

# Organische Synthesen in der Labormikrowelle

Von Duftestern und Aspirin – Projektarbeit am Institut Dr. Flad

*Tobias Diener, Antonia Karina, Elena Lau und Selina Müller, Stuttgart*

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 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. Das Produkt riecht ähnlich wie Pfefferminze, somit wäre der Bezug zu Duftestern hergestellt.

Die Synthese der Acetylsalicylsäure (ASS) 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.

## Geschichte und Entwicklung der Mikrowelle

Die Geschichte des Mikrowellenherdes (im Folgenden einfach „Mikrowelle“ genannt) 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 kurzweiligen Radargeräten benutzt, heute stellt es das Herz der Mikrowelle dar (siehe auch CLB 1/2-2015, S. 57).

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 bau-

### Die Autoren:

Tobias Diener, Antonia Karina, Elena Lau und Selina Müller waren im Lehrgang 63 am Institut Dr. Flad in Stuttgart und lieferten 2014 diese Projektarbeit ab. Die Arbeit wurde betreut von Prof. Dr. Peter Menzel. Die Arbeit wurde mit Zustimmung des Instituts Dr. Flad abgedruckt. Der Abdruck der Projektarbeit wurde gegenüber der Originalarbeit gekürzt. Sie ist vollständig unter [www.chf.de/eduthek/projektarbeiten/Organische\\_Synthesen\\_Labormikrowelle.pdf](http://www.chf.de/eduthek/projektarbeiten/Organische_Synthesen_Labormikrowelle.pdf) zu beziehen.

te 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 2000 US-Dollar 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 Dollar 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.)

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]

## Haushaltsmikrowelle

### 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]

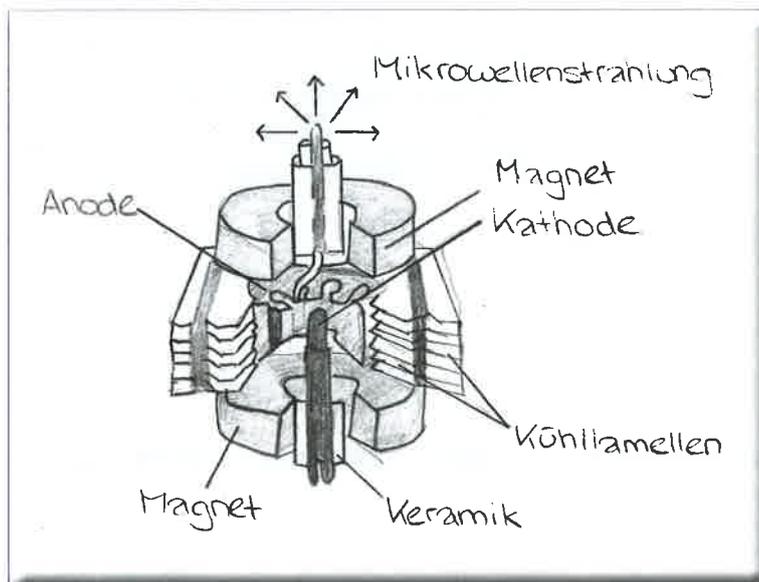


Abbildung 1:  
Schnitt durch  
ein Magnetron  
(Grafik: Lau).

### Das Magnetron

Das Magnetron besteht aus einer Glühkathode in der Mitte eines Hohlraumes einer Vakuumröhre und erzeugt elektromagnetische Wellen (Abbildung 1). 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]

### Strahlung und Wellenlänge

Mikrowellenstrahlen sind elektromagnetische Wellen im Frequenzbereich zwischen 300 MHz und 300 GHz (das heißt Wellenlängen zwischen 1 m und 1

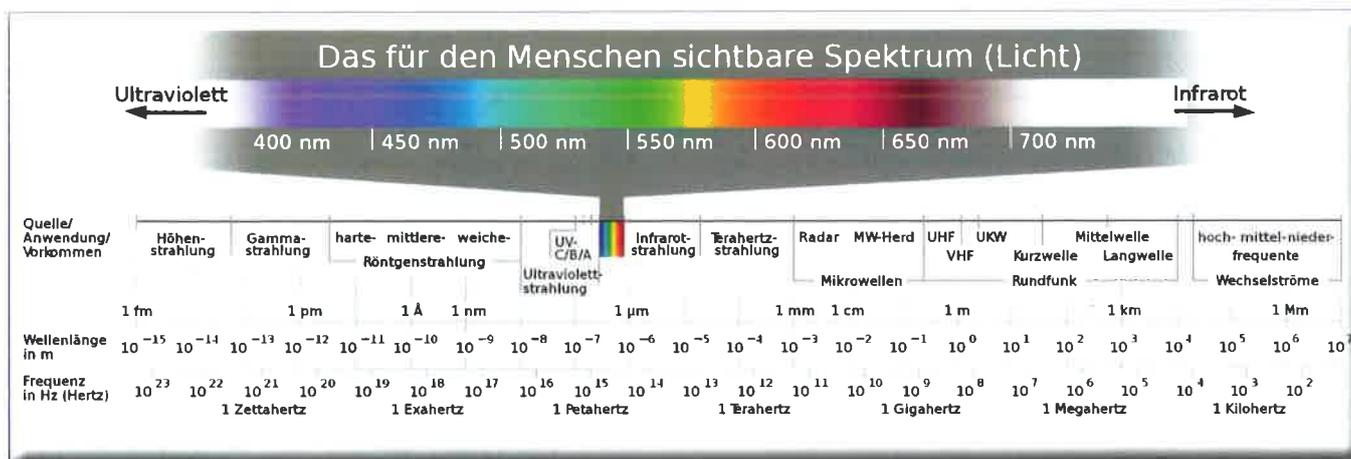


Abbildung 2:  
Spektrum elektromagnetischer Strahlung (Archiv Inst. Dr. Flad).

mm; Abbildung 2). 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]

Die Tür schirmt die Mikrowellen im Inneren ab, sodass keine Strahlung nach außen gelangt. 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 (Abbildung 3). [6] Der Generator für Mikrowellen ist insgesamt also nach außen hin durch einen Faraday'schen Käfig abgeschirmt.

#### 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 Gargergebnisse, 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] Das 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]

#### Wirkungsweise der Haushaltsmikrowelle

Die elektromagnetischen Strahlen werden in den Gargut geleitet, wo sie das Gargut erwärmen, indem sie bestimmte Moleküle beeinflussen. Diese Moleküle sind Wassermoleküle und andere Dipolmoleküle. 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.

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 (Abbildung 3).

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]

## 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. Als Beispiel ist hier wiedergegeben, was mit einer CD in der Mikrowelle passiert: 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.

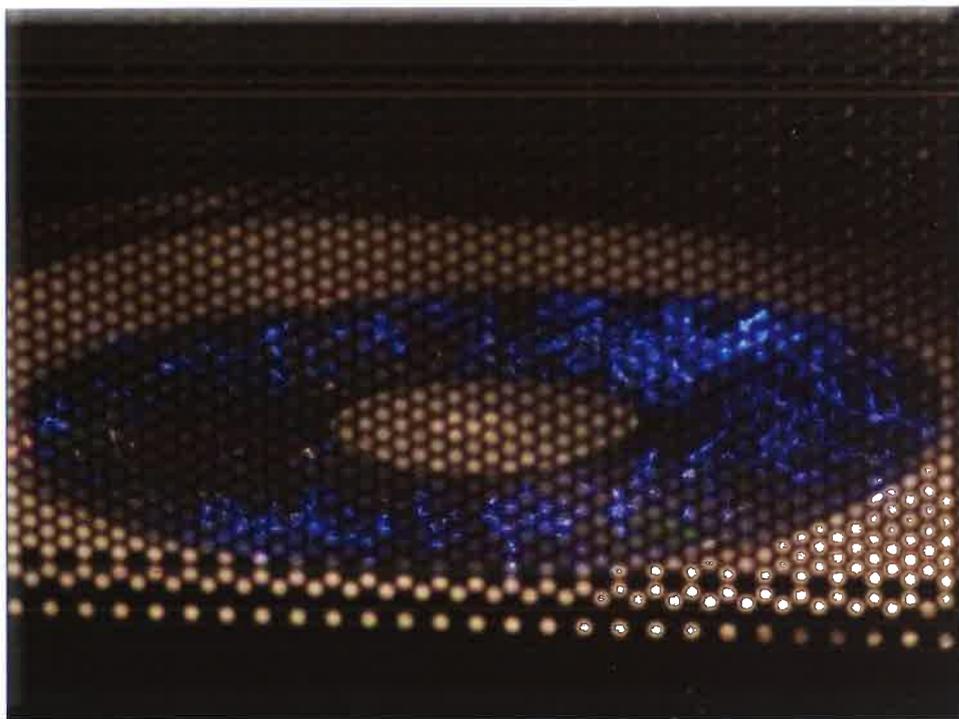
Bei diesem Experiment wird die Mikrowelle auf 800 Watt eingestellt, die Laufzeit beträgt 5 bis 10 Sekunden. Unter die CD legt man ein Blatt oder Küchenpapier, die unbeschriftete Seite der CD zeigt nach oben.

## Labormikrowelle

### 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 Konvektion 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]

### 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

Abbildung 3: CD während des Versuchs (Quelle: <http://www.chf.de/eduthek/mikrowelle/8590.jpg> (17.09.2015)).

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 PC gesteuert und überwacht werden. Auch die Versuchsdokumentation kann auf diesem Weg erfolgen. [15]

### Einsatzgebiete

Typische Einsatzgebiete der Labormikrowelle sind:

- 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]

### Erwärmen und Erhitzen

Konventionelle Labormethoden beruhen für gewöhnlich auf der Verwendung eines Ofens oder Ölbad. 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]

**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]

### Extraktionen und Aufschlüsse

Verglichen mit den traditionellen Aufschlussystemen, 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 polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), Pestizide, Herbizide, chlorierte Kohlenwasserstoffe (CKW), Dioxine und polychlorierte Biphenyle (PCB)) 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 Metaboliten (Zwischenprodukte des Zellstoffwechsels, 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 Sortiment an Alterungsschutzmittel, UV-Stabilisatoren, Weichmachern, Additiven in Polymeren etc. kann so analysiert werden. [14]

### 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 Niedertemperatur-synthesen.

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

#### 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]

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]

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 be-

einflussen 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]

#### Betriebsanleitung Mikrowelle CEM Discover

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, wurde die Anleitung auf das Wesentliche beschränkt.

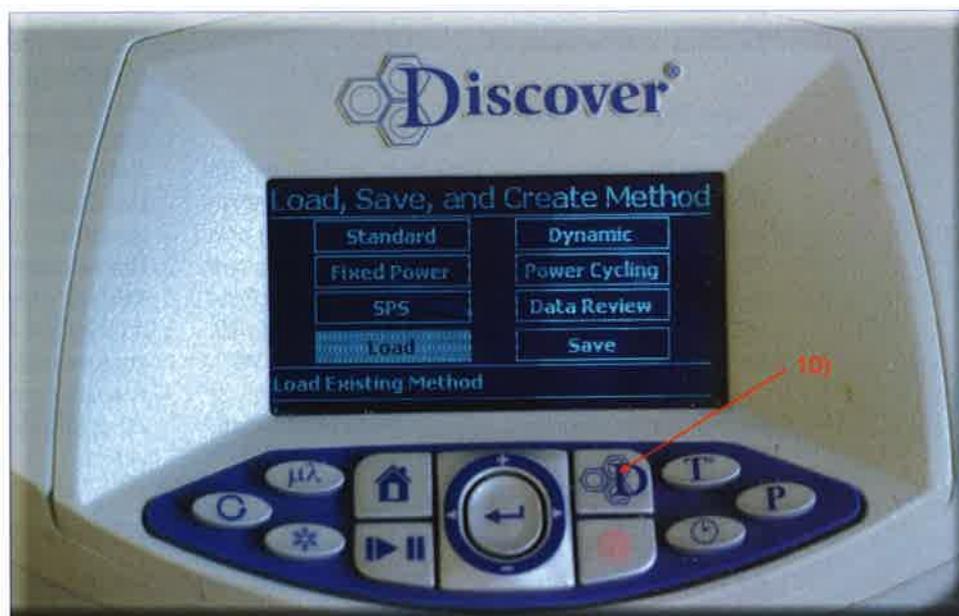
Als Beispiel der Anleitung ist hier die Methodenauswahl gezeigt (Abbildung 4): Die CEM Discover bietet die Möglichkeit, aus verschiedenen Modi zu wählen, welche den Einsatzbereich der Mikrowelle in verschiedene Richtungen erweitert.

*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).

*SPS:* Programm für die Festphasenpeptidsynthese, das die Temperatur ca. 5°C um den eingestellten Wert variiert.

Abbildung 4: CEM Discover: Über den Button „Discover Key“ (10) gelangt man in die Methodenauswahl.



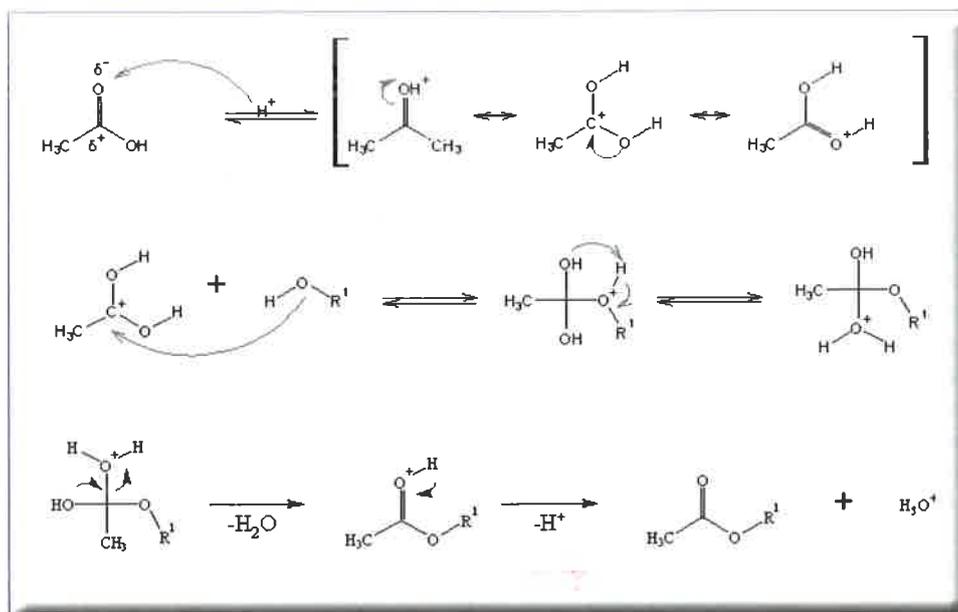


Abbildung 5:  
Mechanismus der  
Veresterung.

**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.

## 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 Lebensmitteln begegnen sie uns, obwohl uns das meistens nicht bewusst ist.

### 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 Geruchssinn 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 *natüridentischen 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]

### Ester

Die Veresterung 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 Stoff. 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. Essigsäure oder andere Edukte können allerdings den Geruch des Esters überdecken.

Der Anteil an Aromen im Gesamtgewicht von frischem Obst beträgt weniger als 30 mg/kg. Sie bestehen aus Fruchtestern und Fruchtlactonen; Lactone sind intramolekulare Ester von Hydroxycarbonsäuren. [27], [28]

Duftester werden als Aromastoffe in Lebensmitteln, Lösemittel für Lacke und Klebstoffe (Industrie) sowie für Duftstoff in Seifen, Kosmetika und Parfüms verwendet. [26], [27]

### 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 verlaufen auch alle unsere Synthesen. R steht dabei für einen beliebigen organischen Rest. Der Mechanismus lässt sich in drei Schritte aufteilen (Abbildung 5):

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.

### Isoamylacetat (Essigsäurepentylester)

Isoamylacetat (3-Methylbutyl-acetat) ist ein Isomer aus der Gruppe der Essigsäurepentylester. Diese Es-

ter 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]

#### 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; Abbildung 6). [30]

Wie bereits beschrieben greift die Hydroxylgruppe des Alkohols das Carbonylkohlenstoffatom der Säure an. Daraus resultieren ebenso acht unterschiedliche Konstitutionsisomere der Essigsäurepentylester (Abbildung 7). [29]

#### Vorkommen von Isoamylacetat

**Bier:** Die minimale Konzentration eines sensorisch aktiven Stoffes, welche ein Lebewesen gerade noch wahrnehmen kann (Schwellenwert), ist bei Ester sehr niedrig. Deshalb stellt die Gruppe der Ester die höchstwahrscheinlich wichtigste Stoffgruppe für das Aroma für Bier dar, unter anderem mit seinem Anteil an 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 A (ein Enzym mit aktivem Essigsäurerest) 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]

**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.

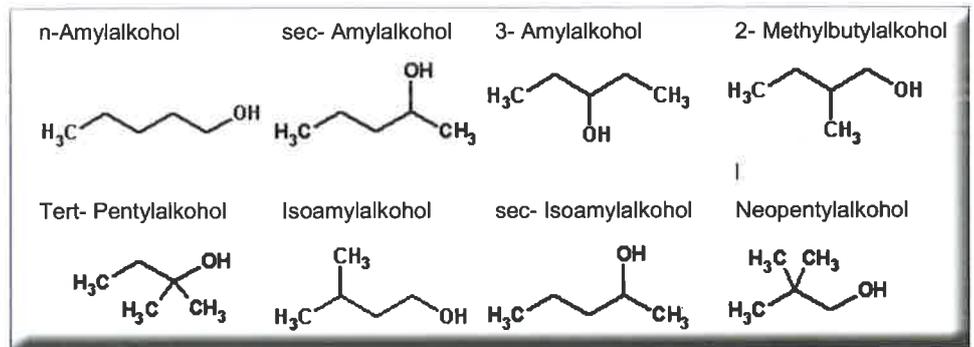
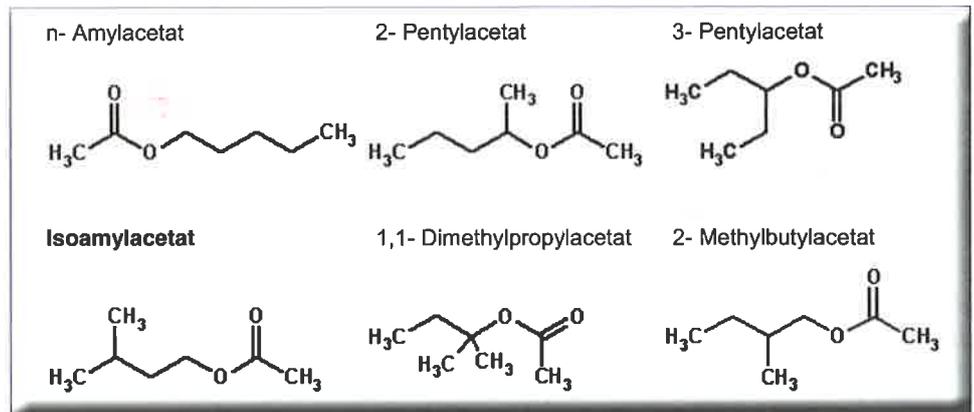


Abbildung 6: Isomere des Pentanol.

Abbildung 7: Isomere der Essigsäurepentylester.



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

#### Verwendung von Isoamylacetat

**Parfüm:** Aufgrund des erwähnten niedrigen Schwellenwertes wird Isoamylacetat ebenso bei der Parfumerstellung verwendet. [29]

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

#### Darstellung

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

Der Reaktionsmechanismus zu Isoamylacetat läuft ab wie in Abbildung 8 dargestellt. Die Laborsynthese der Essigsäurepentylester gestaltet sich relativ einfach. 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.

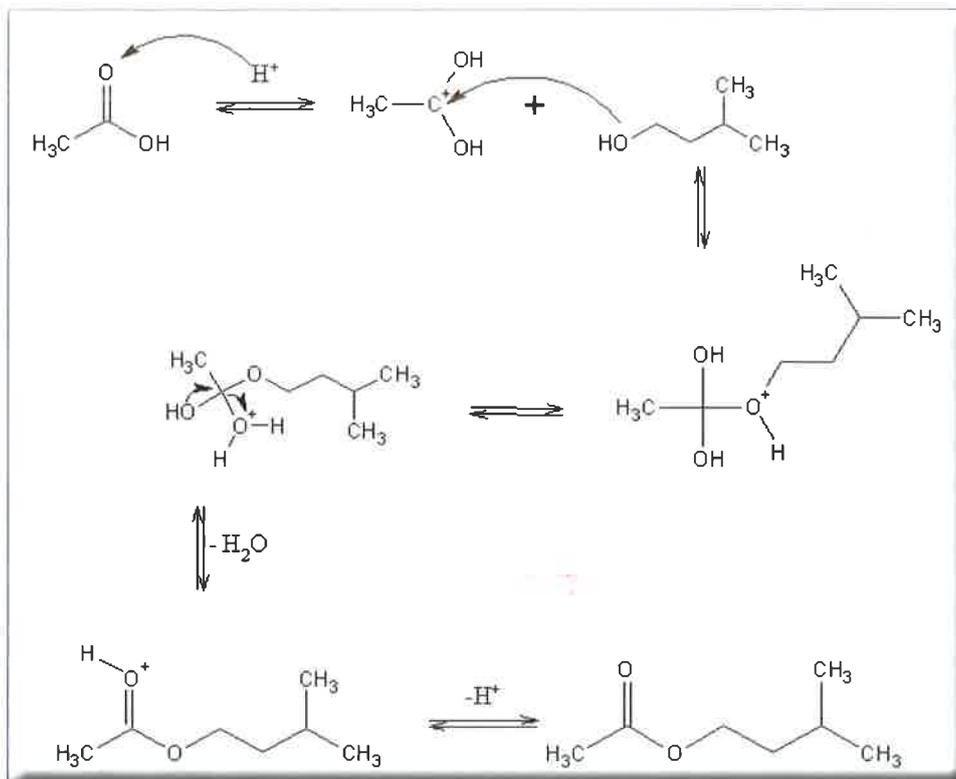


Abbildung 8:  
Reaktionsmechanismus zu Isoamylacetat (Abb.: Diener).

#### Darstellung mit der Mikrowelle

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

Als Vorlage des Versuches diente das Protokoll der Firma CEM. Dieses beinhaltete jedoch Fehler.

Nach zahlreichen Überlegungen und Testdurchläufen, Rücksprache mit Prof. Menzel und den Assistenten am Institut Dr. Flad gelang es, dass Protokoll zu berichtigen 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.

**SYNTHESE:** In das 10 ml Reaktionsgefäß werden 2,0 ml Essigsäure (35 mmol), 1,4 ml 3-Methylbutanol (12 mmol), 10 Tropfen konzentrierte Schwefelsäure, 0,2 g Silicagel-Perlen gegeben und ein Rührfisch zugegeben. Das Reaktionsgefäß wird mit einem Septum und Deckel verschlossen und in die Mikrowelle eingebracht. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 15 min bei 130 °C erhitzt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wird das Gemisch auf 50 °C abgekühlt und aus der Mikrowelle entnommen.

**METHODE:** Temperatur: Standard 130 °C; Haltezeit: 15 Minuten

**AUFARBEITUNG:** In einem Scheidetrichter werden 10 ml einer 10 %igen Natriumhydrogencarbonat-Lösung ( $\text{NaHCO}_3$ ) vorgelegt und das abgekühlte Reaktionsgemisch hinzugegeben. 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 5 ml MTBE (Methyl-tertiär-butylether) gegeben, ausgeschüttelt und anschließend die wässrige Phase abgetrennt. Anschließend wird die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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)

#### Versuchsbeobachtung und Auswertung

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

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)).

Der Versuch zeigte also, 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]

#### Benzylacetat

Der Reaktionsmechanismus ist analog zu den bereits vorhandenen Mechanismen. Als Vorlage des Versuchs diente ebenso das Protokoll der Firma CEM. Ziel war es hier auch, ein schülerfreundliches Versuchsprotokoll anzufertigen. Jedoch gelang es trotz einiger Versuchen nicht, den typisch blumigen Geruch wahrzunehmen. Auf eine weitere qualitative Bestimmung wurde verzichtet, da kein blumiger Geruch festgestellt werden konnte.

#### Salicylsäuremethylester

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 niederkriechende 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 7 g Salicylate, was in etwa 23 Aspirin-Tabletten je 300 mg 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]

### 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]

### 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 Pathogenen, 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]

### 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.

In Amerika und Skandinavien werden auch Kautabak, Smokeless Tobacco und Snus (Oraltabak, wird zwischen Zahnfleisch und Oberlippe gelegt) 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

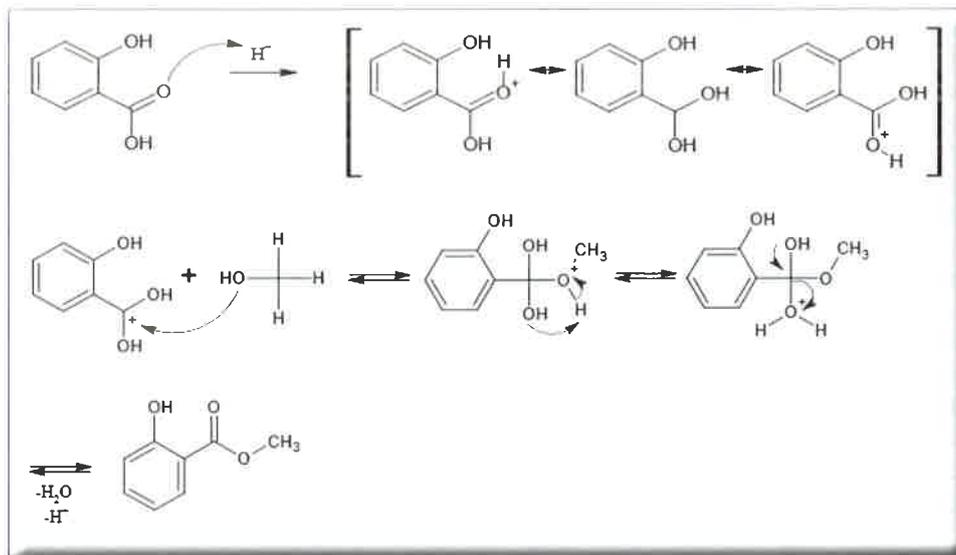


Abbildung 9: Reaktionsmechanismus zu Salicylsäuremethylester (Abb.: [58]).

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]

**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]

#### 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 (Abbildung 9), wobei Schwefelsäure als Katalysator verwendet wird. [52]

#### 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 eine hoch fluide, farblose bis hellrosa Flüssigkeit. In geringeren Konzentrationen sind in der Organischen Phase auch Limonen- und Leinöl enthalten. [45], [41], [58]

#### 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 durch den Geruchssinn (olfaktorisch) erfolgen, wodurch von aufwendigen Nachweismethoden abgesehen werden kann. Allerdings besitzt Salicylsäuremethylester mit Zucker vermischt die Eigenschaft der Tribolumineszenz, dem Auftreten einer „kalten Lichtemission“ bei starker mechanischer Beanspruchung von Festkörpern. Zerreibt man also eine Salicylsäuremethylester-Zucker-Mischung in einem dunklen Raum kann man blaue Funken beobachten. [57]

#### Herkömmliche Synthese

**GERÄTE:** Becherglas, Heizplatte mit Magnetrührer, Rührfisch

**CHEMIKALIEN:** Salicylsäure, Methanol, konzentrierte Schwefelsäure

**VERSUCHSDURCHFÜHRUNG:** In einem 100 ml-Becherglas werden 5,0 ml Methanol mit 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.

Mikrowellen-Synthese

**GERÄTE:** CEM Mikrowelle

**CHEMIKALIEN:** Salicylsäure, Methanol, konzentrierte Schwefelsäure

**SYNTHESE:** Aufgrund des Defektes konnte kein endgültiges Syntheserezept für die Mikrowelle ausgearbeitet werden.

Trotz der Probleme bei der Mikrowellensynthese kann die Herstellung von Salicylsäuremethylester als eine einfach umzusetzende Synthese angesehen werden.

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.

## Acetylsalicylsäure

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

## Geschichte

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.



Abbildung 10: Strukturformeln von Salicylsäure und Acetylsalicylsäure.

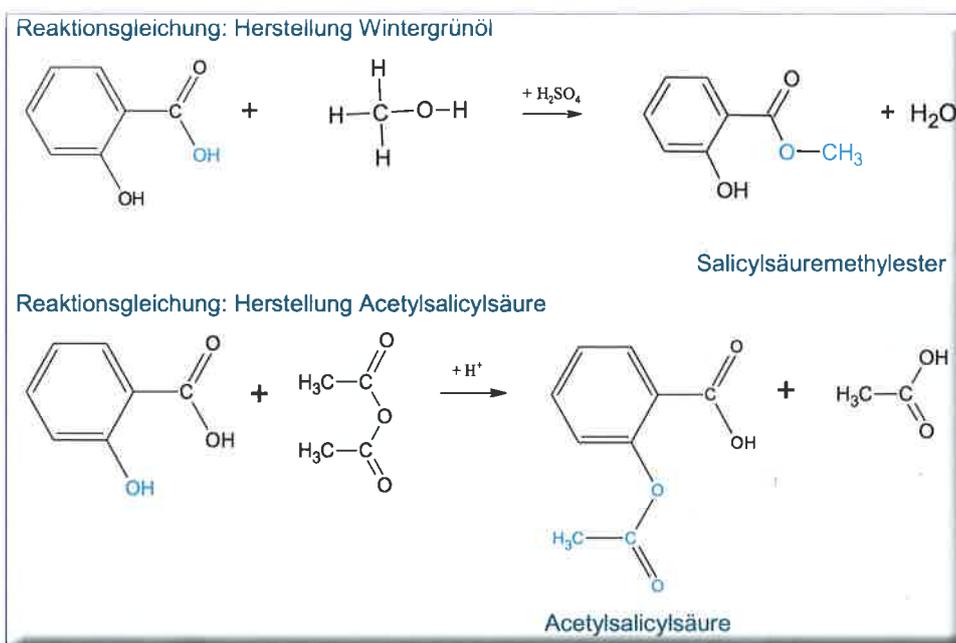
C. F. Gerhardt konnte im Jahre 1853 Acetylsalicylsäure herstellen, aber sie war weder chemisch rein noch stabil und somit wertlos. Chemieprofessor H. Kolbe war 1859 in der Lage Salicylsäure aus Phenol, Kohlendioxid und Natron herzustellen, da er die Struktur von Salicylsäure entdeckt hat.

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

Abbildung 11: Reaktionsgleichungen zu Wintergrünöl und Acetylsalicylsäure (Abb.: Müller).



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

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

#### Wirkungsweise

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

#### 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]

#### Synthese in der Labormikrowelle

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 Mikro-

welle 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.

**SYNTHESE:** In das 35 ml-Reaktionsgefäß wird ein Rührfisch gegeben und 10 ml 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:** Temperatur: Standard 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!) 2,5 ml Wasser zugetropft. Nach Abklingen der Reaktion wird das Reaktionsgemisch in ein Becherglas überführt und mit weiteren 25 ml 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 Filtrerrückstand 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:** Die Reinheitsprüfungen erfolgten durch Dünnschichtchromatographie, fotometrische Gehaltsbestimmung sowie durch eine Schmelzpunktsbestimmung.

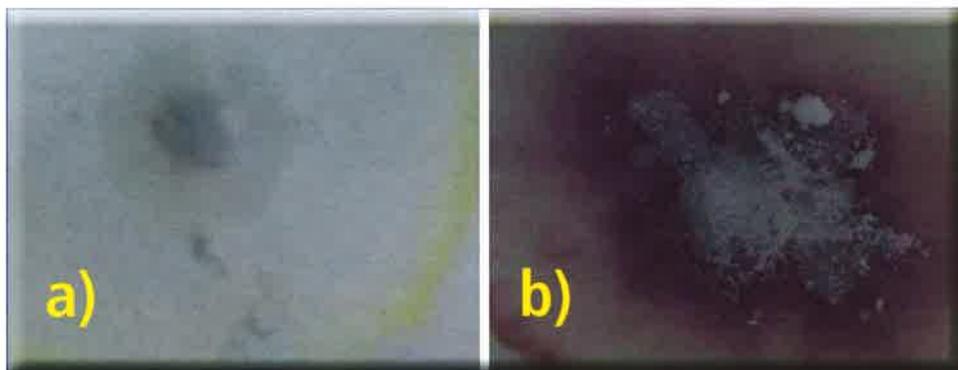
Es wurde versucht, insgesamt fünf ASS-Präparate mit unterschiedlichen Einwaagen an Salicylsäure zu synthetisieren. Alle Versuche wurden in einer CEM Labormikrowelle (Modell: Discover) und in einem 35 ml-Reaktionsgefäß durchgeführt. Aus technischen Gründen musste ein Probelauf in einem 10 ml-Gefäß durchgeführt werden. Jedoch lieferten nur zwei der fünf Synthesversuche auswertbare Ergebnisse.

#### 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 vio-

Abbildung 12: a) ASS1 mit Eisen(III)ionen-Lösung; b) reine Salicylsäure mit Eisen(III)ionen-Lösung.



lett 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 Ammonium Eisen(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 12).

**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. Bei beiden Präparaten wurden von links nach rechts die Lösungen von Acetylsalicylsäure, Salicylsäure und des jeweiligen Präparats auf die DC-Platte aufgetragen.

**ERGEBNIS:** Bei beiden Präparaten ist Acetylsalicylsäure entstanden, da die R<sub>f</sub>-Werte der Präparate und der Reinsubstanz im ersten Fall nahezu (Abbildung 13) 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.

#### Quantitative Bestimmung

##### Fotometrische Gehaltsbestimmung

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

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 (Abbildung 14). Der ASS-Gehalt der beiden Präparate wurde dann berechnet.

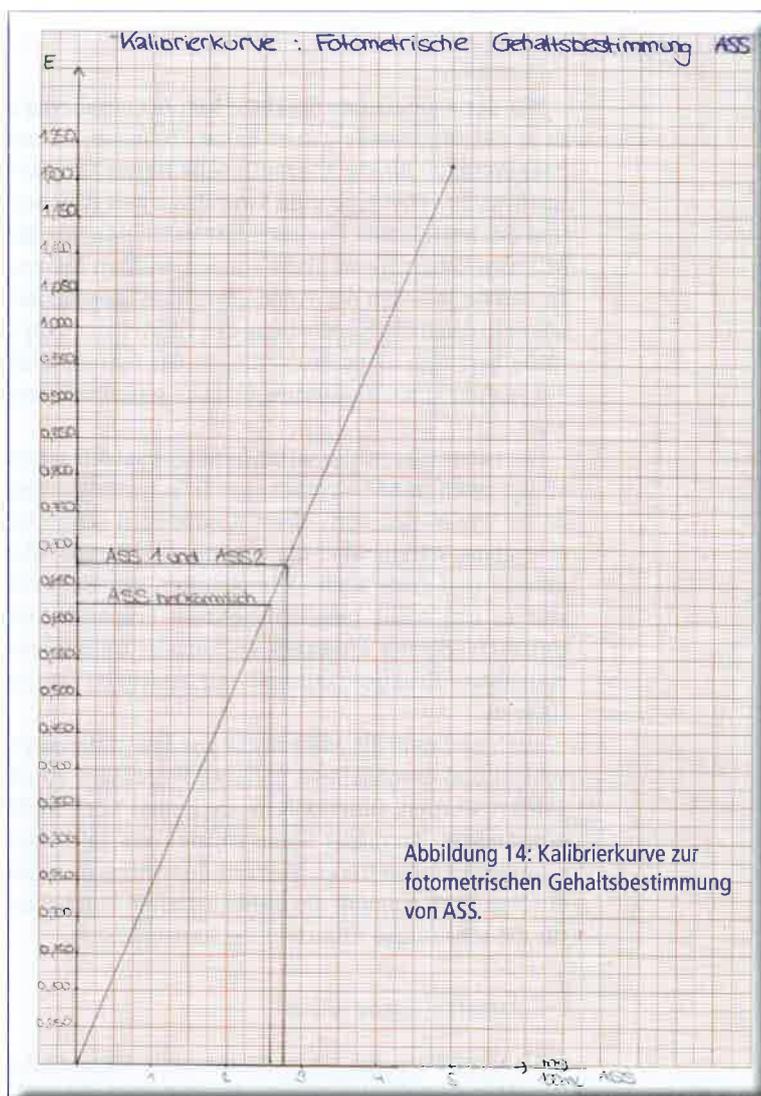
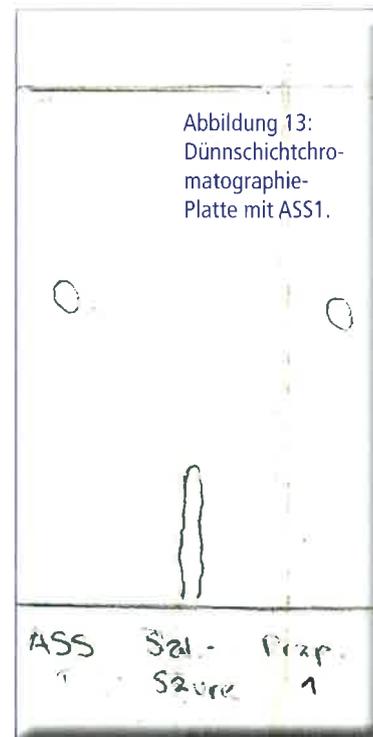
**ERGEBNIS:** Beide Präparate weisen einen Acetylsalicylsäuregehalt von 91,3 % auf. Dies ist ein sehr gutes Ergebnis für die vergleichsweise kurze Reaktionszeit. Außerdem darf nicht vergessen werden, dass diese Reinheit ohne Umkristallisation erzielt wurde.

##### Schmelzpunktsbestimmung

**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.

##### Berechnung der Ausbeute

**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.

#### Vergleich der beiden Präparate

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“ 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.

#### 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.

#### Konventionelle Synthese

Als Grundlage für die konventionelle Herstellung von Acetylsalicylsäure diente das Protokoll des Insti-

tuts 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.

**SYNTHESE:** In einem Dreihalskolben mit Dimrothkühler, Tropftrichter und Innenthermometer werden 20 ml 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!) 10 ml Wasser zugetropft. Nach Abklingen der Reaktion versetzt man das Reaktionsgemisch mit weiteren 100 ml 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:** Die Reinheitsprüfungen erfolgten wie bei der Synthese in der Mikrowelle durch Dünnschichtchromatographie, fotometrische Gehaltsbestimmung sowie durch eine Schmelzpunktsbestimmung. 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.

**ERGEBNISSE DER REINHEITSPRÜFUNGEN:** Auch bei dem herkömmlich synthetisierten Präparat konnte Acetylsalicylsäure mittels Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden, da die Rf-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.

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.

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

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

### Zusammenfassung der konventionellen Synthese

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 Schmelzpunkt kapillare 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.

### Gegenüberstellung der beiden Methoden

In Tabelle 1 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<sub>herkömmlich</sub> ist das konventionell synthetisierte Präparat im Dreihalskolben mit Dimrothkühler, Tropftrichter und Innenthermometer.

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

Betrachtet man die Tabelle 1 „Gegenüberstellung der beiden Methoden“, ist auf einen Blick zu erkennen, dass die ASS-Synthese in der Labormikrowelle

	ASS1	ASS2	ASS <sub>herkömmlich</sub>
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 <sub>kor.</sub>	135°C 131°C	135°C 135°C	135°C 135°C <sup>1</sup>
Ausbeute	88,4%	86,7%	94,2%
technischer Aufwand	gering	gering	aufwändiger
Vorbereitung	keine	keine	Aufbau der Apparatur
Zeitaufwand (Synthese)	15 Minuten	nicht reproduzierbar <sup>2</sup>	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

Tabelle 1: Gegenüberstellung der beiden Methoden.

<sup>1</sup> Es liegt höchstwahrscheinlich ein Messfehler vor.

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

deutlich besser abgeschnitten hat als die konventionelle Methode.

Menge an eingesetzten Chemikalien: In der Labormikrowelle wurde aufgrund der kleinen Gefäße nur rund ein Viertel der Menge an Salicylsäure eingesetzt, 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 weist die konventionelle Methode einen klaren Vorteil auf, da bei ASS<sub>herkömmlich</sub> eine Ausbeute von 94,2% ermittelt wurde. Im Gegensatz dazu haben die beiden in der Mikrowelle synthetisierten Präparate rund 30% weniger Ausbeute, genau 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 35 ml-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 Reakti-

onsgemisches 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 Euro. Je nach Qualität der einzelnen Geräte kann dieser Preis jedoch variieren. Im Unterschied dazu beträgt der Neupreis einer CEM-Mikrowelle (Modell Discover) laut Angaben des Unternehmens ca. 20 000 Euro.

**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 Geräteeile 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.

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

ten 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.

### Abschlussbetrachtung

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 Euro. Dies ist keine Ausnahme in der organischen Synthese und ein klarer Vorteil gegenüber der 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 Euro. 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.

### Schlussfolgerungen

- 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 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 Re-

aktionsgefäßen, die mehr Einwaage ermöglichen und anschließender Aufarbeitung) im zukünftigen organisch-präparativen Praktikum vorstellen.

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.

### Danksagungen

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 Pflz 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.

**CLB**

### Literatur

- [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](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\\_synthes\\_e/allgemeines/wirkung\\_der\\_mikrowelle.htm](http://www.cem.de/index.html?http://www.cem.de/documents/produkte/mikro_synthes_e/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](http://www.cem.de/documents/pdf/MW_Synthese_Theorie.pdf) 20.12.2013
- [15] [http://www.cem.de/documents/produkte/loesemittel/07\\_1Methodenvergleich.pdf](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](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/](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=](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/Fruchttester02.01.2014>
- [26] [http://www.dermarki.de/wissen/chemie\\_ester\\_synthese.php](http://www.dermarki.de/wissen/chemie_ester_synthese.php) 27.12.2013
- [28] [http://www.conatex.com/mediapool/versuchsanleitungen/VAD\\_Chemie\\_Duefte.pdf](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/Pentanole> 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=F0a4Fp1j\\_E&sig=9cy2rdCmmt5cSqTiLdgIFSZt3lQ&hl=de&sa=X&ei=PxfUUq7HFdK7hAfszoCADQ&ved=0CFIQ6AEwBg#v=onepage&q=Isoamylacetat%20bier&f=false](http://books.google.de/books?id=bv1NiF2LiNMC&pg=PA144&lpg=PA144&dq=Isoamylacetat+bier&source=bl&ots=F0a4Fp1j_E&sig=9cy2rdCmmt5cSqTiLdgIFSZt3lQ&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](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](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](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](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.s1LuicAAAEWwOEFVhTI](http://www.merckmillipore.com/germany/chemicals/isoamylacetat/MDA_CHEM-101231/p_olyb.s1LuicAAAEWwOEFVhTI) 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.s1Lc8AAAAEWiEfVhTI?WFSimpleSearch\\_NameOrID=benzylacetat&BackButtonText=search+results](http://www.merckmillipore.com/germany/chemicals/benzylacetat/MDA_CHEM-803181/p_mzSb.s1Lc8AAAAEWiEfVhTI?WFSimpleSearch_NameOrID=benzylacetat&BackButtonText=search+results) 26.09.13
- [40] [http://universal\\_lexikon.de/academic.com/148374/Salicyls%C3%A4uremethylester](http://universal_lexikon.de/academic.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.s1L340AAAEWJOEFVhTI](http://www.merckmillipore.com/germany/chemicals/methylsalicylat-synthetisch-/MDA_CHEM-106070/p_b5yb.s1L340AAAEWJOEFVhTI) 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](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](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--](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> [61] <http://schulen.eduhi.at/chemie/cus497-1.htm> 02.01.2014
- [62] [http://www.gesundheit.com/gc\\_detail\\_3\\_gc15030203.html](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