma CEM. Dieses beinhaltete jedoch eine größere Anzahl an Fehlern.

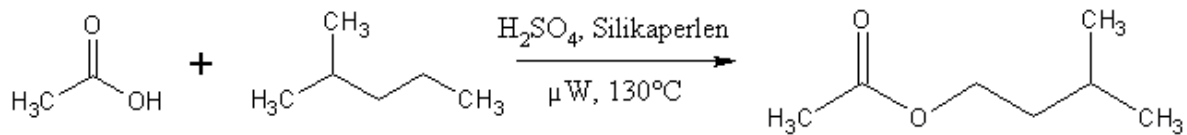
Nach zahlreichen Überlegungen und Testdurchläufen, Rücksprache mit Herrn Prof. Dr. Menzel und den Assistenten am Institut Dr. Flad gelang es, dass Protokoll von Fehlern zu befreien und den Versuch erfolgreich durchzuführen.

Ziel war es nun, ein Versuchsprotokoll anzufertigen, welches es den Personen an anderen Instituten, Schulen und Universitäten erleichtern soll den Versuch durchzuführen.

Protokoll

<u>Geräte:</u>	CEM Mikrowelle Discover
<u>Chemikalien:</u>	3-Methylbutanol, konzentrierte Schwefelsäure, Eisessig
<u>Bezeichnung:</u>	3- Methylbutyl-acetat (IUPAC), Isoamylacetat,
<u>Darstellung aus:</u>	3- Methylbutanol, Eisessig
<u>Reaktionsart:</u>	Veresterung
<u>Eigenschaften:</u>	klare, leicht gelbliche Lösung, starker Geruch nach Banane, schlechtlöslich in Wasser

Bruttoreaktionsgleichung:



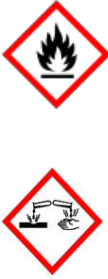




Physikalische Daten:

Summenformel:	C ₇ H ₁₄ O ₂
Löslichkeit in Wasser:	2,12 $\frac{g}{L}$ (19,4 °C)
Zündtemperatur:	335°C
Schmelzpunkt:	-78°C
Molare Masse:	130,18 $\frac{g}{mol}$
Dichte:	0,87 $\frac{g}{mL}$ (20°C)
pH- Wert:	(H ₂ O) neutral
Siedepunkt:	142°C (1013 hPa)
Brechungsindex:	1,4 (Sigma Aldrich)

Verwendung:

1. Zur Dichtheitsprüfung von Gasmasken
2. Als Zusatzstoff in Parfum
3. Als Lösemittel

Arbeitssicherheit:

Substanz	Piktogramme	Signalwort	H-Sätze	P-Sätze
Essigsäure		Gefahr	226- 314	210 280 301+330+331 305+351+338 309+310
3- Methylbuntanol		Achtung	226 332 335 EUH066	210 304+340
Schwefelsäure konz.		Gefahr	290 314	280 301+330+331 305+351+338 309+310
Isoamylacetat		Achtung	226 EUH066	210
tert- Butylmethylether		Gefahr	225 315	210 233 302+352 403+235

Synthese:

In das 10ml Reaktionsgefäß werden 2,0ml Essigsäure (35mmol), 1,4ml 3- Methylbutanol (12mmol), 10 Tropfen konzentrierte Schwefelsäure, 0,2g Silicagel- Perlen gegeben und ein Rührfisch zugesetzt.

Das Reaktionsgefäß wird mit einem Septum und Deckel verschlossen und in die Mikrowelle eingebracht. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 15min bei 130°C erhitzt.

Nach Ablauf der Reaktionszeit wird das Gemisch auf 50°C abgekühlt und aus der Mikrowelle entnommen.

Methode: Standard

Temperatur: 130°C

Haltezeit: 15 Minuten

Aufarbeitung:

In einem Scheidetrichter werden 10ml einer 10%igen Natriumhydrogencarbonat- Lösung (NaHCO₃) vorgelegt und das abgekühlte Reaktionsgemisch hinzugeben.

Bei diesem Vorgang setzt eine heftige Reaktion ein, welche auf der Neutralisation der Essigsäure beruht.

Anschließend wird Wasser in den Scheidetrichter gegeben und die Isoamylphase von der wässrigen Phase getrennt.

Isolierung:

In den Scheidetrichter werden 5ml MTBE (Methyl-tertiär-butylether) gegeben, ausgeschüttelt und anschließend die wässrige Phase abgetrennt.

Anschließend wird die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet.

Nachdem das Präparat getrocknet wurde, wird an einer Destillationsapparatur das MTBE abgezogen.

Im Rahmen der Projektarbeit wurde darauf verzichtet das Präparat weiter zu isolieren. Hier ging es primär um den Geruch des Esters welcher deutlich wahrzunehmen war.

Entsorgung:

Das erhaltene Isoamylacetat wird in den Abfall für halogenfreie Lösemittel gegeben.

Die wässrige Phase kann in den Abguss gegeben werden.

Qualitative Bestimmung:

Zur qualitativen Bestimmung des Isoamylacetats wurde der Brechungsindex bei 20°C am Refraktometer bestimmt.

Brechungsindex: 1,4 (Literaturwert, Sigma Aldrich)

10.8.2 Synthese und Versuchsbeobachtung

Das Isoamylacetat wurde in der Mikrowelle Discover von CEM hergestellt, Die Synthese verlief problemlos. Nach der Synthese wurde der Brechungsindex bestimmt.

10.8.3 Versuchsauswertung

Ergebnis: Der Brechungsindex stimmte mit dem Literaturwert überein. Somit kann Isoamylacetat als nachgewiesen betrachtet werden.

Brechungsindex Literatur:	1,4	(20°C)
Brechungsindex Präparat:	1,4024	(20°C)

10.8.4 Zusammenfassung

Der Versuch zeigte, dass das Präparat in der Mikrowelle mit wenig Aufwand synthetisiert und durch den charakteristischen Geruch und den Brechungsindex auch eindeutig identifiziert werden konnte. [37], [38]

11. Benzylacetat

Allgemeines

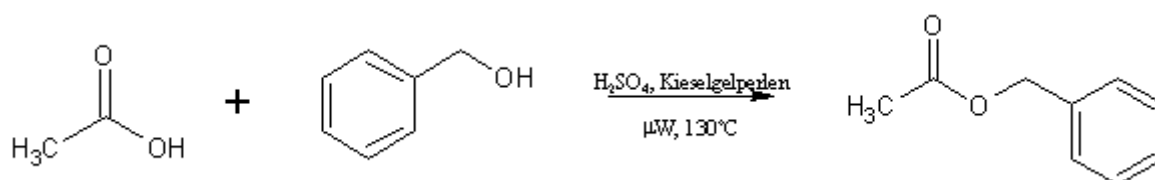
Als Vorlage des Versuchs diente ebenso wie in Kapitel 10.8.1 das Protokoll der Firma CEM. Dieses beinhaltete ebenso einige Fehler die im Großen und Ganzen identisch zu denen im Protokoll des Isoamylacetats waren.

Ziel war es hier ebenso ein schülerfreundliches Versuchsprotokoll anzufertigen. Jedoch gelang es trotz einigen Versuchen nicht den typisch blumigen Geruch wahrzunehmen. Mehr dazu im Textteil „Probleme“.

11.1 Protokoll

<u>Geräte:</u>	CEM Mikrowelle Discover
<u>Chemikalien:</u>	Benzylalkohol (Phenylmethanol IUPAC), konzentrierte Schwefelsäure, Eisessig
<u>Bezeichnung:</u>	Benzylacetat (IUPAC)
<u>Darstellung aus:</u>	Essigsäure, Benzylacetat
<u>Reaktionsart:</u>	Veresterung
<u>Eigenschaften:</u>	farblose Flüssigkeit, starker Geruch nach Yasmin

Bruttoreaktionsgleichung:



Physikalische Daten:






Summenformel:	C ₉ H ₁₀ O ₂
Löslichkeit in Wasser:	schwerlöslich (20°C)
Zündtemperatur:	460°C
Schmelzpunkt:	-51°C
Molare Masse:	150.17 $\frac{g}{mol}$
Dichte:	1.06 (20°C)
Siedepunkt:	205- 207°C
Brechungsindex:	1,5006 (20°C)

Verwendung: 1. Riechstoff
2. Lösemittel

Reaktionsmechanismus:

Der Reaktionsmechanismus ist analog zu den bereits vorhandenen Mechanismen und wird an dieser Stelle deshalb nichtmehr aufgeführt. Mechanismus siehe Kapitel 9.4

Arbeitssicherheit:

Substanz	Piktogramme	Signalwort	H-Sätze	P-Sätze
Essigsäure		Gefahr	226- 314	210 280 301+330+331 305+351+338 309+310
Benzylalkohol		Achtung	302+332	271 304+ 340
Schwefelsäure konz.		Gefahr	290 314	280 301+330+331 305+351+338 309+310
Benzylacetat		Achtung	315 319 335	261 302+352 305+351+338
tert- Butylmethylether		Gefahr	225 315	210 233 302+352 403+235

Synthese:

In das 10ml Reaktionsgefäß werden 2,0ml Essigsäure (35mmol), 1,2 ml Benzylalkohol (12mmol), 10 Tropfen konzentrierte Schwefelsäure, 0,2g Silicagel- Perlen gegeben und ein Rührfisch zugesetzt.

Das Reaktionsgefäß wird mit einem Septum und Deckel verschlossen und in die Mikrowelle eingebracht. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 5min bei 130°C erhitzt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wird das Gemisch auf 50°C abgekühlt und aus der Mikrowelle entnommen.

Methode: Standard

Temperatur: 130°C

Haltezeit: 5 Minuten

Aufarbeitung:

In einem Scheidetrichter werden 10ml einer 10%igen Natriumhydrogencarbonat- Lösung (NaHCO₃) vorgelegt und das abgekühlte Reaktionsgemisch hinzugeben.

Bei diesem Vorgang setzt eine heftige Reaktion ein, welche auf die Neutralisation der Essigsäure beruht.

Anschließend wird Wasser in den Scheidetrichter gegeben und die Benzylacetat- Phase von der wässrigen Phase getrennt.

Isolierung:

In den Scheidetrichter werden 5ml MTBE (Methyl-tertiär-butylether) gegeben, ausgeschüttelt und anschließend die wässrige Phase abgetrennt.

Anschließend wird die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet.

Nachdem das Präparat getrocknet wurde, wird an einer Destillationsapparatur das MTBE abgezogen.

Entsorgung:

Das erhaltene Benzylacetat wird in den Abfall für halogenfreie Lösemittel gegeben.

Die wässrige Phase kann in den Abguss gegeben werden.

Qualitative Bestimmung:

Auf eine weitere qualitative Bestimmung wurde verzichtet, da kein blumiger Geruch festgestellt werden konnte.

11.2 Synthese und Versuchsbeobachtung:

Das Benzylacetat wurde in der Mikrowelle Discover von CEM, wie im vorherigen Protokoll beschrieben, hergestellt.

Die Synthese wurde jedoch nicht erfolgreich abgeschlossen.

Versuchsauswertung:

Ergebnis: Es wurde kein blumiger Geruch festgestellt. Daraufhin wurde die Synthese verworfen und durch die Isoamylacetat-Synthese ersetzt.

Zusammenfassung:

Der Versuch verlief leider ohne erfolgreiches Ergebnis. Trotz versuchter Isolierung via Destillation konnte das Präparat nicht eindeutig am Geruch erkannt werden. Hier könnte in einer anderen Projektarbeit angeknüpft werden und versucht werden, das Präparat herzustellen. [38], [39]

11.3 Probleme und Fehler der Syntheseskripte von CEM

Fehler im CEM Versuchsprotokoll:

Im Folgenden werden Fehler aus dem CEM- Versuchsprotokoll aufgeführt und verbessert. Diese waren sowohl im Protokoll zu Isoamylacetat als auch im Protokoll zu Benzylacetat enthalten.

1. Laut CEM Versuchsprotokoll handelt es sich bei Essigsäure um eine starke Säure. Dies ist falsch da es sich bei Essigsäure um eine schwach dissoziierte Säure handelt mit einem pK_s - Wert von ca. 4,75.
2. Laut CEM Versuchsvorschrift handelt es sich bei konzentrierter Schwefelsäure um eine leicht entzündliche und brennbare Substanz. Bei Schwefelsäure handelt es sich jedoch weder um eine leicht entzündliche, noch um eine leicht brennbare Substanz.

3. Laut CEM Versuchsvorschrift handelt es sich bei Isoamylacetat und Benzylacetat um einen Feststoff der via Schmelzpunktanalyse qualifiziert werden soll. Jedoch handelt es sich bei Isoamylacetat und Benzylacetat nicht um Feststoffe, sondern um Flüssigkeiten, welche über den Brechungsindex identifiziert werden sollten.
4. Laut CEM Versuchsvorschrift soll zum Ausschütteln und Isolieren der Substanz Diethylether eingesetzt werden, allerdings müssen hier die Sicherheitsvorkehrungen sehr hoch gesetzt werden. Des Weiteren handelt es sich bei Diethylether um einen Stoff, der nicht von Schülern benutzt werden sollte.

Deshalb wurde Diethylether durch ein anderes Lösemittel (MTBE) ersetzt.

12. Salicylsäuremethylester

12.1 Allgemeines

Salicylsäuremethylester, auch Methylsalicylat, ist der Methylester der Salicylsäure. Umgangssprachlich wird er auch als Wintergrünöl oder Gaultheriaöl bezeichnet, da es aus den Blättern der Wintergrünpflanze (Gattungen *Pyrola*) und der Scheinbeere (*Gaultheria procumbens* L.) isoliert werden kann. [40],[41]


Wintergrün, auch als niederliegende Scheinbeere bekannt, ist ein beliebter immergrüner Bodendecker. Die Pflanze trägt weißlich bis rosafarbene Blüten, die dann zu leuchtend roten fleischigen Früchten heranreifen. Bricht man die Blätter, so strömt einem der charakteristische medizinisch-süßliche Geruch entgegen, der an Rheumasalbe erinnert. [41]


Salicylsäuremethylester ist eine farblose Flüssigkeit, reagiert aber mit Luftsauerstoff und verfärbt sich gelb bis rötlich. Er ist schwer löslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol und Äther. Sein Geruch und Geschmack werden als angenehm gewürzhaft und süßlich beschrieben. [40],[42]

Erstmals isoliert wurde Wintergrünöl im Jahre 1843 von dem Französisch Chemiker Auguste André Thomas Cahours (1813-1891) aus den Pflanzen *Gaultheria procumbens*. Cahours konnte das Öl sogar korrekt als Ester von Salicylsäure und Methanol identifizieren. [43]

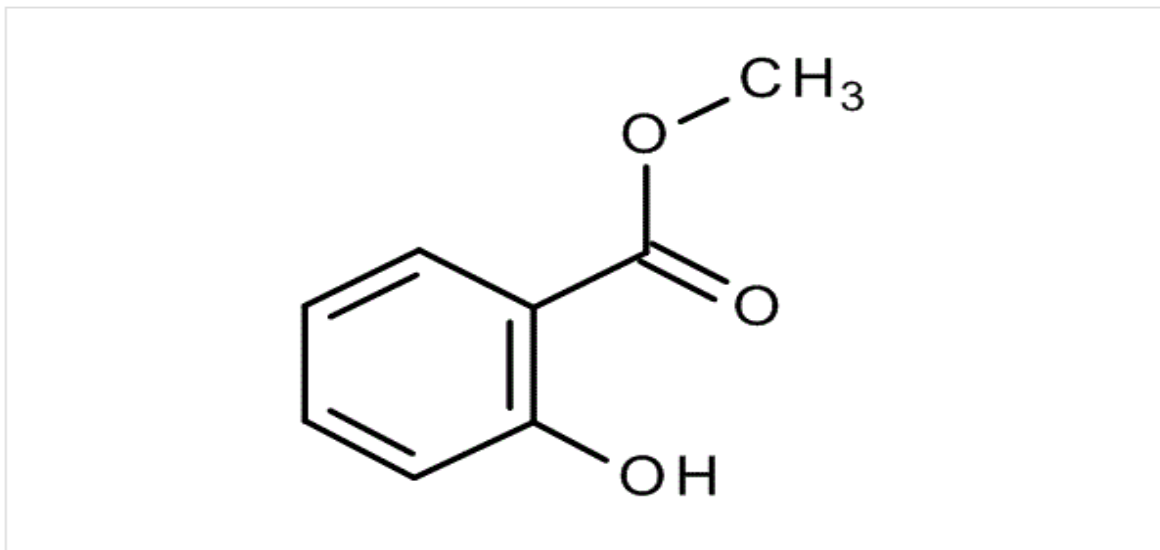
Salicylsäuremethylester ist für den Menschen giftig. Besonders bei oraler Verabreichung genügen sehr kleine Mengen. Ein einzelner Teelöffel (5 ml) Wintergrünöl enthält 7g Salicylate, was in etwa dreiundzwanzig 300 mg-Aspirin –Tabletten entspricht. Die niedrigste bisher bekannte tödliche Dosis beträgt 101 mg / kg Körpergewicht bei erwachsenen Menschen. Im April 2007 wurde der Tod der 17 Jährigen Langstreckenläuferin Alice Newmann auf eine Überdosis, verursacht durch den übermäßigen Einsatz von Lokalanästhetika, zurückgeführt. [44], [45]

Sicherheitsdatenblatt

Produktinformationen	
Grade	Ph Eur, BP, NF
Synonyme	Salicylsäuremethylester, Gaultheriaöl synthetisch, Wintergrünöl synthetisch
Summenformel Hill	$C_8H_8O_3$
HS-Warennummer	2918 23 00
EG-Nummer	204-317-7
Molare Masse	152.15 g/mol
CAS-Nummer	119-36-8
Chemische und physikalische Daten	
Zündtemperatur	450 °C
Löslichkeit in Wasser	0.74 g/l (30 °C)
Schmelzpunkt	-8 °C
Molare Masse	152.15 g/mol
Dichte	1.184 g/cm ³ (20 °C)
Siedepunkt	220 - 224 °C (1013 hPa)
Dampfdruck	0.13 hPa (20 °C)
Flammpunkt	99 °C
Sicherheitsinformationen gemäß GHS	
Gefahrenhinweis(e)	H302: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken.
Signalwort	Achtung
Gefahren-Piktogramm	
RTECS	VO4725000
Lagerklasse	10 Brennbare Flüssigkeiten, soweit nicht Lagerklasse 3
WGK	WGK 1 schwach wassergefährdend
Entsorgung	3 Chemisch relativ unreaktive flüssige organische Reagenzien werden in Kategorie A gesammelt. Enthalten sie Halogene, so gibt man sie in Kategorie B. Feste Rückstände: Kategorie C.

Sicherheitshinweise	
R-Satz	R 22 Gesundheitsschädlich beim Verschlucken.
Gefährlichkeitsmerkmal	gesundheitsschädlich
Gefahrensymbol	 Harmful

Toxikologische Daten	
LD 50 oral	LD50 Ratte 887 mg/kg
LD 50 dermal	LD50 Kaninchen > 5000 mg/kg



[42]

12.2 Historisches

Die Beeren und Blätter des Wintergrün (*Gaultheria procumbens*) fanden schon früh medizinische Anwendung. Amerikanische Ureinwohner kochten Tee aus den Blättern, um Rheuma, Kopfschmerzen, Fieber, Halsschmerzen und verschiedene andere Beschwerden und Schmerzen zu lindern. Aus den zerriebenen Beeren wurden Umschläge und Kompressen hergestellt. [46]

Zu Zeiten der amerikanischen Revolution wurden die Blätter ebenfalls als Ersatz für den damals knapp gewordenen Tee verwendet. [46]

12.3 Natürliches Vorkommen

Eine Vielzahl von Pflanzen produziert Salicylsäuremethylester, allerdings oft nur in sehr geringen Mengen. Er dient als Schutz vor Fressfeinden, um bei Befall Insekten anzulocken welche die Schädlinge fressen, oder aufgrund seines pheromon-ähnlichen Aufbaus um andere Pflanzen vor Pathogenen¹¹, wie zum Beispiel das Tabakmosaikvirus, zu warnen.

Es gibt allerdings auch Pflanzen, die größere (riechbare) Mengen produzieren:

- die meisten Spezies der Familie der *Ericaceae* (Heidekrautgewächse), besonders die des Genus *Pyrola* (Wintergrün).
- manche Spezies der *Gaultheria* (Wintergrünsträucher) in der Familie der *Ericaceae* (Heidekrautgewächse).
- manche Spezies der *Betula* (Birken) in der Familie *Betulaceae* (Birkengewächse)
- Walnussbäume, als Reaktion auf Stress.

[47]

12.4 Verwendung

Während Salicylsäuremethylester außerhalb der EU nahezu allgegenwärtig ist, beschränkt sich bei uns sein Einsatz hauptsächlich in der sogenannten Alternativmedizin. Hier findet er Verwendung als Badezusatz oder Salbe, hauptsächlich zur Linderung rheumatischer Beschwerden. [48], [46]

In Amerika und Russland wird sein „medizinisch-süßlicher“ Geruch zum Aromatisieren von Lebensmitteln, vorzugsweise Kaugummis und Bonbons verwendet. In Nordamerika bieten so gut wie alle Kaugummihersteller neben den klassischen Geschmacksrichtungen wie Pfefferminz auch den Geschmack *Wintergreen* an. In Europa konnte sich diese Geschmacksrichtung bisher nicht durchsetzen, da der Geschmack als klinisch *zahnarztähnlich* und nicht schmackhaft empfunden wird. [46]

Eines der wenigen in Deutschland bekannten Produkten mit Wintergrün-Aroma ist die Kaugummi-Marke *Bazooka* des US-amerikanischen Herstellers *Topps Company*. Diese wurden bis Ende der Achtziger Jahre vom deutschen Süßwarenhersteller August Storck in Lizenz produziert und vertrieben.

¹¹ Organismen oder Toxine die Infektionen hervorrufen können

In Amerika und Skandinavien werden auch Kautabak, Smokeless Tobacco und Snus¹² in der Geschmacksrichtung „Wintergreen“ häufig angeboten. [45]

Landwirtschaftliche Verwendung findet Salicylsäuremethylester als Geruchsmaskierungsmittel bei Pestiziden, um den Eigengeruch von Organophosphatverbindungen zu überdecken. [48]

Von dem Einsatz als Duftstoff abgesehen, wird er beim Kunstdruck als Transferlösung beim Heißpressen, sowie um in Druckern (zumindest vorübergehend) die Elastizität alter Gummirollen wiederherzustellen.

Wegen seines hohen Brechungsindex wird er in der Mikroskopie und in der Immunhistochemie (IHC) benutzt. Zusammen mit Alkohol wird er hier auch dazu verwendet, Präparate zu entfärben. [49]

Kleine Mengen von Salicylsäuremethylester dienen beim Transport von Eisessig dazu, dessen Gefrierpunkt zu senken.

Wegen seiner großen Ähnlichkeit bezüglich der chemischen und physikalischen Eigenschaften mit dem Kampfstoff Senfgas wurde er bei früheren Tests als Simulant dafür eingesetzt. [48]

Aufgrund seiner antiseptischen Wirkung ist er bis heute Bestandteil der „Listerine“-Mundspülung des US-amerikanischen Herstellers Johnson & Johnson.

Pharmazeutische Anwendung:

Salicylsäuremethylester kann als Wickel oder Ölbad zur Leberstimulation eingesetzt werden. Ätherisches Wintergrünöl wird in der Aromatherapie als beruhigend und sedierend wirkendes Öl eingesetzt. Es kann bei innerer Unruhe und überreizten Nerven als Massageöl, in der Duftlampe oder als Zusatz für Badeöle verwendet werden. [50], [51], [53]

Mesotan

Um dem intensiven Geruch des eingesetzten Salicylsäuremethylesters zu vermeiden, wurde von den Farbenfabriken Friedrich Bayer & Co. Salicylsäure-methoxymethylester als Alternative entwickelt. Dieser wurde von Arthur Eichengrün in der Pharmazeutischen Zeitung von 1902 unter dem Handelsnamen *Mesotan* vorgestellt und findet bis heute Verwendung. [54], [55]

¹²Oraltabak, wird zwischen Zahnfleisch und Oberlippe gelegt

Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen:

Allgemein muss reiner Salicylsäuremethylester mit den EU- und GHS-Gefahrstoffkennzeichen für gesundheitsschädlich gekennzeichnet werden. Salicylsäuremethylester kann über die Haut (perkutan) oder auch durch Schlucken (oral) aufgenommen werden und hier zu gesundheitlichen Schäden und vergiftungsähnlichen Zuständen führen. Der reine Stoff kann Augen, Haut und auch Atemorgane reizen. [45], [53]

Salicylsäuremethylester sollte nicht während der Schwangerschaft eingesetzt werden. Bei regelmäßigem Gebrauch kann der Stoff, der über die Haut aufgenommen wird, zu Symptomen einer Überdosierung führen. Diese äußern sich durch Magen- und/oder Nierenschmerzen. [50]

Vorsicht in der Anwendung von Wintergrün ist geboten bei Personen, die eine Allergie oder Unverträglichkeit auf Salicylate haben, sowie bei Asthmatikern. Ebenso ist das ätherische Wintergrünöl nicht für Kleinkinder oder Epileptiker geeignet. [56]

12.5 Darstellung

Salicylsäuremethylester kann als Naturprodukt aus den Blättern des in Nordamerika und Kanada heimischen Strauches *Gaultheria procumbens* (aus der Familie der Ericaceae) destillativ gewonnen werden. [53]

Alternativ wird der naturidentische Stoff durch Veresterung von Salicylsäure mit Methanol gewonnen, wobei Schwefelsäure als Katalysator verwendet wird. [52]

12.5.1 Destillative Darstellung

Das ätherische Wintergrünöl wird durch Wasserdampfdestillation eines wässrigen Auszuges aus den Blättern des Amerikanischen Wintergrün gewonnen. Dabei dient heißer Wasserdampf als Trägerstoff für die leicht flüchtigen organischen Komponenten. Da sich die organischen Bestandteile des ätherischen Öles und des Wassers nicht mischen, findet beim Abkühlen eine spontane Phasentrennung statt, sodass das reine ätherische Öl abgeschieden werden kann. Die Ausbeute beträgt etwa 0,8%. Das ätherische Wintergrünöl ist hoch fluide¹³, farblose bis hellrosa Flüssigkeit. In geringeren Konzentrationen sind in der Organischen Phase auch Limonen- und Leinöl enthalten. [45], [41], [58]

¹³ dünnflüssige

12.5.2 Reaktionsmechanismus

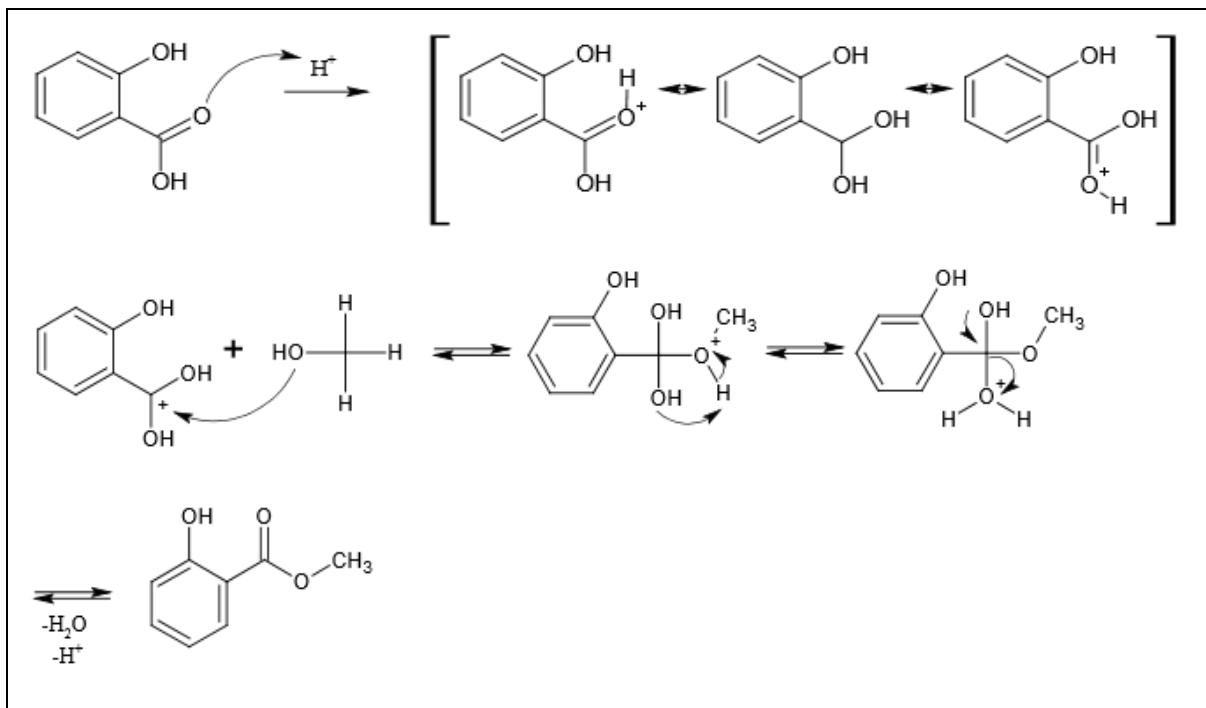


Abbildung 12: Reaktionsmechanismus Salicylsäuremethylester (Quelle: [58])

12.6 Labor-Synthese

Die Labor-Synthese von Salicylsäuremethylester ist relativ unkompliziert und ungefährlich, sofern die Sicherheitshinweise der verwendeten Chemikalien berücksichtigt werden, und somit auch als Schülerversuch geeignet.

Wie bei allen Duftestern kann die Identifizierung des entstandenen Produkts olfaktorisch¹⁴ erfolgen, wodurch von aufwendigen Nachweismethoden abgesehen werden kann.

Allerdings besitzt Salicylsäuremethylester mit Zucker vermischt die Eigenschaft der Tribolumineszenz¹⁵.

Zerreibt man also eine Salicylsäuremethylester-Zucker-Mischung in einem dunklen Raum kann man blaue Funken beobachten. [57]

¹⁴ D.h. durch den Geruch.

¹⁵ D.h. das Auftreten einer „kalten Lichtemission“ bei starker mechanischer Beanspruchung von Festkörpern.

12.6.1 Protokoll








Bezeichnung: Salicylsäuremethylester, Gaultheriaöl synthetisch, Wintergrünöl synthetisch

Darstellung aus: Salicylsäure und Methanol

Reaktionsart: Veresterung (Acylierung, Acetylierung)

Eigenschaften: schwach rosa Flüssigkeit, intensiver Geruch, verdampft das Lösungsmittel so kristallisiert die Substanz in feinen Nadeln aus.

Arbeitssicherheit:

Substanz	Piktogramme	Signalwort	H-Sätze	P-Sätze
Salicylsäure	 	Gefahr	302 / 318	261/ 304+340/302+360/ 305+351+338/301+330+3 31/ 313
Schwefelsäure (94-96%)		Gefahr	314/290	280-301+330+331-309- 310-305+351+338
Methanol	  	Gefahr	225-331-311- 301-370	210-233-280-302+352
Salicylsäure- methylester		Achtung	302-315-319- 335	261-305+351+338

Physikalische Daten: Smp: 220-224°C

Bruttoreaktionsgleichung:

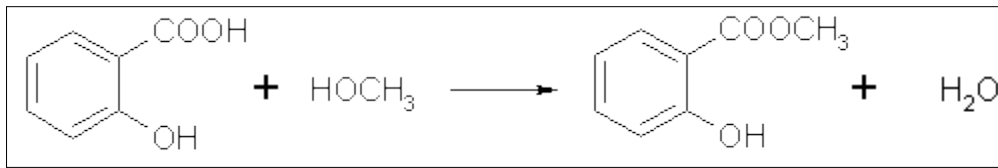


Abbildung 13: Bruttoreaktionsgleichung Salicylsäuremethylester (Quelle: [45])

12.6.1.1 Herkömmliche Synthese

Geräte

Becherglas, Heizplatte mit Magnetrührer, Rührfisch

Chemikalien

Salicylsäure, Methanol, konzentrierte Schwefelsäure

Versuchsdurchführung

In einem 100mL-Becherglas werden 5,0 mL Methanol 3,40 mg Salicylsäure vermischt und mit einer Pasteurpipette unter rühren 3 Tropfen konzentrierte Schwefelsäure zugesetzt. Dann stellt man das Becherglas auf den Magnetrührer und schaltet diesen an. Nach weniger als einer Minute tritt der charakteristische Geruch von Salicylsäuremethylester auf. Nach zwei Minuten fallen feine weiße Nadeln aus.

Rührgeschwindigkeit: niedrig
Heizstufe : 1 von 10
Temperatur im Reaktionsgefäß: ~ 60°C

Anmerkung:

Das ursprüngliche Rezept sah Erwärmen im Wasserbad über einem Brenner vor. [45] Dieses führte jedoch bei den Vorversuchen zu keinem positiven Ergebnis und wurde deshalb abgeändert.

12.6.1.2 Mikrowellen-Synthese

Geräte:

CEM Mikrowelle

Chemikalien:

Salicylsäure, Methanol, konzentrierte Schwefelsäure

Synthese:

Aufgrund des Defektes konnte kein endgültiges Syntheserezept für die Mikrowelle ausgearbeitet werden. Die Parameter für die durchgeführten Synthesen waren wie folgt:

Erste Durchführung:

In ein 35mL-Reaktionsgefäß wird ein Rührfisch gegeben und 10mL Methanol und 5 Tropfen konzentrierte Schwefelsäure vorgelegt. Unter Rühren (Magnetrührer) werden 0,025 Mol Salicylsäure eingetragen. Das Reaktionsgefäß wird in die Mikrowelle gestellt und die Synthese mit der unten beschriebenen Methode gestartet.

Methode: Standard

Temperatur: 75°C

Haltezeit: 5 Minuten

Bemerkung: Die Mikrowelle heizte auf 100°C hoch. Der Versuch wurde nach einer Minute abgebrochen. Trotzdem eindeutiger Geruch.

Zweite Durchführung:

In ein 35mL-Reaktionsgefäß wird ein Rührfisch gegeben und 5mL Methanol und 3 Tropfen konzentrierte Schwefelsäure vorgelegt. Unter Rühren werden 3,50 g Salicylsäure eingetragen. Das Reaktionsgefäß wird in die Mikrowelle gestellt und die Synthese mit der unten beschriebenen Methode gestartet.

Methode: Standard

Temperatur: 55°C

Haltezeit: 5 Minuten

Bemerkung: Die Mikrowelle heizte auf 80°C hoch. Der Versuch wurde abgebrochen. Keine Umsetzung. Auch nach erneutem Aufheizen auf 50°C konnte kein positives Ergebnis erzielt werden.

Aufarbeitung:

Keine

(Theoretisch könnte zur Trennung das Gemisch am Rotationsverdampfer destilliert werden. Aufgrund der geringen Mengen wurde davon jedoch abgesehen.)

Isolierung:

Keine

(Aus den gleichen Gründen wie oben wurde vom ausschütteln im Scheidetrichter mit Tetrachlorkohlenstoff und anschließendem ausschütteln mit NaHCO₃ abgesehen)

Reinigung:

Keine

(Ebenso wurde auf die Zugabe von Na₂SO₄ als Trockenmittel und anschließender destillativer Trennung abgesehen)

Entsorgung:

Die Mutterlauge aus der Synthese wird mit technischer Soda neutralisiert und dem Abwasser zugeführt.

12.6.1.3 Versuchsauswertung

Trotz der Probleme bei der Mikrowellensynthese kann die Herstellung von Salicylsäuremethylester als eine einfach umzusetzende Synthese angesehen werden. Innerhalb von sehr kurzer Zeit konnte, auch ohne Mikrowelle, der charakteristische Geruch festgestellt werden.

12.6.1.3.1 Geruch

Wie bei allen Duftestern, ist auch bei Salicylsäuremethylester eine erste Identifizierung ohne weitere Hilfsmittel möglich. So kann eine direkte Beurteilung des Präparates schnell und einfach erfolgen.

12.6.1.3.2 Brechungsindex

Um das Ergebnis zu verifizieren wurde zusätzlich der Brechungsindex des Präparates gemessen und mit dem Literaturwert verglichen.

Literaturwert : $n_D^{20} = 1,536$ (Sigma Aldrich)

Gemessener Wert: $n_D^{20} = 1,4202$

Die Abweichung lässt sich dadurch erklären, dass auf eine Reinigung und Trocknung des Präparates verzichtet wurde.

13. Acetylsalicylsäure

13.1 Einleitung

Im folgenden Kapitel wird das Hauptaugenmerk auf den bedeutenden pharmazeutischen Wirkstoff Acetylsalicylsäure (ASS) gelegt, auch besser bekannt als Aspirin. Aspirin ist der Handelsname von Bayer.

Zur Herstellung wird als Ausgangsprodukt Salicylsäure verwendet.

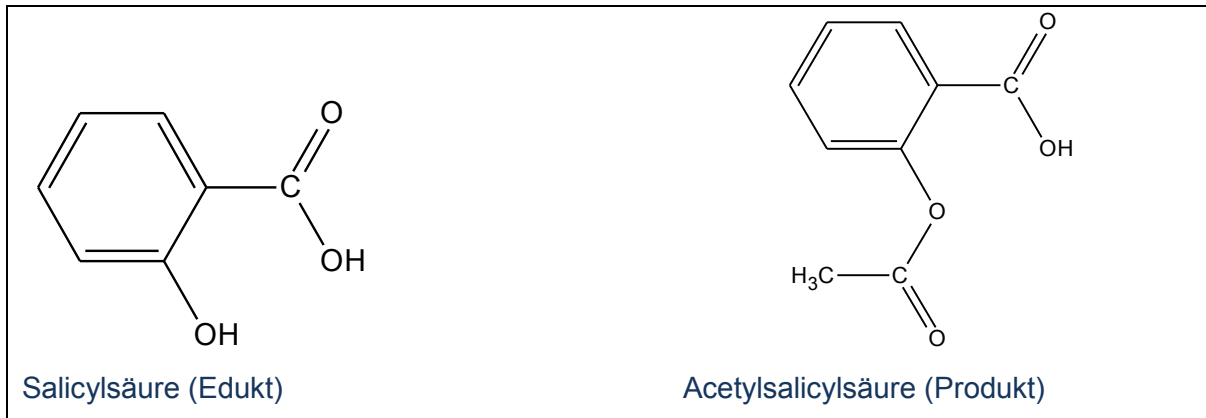


Abbildung 14: Strukturformel Salicylsäure und Acetylsalicylsäure (Quelle: wurde vom Autor selbst in ChemSketch erstellt)

Im Gegensatz zur Herstellung des Wintergrünöls (Salicylsäuremethylester) wird bei der Herstellung von Acetylsalicylsäure Salicylsäure nicht mit Methanol an der Hydroxygruppe der Carboxylgruppe verestert, sondern mit protoniertem Essigsäureanhydrid an der „allein stehenden“ Hydroxygruppe.

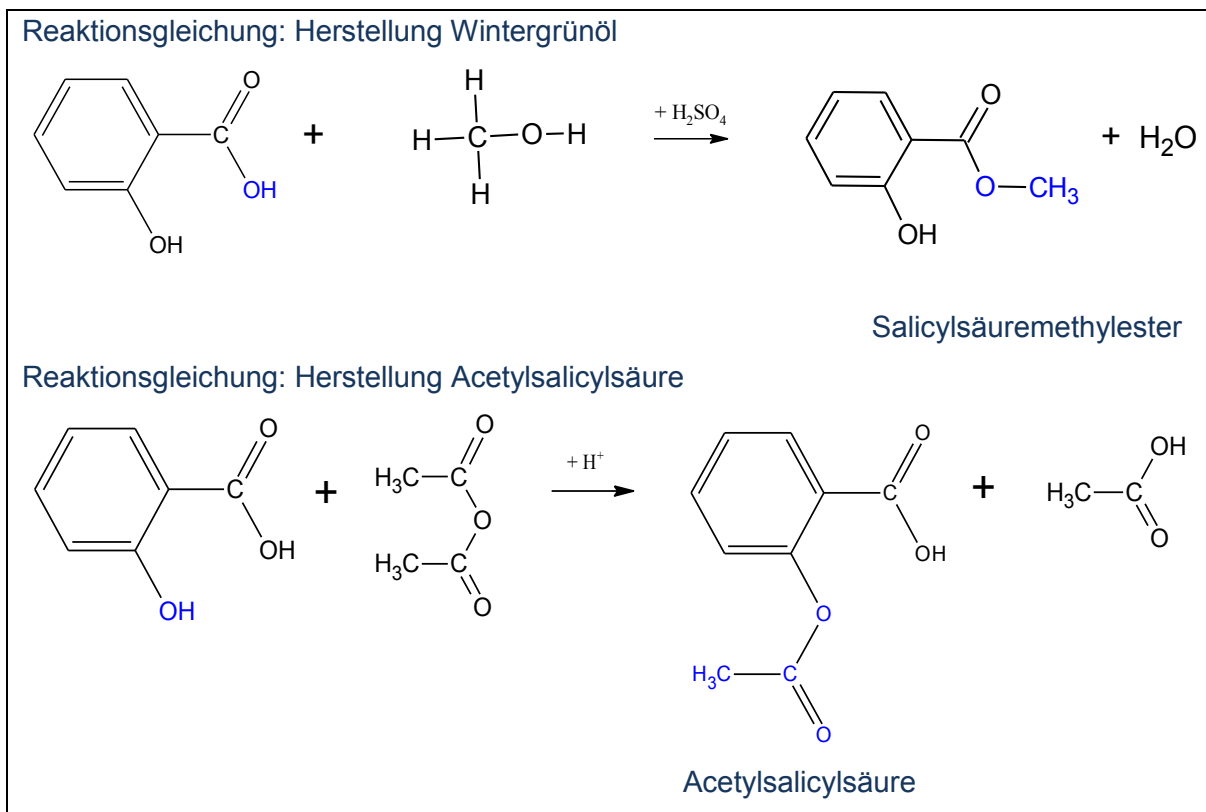


Abbildung 15: Reaktionsgleichung Wintergrünöl und Acetylsalicylsäure (Quelle: wurde vom Autor selbst in ChemSketch erstellt)

Somit reagiert Salicylsäure bei der Herstellung von ASS als Alkohol und nicht, wie im Falle der Herstellung von Wintergrünöl, als Säure.

13.2 Geschichte

Schmerzen zeigen uns auf, dass unser Körper mit Missständen zu tun hat.

Die Ägypter und Griechen benutzten pflanzliche Stoffe zur Schmerzlinderung. Heutzutage kann man Schmerzen mit den unterschiedlichsten Methoden behandeln.

Weidenrinde diente in früheren Zeiten zur Schmerzbehandlung. Heute weiß man, dass in dieser Pflanze Salicylsäure enthalten ist, welche die schmerzlindernde Wirkung besitzt.

1828 konnte J.A. Buchner aus der Weidenrinde eine kristalline, gelbliche Substanz extrahieren. Er nannte sie *Salin* wegen ihres salzartigen Aussehens.

1838 konnte R. Piria diese Substanz zur Salicylsäure modifizieren.

C.F. Gerhardt konnte im Jahre 1853 Acetylsalicylsäure herstellen, aber sie war weder chemisch rein noch stabil und somit wertlos.

Chemieprofessor H. Kolbe war 1859 in der Lage Salicylsäure aus Phenol, Kohlendioxid und Natron herzustellen, da er die Struktur von Salicylsäure entdeckt hat.

Jedoch schmeckt Salicylsäure sehr bitter und greift die Schleimhäute an. Der Vater des bayrischen Chemikers Dr. Felix Hoffmann litt an Rheumaschmerzen und musste sich von den Salicylsäurepräparaten aus Weidenrinde erbrechen. Um seinem Vater zu helfen, forschte Dr. Felix Hoffmann und entwickelten mit den Dokumenten der Forscher vor ihm die neue Acetylierung von Salicylsäure (Salicylsäure in Verbindung mit Essigsäure).

Ihm gelang es am *10. August 1897* die Acetylsalicylsäure in einer stabilen und chemisch reinen Form zu synthetisieren. In Pulverform kam sie *1899* auf den Markt und wurde am *6. März 1899* in die Warenzeichenrolle des Kaiserlichen Patentamtes in Berlin aufgenommen und das Analgetikum (Schmerzmittel) Aspirin wurde somit zu einer offiziellen Marke.

1900 wurde die erste 500 Milligramm Tablette auf den Markt gebracht und Aspirin war das erste Medikament weltweit, welches standardisiert und somit sehr gut dosierbar war.

Die sehr unverträgliche Salicylsäure wird heute nur noch in äußerer Anwendung benutzt, z.B. in Mobilat Schmerzgel.

Interessant ist, dass selbst in dem Raumfahrtschiff ISS Aspirin in der Bordapotheke vorhanden ist. [59], [60], [61]

Dies ist ein eindrucksvolles Beispiel dafür, dass Chemie in der Pharmazie sehr wichtig ist, da ASS viel verträglicher ist als Salicylsäure.

13.3 Wirkungsweise

ASS ist ein Medikament, das fiebersenkend (antipyretisch), schmerzlindernd (analgetisch) und entzündungshemmend (antiphlogistisch) wirkt.

Zu Beginn wurde ASS, ohne dessen Wirkung im Körper genau zu kennen, verabreicht und selbst heute kennt man noch nicht den genauen Wirkungsmechanismus.

1971 hat J.A. Vane entdeckt, dass ASS die Synthese von bestimmten Botenstoffen (Prostaglandinen) hemmt, die für die Verengung von Venen und der Aktivität der Blutplättchen verantwortlich sind (also für Fieber, Schmerz und Entzündungen).

Ihm wurde *1982* der Nobelpreis für Medizin verliehen. [59], [61]

13.4 Bedeutung und Anwendung

Acetylsalicylsäure hat mittlerweile eine enorm große Bedeutung in der Medizin und Forschung. Selbst 100 Jahren nach der Einführung von Aspirin werden immer wieder neue Möglichkeiten des Wirkstoffes ASS entdeckt.

Seine Hauptbedeutung liegt in der Schmerztherapie und als Antirheumatikum.

Ein weiteres Beispiel der Anwendung ist die Prävention von Herz- und Kreislaufkrankheiten, wo ASS beispielsweise als Blutverdünner wirkt oder bei der Prävention von Krebs. [62]

13.5 Synthese in der Labormikrowelle

13.5.1 Allgemeines

Acetylsalicylsäure wird am Institut Dr. Flad während des organisch-präparativen Praktikums auf konventionelle Art im Dreihalskolben mit Dimrothkühler, Tropftrichter und Innenthermometer synthetisiert.

Passend zur dieser Projektarbeit wurde die bis jetzt herkömmliche ASS-Synthese auch in einer CEM-Labormikrowelle durchgeführt.

Als Grundlage dazu diente das Protokoll des Instituts zur konventionellen Herstellung. Dieses wurde der Synthese in der Mikrowelle angepasst.

Es wurden beide Methoden, sowohl in der Mikrowelle als auch im Dreihalskolben, selbst durchgeführt, die Präparate auf Reinheit und Ausbeute überprüft und am Ende ein Methodenvergleich erstellt.

13.5.2 Protokoll

Bezeichnung: 2-Acetoxybenzoesäure [IUPAC], ASPIRIN, ASS
Darstellung aus: Salicylsäure und Essigsäureanhydrid
Reaktionsart: Veresterung (Acylierung, Acetylierung)
Eigenschaften: Farblos, geruchlos, schwach sauer schmeckend;
 nadelförmig oder in Plättchen kristallisierende Substanz; in
 kaltem Wasser schlecht, in heißem Wasser und Alkohol gut
 löslich.

Arbeitssicherheit:

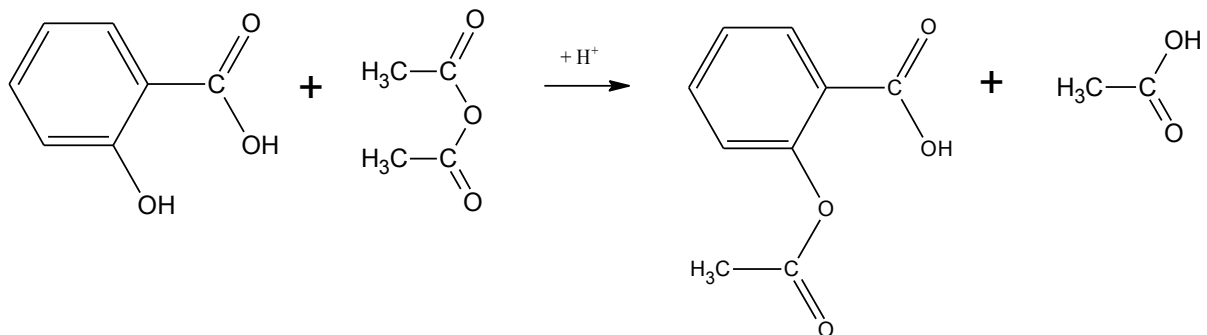
Substanz	Piktogramme	Signalwort	H-Sätze	P-Sätze
Salicylsäure		Gefahr	302 / 318	261/ 304+340/302+360/ 305+351+338/301+330+3 31/ 313
Phosphor-säure (85%)		Gefahr	314/290	305+351+338/280/ 301+330+331
Essigsäure- anhydrid		Gefahr	226/332/302/3 14/ 335	208/301+330+331/ 305+351+338/309+310/ 301+330+331/313
Acetylsalicyl- säure		Achtung	302/319/335/3 15	- - -

Physikalische Daten: Fp: 135°C

Literaturstelle: Wettbewerbsaufgabe bei der nationalen Runde des Grand Prix Chimique 1991 bei der HOECHST AG in Frankfurt und 2009 an der Hohentwiel-Gewerbeschule in Singen

Verwendung: Bedeutender pharmazeutischer Wirkstoff

Bruttoreaktionsgleichung:



Synthese:

In das 35mL-Reaktionsgefäß wird ein Rührfisch gegeben und 10mL Essigsäureanhydrid und 5 Tropfen Phosphorsäure (w=0,85) vorgelegt. Unter Rühren (mit einem Magnetrührer) werden 0,025 Mol Salicylsäure eingetragen. Das Reaktionsgefäß wird in die Mikrowelle gestellt und die Synthese mit der unten beschriebenen Methode gestartet.

Methode: Standard

Temperatur: 75°C

Haltezeit: 5-10 Minuten

Aufarbeitung:

Nach Ablauf der Reaktionszeit wird die Mikrowelle bei einer Temperatur von 70°C geöffnet und zu dem noch heißen Reaktionsgemisch *vorsichtig* (starke Entwicklung von Essigsäuredampf, im Abzug arbeiten!) 2,5mL Wasser zugetropft. Nach Abklingen der Reaktion wird das Reaktionsgemisch in ein Becherglas überführt und mit weiteren 25mL Wasser versetzt. Das Gemisch wird langsam auf Raumtemperatur abgekühlt.

Isolierung:

Das abgeschiedene Rohprodukt wird abgesaugt und auf der Nutsche mehrmals mit kleinen Portionen eisgekühltem Wasser gewaschen. Der Filtrückstand wird abgepresst und auf einer vorgewärmten Keramikplatte getrocknet. Danach kann die Ausbeute bestimmt werden.

Reinigung:

Auf eine Aufreinigung des Präparats wird verzichtet, da durch die ohnehin kleine Menge an eingesetzter Salicylsäure der Verlust zu groß wäre.

Entsorgung:

Die Mutterlauge aus der Synthese wird mit technischer Soda neutralisiert und dem Abwasser zugeführt.

Reinheitsprüfungen:

a.) Dünnschichtchromatographie

Stationäre Phase: a.) Aluminiumoxid mit Fluoreszenzindikator oder
b.) Kieselgel mit Fluoreszenzindikator

Fließmittel: für a.) konz. Ammoniak : Ethanol : Wasser = 4 : 80 : 16
für b.) Ethylacetat : Methanol : konz. Ammoniak = 80 : 19 : 1

Prüflösungen: Jeweils ca. 1 %ige Lösungen in Aceton oder Methanol von:
1. Acetylsalicylsäure (Reinsubstanz)
2. Salicylsäure (Reinsubstanz)
3. Präparat

Visualisierung: Im UV-Licht bei einer Wellenlänge von 254 nm (mit Bleistift markieren).
Die R_f -Werte werden ermittelt.

b.) Fotometrische Gehaltsbestimmung

Es wird eine Stammlösung mit 50 mg/ 100mL Salicylsäure in ca. 0,1 M Natronlauge¹⁶ hergestellt¹⁷ und daraus eine Standardlösung mit 5 mg/100mL Salicylsäure.

Die Kalibrierkurve wird durch Zweipunkt-Kalibrierung zwischen der Blindprobe und der Standardlösung festgelegt.¹⁸

Als Blindprobe für alle Messungen dient die verwendete Natronlauge.

Die Messungen erfolgen bei 295 nm.

Von dem Präparat werden ca. 100 mg genau eingewogen und in ca. 0,1 M Natronlauge zu 250mL gelöst (im 250mL-Messkolben).¹⁹ Nach 15 Minuten Standzeit werden von dieser Lösung 10,00mL mit der Bürette abgemessen und mit Natronlauge zu 100mL im Messkolben verdünnt. ($\frac{1}{25}$ der Konzentration in der Ausgangslösung).

Die Konzentration an Salicylsäure in dieser Messlösung wird über die Kalibrierkurve ermittelt.

Berechnung:

$$\text{Salicylsäure}_{\text{Kalibrierkurve}} \cdot 25 = \text{mg Salicylsäure}_{\text{gefunden}}$$

$$\frac{\text{mg Salicylsäure}_{\text{gefunden}} \cdot M_{\text{Acetylsalicylsäure}}}{M_{\text{Salicylsäure}}} = \text{mg Acetylsalicylsäure}_{\text{gefunden}}$$

$$\text{mg Einwaage}_{\text{Präparat}} = 100\%$$

$$\text{mg Acetylsalicylsäure}_{\text{gefunden}} = \underline{\underline{x \%}}^{20}$$

c.) Schmelzpunkt: Fp = 135°C [63]

¹⁶Die Natronlauge muss nicht eingestellt werden. Es müssen jedoch alle Lösungen mit der gleichen Natronlauge angesetzt werden.

¹⁷In der Lösung liegt Natriumsalicylat vor.

¹⁸Die Linearität über diesen Konzentrationsbereich wurde geprüft und ist gegeben.

¹⁹Die Acetylsalicylsäure wird verseift; es liegt also Natriumsalicylat und Natriumacetat vor. Bei der Messwellenlänge von 295 nm absorbiert nur Salicylat.

²⁰Ergibt sich ein Gehalt >100% liegt, neben Acetylsalicylsäure, noch eine Verunreinigung durch Salicylsäure vor.

13.5.3 Synthese und Versuchsbeobachtung

Es wurde versucht, insgesamt fünf ASS-Präparate mit unterschiedlichen Einwaagen an Salicylsäure zu synthetisieren. Alle Versuche wurden in einer CEM Labormikrowelle (Modell: Discover) und in einem 35mL-Reaktionsgefäß durchgeführt. Aus technischen Gründen musste ein Probelauf in einem 10mL Gefäß durchgeführt werden. Jedoch lieferten nur zwei der fünf Syntheseversuche auswertbare Ergebnisse. Die Gründe für die drei misslungenen Syntheseversuche werden in diesem Kapitel noch genauer erläutert. Die Präparate wurden chronologisch ASS1, ASS2, ASS3 usw. genannt.

ASS1

Einwaage Salicylsäure: 3,42 g

10mL Essigsäureanhydrid

5 Tropfen Phosphorsäure (w=0,85)

Mikrowelleneinstellung:

Methode: Standard

Temperatur: 75°C

Haltezeit: 10 Minuten

Die Synthese verlief problemlos und nach Zugabe von insgesamt 27,5mL Wasser ist ein weißer Feststoff auskristallisiert. Dieser wurde, wie im Protokoll beschrieben, isoliert und getrocknet.

ASS2

Bei der zweiten Synthese wurde die Einwaage an Salicylsäure erhöht um festzustellen, ob dies die Ausbeute erhöhen wird.

Einwaage Salicylsäure: 5,46 g

10 mL Essigsäureanhydrid

5 Tropfen Phosphorsäure (w=0,85)

Mikrowelleneinstellung:

Methode: Standard

Soll-Temperatur: 75°C

Soll-Haltezeit: 10 Minuten

Die Synthese verlief nicht wie gewollt, da die Mikrowelle über die eingestellten 75°C weitergeheizt hat, obwohl die Temperatureinstellung der Methode korrekt war. Der Heizvorgang wurde manuell bei 108°C gestoppt. Nach ca. 2 Minuten hat die Mikrowelle auf 70°C heruntergekühlt und das Reaktionsgefäß konnte entnommen werden. Nach Zugabe der im Protokoll angegebenen Menge an Wasser ist aber trotzdem ein weißer Feststoff auskristallisiert. Dieser wurde isoliert und getrocknet. Bei der Trocknung des Präparats war jedoch ein starker Essigsäuregeruch wahrzunehmen, der auch nach der vollständigen Trocknung immer noch festzustellen war.

ASS3

Bei der dritten Synthese wurde die Einwaage an Salicylsäure nochmals erhöht und etwas mehr Phosphorsäure zugegeben, um die Ausbeute mit ASS1 und ASS2 vergleichen zu können.

Einwaage Salicylsäure: 6,80g

10mL Essigsäureanhydrid

8 Tropfen Phosphorsäure (w=0,85)

Mikrowelleneinstellung:

Methode: Standard

Temperatur: 75°C

Haltezeit: 10 Minuten

Diese Synthese verlief ein erneutes Mal nicht wie gewollt, da die Edukte nach 10 Minuten noch nicht umgesetzt waren. Das Reaktionsgemisch wurde nochmals auf 75°C aufgeheizt und eine Minute bei dieser Temperatur gehalten. Doch auch nach dieser Zeit wurden die Edukte nicht vollständig umgesetzt. Im unteren Teil des Reaktionsgefäßes befand sich immer noch die feste Salicylsäure und darüber Essigsäureanhydrid mit konzentrierter Phosphorsäure. Dieses „Präparat“ wurde weder isoliert noch getrocknet, da die Synthese offensichtlich misslungen war.

ASS4

Dieses Mal wurde weniger Salicylsäure eingewogen als beim dritten Synthese-Versuch, da bei einer Einwaage von 6,80g nicht alles umgesetzt wurde und durch mangelnden Platz im Reaktionsgefäß auch nicht mehr Essigsäureanhydrid eingesetzt werden konnte.

Einwaage Salicylsäure: 5,23g

10mL Essigsäureanhydrid

5 Tropfen Phosphorsäure (w=0,85)

Mikrowelleneinstellung:

Methode: Standard

Soll-Temperatur: 75°C

Soll-Haltezeit: 10 Minuten

Die Mikrowelle hat bis 90°C hochgeheizt, angezeigt, dass sie die gewünschte Temperatur erreicht hat (es waren jedoch 75°C als Halte-Temperatur eingestellt), selbstständig innerhalb von fünf Minuten auf 75°C heruntergekühlt und die Temperatur für fünf Minuten gehalten. Danach wurde die Synthese manuell abgebrochen. Es wurden zwar alle Edukte umgesetzt, aber nach Zugabe von ausreichend Wasser ist kein Feststoff auskristallisiert. Stattdessen hat sich nur eine ölige Phase gebildet.

Probelauf 10mL-Gefäß

Es wurde vermutet, dass die oben beschriebenen Probleme mit der Mikrowelle auf die 35mL-Gefäße zurückzuführen sind. Deshalb wurde ein Probelauf mit einem 10mL-Gefäß gestartet und das Reaktionsgefäß zu einem Viertel mit Salicylsäure gefüllt und bis zur Hälfte mit Essigsäureanhydrid aufgefüllt. Es wurden ca. 2 Tropfen Phosphorsäure zugegeben.

Mikrowelleneinstellung:

Methode: Standard

Soll-Temperatur: 75°C

Projektarbeit: Organische Synthesen in der Labormikrowelle

Bei der direkten Eingabe über die Mikrowelle stieg die Temperatur bis 82°C an. Die Synthese wurde manuell abgebrochen.

Die Mikrowelle wurde anschließend mit einem PC verbunden und die Einstellungen über diesen getätigt. Die Menge an eingesetzten Chemikalien war vergleichbar mit dem Probelauf ohne Computersteuerung.

Die Temperatur wurde mit Computerunterstützung relativ konstant bei 75°C gehalten. Die Synthese ist aber trotzdem misslungen, da nach Zugabe von Wasser kein Feststoff auskristallisiert ist, sondern sich wie bei ASS4 nur eine ölige Phase gebildet hat. An diesem Punkt war zu vermuten, dass die misslungene Synthese eventuell auf die sehr geringe Menge an eingesetzten Edukten zurückzuführen ist, da mit einem 10mL-Gefäß gearbeitet wurde.

ASS5

Aus den gerade genannten Gründen wurde eine Synthese in einem 35mL-Gefäß mit Computerunterstützung gestartet.

Einwaage Salicylsäure: 3,69g

10mL Essigsäureanhydrid

5 Tropfen Phosphorsäure (w=0,85)

Mikrowelleneinstellung

Methode: Standard

Soll-Temperatur: 75°C

Soll-Haltezeit: 10 Minuten

Die Synthese konnte nicht durchgeführt werden, da die Mikrowelle nicht mehr geschlossen werden konnte. Sie wurde eingeschickt und repariert.

Probelauf ASS

Nachdem die Mikrowelle repariert worden war, wurde ein weiterer Syntheseversuch in einem 35mL-Reaktionsgefäß durchgeführt. Dieser Probelauf sollte lediglich dazu dienen, die Funktionalität der Mikrowelle zu überprüfen.

Einwaage Salicylsäure: 3,84g
10mL Essigsäureanhydrid
5 Tropfen Phosphorsäure (w=0,85)

Mikrowelleneinstellung:

Methode: Standard

Temperatur: 75°C

Haltezeit: 10 Minuten

Die Mikrowelle hat die Temperatur erst bei ca. 82°C relativ konstant gehalten. Die Temperatur ist aber innerhalb von acht Minuten auf 75°C abgesunken. Bei 70°C wurde die Mikrowelle geöffnet. Die Edukte im Reaktionsgefäß wurden nicht vollständig umgesetzt, weshalb mit einem herkömmlichen Magnetrührer diese nochmals gut durchmischt wurden. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch erneut in der Mikrowelle erhitzt.

Mikrowelleneinstellung:

Methode: Standard

Temperatur: 75°C

Haltezeit: 5 Minuten

Die Synthesetemperatur wurde relativ konstant bei 75°C gehalten und das Reaktionsgefäß konnte bei 70°C aus der Mikrowelle entnommen werden. Nun haben sich die Edukte vollständig umgesetzt. Nach Zugabe von demineralisiertem Wasser ist zunächst nichts auskristallisiert, obwohl reine Acetylsalicylsäure noch zusätzlich als Impfkristall hinzugegeben wurde. Erst nach ca. 30 Minuten ist ein weißer, kristalliner Feststoff auskristallisiert.

Zur Überprüfung, ob es sich bei dem auskristallisiertem Feststoff wirklich um Acetylsalicylsäure und nicht etwa um Salicylsäure handelt, wurden wenige Tropfen Eisen(III)-Lösung auf eine Spatelspitze des Präparats gegeben. Es hat sich sofort ein

kräftiger, violetter Farbstoff gebildet. Nähere Informationen zur Durchführung der Vorprobe mit Eisen(III)ionen sind im Kapitel „13.5.4.1 Qualitativer Nachweis“ zu finden. Aufgrund der Bildung des farbintensiven Farbstoffs kann davon ausgegangen werden, dass zum Großteil nur Salicylsäure auskristallisiert ist und nicht die gewünschte Acetylsalicylsäure.

Da auch bei weiteren Probeläufen (Synthese von Wintergrünöl etc.) Probleme mit der Mikrowelle auftraten und die Edukte nicht vollständig umgesetzt wurden, obwohl dies bei den vorherigen Versuchen der Fall war, wurde die Vermutung angestellt, dass der Magnetrührer nicht richtig funktioniert. Das weitere Vorgehen wird im Kapitel „13.5.5 Probleme“ aufgeführt.

13.5.4 Versuchsauswertung

Zur Versuchsauswertung wurden nur *ASS1* und *ASS2* herangezogen, da bei den restlichen Versuchen entweder die Edukte nicht umgesetzt wurden oder kein Feststoff auskristallisiert ist.

13.5.4.1 Qualitativer Nachweis

Vorprobe mit Eisen(III)- Salzlösung

Zu einer Spatelspitze des isolierten Produkts werden wenige Tropfen Ammoniumeisen(III)sulfat-Lösung gegeben. Enthält das Produkt noch nicht umgesetzte Salicylsäure, bildet sich ein violett gefärbter Komplex. Bei dieser Reaktion entsteht pro Salicylsäure-Molekül ein Proton. Deshalb darf beispielsweise keine saure Eisen(III)chlorid-Lösung verwendet werden, da sonst das Gleichgewicht nach links verschoben und der farbige Komplex wieder zerstört wird. [64]

ASS1

Nach Zugabe von wenigen Tropfen Ammoniumeisen(III)sulfat-Lösung zu *ASS1* war eine kaum zu erkennende violette Färbung zu sehen. Als Vergleich wurde derselbe Versuch mit reiner Salicylsäure durchgeführt und es war ein deutlicher Unterschied zu erkennen.



Abbildung 16: ASS1 mit Eisen(III)ionen-Lösung

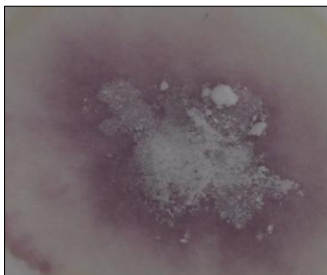


Abbildung 17: reine Salicylsäure mit Eisen(III)ionen-Lösung

ASS2

Die Vorprobe wurde bei *ASS2* wiederholt und es war eine identische Färbung wie bei *ASS1* zu erkennen.

Ergebnis

Bei beiden Präparaten wurde die Salicylsäure beinahe vollständig umgesetzt. Ob es sich dabei um Acetylsalicylsäure handelt, wurde bei den nächsten Reinheitsprüfungen geklärt.

Dünnschichtchromatographie

Als stationäre Phase wurde bei beiden Präparaten Aluminiumoxid mit Fluoreszenzindikator verwendet und konzentrierter Ammoniak/Ethanol/Wasser (4:80:16) als Fließmittel. Die 1%igen Prüflösungen wurden in Aceton hergestellt. Der Versuch wurde, wie im Protokoll beschrieben, durchgeführt. Bei beiden Präparaten wurden von links nach rechts die Lösungen von Acetylsalicylsäure, Salicylsäure und des jeweiligen Präparats auf die DC-Platte aufgetragen.

ASS1

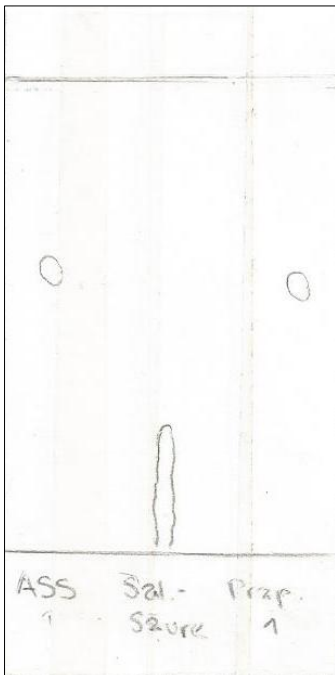


Abbildung 18: DC-Platte ASS1

Acetylsalicylsäure (Reinsubstanz): $R_f\text{-Wert} = \frac{3,3\text{cm}}{5,6\text{cm}} = 0,59$

Salicylsäure (Reinsubstanz): $R_f\text{-Wert} = \frac{1,6\text{cm}}{5,6\text{cm}} = 0,29$

Präparat: $R_f\text{-Wert} = \frac{3,2\text{cm}}{5,6\text{cm}} = 0,57$

ASS2

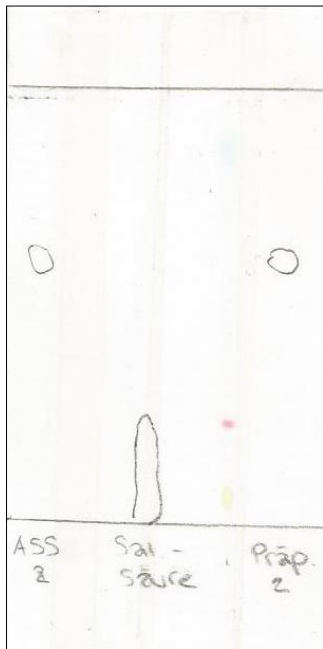


Abbildung 19: DC-Platte ASS2

Acetylsalicylsäure (Reinsubstanz): $R_f\text{-Wert} = \frac{3,2\text{cm}}{5,3\text{cm}} = 0,60$

Salicylsäure (Reinsubstanz): $R_f\text{-Wert} = \frac{1,3\text{cm}}{5,3\text{cm}} = 0,25$

Präparat: $R_f\text{-Wert} = \frac{3,2\text{cm}}{5,3\text{cm}} = 0,60$

Ergebnis

Bei beiden Präparaten ist Acetylsalicylsäure entstanden, da die R_f -Werte der Präparate und der Reinsubstanz im ersten Fall nahezu und im zweiten Fall exakt übereinstimmen. Außerdem konnte in beiden Fällen keine Salicylsäure mehr nachgewiesen werden, da kein Substanzfleck auf der DC-Platte zu erkennen ist.

13.5.4.2 Quantitative Bestimmung

Fotometrische Gehaltsbestimmung

Wie im entsprechenden Protokoll beschrieben, wurden eine Stamm- und eine Standardlösung mit Salicylsäure angesetzt. Von beiden Präparaten wurden jeweils genau 100,0mg in einen 250mL-Kolben eingewogen und mit 0,1M Natronlauge aufgefüllt. Nach 15 Minuten Standzeit wurde in beiden Fällen 10,00mL mit einer Bürette abgemessen und zu 100mL mit der gleichen Natronlauge verdünnt.

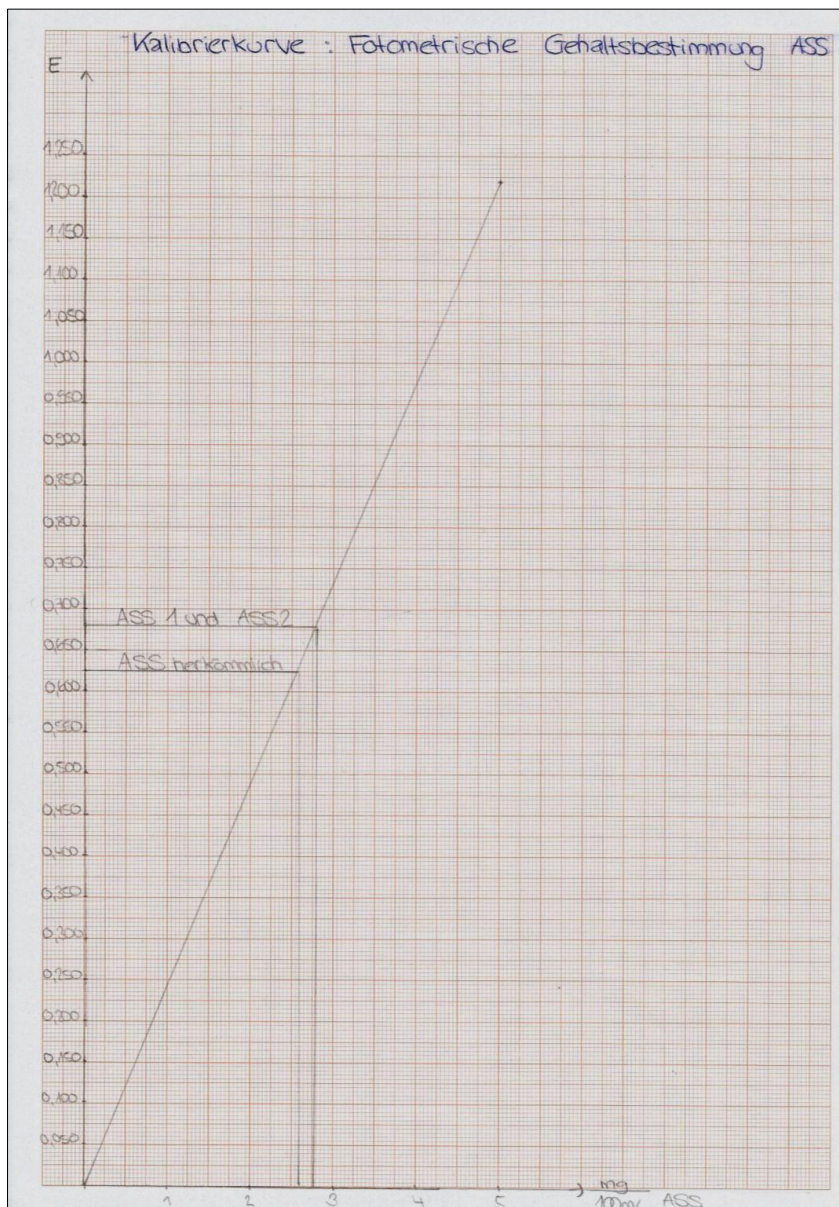


Abbildung 20: Kalibrierkurve „Fotometrische Gehaltsbestimmung ASS“

Messwerte

Standardlösung:

1. E=1,219

2. E=1,222

3. E=1,244

Mittelwert: E=1,233

ASS1

1. E=0,677

2. E=0,677

3. E=0,677

Mittelwert: E=0,677 → 2,8 mg Salicylsäure (aus Kalibrierkurve abgelesen)

ASS2

1. E=0,670

2. E=0,667

3. E=0,666

Mittelwert: E=0,668 → 2,8 mg Salicylsäure (aus Kalibrierkurve abgelesen)

Die Kalibrierkurve wurde mit Hilfe der Zwei-Punkt-Kalibrierung zwischen der Blindprobe und der Standardlösung erstellt. Mit den Messergebnissen der beiden Präparate wurde in beiden Fällen 2,8 mg Salicylsäure gefunden. Der ASS-Gehalt der beiden Präparate wird im Folgenden berechnet.

Berechnung

ASS1:

$$2,80 \text{ mg} \times 25 = 70,0 \text{ mg Salicylsäure}_{\text{gefunden}}$$

$$\frac{70,0 \text{ mg} \times 180,15 \frac{\text{g}}{\text{mol}}}{138,12 \frac{\text{g}}{\text{mol}}} = 91,3 \text{ mg Acetylsalicylsäure}_{\text{gefunden}}$$

$$100 \text{ mg Acetylsalicylsäure} = 100\%$$

$$91,3 \text{ mg Acetylsalicylsäure} = \mathbf{91,3\%}$$

ASS2:

$$2,80 \text{ mg} \times 25 = 70,0 \text{ mg Salicylsäure}_{\text{gefunden}}$$

$$\frac{70,0 \text{ mg} \times 180,15 \frac{\text{g}}{\text{mol}}}{138,12 \frac{\text{g}}{\text{mol}}} = 91,3 \text{ mg Acetylsalicylsäure}_{\text{gefunden}}$$

$$100,0 \text{ mg Acetylsalicylsäure} = 100\%$$

$$91,3 \text{ mg Acetylsalicylsäure} = \mathbf{91,3\%}$$

Ergebnis:

Beide Präparate weisen einen Acetylsalicylsäuregehalt von 91,3% auf. Dies ist ein sehr gutes Ergebnis für die vergleichsweise kurze Reaktionszeit. Außerdem darf nicht vergessen werden, dass diese Reinheit ohne Umkristallisation erzielt wurde.

13.5.4.3 Schmelzpunkt

Messwerte:

ASS1

1. $F_{p_{\text{korr.}}} = 131^{\circ}\text{C}$
2. $F_{p_{\text{korr.}}} = 130^{\circ}\text{C}$
3. $F_{p_{\text{korr.}}} = 131^{\circ}\text{C}$
4. $F_{p_{\text{korr.}}} = 125^{\circ}\text{C}$

Mittelwert: **$F_{p_{\text{korr.}}} = 131^{\circ}\text{C}$**

ASS2

1. $F_{p_{\text{korr.}}} = 134^{\circ}\text{C}$
2. $F_{p_{\text{korr.}}} = 134^{\circ}\text{C}$
3. $F_{p_{\text{korr.}}} = 135^{\circ}\text{C}$
4. $F_{p_{\text{korr.}}} = 135^{\circ}\text{C}$

Mittelwert: **$F_{p_{\text{korr.}}} = 135^{\circ}\text{C}$**

Ergebnis:

Der Schmelzpunkt von *ASS1* liegt bei 131°C , der von *ASS2* bei 135°C . Der Literaturschmelzpunkt liegt bei 135°C . Daraus lässt sich schließen, dass das zweite Präparat eine deutlich höhere Reinheit aufweist als das erste.

13.5.4.4 Ausbeute

ASS1

Tabelle 6: Ausbeuteberechnung ASS1

	1 Mol Salicylsäure	reagiert zu	1 Mol Acetylsalicylsäure
	$138,12 \frac{g}{mol}$		$180,15 \frac{g}{mol}$
<i>theoretische Ausbeute</i>	3,42g		4,46g
<i>praktische Ausbeute</i>			3,05g

$$4,46g = 100\%$$

$$3,05g = 68,4\%$$

ASS2

Tabelle 7: Ausbeuteberechnung ASS2

	1 Mol Salicylsäure	reagiert zu	1 Mol Acetylsalicylsäure
	$138,12 \frac{g}{mol}$		$180,15 \frac{g}{mol}$
<i>theoretische Ausbeute</i>	5,46g		7,12g
<i>praktische Ausbeute</i>			4,04g

$$7,12g = 100\%$$

$$4,04g = 56,7\%$$

Ergebnis:

Bei der Synthese von ASS1 wurde eine Ausbeute von 68,4% erzielt, bei ASS2 von 56,7%. Bei beiden Präparaten ist die Ausbeute sehr gering und nicht zufriedenstellend. Dies lässt sich jedoch darauf zurückführen, dass aufgrund der kleinen Reaktionsgefäße nur sehr wenig Salicylsäure eingesetzt werden konnte und Verluste (Rückstände im Reaktionsgefäß, Nutsche etc.) stärker ins Gewicht fallen, wie wenn größere Mengen an Salicylsäure eingesetzt werden.

13.5.4.5 Zusammenfassung

Tabelle 8: Zusammenfassung der Versuchsauswertung von ASS1 und ASS2

	ASS1	ASS2
eingesetzte Chemikalien	3,42g Salicylsäure 10mL Essigsäureanhydrid 5 Tropfen konz. Phosphorsäure	5,46g Salicylsäure 10mL Essigsäureanhydrid 5 Tropfen konz. Phosphorsäure
Mikrowelleneinstellung	Methode: Standard Temperatur: 75°C Haltezeit: 10 Minuten	Methode: Standard Temperatur: 2min bei 108°C, dann heruntergekühlt auf 70°C
Vorversuch mit Eisen(III)- Ionen	kaum zu erkennende Violett Färbung	kaum zu erkennende Violett Färbung
DC	nur Acetylsalicylsäure konnte nachgewiesen werden	nur Acetylsalicylsäure konnte nachgewiesen werden
Fotometrische Gehaltsbestimmung	91,3% Acetylsalicylsäure	91,3% Acetylsalicylsäure
Fp (Literatur) Fp _{korr.}	135°C 131°C	135°C 135°C
Ausbeute	68,4%	56,7%

Ein Vergleich der beiden Präparate zeigt, dass sich beide nicht im Salicylsäuregehalt unterscheiden, jedoch im Schmelzpunkt und der Ausbeute.

Beim ersten Präparat wurde eine Ausbeute von 68,4% erzielt, der gemessene Schmelzpunkt liegt jedoch noch 4°C unter dem Literaturwert. Die Ausbeute des zweiten Präparats beträgt nur 56,7% und liegt somit deutlich unter der des ersten Präparats. Der gemessene Schmelzpunkt stimmt aber mit dem Literaturwert exakt überein. Die geringere Ausbeute des zweiten Präparats lässt sich eventuell darauf zurückführen, dass die Reaktionszeit durch die nicht korrekte Funktionsweise der Mikrowelle verkürzt war.

Trotz der höheren Reinheit von ASS2 wurde im Protokoll „Herstellung von Acetylsalicylsäure in der Mikrowelle“ (Kapitel 13.5.2) eine Einwaage von ca. 0,025 Mol Salicylsäure verwendet, da nur für die erste Synthese reproduzierbare Synthesebedingungen ermittelt werden konnten. Bei allen anderen Syntheseversuchen hat die Mikrowelle weiter geheizt, auch die gewünschte Temperatur wurde nicht gehalten.

13.5.5 Probleme

Mit der eigentlichen Synthese von Acetylsalicylsäure in der Mikrowelle gab es keine Probleme, da mit dem Protokoll für die konventionelle Herstellung des Instituts Dr. Flad eine gute Grundlage gelegt wurde und das bestehende Protokoll fast vollständig für die Mikrowellensynthese übernommen werden konnte. Es musste lediglich der Punkt „Synthese“ abgeändert werden. Auch die Handhabung der CEM- Labormikrowelle bereitete keine Probleme, da das System dank der ausführlichen Einführung beinahe selbsterklärend war.

Die Labormikrowelle selbst bereitete jedoch schon ab der zweiten ASS-Synthese große Schwierigkeiten, da sie wie in den vorherigen Abschnitten schon beschrieben, ständig über die gewünschte Temperatur geheizt und diese auch nicht gehalten hat. Dadurch war es uns nicht möglich mehrere Präparate mit unterschiedlicher Einwaage an Salicylsäure und vergleichbarer Reaktionszeit und -temperatur zu synthetisieren.

Auch nachdem die Mikrowelle zur Reparatur eingeschickt und anschließend mehrere Probeläufe durchgeführt wurden, funktionierte sie immer noch nicht einwandfrei. An dieser

Stelle wurden aus zeitlichen Gründen keine weiteren Mikrowellensynthesen mehr durchgeführt, sondern die bisher erzielten Ergebnisse für die schriftliche Ausarbeitung herangezogen.

Der Gedanke war anfangs, durch Variation der Einwaage an Edukten, der Synthesetemperatur und der Haltezeit mehrere Präparate zu synthetisieren und die Ergebnisse zu vergleichen und zu interpretieren. Dadurch, dass die Mikrowelle letztendlich eingeschickt werden musste, fehlte dafür die Zeit. Dies wäre jedoch ein Ausblick für tiefergehende Beschäftigungen mit diesem Thema für eine Projektarbeit in einem kommenden Lehrgang.

13.6 Konventionelle Synthese

13.6.1 Allgemeines

Als Grundlage für die konventionelle Herstellung von Acetylsalicylsäure diente das Protokoll des Instituts Dr. Flad, welches fast vollständig übernommen werden konnte. Es wurde auch hier auf die Aufreinigung des Präparats durch Umkristallisation verzichtet, da die herkömmliche Methode mit der Mikrowellensynthese hinsichtlich Ausbeute und Reinheit verglichen werden sollte.

13.6.2 Protokoll





Bezeichnung: 2-Acetoxybenzoesäure [IUPAC], ASPIRIN, ASS

Darstellung aus: Salicylsäure und Essigsäureanhydrid

Reaktionsart: Veresterung (Acylierung, Acetylierung)

Eigenschaften: Farblos, geruchlos, schwach sauer schmeckend; nadelförmig oder in Plättchen kristallisierende Substanz; in kaltem Wasser schlecht, in heißem Wasser und Alkohol gut löslich

Arbeitssicherheit:

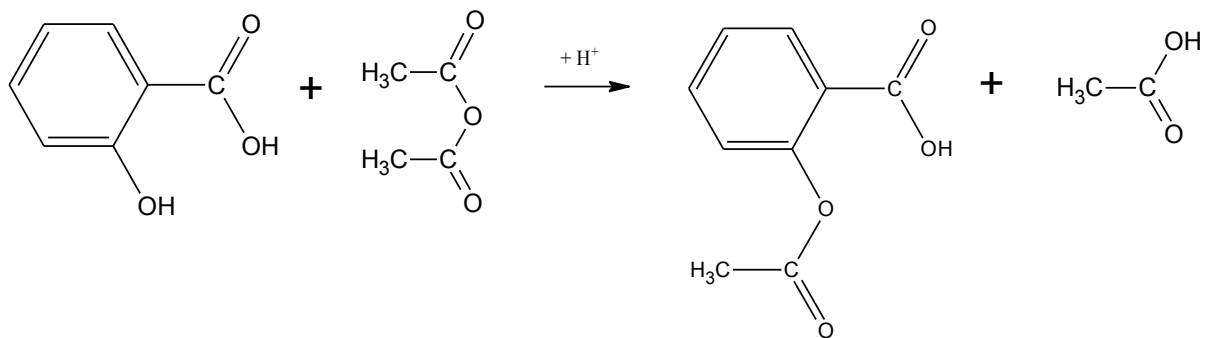
Substanz	Piktogramme	Signalwort	H-Sätze	P-Sätze
Salicylsäure		Gefahr	302 / 318	261/ 304+340/302+360/ 305+351+338/301+330+3 31/ 313
Phosphorsäure (85%)		Gefahr	314/290	305+351+338/280/ 301+330+331
Essigsäure- anhydrid		Gefahr	226/332/30 2/314/ 335	208/301+330+331/ 305+351+338/309+310/ 301+330+331/313
Acetylsalicyl- säure		Achtung	302/319/33 5/315	---

Physikalische Daten: Fp: 135°C

Literaturstelle: Wettbewerbsaufgabe bei der nationalen Runde des Grand Prix Chimique 1991 bei der HOECHST AG in Frankfurt und 2009 an der Hohentwiel-Gewerbeschule in Singen

Verwendung: Bedeutender pharmazeutischer Wirkstoff

Bruttoreaktionsgleichung:



Synthese:

In einem Dreihalskolben mit Dimrothkühler, Tropftrichter und Innenthermometer werden 20mL Essigsäureanhydrid und 10 Tropfen Phosphorsäure ($w=0,85$) vorgelegt. Unter Rühren werden 0,1 Mol Salicylsäure eingetragen. Das Reaktionsgemisch wird anschließend für ca. 30 Minuten unter Rühren im Wasserbad bei 75°C bis 80°C gehalten.

Aufarbeitung:

Nach Ablauf der Reaktionszeit werden zu dem noch heißen Reaktionsgemisch *vorsichtig* (starke Entwicklung von Essigsäuredampf!) 10mL Wasser zugetropft. Nach Abklingen der Reaktion versetzt man das Reaktionsgemisch mit weiteren 100mL Wasser und lässt es auf Raumtemperatur abkühlen.

Isolierung:

Das abgeschiedene Rohprodukt wird abgesaugt und auf der Nutsche mehrmals mit kleinen Portionen eisgekühltem Wasser gewaschen. Der Filtrückstand wird abgepresst und auf einer vorgewärmten Keramikplatte getrocknet. Danach kann die Ausbeute bestimmt werden.

Reinigung:

Auf eine Aufreinigung des Präparats wird verzichtet, um diese Methode mit der Synthese in der Mikrowelle hinsichtlich Reinheit und Ausbeute vergleichen zu können.

Entsorgung:

Die Mutterlauge aus der Synthese wird mit technischer Soda neutralisiert und dem Abwasser zugeführt.

Reinheitsprüfungen:

a.) Dünnschichtchromatographie

Stationäre Phase: a.) Aluminiumoxid mit Fluoreszenzindikator oder
b.) Kieselgel mit Fluoreszenzindikator

Fließmittel: für a.) konz. Ammoniak : Ethanol : Wasser = 4 : 80 : 16
für b.) Ethylacetat: Methanol : konz. Ammoniak = 80 : 19 : 1

Prüflösungen: Jeweils ca. 1 %ige Lösungen in Aceton oder Methanol von:
1. Acetylsalicylsäure (Reinsubstanz)
2. Salicylsäure (Reinsubstanz)
3. Präparat

Visualisierung: Im UV-Licht bei einer Wellenlänge von 254 nm (mit Bleistift markieren.)
Die R_f -Werte werden ermittelt.

b.) Fotometrische Gehaltsbestimmung

Es wird eine Stammlösung mit 50 mg/ 100mL Salicylsäure in ca. 0,1 M Natronlauge²¹ hergestellt²² und daraus eine Standardlösung mit 5 mg/100mL Salicylsäure.

Die Kalibrierkurve wird durch Zweipunkt-Kalibrierung zwischen der Blindprobe und der Standardlösung festgelegt.²³

Als Blindprobe für alle Messungen dient die verwendete Natronlauge.

Die Messungen erfolgen bei 295 nm.

Von dem Präparat werden ca. 100 mg genau eingewogen und in ca. 0,1 M Natronlauge zu 250 mL gelöst (im 250mL-Messkolben).²⁴ Nach 15 Minuten Standzeit werden von dieser Lösung 10,00mL mit der Bürette abgemessen und mit Natronlauge zu 100mL im Messkolben verdünnt. ($\frac{1}{25}$ der Konzentration in der Ausgangslösung).

Die Konzentration an Salicylsäure in dieser Messlösung wird über die Kalibrierkurve ermittelt.

Berechnung:

$$\text{Salicylsäure}_{\text{Kalibrierkurve}} \bullet 25 = \text{mg Salicylsäure}_{\text{gefunden}}$$

$$\frac{\text{mg Salicylsäure}_{\text{gefunden}} \bullet M_{\text{Acetylsalicylsäure}}}{M_{\text{Salicylsäure}}} = \text{mg Acetylsalicylsäure}_{\text{gefunden}}$$

$$\text{mg Einwaage}_{\text{Präparat}} = 100\%$$

$$\text{mg Acetylsalicylsäure}_{\text{gefunden}} = \underline{x \%^{25}}$$

c.) **Schmelzpunkt:** Fp = 135°C [63]

²¹Die Natronlauge muss nicht eingestellt werden. Es müssen jedoch alle Lösungen mit der gleichen Natronlauge angesetzt werden.

²²In der Lösung liegt Natriumsalicylat vor.

²³Die Linearität über diesen Konzentrationsbereich wurde geprüft und ist gegeben.

²⁴Die Acetylsalicylsäure wird verseift; es liegt also Natriumsalicylat und Natriumacetat vor. Bei der Messwellenlänge von 295 nm absorbiert nur Salicylat.

²⁵Ergibt sich ein Gehalt >100% liegt, neben Acetylsalicylsäure, noch eine Verunreinigung durch Salicylsäure vor.

13.6.3 Synthese und Versuchsbeobachtung

Es wurde nur ein ASS-Präparat auf die konventionelle Art synthetisiert, da der Zeit- und Geräteaufwand deutlich größer ist als bei der Herstellung in der Mikrowelle. Außerdem wurde diese Methode nur einmal durchgeführt, um einen Methodenvergleich mit der Mikrowellen-Synthese erstellen zu können. Die herkömmliche Synthese wurde, wie im entsprechenden Protokoll beschrieben, durchgeführt. Das Acetylsalicylsäure-Präparat wurde *ASS_{herkömmlich}* genannt.

Einwaage Salicylsäure: 15,8g

20mL Essigsäureanhydrid

10 Tropfen Phosphorsäure (w=0,85)

Temperatur: ca. 70°C

Haltezeit: ca. 30 Minuten

Die Synthese verlief wie erwartet, denn nach Zugabe von insgesamt 110mL Wasser ist ein weißer Feststoff auskristallisiert. Dieser wurde, wie im Protokoll beschrieben, isoliert und getrocknet.

13.6.4 Versuchsauswertung

13.6.4.1 Qualitativer Nachweis

Vorprobe mit Eisen(III)- Salzlösung

Es wurden einige Tropfen Ammoniumeisen(III)sulfat-Lösung zu einer Spatelspitze des getrockneten Präparats gegeben.

Es hat sich, wie auch schon bei den Präparaten aus der Mikrowelle, ein kaum zu erkennender violetter Farbstoff gebildet.

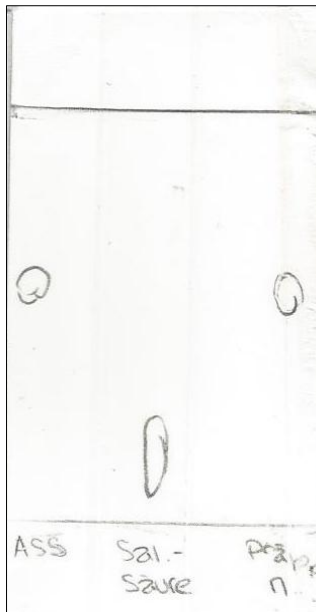
Ergebnis

Auch bei der konventionellen Synthese wurde die eingesetzte Salicylsäure beinahe vollständig umgesetzt.

Dünnschichtchromatographie

Wie auch schon bei den Mikrowellen-Präparaten wurde als stationäre Phase Aluminiumoxid mit Fluoreszenzindikator und konzentrierter Ammoniak/Ethanol/Wasser (4:80:16) als Fließmittel verwendet. Die 1%igen Prüflösungen wurden ebenfalls in Aceton hergestellt. Es wurde alles, wie im Protokoll beschrieben, durchgeführt.

Von links nach rechts wurden die Lösungen von Acetylsalicylsäure, Salicylsäure und die des Präparats auf die DC-Platte aufgetragen.



**Abbildung 21: DC-Platte
ASS herkömmlich**

Acetylsalicylsäure (Reinsubstanz): $R_f\text{-Wert} = \frac{3,0\text{ cm}}{5,2\text{ cm}} = 0,58$

Salicylsäure (Reinsubstanz): $R_f\text{-Wert} = \frac{1,4\text{ cm}}{5,2\text{ cm}} = 0,27$

Präparat: $R_f\text{-Wert} = \frac{3,0\text{ cm}}{5,2\text{ cm}} = 0,58$

Ergebnis

Auch bei dem herkömmlich synthetisierten Präparat konnte Acetylsalicylsäure mittels Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden, da die R_f -Werte der Prüflösung und des Präparats exakt übereinstimmen. Es konnte kein Substanzfleck von Salicylsäure identifiziert werden. Daraus lässt sich schließen, dass sich der Großteil an Salicylsäure zu Acetylsalicylsäure umgesetzt hat.

13.6.4.2 Quantitative Bestimmung

Fotometrische Gehaltsbestimmung

Es wurde ebenfalls eine Stamm- und eine Standardlösung mit Salicylsäure angesetzt. Genaue Konzentrationsangaben sind dem Protokoll Kapitel 13.6.2 zu entnehmen. Auch in diesem Fall wurden 100,0mg des Präparats genau auf der Analysenwaage eingewogen und mit 0,1M Natronlauge aufgefüllt. Bei der verwendeten Natronlauge handelte es sich um die gleiche, die auch zur Erstellung der Kalibriergeraden und Messung der beiden Mikrowellen-Präparate eingesetzt wurde. Nach 15 Minuten Standzeit wurden 10,00mL dieser Lösung mit einer Bürette abgemessen und zu 100mL mit der gleichen Natronlauge aufgefüllt.

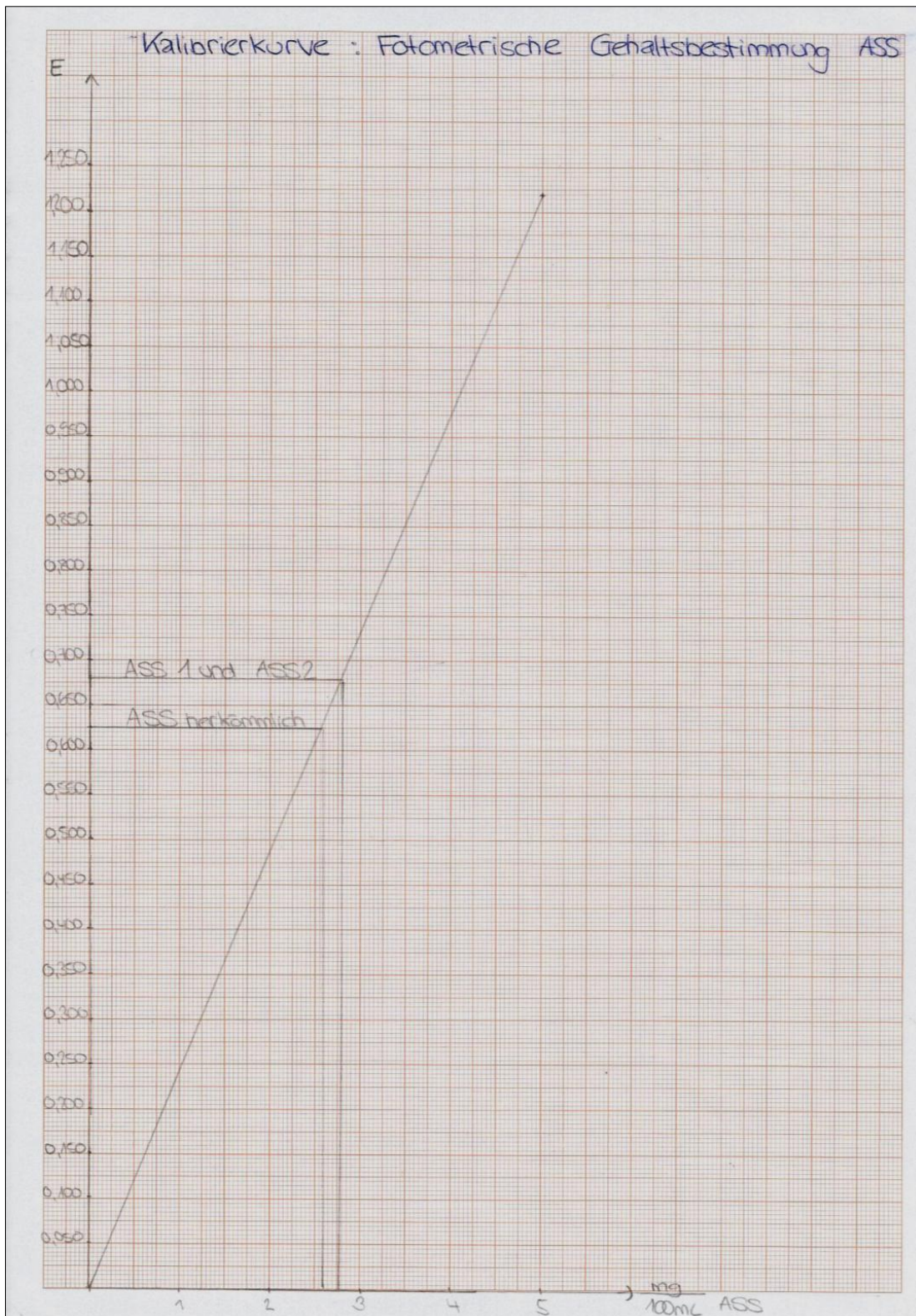


Abbildung 22: Kalibrierkurve „Fotometrische Gehaltsbestimmung ASS“

Messwerte

Präparat

1. E=0,625

2. E=0,626

3. E=0,627

Mittelwert: E=0,626 → 2,6mg Salicylsäure (aus Kalibrierkurve abgelesen)

Zur Kalibrierung wurde die gleiche Standardlösung verwendet, welche auch schon bei den in der Mikrowelle synthetisierten Präparaten eingesetzt wurde.

Berechnung

2,6mg × 25 = 65,0mg Salicylsäure_{gefunden}

$$\frac{65,0\text{mg} \times 180,15 \frac{\text{g}}{\text{mol}}}{138,12 \frac{\text{g}}{\text{mol}}} = 84,8\text{mg Acetylsalicylsäure}_{\text{gefunden}}$$

100,0mg Acetylsalicylsäure = 100%

84,8 mg Acetylsalicylsäure = **84,4 %**

Ergebnis

Das Präparat, das auf die konventionelle Art synthetisiert wurde, enthält laut der fotometrischen Gehaltsbestimmung 84,4% Acetylsalicylsäure. Bedenkt man die verhältnismäßig lange Synthesedauer, ist das Ergebnis nicht zufriedenstellend.

13.6.4.3 Schmelzpunkt

Messwerte

1. Fp_{korr.} = 135°C

2. Fp_{korr.} = 134°C

3. Fp_{korr.} = 135°C

Mittelwert: **Fp_{korr.} = 135°C**

Ergebnis

Das Präparat hat einen korrigierten Schmelzpunkt von 135°C. Dieser stimmt exakt mit dem Literaturschmelzpunkt überein.

13.6.4.4 Ausbeute

Tabelle 9: Ausbeuteberechnung ASS herkömmlich

	1 Mol Salicylsäure	reagiert zu	1 Mol Acetylsalicylsäure
	$138,12 \frac{g}{mol}$		$180,15 \frac{g}{mol}$
<i>theoretische Ausbeute</i>	13,8g		18,00g
<i>praktische Ausbeute</i>			16,95g

$$18,00g = 100\%$$

$$16,95g = 94,2\%$$

Ergebnis

Bei dem herkömmlich synthetisierten Präparat wurde eine Ausbeute von 94,2% erzielt.

13.6.4.5 Zusammenfassung

Tabelle 10: Zusammenfassung der Versuchsauswertung ASS herkömmlich

	ASS _{herkömmlich}
eingesetzte Chemikalien	13,8g Salicylsäure 20mL Essigäsureanhydrid 10 Tropfen konz. Phosphorsäure
Synthesebedingungen	Dauer: ca. 30 Minuten
Temperatur	ca. 70°C
Vorversuch mit Eisen(III)-Ionen	kaum zu erkennender violetter Farbstoff
DC	nur Acetylsalicylsäure konnte nachgewiesen werden
Fotometrische Gehaltsbestimmung	84,4% Acetylsalicylsäure
F _p (Literatur)	135°C
F _p _{korr.}	135°C
Ausbeute	94,2%

Die Versuchsauswertung zeigt, dass bei der herkömmlichen Synthese mit längerer Synthesedauer und größerer Einwaage an Salicylsäure mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie ebenfalls nur Acetylsalicylsäure nachgewiesen werden konnte.

Durch die fotometrische Gehaltsbestimmung wurde ein Acetylsalicylsäure-Gehalt von 84,4% ermittelt. Der Schmelzpunkt des herkömmlichen Präparats stimmt exakt mit dem Literaturschmelzpunkt überein.

Dies ist ein Widerspruch, da bei einer Übereinstimmung des gemessenen Schmelzpunktes mit dem Literaturwert der Gehalt an Acetylsalicylsäure deutlich höher, wenn nicht sogar bei 100% liegen müsste. Die beiden Methoden (fotometrische Gehaltsbestimmung und Schmelzpunktbestimmung) wurden verglichen und die Schlussfolgerung gezogen, dass bei der Schmelzpunktbestimmung mit einer Thiele-Apparatur schnell Fehler unterlaufen können. Mögliche Fehlerquellen wären ein nicht exakt kalibriertes Thermometer, ein nicht homogen verriebenes Präparat oder die Schmelzpunktkapillare und das Thermometer befinden sich nicht auf exakt der gleichen Höhe. Dadurch kann ein Messfehler von 1 bis 2°C auftreten.

Doch auch bei der fotometrischen Gehaltsbestimmung sind Fehler bei der Probenvorbereitung möglich, da lediglich eine Zweipunkt-Kalibrierung vorgenommen wird. Es ist jedoch im Normalfall nicht davon auszugehen, dass bei dieser Art der Kalibrierung ein Fehler von beinahe 15% unterläuft, da das herkömmlich synthetisierte Präparat eine Reinheit von beinahe 100% anstatt von 84,4% aufweisen müsste.

Daher ist anzunehmen, dass der Messfehler bei der Schmelzpunktbestimmung aufgetreten ist.

Mit der konventionellen Methode im Dreihalskolben und größerer Einwaage an Salicylsäure wurde eine Ausbeute von 94,2% erzielt.

13.6.5 Probleme

Bei der herkömmlichen Synthese gab es keinerlei Probleme.

13.7 Methodenvergleich

13.7.1 Gegenüberstellung der beiden Methoden

In der folgenden Tabelle werden die drei Präparate hinsichtlich eingesetzter Chemikalien, Gehalt, Schmelzpunkt und Ausbeute gegenübergestellt. Auch der technische Aufwand, die Synthesevorbereitung, Zeitaufwand für die Synthese selbst, Gerätekosten, Arbeitssicherheit, Wirkungsgrad und die Reproduzierbarkeit der beiden Methoden werden miteinbezogen. Bei den Präparaten ASS1 und ASS2 handelt es sich um die beiden Präparate, die in der Mikrowelle synthetisiert wurden. ASS_{herkömmlich} ist das konventionell synthetisierte Präparat im Dreihalskolben mit Dimrothkühler, Tropftrichter und Innenthermometer.

Die Farbrunterlegung in grün zeigt, welche Methode von Vorteil ist. Rot hingegen gibt an, welche dieser Methoden im Vergleich schlechter abschneidet.

Tabelle 11: Gegenüberstellung der beiden Methoden

	ASS1	ASS2	ASS _{herkömmlich}
Menge an eingesetzten Chemikalien	3,42g Salicylsäure 10mL Essigsäureanhydrid 5 Tropfen konz. Phosphorsäure	5,46g Salicylsäure 10mL Essigsäureanhydrid 5 Tropfen konz. Phosphorsäure	13,8g Salicylsäure 20mL Essigsäureanhydrid 10 Tropfen konz. Phosphorsäure
Gehalt	91,3% Acetylsalicylsäure	91,3% Acetylsalicylsäure	84,4% Acetylsalicylsäure
Fp (Literatur) Fp _{kor.}	135°C 131°C	135°C 135°C	135°C 135°C ²⁶

²⁶Es liegt höchstwahrscheinlich ein Messfehler vor (siehe Kapitel 13.6.4.5 „Zusammenfassung“)

Projektarbeit: Organische Synthesen in der Labormikrowelle

Ausbeute	68,4%	56,7%	94,2%
technischer Aufwand	gering	gering	aufwändiger
Vorbereitung	keine	keine	Aufbau der Apparatur
Zeitaufwand (Synthese)	15 Minuten	nicht reproduzierbar ²⁷	60 Minuten
Gerätekosten	ca. 20.000 €	ca. 20.000 €	ca. 360 €
Arbeitssicherheit	hoch	hoch	mittel
Wirkungsgrad	hoch	hoch	niedrig
Reproduzierbarkeit	sehr gut	sehr gut	nur eingeschränkt

²⁷Die Mikrowelle hat trotz korrekter Temperatureinstellung von 75°C selbstständig auf 108°C weitergeheizt und nach ca. 2 Minuten auf 70°C heruntergekühlt

13.7.2 Auswertung

Betrachtet man die Tabelle 11 „Gegenüberstellung der beiden Methoden“ ist auf einen Blick zu erkennen, dass die ASS-Synthese in der Labormikrowelle deutlich besser abgeschnitten hat als die konventionelle Methode. In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse erläutert und interpretiert.

Menge an eingesetzten Chemikalien

In der Labormikrowelle wurde aufgrund der kleinen Gefäße nur rund ein Viertel der Menge an Salicylsäure eingewogen, die bei der herkömmlichen Synthese verwendet wurde. Dadurch wurden Chemikalien eingespart. Dies hat zur Folge, dass zum einen Kosten beim Chemikalienkauf aber auch bei der Chemikalienentsorgung eingespart werden können.

Gehalt

Beim Punkt „Gehalt“ schneidet ebenfalls das Produkt aus der Labormikrowelle besser ab. Es wurde beinahe 10% mehr Acetylsalicylsäure gefunden als bei dem herkömmlich hergestellten Präparat.

Schmelzpunkt

Wenn man vom Präparat *ASS1* ausgeht, liegt dessen Schmelzpunkt 4°C unterhalb des Literaturschmelzpunktes. Der Schmelzpunkt von *ASS2* stimmt exakt mit dem Literaturschmelzpunkt überein. Die Synthesebedingungen waren bei der zweiten Synthese jedoch nicht reproduzierbar.

Der Schmelzpunkt des herkömmlich synthetisierten Präparats liegt scheinbar bei 135°C. Es ist davon auszugehen, dass es sich dabei um einen Messfehler handelt, da ein Acetylsalicylsäure-Gehalt von nur 84,4% ermittelt wurde. Aus diesem Grund ist bei der Rubrik „Schmelzpunkt“ schwer festzustellen, welche Synthese-Methode die besseren Ergebnisse geliefert hat, da man nicht hundertprozentig davon ausgehen kann, dass bei den Schmelzpunktbestimmungen von *ASS1* und *ASS2* keine Messfehler vorliegen. Deshalb kann bei diesem Vergleichspunkt keine Aussage getroffen werden, welche Methode besser abgeschnitten hat.

Ausbeute

Bei diesem Punkt weißt die konventionelle Methode einen klaren Vorteil auf, da bei *ASS_{herkömmlich}* eine Ausbeute von 94,2% ermittelt wurde. Im Gegensatz dazu haben die

beiden in der Mikrowelle synthetisierten Präparate rund 30% weniger Ausbeute, genauer gesagt 68,4% Ausbeute bei ASS1 und 56,7% bei ASS2.

Technischer Aufwand

Der technische Aufwand ist bei der Synthese in der Mikrowelle gering, da lediglich eine Labormikrowelle und ein 35mL-Reaktionsgefäß benötigt werden.

Im Gegensatz dazu werden bei der herkömmlichen Methode ein Dreihalskolben mit Innenthermometer, Dimrothkühler mit entsprechenden Wasserschläuchen, Tropftrichter, Heizplatte mit Magnetrührer und ein Wasserbad mit Thermometer benötigt. An dieser Stelle wird deutlich, dass der technische Aufwand bei der konventionellen Methode um ein Vielfaches größer ist als bei der Mikrowellensynthese.

Vorbereitung

Außer der Einwaage der Chemikalien in das Reaktionsgefäß müssen bei der Mikrowellensynthese keine weiteren Vorbereitungen getroffen werden. Anders sieht es bei der konventionellen Synthese aus. Dort muss zuerst die gesamte Apparatur von Hand aufgebaut werden, was einen Zeitaufwand von ca. 10-20 Minuten bedeutet. Je nach Routine kann diese Zeit variieren. Anschließend müssen ebenfalls noch die Chemikalien eingewogen werden.

Zeitaufwand (Synthese)

Unter „Zeitaufwand Synthese“ wird die reine Synthesezeit verstanden, d.h. Aufheiz-, Halte- und Abkühlzeit. Der Aufbau der Apparatur sowie die Isolierung und Trocknung des Präparats werden nicht dazu gezählt.

Die Synthese in der Mikrowelle von ASS1 dauerte mit Aufheizen, Einhaltung der im Protokoll angegebenen Haltezeit und Abkühlung des Reaktionsgemisches ca. 15 Minuten. Bei der zweiten Synthese in der Mikrowelle war die Reaktionszeit nicht reproduzierbar. Die Gründe dafür wurden schon in den vorangegangenen Kapiteln ausführlich erläutert. Der Zeitaufwand bei der herkömmlichen Synthese war deutlich größer, da vom Aufheizen des Wasserbades bis zum vollständigen Abkühlen des Präparats ca. 1 Stunde verstrichen ist.

Gerätekosten

Bei den Gerätekosten schneidet die Synthese unter Rückfluss deutlich besser ab. Die gesamte Apparatur, inklusive Magnetrührer, kostet ca. 360 €. Je nach Qualität der einzelnen Geräte kann dieser Preis jedoch variieren.

Im Gegensatz dazu beträgt der Neupreis einer CEM-Mikrowelle (Modell Discover) laut Frau Dambacher, einer CEM-Mitarbeiterin, ca. 20.000 €.

Arbeitssicherheit

Bei der Mikrowellensynthese ist eine sehr hohe Arbeitssicherheit gewährleistet, da die CEM- Labormikrowelle über einen Temperatur- und Drucksensor verfügt. Steigt die Temperatur, beziehungsweise der Druck, über einen eingegebenen Grenzwert, bricht das Gerät die Synthese selbst ab und kühlt das Reaktionsgefäß. Die Mikrowelle öffnet außerdem erst bei der zuvor eingegebenen Temperatur. Durch diese Sicherheitsvorkehrungen können auch unerfahrene Personen, ohne Vorkenntnisse des organisch-präparativen Praktikums, die Synthese durchführen. Ebenso befinden sich die heißen Geräteteile im Gerät selbst. Man kommt mit diesen normalerweise nicht in Berührung.

Im Gegensatz dazu ist die Arbeitssicherheit bei der konventionellen Methode nicht immer gewährleistet. Hält man sich an die gegebenen Vorschriften und arbeitet umsichtig und vorsichtig besteht auch bei der herkömmlichen Methode kein großes Risiko. Handelt es sich jedoch um Anfänger oder Personen, die im Labor nicht umsichtig sondern eher fahrlässig arbeiten, birgt diese Methode doch das ein oder andere Sicherheitsrisiko.

Bei der Synthese von Acetylsalicylsäure benötigt man eine Temperatur des Reaktionsgemisches von ca. 75°C, d.h. das Wasserbad muss auf ca. 95 bis 100°C aufgeheizt werden. Wird dabei fahrlässig gearbeitet, kann man sich durch das heiße Wasser Verbrühungen zuziehen. Bei anderen Synthesen wird oft eine Temperatur des Kolbeninhaltes über 100°C benötigt, d.h. ein Wasserbad reicht nicht mehr als Heizquelle aus; es muss ein Ölbad eingesetzt werden. Dabei kann man sich ebenfalls Verbrühungen zufügen. Es besteht außerdem noch eine zusätzliche Gefahr, wenn mit wasserunlöslichem Öl gearbeitet wird und Wasser in das Ölbad gelangt.

Wirkungsgrad

Auch in puncto Wirkungsgrad schneidet die Mikrowellensynthese deutlich besser ab. Genauere Erklärungen sind im Kapitel 7.7 „Wirkungsgrade und Vergleich der Mikrowellen“ zu finden.

Reproduzierbarkeit

Bei der Mikrowellen-Synthese ist die Reproduzierbarkeit gewährleistet, vorausgesetzt das Gerät arbeitet einwandfrei. Durch die Eingabe der genauen Temperatur und der

gewünschten Haltezeit können mehrere Synthesen bei gleichen Bedingungen durchgeführt werden. Es können des Weiteren auch Methoden abgespeichert werden. Bei der konventionellen Synthese ist die Reproduzierbarkeit nur eingeschränkt gegeben, da die Temperatur mit dem Heizbad nicht immer exakt gehalten werden kann.

13.7.3 Ergebnis

Abschließend stellt sich die Frage, welche Methode sich besser zur Synthese von Acetylsalicylsäure eignet: Die rasche Synthese in der Mikrowelle oder doch die sehr aufwändige und zeitintensive konventionelle Methode?

Dazu kann keine allgemeingültige Aussage getroffen werden. Es ist notwendig, sich den Zweck der Synthese stets vor Augen zu halten.

Will man Acetylsalicylsäure nicht mehrmals hintereinander, aber dafür in größeren Mengen mit möglichst großer Ausbeute synthetisieren, ist die konventionelle Synthese eindeutig die bessere Wahl. Vor allem zeichnet sich diese Methode aus, wenn ein bewährtes Versuchsprotokoll vorhanden ist und dadurch keine Zeit- oder Temperaturvariationen zur Erhöhung der Ausbeute durchgeführt werden müssen. Durch die relativ große Einwaage an Salicylsäure erhält man große Mengen des gewünschten Produkts. Die Gerätekosten betragen ca. 360 €. Dies ist keine Ausnahme in der organischen Synthese und ein klarer Vorteil zur Mikrowellensynthese. Als negative Aspekte sind jedoch der größere Bedarf an Chemikalien, die geringere Reinheit des Präparats, die Vorbereitungszeit, der größere technische Aufwand, die längere Synthesedauer, die nicht in allen Fällen gewährleistete Arbeitssicherheit, der geringere Wirkungsgrad und die nur eingeschränkte Reproduzierbarkeit zu nennen. Eine Aufreinigung des Präparats durch Umkristallisation stellt dabei kein Problem dar.

Möchte man jedoch nur kleine Mengen mit höherer Reinheit synthetisieren, stellt die Mikrowelle eine sehr effektive und vor allem schnelle Alternative dar. Außerdem ist es damit sehr bequem möglich, mehrere Synthesen mit variierter Einwaage, Temperatur und Dauer darzustellen. Durch einen Vergleich der Ergebnisse können die optimalen Synthesebedingungen ermittelt werden. Würde man dies mit Hilfe der konventionellen Methode durchführen, würde dies einen sehr großen Zeitaufwand bedeuten beziehungsweise müsste man mehrere Apparaturen parallel aufbauen.

Weitere Vorteile der Mikrowellen-Synthese sind der geringere Einsatz an Chemikalien, der geringere technische Aufwand, die entfallende Vorbereitung, die sehr kurze Synthesedauer, die höhere Arbeitssicherheit, die es ermöglicht, dass auch im Labor unerfahrene Personen die Synthese durchführen können, der höhere Wirkungsgrad und nicht zu vergessen die bessere Reproduzierbarkeit. Natürlich hat auch diese Methode nicht zu vernachlässigende Nachteile. Die Ausbeute lag in den vorher genannten Fällen bei nur ca. 60% und die Gerätekosten sind immens. Diese belaufen sich auf ca. 20.000 €. Wird dieses Gerät jedoch häufig eingesetzt, lohnt sich eine Anschaffung, da es vielseitig einsetzbar ist. Es können damit nicht nur Synthesen durchgeführt werden, sondern auch Aufschlüsse und Extraktionen. Zusätzlich kann ein Autosampler angeschlossen werden. Eine Aufreinigung des Präparats ist nur eingeschränkt möglich, da dadurch die Ausbeute noch weiter zurückgehen würde. Fände man jedoch eine Labormikrowelle, in die man größere Reaktionsgefäße einbringen könnte, wäre es möglich mehr Edukte einzusetzen. Die Ausbeute wäre wahrscheinlich größer und eine Aufreinigung würde kein Problem darstellen. Dementsprechend würden jedoch wieder mehr Kosten für den Kauf und die Entsorgung der Chemikalien anfallen.

14. Fazit

Abschließend möchten wir die Schwierigkeiten mit den Synthesen, dem Gerät und dem Thema an sich diskutieren und unsere Ergebnisse interpretieren.

Da wir anfangs Probleme mit der englischen Anleitung der *Duftester* in der Labormikrowelle hatten, haben wir diese übersetzt und sind auf Fehler gestoßen (Kapitel 11.3).

Nachdem diese Fehler behoben waren, begannen wir mit dem ersten Syntheserversuch von Benzylacetat. Die Synthese hat scheinbar funktioniert, da unser Produkt aromatisch gerochen hat, jedoch hat der Essigsäuregeruch den Duftestergeruch überdeckt. Das Neutralisieren und ausschütteln war nicht erfolgreich und der Duft war nicht als Pfirsichgeruch zu erkennen. (Die Neutralisation war nicht erfolgreich, da die Lösung nicht klar wurde. Ebenso war das anschließende destillieren nicht möglich, da die Siedepunkte zu nahe beieinander liegen)

Somit haben wir uns mehr mit der Synthese von Isoamylacetat beschäftigt. Der Bananengeruch war sofort nach der Synthese in der Labormikrowelle wahrnehmbar. Die Neutralisation mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung wurde erfolgreich durchgeführt. Es wurde jedoch auf eine weitere Aufarbeitung verzichtet, da der Geruch auch ohne Ausschütteln mit Lösungsmittel wahrnehmbar war.

Bei der Synthese des *Salicylsäuremethylesters (Wintergrünöl)* trat das Problem auf, dass die Mengenangaben nicht vorgegeben waren und wir selbst eine Einwaage festlegen mussten. Das Gemisch im Reaktionsgefäß kochte über und der Deckel des Reaktionsgefäßes wurde beschädigt. Wir glichen die Mengenangaben an, konnten diese jedoch erst im Januar testen, da die Labormikrowelle im Dezember nicht mehr einwandfrei funktionierte und eingeschickt werden musste.

Die *ASS-Synthese* in der Labormikrowelle gelang auf Anhieb problemlos, was ein Schnelltest mit Eisen(III)-Salzlösung bestätigte. Im Vergleich zur reinen Salicylsäure färbte sich das in der Labormikrowelle hergestellte Präparat nur leicht violett. Die Salicylsäure wurde somit in hohem Maß in Acetylsalicylsäure umgesetzt, was auch durch weitere Reinheitsprüfungen bestätigt werden konnte.

Die herkömmliche Synthese von ASS, wovon wir ein Praktikumsprotokoll des Instituts Dr. Flad erhalten haben, verlief ebenfalls ohne Probleme.

Wir haben die Präparate isoliert und getrocknet, aber nicht aufgearbeitet, da die Ein- und Auswaagen bei der Labormikrowelle zu gering waren, was mehr Verlust bedeutet hätte. Um einen Vergleich zwischen herkömmlicher Synthese und Mikrowellensynthese erstellen zu können, wurde auch das herkömmlich dargestellte Präparat nicht aufgearbeitet.

Da wir diesen Versuch sehr interessant und zukunftsweisend fanden, haben wir noch weitere ASS-Präparate in der Mikrowelle hergestellt, jedoch ohne großen Erfolg. Die Mikrowelle hat die Temperatur nicht konstant gehalten. Somit wurden die Synthesezeiten bei konstanter Temperatur verkürzt, wodurch die Syntheseergebnisse nicht reproduzierbar waren. Eines dieser „misslungenen“ Präparate haben wir jedoch isoliert, getrocknet und davon auch den Schmelzpunkt bestimmt, um eine Aussage über die Ausbeute und Reinheit machen zu können.

Interpretation der Ergebnisse

- Die Synthese des nach Pfirsich riechenden Esters (Benzylacetat) hat Probleme bereitet. Eine Lösung konnten wir in dieser kurzen Zeit nicht finden, da wir die Synthese wie im CEM- Protokoll beschrieben durchgeführt haben.
Unsere Schlussfolgerung: Dieser Versuch muss neu aufgebaut und ein neues Versuchsprotokoll erstellt werden.
- Die Synthese des nach Banane riechenden Esters (Isoamylacetat) hat problemlos funktioniert. Der Geruch des Esters war auch ohne Aufarbeitung zu identifizieren.
Unsere Schlussfolgerung: Ein Schülerversuch wäre möglich. Die Synthese erfolgt schnell und ist gut verständlich. Ein Ergebnis ist sofort „riechbar“.
- Die Synthese des Wintergrünöls war erfolgreich, jedoch waren die zuerst verwendeten Mengenangaben falsch. Wir mussten den Versuch wiederholen.
Unsere Schlussfolgerung: Für diesen Versuch mussten wir eigene Protokolle erstellen. Ein Mikrowellenrezept kam dabei nicht zustande, da die Mikrowelle nicht einwandfrei funktionierte. Dennoch ist der Versuch für Schüler geeignet.
- Die konventionelle Synthese und die Mikrowellensynthese von ASS waren erfolgreich. Die Reinheitsprüfungen zeigten auf, dass die Acetylsalicylsäure aus der Mikrowelle reiner ist, jedoch eine geringere Ausbeute aufweist (das könnte aber auch daran liegen, dass wir aufgrund des limitierten Fassungsvermögens des Reaktionsgefäßes nur $\frac{1}{4}$ der angegebenen Menge der herkömmlichen Synthese einwiegen konnten).
Unsere Schlussfolgerung: Die Synthese von ASS in der Mikrowelle ist deutlich zeitsparender und unkomplizierter als auf herkömmlichem Weg. Die Aufarbeitung des Präparates und die Nachweise sind identisch mit denen der herkömmlichen Synthese. Wir könnten uns diesen Versuch in verbesserter Variante (in größeren Reaktionsgefäßen, die mehr Einwaage ermöglichen und anschließender Aufarbeitung) im zukünftigen organisch- präparativen Praktikum vorstellen.

Projektarbeit: Organische Synthesen in der Labormikrowelle

Da unser Thema umfangreich war, konnten wir uns nicht mit allem beschäftigen was wir anfangs geplant hatten. Eine GC mit den ASS- Präparaten, dem Bananenester und die neue Anleitung zu dem Pfirsichester waren uns zeitlich nicht möglich.

Das Thema war spannend und überwiegend gut ausführbar, die Nachweise haben sehr gut funktioniert. Wir kamen mit dem Thema gut zurecht und dank der Gespräche mit Herrn Prof. Dr. Menzel konnten wir uns die wichtigsten Gebiete unserer Projektarbeit erarbeiten.

15. Literaturverzeichnis

- [1] <http://de.wikipedia.org/wiki/Mikrowellenherd> 15.12.2013
- [2] <http://www.mikrowellengerat.net/> 15.12.2013
- [3] <http://www.weltderphysik.de/thema/alltag/mikrowellenherd/> 15.12.2013 und 22.12.2013
- [4] <http://www.chemie.de/whitepaper/43025/der-einzug-der-mikrowellentechnik-ins-labor.html> 15.12.2013
- [5] <http://www.bionity.com/de/whitepaper/42950/mikrowellen-chemie-von-a-wie-aufschluss-bis-z-wie-zeolithsynthese.html> 15.12.2013
- [6] <http://www.hansa-gymnasium-mint.org/n-chemie/fachbeitraege/mikrowellenchemie/funktionsweise.html> 22.12.2013
- [7] <http://www.hea.de/service/fachwissen/mikrowellen/>
- [8] http://www.reiss-laborbedarf.de/?seite=shop&shop_unterseite=artikeldetail&navi_shop=14&artgr_nr=54&artikel_id=1083 19.12.2013
- [9] <http://www.analytica-world.com/de/whitepaper/93465/phoenix-aus-der-asche-der-schnellste-muffelofen-der-welt.html> 15.12.2013
- [10] <http://www.cem.de/index.html?http://www.cem.de/documents/theorie/konventionel.htm> 22.12.2013
- [11] <http://www.chf.de/eduthek/mikrowelle-experimente.html>
- [12] http://www.cem.de/index.html?http://www.cem.de/documents/produkte/mikro_synthese/allgemeines/wirkung_der_mikrowelle.htm 20.12.2013
- [13] <http://www.bionity.com/de/whitepaper/42950/mikrowellen-chemie-von-a-wie-aufschluss-bis-z-wie-zeolithsynthese.html> 20.12.2013
- [14] http://www.cem.de/documents/pdf/MW_Synthese_Theorie.pdf 20.12.2013
- [15] http://www.cem.de/documents/produkte/loesemittel/07_1Methodenvergleich.pdf 20.12.2013
- [16] <http://www.bgrci.de/fachwissen-portal/start/laboratorien/arbeitshilfen/inhalt-arbeitshilfen/mikrowellengerate/> 20.12.2013
- [17] <http://www.analytik-news.de/Produkte/432.html> 20.12.2013
- [18] <http://www.chemie.de/whitepaper/43025/der-einzug-der-mikrowellentechnik-ins-labor.html> 20.12.2013
- [19] <http://www.analytik-news.de/Produkte/432.html> 20.12.2013
- [20] http://www.cem.de/documents/frameset_unter.html 20.12.2013

- [21] <http://www.git-labor.de/forschung/chemie-physik/organische-synthesen-der-mikrowelle> 20.12.2013
- [22] <http://www.uni-muenster.de/Physik.AP/Demokritov/Forschen/Labore/microwave.html> 20.12.2013
- [23] http://www.who.int/peh-emf/publications/facts/info_microwaves/en/ 20.12.2013
- [24] <http://web.princeton.edu/sites/ehs/labsafetymanual/sec7i.htm> 20.12.2013
- [25] http://www.windaus.de/mydata3/kunde/index_new.php?hacc=1828700226&sc_id=433&version=14&page=6&hstnr=223&vgkl=106723200&pos=1108&kg_ebene=00090103&hstonl y= 20.12.2013
- [27] <http://de.wikipedia.org/wiki/Fruchttester> 02.01.2014
- [26] http://www.dermarki.de/wissen/chemie_ester_synthese.php 27.12.2013
- [28] http://www.conatex.com/mediapool/versuchsanleitungen/VAD_Chemie_Duefte.pdf 27.12.2013
- [29] <http://de.wikipedia.org/wiki/Essigs%C3%A4urepentylester> 08.09.13
- [30] <http://de.wikipedia.org/wiki/Pentanol> 04.01.14
- [31] <http://d-nb.info/985493364/34> 04.01.14
- [32] http://books.google.de/books?id=bv1NiF2LiNMC&pg=PA144&lpg=PA144&dq=Isoamylacetat+bier&source=bl&ots=FOa4Fp1j_E&sig=9cy2rdCmmt5cSqTiLdglFSZt3lQ&hl=de&sa=X&ei=PxfUUq7HFdK7hAfszoCADQ&ved=0CFIQ6AEwBg#v=onepage&q=Isoamylacetat%20bier&f=false 14.01.14
- [33] http://www.lwg.bayern.de/analytik/18284/linkurl_38.pdf 23.12.13
- [34] http://www.wein-plus.eu/de/Essigs%C3%A4ure-Isoamylester_3.0.13232.html 23.12.13
- [35] http://m.schuelerlexikon.de/bio_abi2011/Pheromone_der_Wirbellosen_und_der_Wirbeltiere.htm 23.12.13
- [36] http://www.allegrosafety.com/docs/spec_sheet/00201-000.pdf 23.12.13
- [37] http://www.merckmillipore.com/germany/chemicals/isoamylacetat/MDA_CHEM-101231/p_olyb.s1LuicAAA EWsOEFVhTI 23.12.13
- [38] Leadbeater, Nicolas / McGowan Cynthia (2006): Clean, Fast organic synthesis, CEM 26.09.13
- [39] http://www.merckmillipore.com/germany/chemicals/benzylacetat/MDA_CHEM-803181/p_mzSb.s1Lc8AAA EWi.EfVhTI?WFSimpleSearch_NameOrID=benzylacetat&BackButtonText=search+results 26.09.13

[40] http://universal_lexikon.deacademic.com/148374/Salicyls%C3%A4uremethylester
02.12.2013

[41] <http://www.drugs.com/npp/wintergreen.html> 02.12.2013

[42] http://www.merckmillipore.com/germany/chemicals/methylsalicylat-synthetisch-/MDA_CHEM-106070/p_b5yb.s1L340AAAEWJOeVhTI 02.12.2013

[43] <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k29751/f853.image.langEN> 02.12.2013

[44] http://usatoday30.usatoday.com/news/health/2007-06-13-4199171116_x.htm
02.12.2013

[45] Häusler K., Rampf H., Reichelt R., 1995 Experimente für den Chemieunterricht, Oldenbourg, München,

[46] Phyllis A. Blach CNC, Prescription for Herbal Healing: An Easy-to-Use A-Z Reference to Hundreds of Common Disorders and Their Herbal Remedies, 2002, Avery Trade

[47] <http://www.nature.com/nature/journal/v385/n6618/abs/385718a0.html> 03.12.2013

[48] <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10643380701643650#.UuB6WrS1JhE>
02.12.2013

[49] Rocky S. Tuan, Developmental Biology Protocols, 2000, Humana Press

[50] <http://blog.aromapraxis.de/2009/05/15/die-dosis-macht-das-gift/> 02.12.2013

[51]

<http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Amerikanisches%20Immergr%C3%BCn>
02.01.2014

[52] <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Methylsalicylat> 02.01.2014

[53] Kiechle H., Acetylsalicylsäure als Medikament und Ascorbinsäure als Vitamin. In: Neue Wege im Chemieunterricht, ISB , 1999, Auer Verlag Donauwörth,

[54] <http://digisrv-1.biblio.etc.tu-bs.de/dfg-files/00038087/DWL/00000868.pdf> 22.01.2012

[55]

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=DE&NR=137585C&KC=C&FT=D&ND=3&DB=worldwide.espacenet.com&locale=de_EP 22.01.2012

[56] Reichel, F.-X., Taschenatlas Toxikologie, 2002, Thieme Verlag Stuttgart

[56] <http://recipes.howstuffworks.com/question505.htm> 22.01.2014

- [57] <http://www.cup.lmu.de/didaktik/lehrer/materialien/aspirin/aspirin---schulversuche/darstellung-des-salicylsauremethylesters-wintergruenoel.html> 02.01.2014
- [58] http://www.friedrich-verlag.de/pdf_preview/d510057_3640.pdf--- 02.12.2013
- [59] <http://www.aspirin.de/de/magazin/archiv/artikel110jahre.php> 02.01.2014
- [60] <http://daten.didaktikchemie.uni-bayreuth.de/umat/aspirin/aspirin.htm#3> 02.01.2014
- [61] <http://schulen.eduhi.at/chemie/cus497-1.htm> 02.01.2014
- [62] http://www.gesundheit.com/gc_detail_3_gc15030203.html 02.01.2014

[63] Archiv: Institut Dr. Flad

[64] <http://www.cup.lmu.de/didaktik/lehrer/materialien/aspirin/aspirin---schulversuche/nachweis-mit-eisen-iii-chlorid.html> 04.01.14

Alle Reaktionsgleichungen und Strukturformeln ohne Quellenangabe wurden vom jeweiligen Autor selbst erstellt.