Geschichte von Aspirin®
und Extraktion des Wirkstoffes Salicin aus Weidenrinde

Selbstständige Arbeit 2021/2022

Noah Kahmann
Kantonsschule Schaffhausen
3. FMS A

Dr. Rainer Steiger
Kantonsschule Schaffhausen

Inhalt

Einleitung 2

Was ist Aspirin®? 3

Was ist eine Weide? 4

Unterschied Weidenrindenextrakt (Salicin) und Aspirin® 5

Geschichte: 7

- Später alter Orient (4000 v.Chr. - 800 v.Chr.) 7
- Antike bis Renaissance (800 v. Chr. - 1827 n. Chr.) 8
- Neuzeit (1828 n. Chr. - 2021 n. Chr.) 9

Methoden 10

- Dünnschichtchromatographie (DC) 10
  - Geschichte der Chromatographie 10
- Infrarotspektroskopie (IR) 12
- Soxhlet-Extraktion 13

Experimente 14

Diskussion 16

Beantwortung der Hauptfragen 18

Quellen 19

- Bildquellen 19
- DC 20
- IR-Spektroskopie 21

Literaturverzeichnis 22

Einleitung

«Die Acetylsalicylsäure ist ein nicht-steroidaler Entzündungshemmer aus der Gruppe der Salicylate mit schmerzlindernden, fiebersenkenden, entzündungshemmenden und thrombozytenaggregationshemmenden Eigenschaften.» [1]

Acetylsalicylsäure wurde von der Firma Bayer® vor über 120 Jahren unter dem Namen Aspirin® als fertig konzipiertes Arzneimittel auf den Markt gebracht. Heute wird dieses Schmerzmittel noch immer sehr häufig eingesetzt. Es gibt Tabletten, Brausetabletten, Pulver, Heissgetränke und Injektionslösungen mit diesem Wirkstoff. Die Indikationsgebiete sind laut Compendium.ch «Behandlung von leichten bis mässig starken, akuten Schmerzen (Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Schmerzen im Bereich von Gelenken und Bändern, Rückenschmerzen). Symptomatische Behandlung von Fieber und/oder Schmerzen bei Erkältungskrankheiten» [2]. Zudem wird Acetylsalicylsäure bei Risikopatienten zur Prävention eines (erneuten) Herzinfarkts oder Schlaganfalls eingesetzt. [2]

Jedoch geht die Geschichte dieses Heilmittels sehr viel weiter zurück, denn schon vor über 3500 Jahren wurde Weidenrinde, welche den Wirkstoff Salicin enthält, als schmerzlinderndes Mittel eingesetzt.

In der vorliegenden Arbeit möchte ich untersuchen, ob man bei leichten Schmerzen, anstatt zu einem kommerziell hergestellten Arzneimittel zu greifen, auch selbst einen Weidenrindentee brauen könnte. Enthält dieser tatsächlich den gewünschten Wirkstoff in ausreichender Menge? Enthält dieser Extrakt vielleicht weitere Stoffe, welche unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen könnten? Wie müsste man vorgehen?

Die Hauptfragen, welche im Rahmen dieser Arbeit beantwortet werden sollen, sind:

1. Wie entwickelte sich aus einem natürlichen Heilmittel eines der kommerziell erfolgreichsten Arzneimittel?

2. Wer wusste um die heilende Wirkung der Weidenrinde?

3. Enthält Weidenrinde, welche bei uns gesammelt wird, den gewünschten Wirkstoff?

Was ist Aspirin®?

Aspirin® ist ein weltweit bekanntes Schmerzmittel und findet breite Anwendung bei unterschiedlichsten Beschwerden. Es wirkt nicht nur schmerzlindernd, sondern auch vorbeugend gegenüber Herzinfarkten und zeigt relativ selten Nebenwirkungen. Aspirin® wird seit der Entdeckung von Bayer® hergestellt und verkauft. Es wurde 1897 von Dr. Felix Hoffmann zum ersten Mal synthetisiert, welcher für Bayer® forschte. [3]

1899 wurde Aspirin® ins Handelsregister eingetragen und kam ein Jahr später als Tablette auf den Markt. Seit 1915 ist es rezeptfrei erhältlich und wurde zum *Bestseller* in den USA. Das Bild einer klassischen Aspirin® Werbung aus den Niederlanden ist in Abbildung 1 aufgeführt.

1950 wurde es ins Guinness Buch der Rekorde als meistverkauftes Schmerzmittel aufgeführt und 1977 belegte eine amerikanische Studie, dass Acetylsalicylsäure bei bestimmten Patienten einen Schlaganfall vorbeugen kann. [3]

100 Jahre nach der Eintragung von Aspirin® ins Handelsregister verhüllte Bayer® den Firmensitz, der dadurch zur grössten Aspirin®-Schachtel der Welt wurde. Bis heute haben sich mindestens 200 klinische Studien mit mehr als 200.000 Patienten mit den Eigenschaften der Acetylsalicylsäure befasst. [3]

Jedoch beginnt die eigentliche Geschichte von Aspirin® sehr viel früher, denn Salicin, welches mit der Acetylsalicylsäure verwandt ist, kann in Weiden gefunden werden. Die Weidenrinde wurde schon vor über 3500 Jahren von antiken Hochkulturen als Heilmittel verwendet.

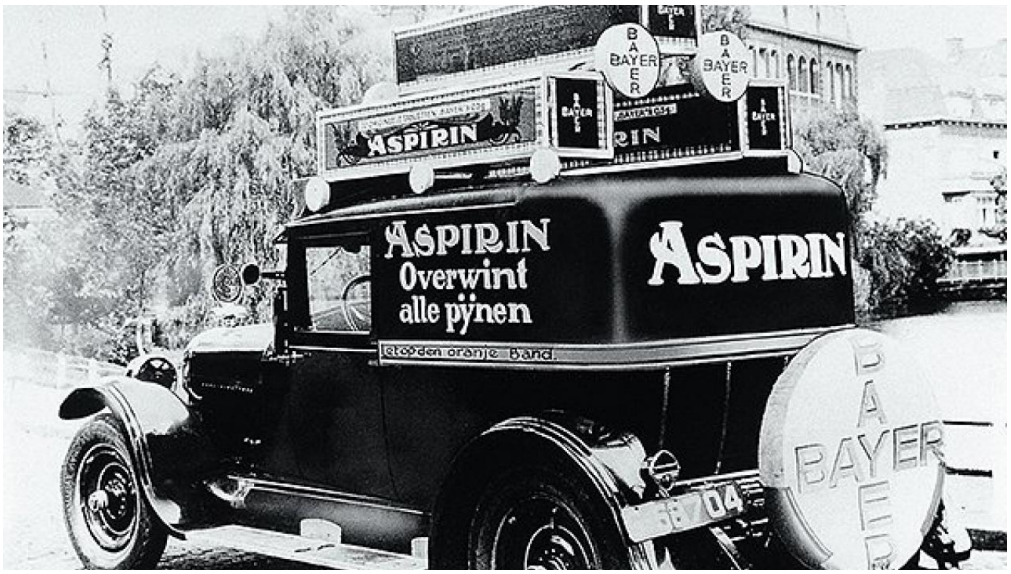


Abbildung 1, Historisches Aspirin®-Werbefahrzeug, Niederlande, um 1929, [Quelle: bayer.com]

Was ist eine Weide?

Weiden gehören zur Gattung der Weidengewächse. Es gibt Bäume, Sträucher und Zwergsträucher. Sie kommen auf dem ganzen europäischen Kontinent vor. Von arktischen Zonen bis zu Meeresküsten gibt es verschiedene Arten. Es existieren ca. 300-500 verschiedene Spezies. Jede Weide ist zweihäusig, das bedeutet, dass es männliche und weibliche Pflanzen gibt. Im Flachland dominieren die grossen Bäume der Weiden, wie die Silberweide (Salix alba) oder die Bruchweide (Salix fragilis). [4]

Abbildung 2, Blätter und Kapseln der Silberweide, [Quelle: eigene Aufnahme]

Die Silberweide ist ein mittelgrosser Laubbaum, welcher ca. 30m gross werden kann und eine ausladende Korne besitzt. Die Äste sind sehr stabil und werden oft zum Flechten von Körben verwendet. Der Stamm kann einen Durchmesser von 1m erreichen. [5]

Die Blätter der Silberweide sind, wie auf Abbildung 2 zu sehen ist, länglich und schmal. Die Ränder sind fein eingesägt. Ein Blatt ist 6-10 cm lang und ist auf der Unterseite leicht silbern, was von feinen Härchen herrührt, welche das Licht brechen. Bei Wind bewegen sich die Blätter mit der Unterseite zur Sonne hin, sodass der ganze Baum silbern zu glänzen scheint. Daher kommt auch der Name der Silberweide. [5]

Die Weide gehört zu den anerkannten Heilpflanzen. Sie enthält unter anderem Gerbstoffe, Phenolheteroside, Salicin und Salicylate (z.B. Salicylsäure). Extrakte aus Weidenrinde werden in Shampoos benutzt wie in Abbildung 3 zu sehen ist. Werden aber auch in Tee, Massageöl etc. angeboten. [5] [6]

Abbildung 3, Shampoo mit Weidenrinden-Extrakt zur Behandlung von Schuppen oder Rötungen, [Quelle: shop-apotheke.com]

Zur Schmerzhemmung und Entzündungshemmung ist der Gehalt an Salicin ausschlaggebend. Zwar lässt sich Salicin in den meisten Weiden finden, zum Teil jedoch nur in sehr geringen Mengen., je nach Spezies und Wachstumsbedingungen.

Gemäss Literatur ist der Gehalt an Salicin bei der Silberweide ungefähr. 11%. [5]

Unterschied Weidenrindenextrakt (Salicin) und Aspirin®

Der Wirkstoff von Aspirin® ist Acetylsalicylsäure (ASS), ein geruchloses und weisses Pulver, welches sich nur schwer in Wasser lösen lässt. Für die Synthese von ASS wird die Salicylsäure mit Essigsäureanhydrid acetyliert, siehe Abbildung 4. [7]

Dieser «Kniff» wurde gewählt, weil die Salicylsäure schlecht magenverträglich ist und Nebenwirkungen wie Magenschmerzen und Blutungen verursachen kann. Acetylsalicylsäure ist gastrointestinal deutlich besser verträglich. Nach Einnahme von ASS wird die Acetylgruppe in der Gastrointestinal-Passage (Magen-Darm-Trakt) wieder abgespalten. [7]

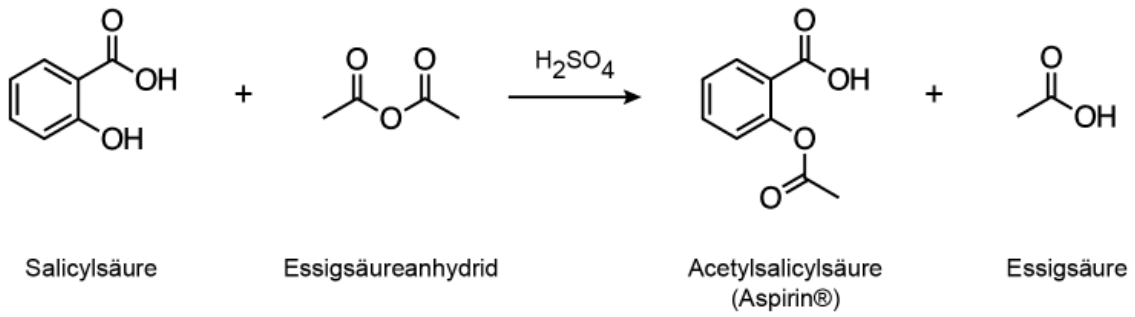


Abbildung 4, Acetylierung der Salicylsäure, [Quelle: pharmawiki.ch]

Zu den Zeiten der ersten Synthetisierung von ASS wurde Salicylsäure aus Pflanzen wie der Weidenrinde gewonnen. Heute gibt es weitaus ertragreichere Methoden wie die Kolbe-Schmitt-Reaktion, welche in Abbildung 5 vermerkt ist. Vereinfacht wird sie auch als Salicylsäure-Synthese bezeichnet. Bei dieser Reaktion wird Salicylsäure aus Kohlenstoffdioxid und Natriumphenolat hergestellt. [8]

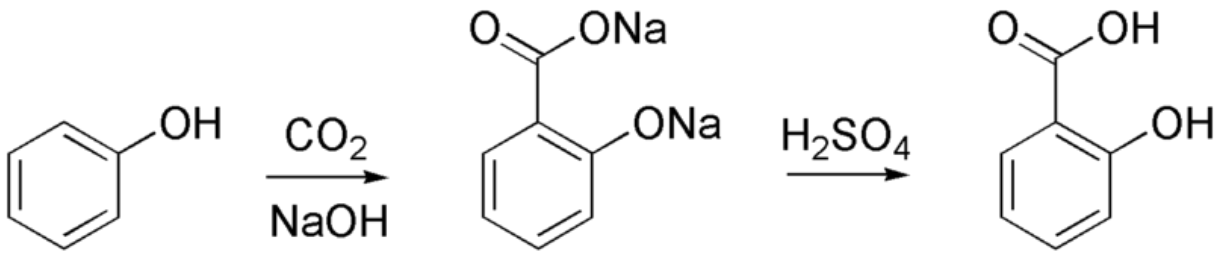


Abbildung 5, Kolbe-Schmitt-Reaktion, [Quelle: Edgar181, wikipedia.org]

Meist lässt sich in Weiden jedoch nur sehr wenig bis keine Salicylsäure finden [16]. Die Weiden enthalten vorwiegend Salicin, welches der Salicylsäure ähnlich ist. Jedoch besteht Salicin aus Salicylalkohol und einer damit verbundenen Glucosegruppe, somit handelt es sich um ein Glucosid. Salicylsäure lässt sich folglich auch aus Salicin herstellen (durch eine Hydrolyse und anschliessender Oxydation, Abbildung 6) dabei entstehen auch andere Salicylate. [9]

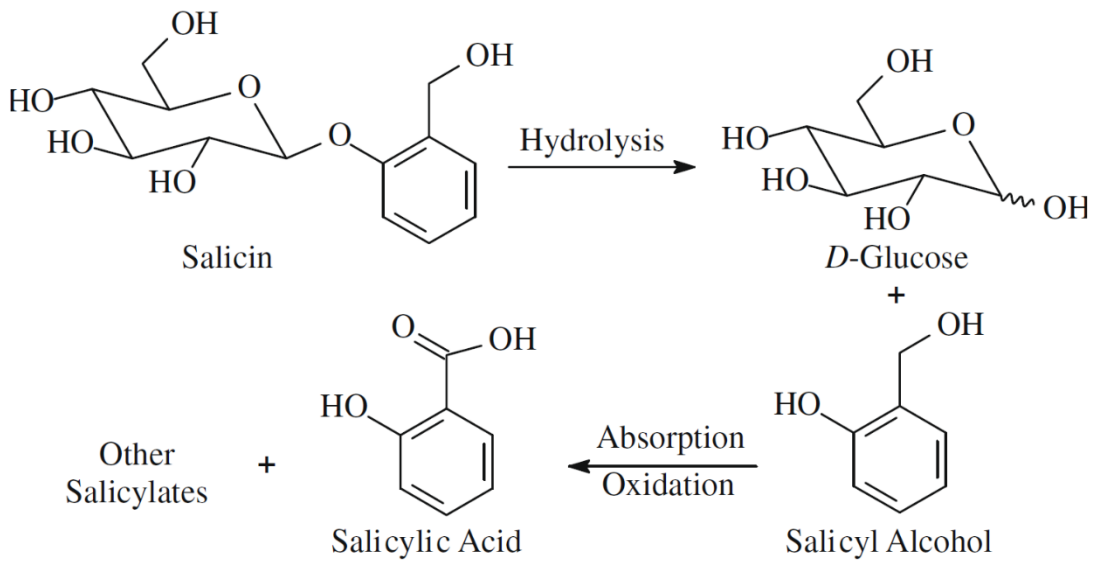


Abbildung 6, Reaktionen von Salicin zur Salicylsäure, [Quelle: Jassem G Mahdi, researchgate.net] [9]

Geschichte:

Später alter Orient (4000 v.Chr. - 800 v.Chr.)

Das genaue Jahr der Entdeckung von Weidenrinde als ein schmerzlinderndes Mittel ist durch die grosse Zeitspanne, die es zurückliegt, nicht mehr genau zu bestimmen. Es wurde von vielen antiken Völkern als Kräutermedizin verwendet. Beim Untergang des einen Reiches wurde das Wissen an das nächste Reich weitergegeben.

Die älteste Zivilisation, von der bekannt ist, dass sie Weidenrinde genutzt haben, sind die Assyrer. Diese lebten ca. 4000 Jahre v. Chr. in Teilen des heutigen Irak und der Türkei. [9]

Das Wissen um die heilende Wirkung der Weide war auch den Sumerern bekannt, welche ca. 3500 v. Chr. weiter südlich der Assyrer lebten. [9] [10] Die Sumerer waren die erste Hochkultur und Erfinder der Keilschrift. [11]

Dabei ist zu erwähnen, dass die Assyrer als sehr kriegerisch galten und lange Zeit über ihr Herrschaftsgebiet regierten.

Die heute bekannteste Hochkultur, welche ebenfalls um das Wissen der heilenden Kräfte der Weide wusste, waren die Ägypter.

Die Hochkultur am Nil war nicht nur weit entwickelt, sie hielt ihr Wissen auch auf Papyrusrollen fest. So auch das Wissen der Heilkunst.

Die einzige heute vollständig überlieferte Papyrusrolle über Medizin des Altägyptentums wird «Papyrus Ebers» genannt. Der Name kommt vom Leipziger Ägyptologe Georg Ebers, welcher 1873 das wertvolle Schriftstück für die Universität Leipzig erworben hat. Seit dem Jahr 2021 kann der 18m und 63cm lange Papyrus in der *Bibliotheca Albertina* der Universität Leipzig in Deutschland besichtigt werden. Der Text entstand gegen Ende des 16. Jahrhunderts v. Chr. [12]

Der «Papyrus Ebers» zählt heute zu den wichtigsten Texten über die Medizin des Altertums und wurde vollständig auf Englisch und Deutsch übersetzt. Er enthält fast 900 Rezepte und Lehrtexte zur allgemeinen und inneren Medizin. Zudem erwähnt er etwa 80 Krankheitsbilder und die zugehörigen Heilmittel. Diese bestehen in der Regel aus mehreren Inhaltsstoffen wie Mineralien, pflanzliche und tierische Produkte sowie menschliche und tierische Ausscheidungen. [12]

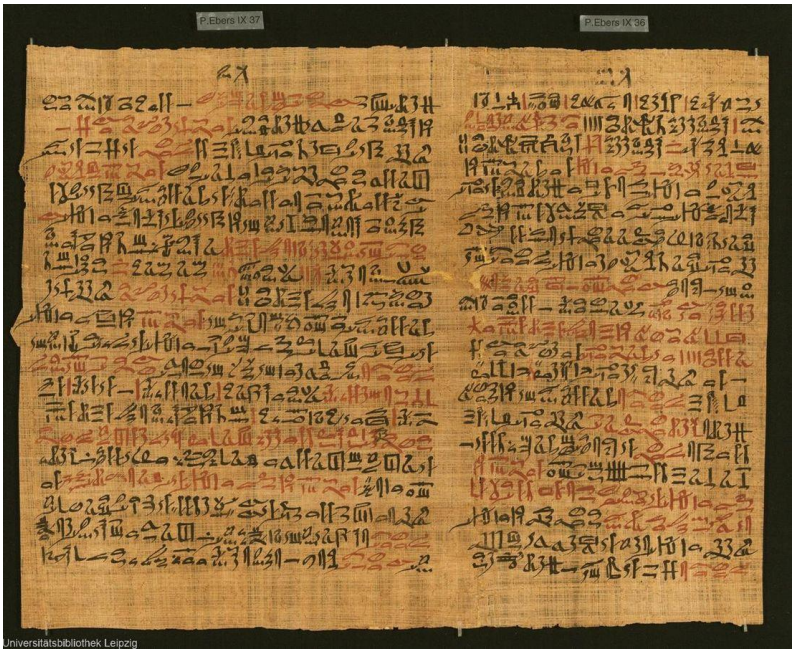


Abbildung 7, Teil des Papyrus Ebers, [Quelle: uni-leipzig.de]

Ein Bild eines Teils des antiken Papyrus ist in Abbildung 7 zusehen.

Interessant für die vorliegende Arbeit ist, dass in diesem antiken Dokument unter anderem die Weide als ein schmerzlinderndes und fiebersenkendes Heilmittel erwähnt ist.

Antike bis Renaissance (800 v. Chr. - 1827 n. Chr.)

Die alten Griechen erwarben ebenfalls das Wissen um die Weidenrinde, als Hippokrates von Kos, welcher von 460 v. Chr. bis 370 v. Chr. lebte, dieses verwendete. Er schnitt die Rinde klein und braute einen Tee daraus, welcher er seinen Patienten verabreichte. Dadurch konnte Fieber gesenkt und Schmerzen bei Gelenkentzündungen erträglicher gemacht werden. Zur Dosierung und verabreichten Mengen ist leider nichts bekannt. [13] [14]

Während des 1. Jahrhunderts schrieb Pedanios Dioskurides in seinem Werk *De materia medica* ebenfalls über die Weidenrinde als Tinktur gegen Ohren und Augenleiden. [15]

Im 2. Jahrhundert berichtete Galenos von Pergamon von der Wirkung der Weide. [16]

Auch in Rom zur gleichen Zeit hielt der berühmte Gelehrte Plinius der Ältere in seiner *Naturalis historia* ebenfalls die Weidenrinde als Heilmittel fest. [17]

Während des Mittelalters waren die Hebammen und Ärzte, wie auch Korbflechter, Schäfer und Kräuterfrauen, stets bestens mit der Anwendung der Weidenrinde vertraut. Jedoch wurde aus dieser Zeit nicht sehr viel schriftlich festgehalten und nur wenige Quellen berichten von

der Nutzung der Weide. Meist sind diese Quellen in Klosterbibliotheken zu finden, wo dieses Wissen aufbewahrt wurde. [13]

Die Heilige-Hildegard von Bingen, welche von 1098-1179 lebte, setzte ebenfalls die Weide als Heilmittel ein. Sie verwendete es gegen Blutungen, Fieber, Gicht, Rheuma und Harnleiden. [13] [18]

Neuzeit (1828 n. Chr. - 2021 n. Chr.)

In der Epoche der Neuzeit entdeckte Johann Andreas Buchner 1828 zum ersten Mal Salicin als chemischen Wirkstoff der Weidenrinde. Er isolierte das Salicin in Form von gelben, bitter schmeckenden Kristallen in sehr kleinen Mengen. Er konnte zeigen, dass Salicin im menschlichen Körper eine schmerzhemmende und fiebersenkende Wirkung entfalten kann. Buchner war damals schon bekannt, da er 1809 bereits Paraffin entdeckte, welches er im Tegernseer Erdöl fand. Daher gilt er als Entdecker von Salicin, auch wenn Pierre-Joseph Leroux es fast gleichzeitig entdeckte. [19] [20]

1874 wurde Thomas Maclagan zum ersten Mal auf Salicin aufmerksam. Der schottische Arzt, welcher an der *Dundee Royal Infarmy* praktizierte, war der erste, der Salicin in einem klinischen Versuch verwendete. Zuerst testete er es an sich selbst und behandelte danach acht Patienten mit rheumatischem Fieber, nachdem er keine Nebenwirkungen an sich feststellen konnte. [21]

Er wählte diese acht Patienten aus, da sie nicht auf die übliche Behandlung mit Alkalien ansprachen. Nach der Behandlung mit Salicin, wobei er jedem Patienten alle drei Stunden zwölf Körner gab, verbesserte sich Ihre Körpertemperatur, Schwellungen sowie der Puls nach nur einem Tag. Nach weiteren zwei Tagen konnten alle Patienten entlassen werden. Die Schmerzen und das Fieber waren weg und auch die Schwellungen hatten weiter abgenommen. [21]

1897 entdeckte Dr. Felix Hoffmann das Aspirin®. Dieses verdrängte Salicin im weiteren Verlauf wegen der besseren Verträglichkeit und der standardisierten Dosierung. Heute wird Salicin in der Schulmedizin nicht mehr angewandt, aber es ist ein beliebtes Naturheilmittel zur Therapie von Schmerzen. [3]

Methoden

Im Rahmen dieser Arbeit konnten eigene Experimente durchgeführt werden. Es soll aufgezeigt werden, dass Salicin in der Weidenrinde der Pflanzen, welche in unseren Breitengraden wachsen, enthalten ist. In dieser Arbeit wurden mehrere Methoden zur Extraktion und zur Analyse von Salicin verwendet.

Dünnschichtchromatographie (DC)

Die Dünnschichtchromatographie, abgekürzt DC oder im englischen TLC (thin layer chromatography), ist in dieser Arbeit die häufigste verwendete Bestimmungsmethode, um die Einzelbestandteile von Stoffgemischen aufzutrennen und qualitativ nachzuweisen. Die Chromatographie ist eine Analysemethode der Biologie, Chemie und Biochemie und wurde vom russischen Botaniker M.S. Tsvet erfunden. In seinem Vortrag zur Trennung von Blattfarbstoffen fand diese Methode zum ersten Mal Erwähnung.

Geschichte der Chromatographie

Michail Tsvet wurde 1872 in Asti, Italien, geboren. Seine Mutter war Italienerin und sein Vater ein russischer Beamte. Michail wuchs in Genf in der Schweiz auf und erarbeitete sich 1893 seinen Bachelor an der Universität Genf. Er erhielt seine Promotion 1896 in Zellphysiologie und zog noch im gleichen Jahr mit seinem Vater nach Sankt Petersburg in Russland, da sein Vater aus dem Auslanddienst abberufen wurde. Dort begann er am biologischen Labor der Russischen Akademie der Wissenschaften zu arbeiten, jedoch waren seine Abschlüsse aus der Schweiz in Russland nicht gültig. Er bewies sich erneut in der Botanik und erfand 1900 die Chromatographie. 1917 wurde er Direktor des Botanischen Gartens und Professor für Botanik an der Universität Tartu, welches heute in Estland liegt. 1918 wurde die Stadt von deutschen Truppen besetzt und die Universität wurde nach Woronesch in Zentralrussland evakuiert. 1919 starb Michail Tsvet an einer chronischen Halsentzündung im Alter von 47 Jahren. [22] [23]

1938 veröffentlichten N.A. Iszmailov und M.S. Schraiber die Grundlagen der Dünnschichtchromatographie, welche die erste veröffentlichte wissenschaftliche Arbeit über DC’s ist. [24]

Für Dünnschichtchromatographien benötigt man DC-Platten. Diese Platten bestehen aus Aluminium oder Glas, auf welche eine dünne Schicht von Cellulose oder Aluminiumoxidpulver aufgetragen wurde. Diese Schicht wird auch **stationäre Phase** genannt. Auf der unteren Hälfte, mit ca. 1cm Abstand zum unteren Rand, wird das zu testende Stoffgemisch gelöst aufgetragen. Der Teststoff muss in flüssiger Form vorliegen, damit dieser mithilfe von Glaskapillarröhrchen aufgetragen werden kann. Meist wird zusätzlich, i.d.R. mit einem Abstand von ca. 1cm, eine Referenz aufgebracht, um einen Vergleich zu erhalten. [25]

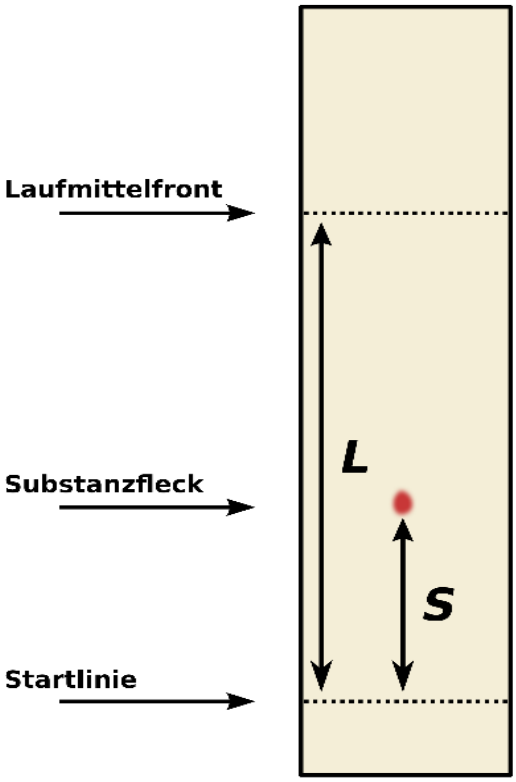


Abbildung 8, Prinzip der Dünnschichtchromatographie [Quelle: Sven Weidauer, wikipedia.org]

Danach wird das Plättchen in ein Gefäss gestellt, das eine geringe Menge Flüssigkeit enthält. Diese Flüssigkeit bezeichnet man als Laufmittel oder **mobile Phase.** [25]

Das Laufmittel steigt nun an der DC-Platte hoch (wie in Abbildung 8 dargestellt) und zieht die Teilchen weiter oder weniger weit. Dies hängt von der Art des Schichtmaterials, des Laufmittels und auch des Teststoffes ab. Da verschiedene Komponenten verschiedene zwischenmolekulare Kräfte aufweisen, werden sie unterschiedlich weit vom Laufmittel mitgezogen, bevor sie der Schwerkraft erliegen. [25]

Da manche Stoffe nicht von Auge sichtbar sind, ist eine DC-Platte unter UV-Licht betrachtet fluoreszierend. Dort, wo sich ein Schatten bildet, befindet sich ein getrennter Stoff. Bei optimalen Bedingungen bildet sich ein kleiner Punkt (Substanzfleck), wo sich der zu analysierende Stoff konzentriert.

Um diese Substanzflecken zu vergleichen und dokumentieren, muss man den R_f-Wert berechnen. Dieser setzt sich aus dem Verhältnis der Länge des gelaufenen Stoffs (S) zur Strecke, die das Laufmittel von der Startlinie aus zurückgelegt hat (L), zusammen.

$$R_f = \frac{S}{L}$$

Dieser Wert lässt sich mit anderen DC's vergleichen, sofern dasselbe Laufmittel verwendet wurde.

Mit dieser Analysenmethode lässt sich ein gemischter Stoff in seine Einzelteile auftrennen. DC's sind äusserst hilfreich, da bei sehr kleinen Mengen von Stoffen ein Ergebnis zu erkennen ist. Weitere Vorteile sind die gute Verfügbarkeit, die geringen Kosten, die rasche Analyse. Zudem sind keine aufwendigen Reinigungsschritte notwendig.

Infrarotspektroskopie (IR)

Die Infrarotspektroskopie oder auch IR-Spektroskopie genannt, ist ein Analyseverfahren, welches mit Hilfe von infraroter Strahlung organische Feststoffe und Flüssigkeiten bestimmen kann. Diese Methode gehört zu der Gruppe der Molekülspektroskopien, welche auf der Anregung von Energiezuständen in Molekülen beruht. [26]

Bei einer IR-Spektroskopie absorbieren verschiedene funktionelle Gruppen andere Wellenlängen und werden von diesen in Schwingung gesetzt. Diese werden von einem Sensor festgestellt und können auf einem Computer visualisiert werden. [26]

Bei einer IR-Spektroskopie lassen sich nicht nur unbekannte Substanzen bestimmen, sondern bekannte Substanzen auch quantitativ nachweisen, was ein Vorteil gegenüber der Dünnschichtchromatographie ist. [27]

Das Bestimmen der chemischen Bindung in einem Molekül lässt sich aufgrund der verschiedenen Schwingungen leicht erkennen, da jede Bindung in einem anderen Bereich schwingt. Zudem ist es, wie bei den DC's, auch möglich, die IR-Spektroskopie des Reinstoffes mit dem des Teststoffes zu vergleichen oder auch online Referenzen zu suchen.

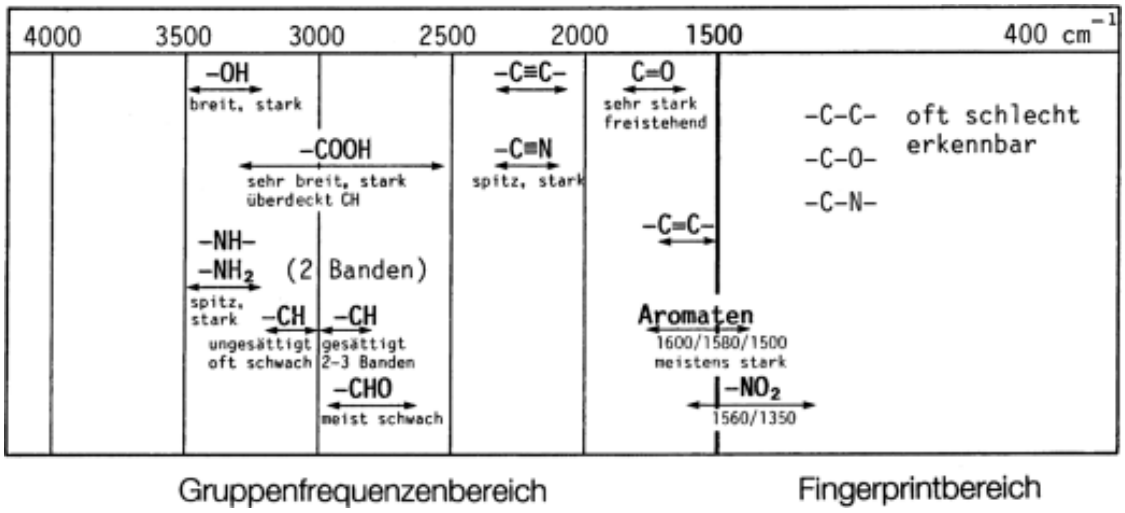


Abbildung 9, Verteilung der responsiven Gruppen einer IR-Spektroskopie, [Quelle: springernature.com]

Soxhlet-Extraktion

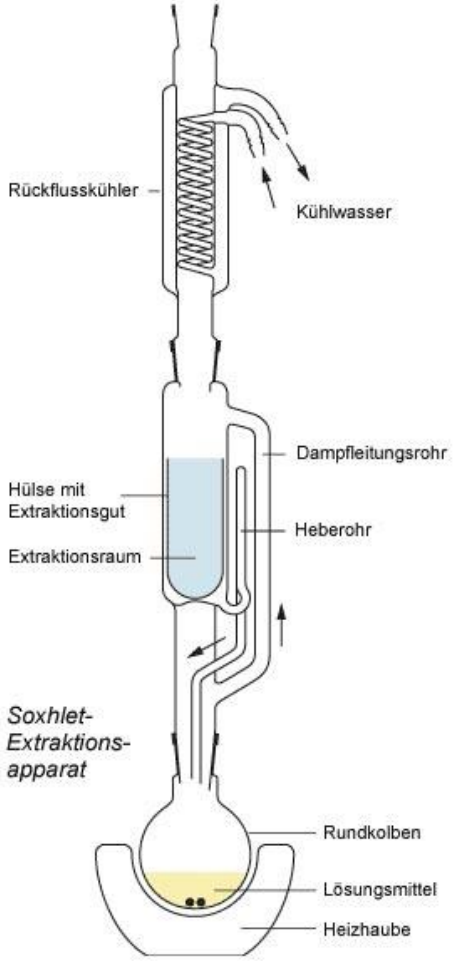


Abbildung 10, Aufbau einer Soxhlet-Extraktion, [Quelle: tomchemie.de]

Die Soxhlet-Extraktion, im Gegensatz zur IR-Spektroskopie oder der DC, ist keine Analysemethode, sondern eine Extraktionsmethode. Extraktion ist die Bezeichnung für ein Verfahren, bei dem ein Stoff durch ein Extraktionsmittel aus einem Feststoff, Flüssigkeit oder einem Gas extrahiert wird. Am Ende der Extraktion verbleibt einerseits der Extrakt, welcher die gewünschte Substanz enthält und andererseits das Raffinat, aus dem die Substanz extrahiert wurde. Mit Hilfe der Soxhlet-Extraktion können schwerlösliche Stoffe durch das Lösungsmittel aus dem Feststoff herausgelöst werden. Diese Methode wurde ursprünglich von Franz von Soxhlet erfunden, der damit den Fettgehalt von Lebensmitteln bestimmte. [28]

Bei einer Soxhlet-Extraktion befindet sich in einem Kolben das Lösungsmittel, welches zum Sieden erhitzt wird. Daraufhin steigen Lösungsmitteldämpfe in der gesamten Apparatur auf und kondensieren durch einen Rückflusskühler. Von diesem tropft das Lösungsmittel

auf eine Extraktionshülse aus Cellulose, welche im Soxhlet-Aufsatz sitzt und mit dem Extraktionsgut befüllt ist. Das Extraktionsmittel tropft somit direkt auf das Extraktionsgut und sammelt sich im Soxhlet-Aufsatz. Sobald ein kritischer Flüssigkeitsspiegel erreicht wurde, entleert sich der Soxhlet-Aufsatz schlagartig in den Kolben. Dieser Vorgang wird auch als Abhebern bezeichnet und erfolgt aufgrund der Saug- und Hebewirkung. [28]

Um alle Inhaltsstoffe vollständig herauszulösen wird dieser Vorgang mehrmals wiederholt. Der Aufbau einer Soxhlet-Extraktion ist in Abbildung 10 dargestellt.

Nach Abschluss der Extraktion muss das Lösungsmittel noch abgedampft werden, was mit einem Rotationsverdampfer erfolgt.

Experimente

Mit den oben beschriebenen Methoden wurde in der Experimentierphase versucht, Salicin aus selbstgesammelter und getrockneten (im Ofen 6 Std bei 40 Grad) Weidenrinde (Salix alba) zu isolieren.

In den ersten Vorversuchen wurde getestet, ob Salicin und Salicylsäure mittels DC nachgewiesen werden können. Dafür wurden Salicin und Salicylsäure jeweils in reinem Ethanol gelöst (siehe Tabelle 1). Die verwendeten Laufmittel waren einerseits Dichlormethan / Essigsäure im Verhältnis 100:2 und andererseits destilliertes Wasser.

Tabelle 1: Resultate der DC's zur Evaluation des geeigneten Laufmittels

Laufmittel	Salicin	Salicylsäure
100:2[1]	$R_f = 0.51$	$R_f = 0.14$
Destilliertes Wasser	Nicht ersichtlich	$R_f = 0,6$

Ergebnisse in der Tabelle zeigen den R_f-Wert

[1] *Verhältnis des Laufmittels Dichlormethan / Essigsäure*

In einem zweiten Versuch wurden 20 Gramm getrocknete Rinde (Vorgehen siehe oben) einer lokalen Silberweide (Salix alba) in 50 Milliliter reinem Ethanol eingelegt und bis zum Siedepunkt für 30 Minuten erhitzt. Identisch wurde mit der getrockneten Rinde eines lokalen Apfelbaums (Malus domestica) verfahren. Aus den damit erhaltenen Lösungen wurden verschie-

dene DC's durchgeführt (siehe Tabelle 2). Das Laufmittel, welches sich durch weitere Vorversuche finden liess, bestand aus Dichlormethan und Methanol im Verhältnis 4:1 bzw. 6:1. [29]

Als Referenz wurde in reinem Ethanol gelöstes Salicin mitgeführt.

Tabelle 2: Vergleich der Weidenrinde zum Apfelbaum

Laufmittel:	Weidenrinde	Salicin (Referenz)	Apfelbaum
4:1[2]	$R_f = 0.5$	$R_f = 0.53$	$R_f = 0.5$
6:1[2]	$R_f = 0.37$	$R_f = 0.31$	$R_f = 0.25$

Ergebnisse in der Tabelle zeigen den R_f-Wert

[2] *Verhältnis des Laufmittels Dichlormethan / Methanol*

In einem dritten Versuch wurden 20g getrocknete Weidenrinde in einer Soxhlet-Extraktion mit 500ml reinem Ethanol extrahiert. 5.5g der Rinde des Apfelbaums (in 50ml Ethanol) wurde ebenfalls durch eine Soxhlet-Extraktion extrahiert. Die Resultate der DC's aus diesem Versuch sind in Tabelle 3 aufgeführt. Als Laufmittel wurde Dichlormethan-Methanol-Gemisch im Verhältnis 6:1 verwendet.

Als Referenz wurde in reinem Ethanol gelöstes Salicin mitgeführt.

Tabelle 3: Vergleich des Weidenrinden-Soxhlet und des Apfelbaumrinden-Soxhlet

Laufmittel	Weidenrinde	Salicin (Referenz)	Apfelbaum
6:1[3]	$R_f = 0.25$	$R_f = 0.23$	$R_f = 0.45$

Ergebnisse in der Tabelle zeigen den R_f-Wert

[3] *Verhältnis des Laufmittels Dichlormethan / Methanol*

In einem vierten Versuch wurden mehrere IR-Spektroskopien durchgeführt, um die Ergebnisse aus dem dritten Versuch zu bestätigen und um ein genaueres Ergebnis zu erhalten. Dabei sind die Soxhlet-Extraktionen der Weidenrinde und der Apfelbaumrinde verwendet worden, da diese konzentrierteren Gemische die genaueren Ergebnisse lieferten.

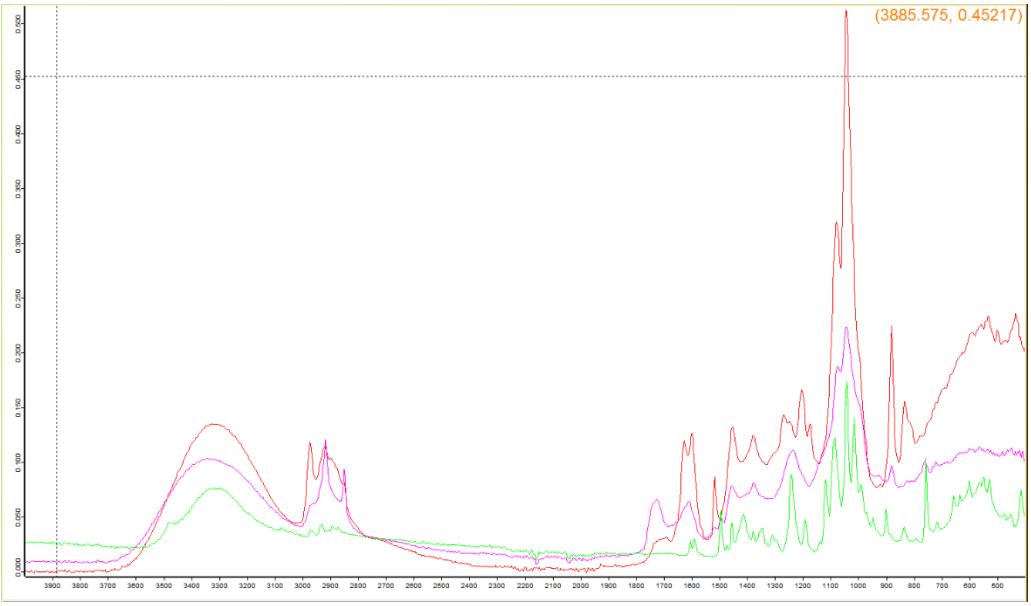


Abbildung 11, Bildschirmfoto der IR-Spektroskopie [Analyse: Weidenrinde-Soxhlet (rot), Apfelbaumrinden-Soxhlet (pink), Salicin-Ethanol-Referent (grün)], [Quelle: eigene Aufnahme]

Im nachfolgenden Bild einer IR-Spektroskopie (Abbildung 11) ist das Weidenrinden-Soxhlet in roter Farbe, die Apfelbaumrinde in pink und die Salicin Referenz in grün dargestellt.

Diskussion

Die Vorversuche der Dünnschichtchromatographien hatten zum Ziel, ein geeignetes Laufmittel zu identifizieren, um Salicin zu detektieren. In der Literatur wurde primär kein entsprechendes

Abbildung 13, DC mit Laufmittel Dichlormethan / Essigsäure, [Quelle: eigene Aufnahme]

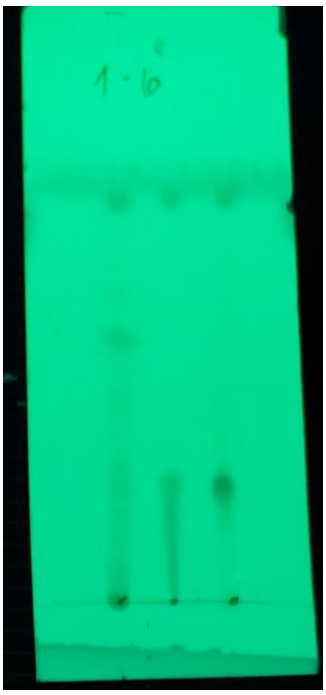


Abbildung 12, DC mit Laufmittel Dichlormethan / Methanol, [Quelle: eigene Aufnahme]

Laufmittel gefunden. Deshalb wurde auf Daten zur Acetylsalicylsäure zurückgegriffen, welches sich chemisch ähnlich wie Salicin verhalten sollte. In den ersten Versuchen wurde anstelle der Acetylsalicylsäure jeweils Salicylsäure verwendet, [30]

Gemäss Literatur sollte ein Dichlormethan-Essigsäure-Gemisch als Laufmittel geeignet sein. Die Detektion soll mittels UV erfolgen. Leider war dieser Vorversuch nicht erfolgreich. Es ist klar ersichtlich, dass es einen grossen Unterschied im Resultat des DC (siehe Abbildung 12) zwischen der Referenz Salicin und der getesteten Salicylsäure gibt. Salicin bewegt sich auf der DC-Platte (R_f-Wert: 5.1), während die Salicylsäure nicht oder nur wenig nach oben wanderte (R_f-Wert: 1.4). Dies vermutlich aufgrund der unterschiedlichen chemischen Struktur der beiden Substanzen. Aus diesem Grund und da die DC's sehr schwer zu interpretieren waren, wurde das Laufmittel nach erneuter Recherche [29] in den folgenden Versuchen durch das Dichlormethan-Methanol-Gemisch ersetzt. Dieses Laufmittel zeigte in der Folge eine bessere Auftrennung der Substanzen (siehe 13).

Die Apfelbaumrinde wurde als Negativkontrolle gewählt, weil in der Literatur nirgends ein Gehalt an Salicin erwähnt wurde. Der zweite Versuch (siehe Tabelle 2) vergleicht den Extrakt des Apfelbaumes mit dem Extrakt der Weidenrinde. Dieses Experiment wurde mehrere Male mit unterschiedlichsten Verhältnissen von Dichlormethan und Methanol durchgeführt. Beim Lösungsmittelgemisch Dichlormethan / Methanol 6:1 wurden die besten Resultate erreicht, d.h. die Gemische wurden aufgetrennt und die Substanzflecken konzentriert nachgewiesen.

Es war jedoch sehr erstaunlich, dass im Extrakt der Apfelbaumrinde in den DC's grosse Ähnlichkeiten zu Salicin nachgewiesen wurden. Um das mögliche Artefakt zu eliminieren, wurde im dritten Versuch die Soxhlet-Extraktion angewendet. Durch dieses Verfahren sollte das sehr gering konzentrierte Salicin in der Weidenrinde stärker hervorgehoben und der Stoff der Apfelbaumrinde mit der grossen Ähnlichkeit eliminiert werden.

Dies gelang auch. Im DC zeigten die Substanzflecken von Weidenrindenextrakt und Salicin ähnliche R_f-Werte. Der Unterschied im R_f-Wert von Salicin zur Apfelbaumrinde war ca. +95%. (R_f-Wert Salicin: 0.35, R_f-Wert Apfelbaumrinde: 0.45)

Es blieb bis zum Schluss unklar, welcher Stoff der Apfelbaumrinde in den vorangegangenen Versuchen die Ähnlichkeit zur Weidenrinde resp. zu Salicin verursacht hat.

Um noch genauere Hinweise zum Inhalt der verschiedenen Stoffe zu erhalten, wurden neben den DC's auch IR-Spektroskopien durchgeführt. Jedoch waren die erhaltenen Ergebnisse nicht wie erwartet. Die vermuteten Gemeinsamkeiten zwischen der Weidenrinde und dem Salicin

konnten nicht eindeutig nachgewiesen werden. Im Gegenteil, es wurde eine grosse Ähnlichkeit von der Weidenrinde zum Apfelbaum gezeigt. Allerdings zeigte der Apfelbaum auch keine Ähnlichkeiten zu Salicin. Möglicherweise lässt sich im Fingerprintbereich der IR-Spektroskopie eine mögliche Antwort finden, jedoch sind die Daten in diesem Bereich zu ungenau.

Eine mögliche Erklärung wäre, dass trotz des Soxhlet-Verfahrens immer noch zu viele andere Substanzen das Salicin überlagern oder dass die Konzentration an Salicin in dieser lokalen Silberweide zu gering war, um sie nachzuweisen.

Beantwortung der Hauptfragen

1. Wie entwickelte sich aus einem natürlichen Heilmittel eines der kommerziell erfolgreichsten Arzneimittel?

Durch stetiges Fortschreiten der Chemie im Bereich der Medizin, wurde der Wirkstoff der Weidenrinde extrahiert und künstlich hergestellt. Somit wurde man unabhängig von pflanzlichem Wachstum und konnte viel grössere Mengen, in gleichbleibender Qualität und immer gleichen Gehalt an Wirkstoff herstellen. Dank der Acetylierung der Salicylsäure, welche viele Nebenwirkungen verhinderte und wegen der einfachen Einnahme, stand dem Erfolg nichts im Wege.

2. Wer wusste um die heilende Wirkung der Weidenrinde?

Die heilende Wirkung der Weide und speziell der Rinde, waren den meisten Zivilisationen von der Antike bis zur Moderne bekannt. Die einzige Voraussetzung war, dass die Weide auch in diesem Gebiet wachsen musste. Heute ist Aspirin® eines der wichtigsten Schmerzmittel, jedoch ist die Weidenrinde als Kräuter-Heilmittel nicht sehr weit verbreitet.

3. Enthält Weidenrinde, welche bei uns gesammelt wird, den gewünschten Wirkstoff?

Die Indizien sind zu gering, um eine eindeutige Antwort auf diese Frage zu geben. Aufgrund der durchgeführten Analysen ist davon auszugehen, dass in der Weidenrinde, welche bei uns gesammelt werden kann, ein sehr geringer Gehalt an Salicin vorhanden ist. Sicher hätte man das Experiment auf weitere Weidenarten ausweiten sollen. Es ist unklar, wann im Jahr die Pflanzen den höchsten Gehalt an Salicin aufweisen. Die im beschriebenen Experiment verwendete Rinde wurde im Juni, direkt nach der Blütezeit, gesammelt. Idealerweise hätte man später im Jahr nochmals Weidenrinde sammeln sollen, um eine mögliche Veränderung festzustellen.

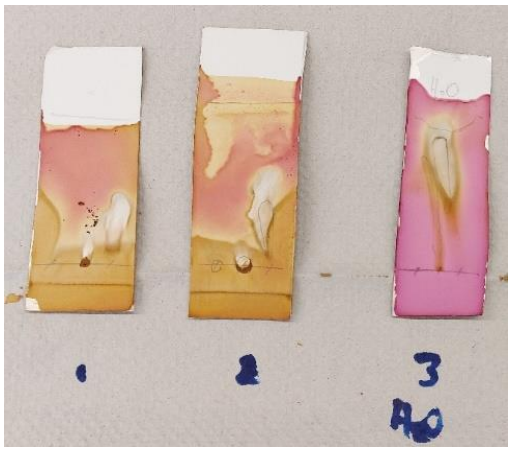
Ebenfalls ist nicht klar, wieviel Rinde verwenden müsste, um einen wirksamen Tee brauen zu können. Grundsätzlich jedoch ist die heilende Wirkung der Weiden bewiesen.

Quellen

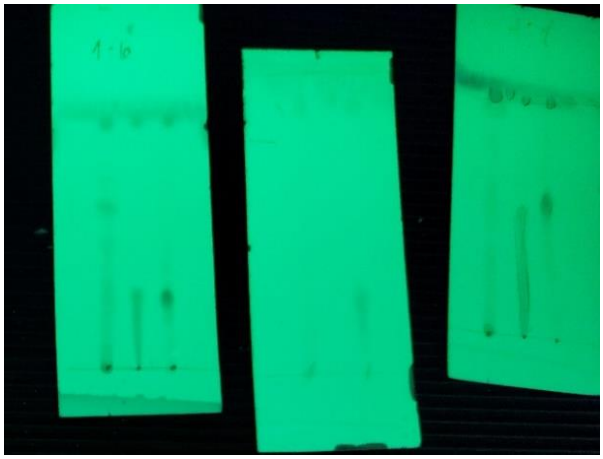
Bildquellen

Abbildung 1, Historisches Aspirin®-Werbefahrzeug, Niederlande, um 1929, [Quelle: bayer.com] 3
Abbildung 2, Blätter und Kapseln der Silberweide, [Quelle: eigene Aufnahme] 4
Abbildung 3, Shampoo mit Weidenrinden-Extrakt zur Behandlung von Schuppen oder Rötungen, [Quelle: shop-apotheke.com] 4
Abbildung 4, Acetylierung der Salicylsäure, [Quelle: pharmawiki.ch]..... 5
Abbildung 5, Kolbe-Schmitt-Reaktion, [Quelle: Edgar181, wikipedia.org]..... 5
Abbildung 6, Reaktionen von Salicin zur Salicylsäure, [Quelle: Jassem G Mahdi, researchgate.net] [9]..... 6
Abbildung 7, Teil des Papyrus Ebers, [Quelle: uni-leipzig.de]..... 8
Abbildung 8, Prinzip der Dünnschichtchromatographie [Quelle: Sven Weidauer, wikipedia.org]..... 11
Abbildung 9, Verteilung der responsiven Gruppen einer IR-Spektroskopie, [Quelle: springernature.com]..... 13
Abbildung 10, Aufbau einer Soxhlet-Extraktion, [Quelle: tomchemie.de] 13
Abbildung 11, Bildschirmfoto der IR-Spektroskopie [Analyse: Weidenrinde-Soxhlet (rot), Apfelbaumrinden-Soxhlet (pink), Salicin-Ethanol-Referent (grün)], [Quelle: eigene Aufnahme] 16
Abbildung 13, DC mit Laufmittel Dichlormethan / Methanol, [Quelle: eigene Aufnahme] 16
Abbildung 12, DC mit Laufmittel Dichlormethan / Essigsäure, [Quelle: eigene Aufnahme]..... 16

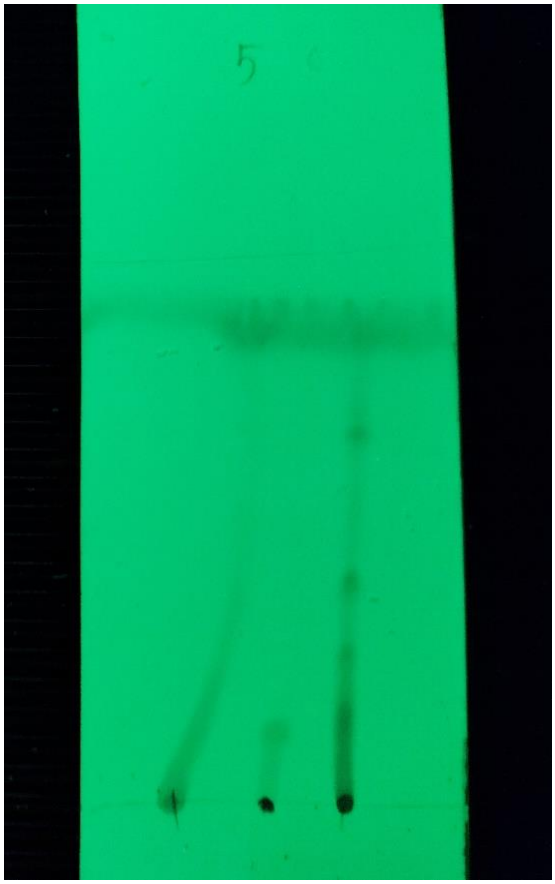
DC



DC: Vorversuch 1 [Saicin, Salicylsäure]

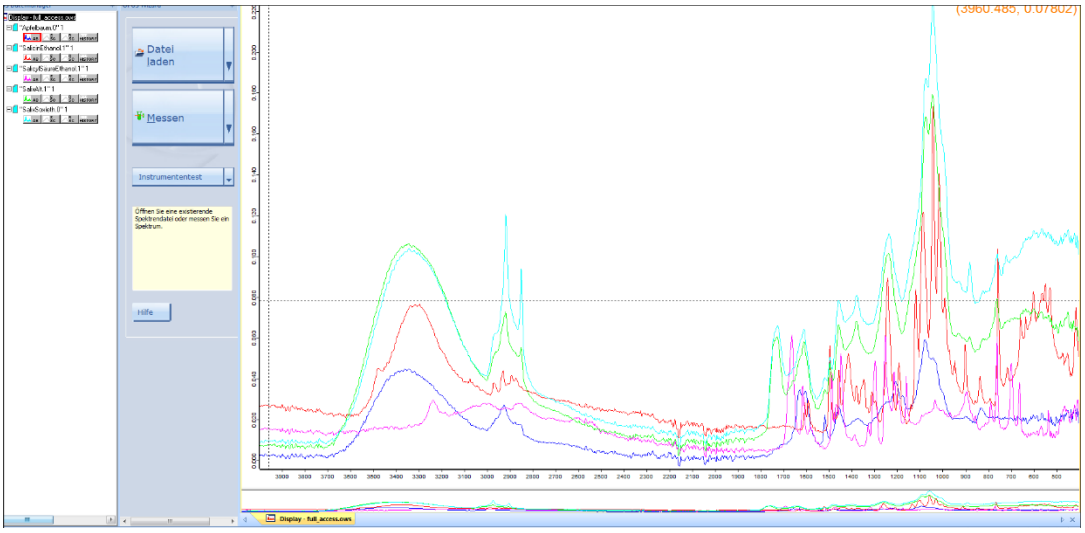


DC: Versuch 2 [Weidenrinde, Salicin, Apfelbaumrinde]

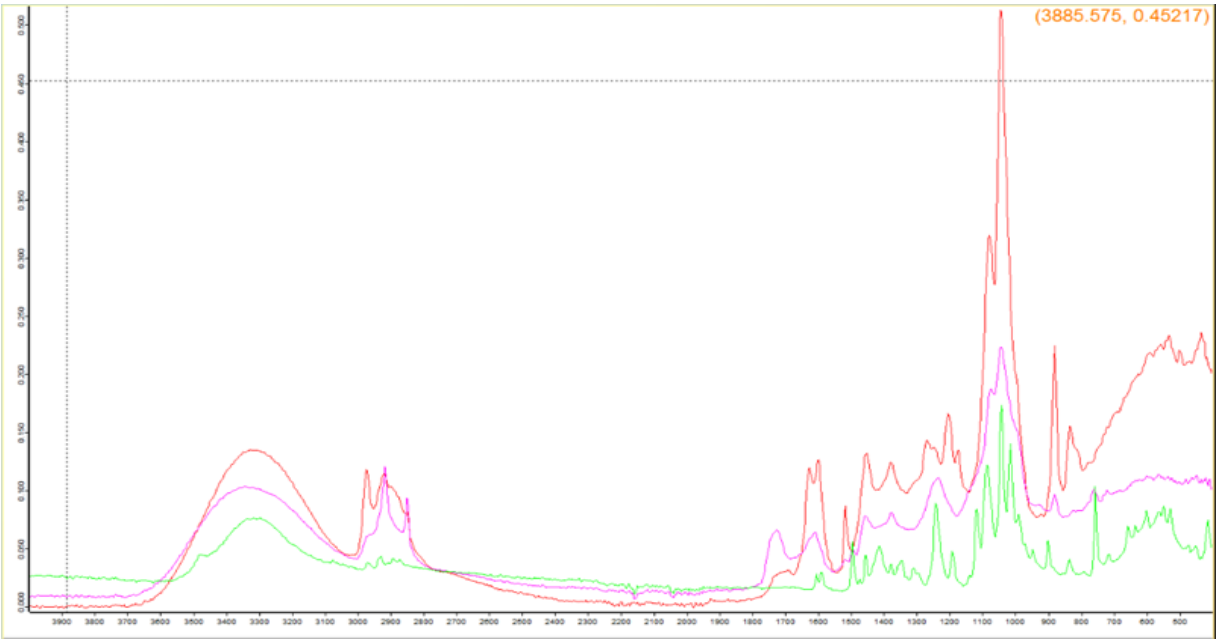


DC: Versuch 3 [Weidenrinden-Soxhlet, Salicin, Apfelbaumrinden-Soxhlet]

IR-Spektroskopie



IR 1 [Analyse aller Extraktionen]



IR 2 [Analyse: Weidenrinde-Soxhlet (rot), Apfelbaumrinden-Soxhlet (pink), Salicin-Ethanol-Referent (grün)]

Literaturverzeichnis

1 Pharmawiki.ch [https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Acetylsalicyls%C3%A4ure] letzter Zugriff 28.11.2021

2 Compendium.ch [https://compendium.ch/product/1090781-aspirin-gran-500-mg/mpro] letzter Zugriff 27.11.2021

3 Bayer.com [https://www.bayer.com/de/produkte/aspirin] letzter Zugriff 27.11.2021

4 Dagmar Lautenschlager-Fleury, Ernst Lautenschlager-Fleury: [Die Weiden von Mittel- und Nordeuropa], Seite 12, Springer-Verlag, ISBN: 978-3-0348-5623-2

5 Weidenrinde.info [https://www.weidenrinde.info/] letzter Zugriff 27.11.2021

6 Natur-kompendium.com [https://www.natur-kompendium.com/weidenrinde/] letzter Zugriff 27.11.2021

7 Flexikon.doccheck.com/ [https://flexikon.doccheck.com/de/Acetylsalicyls%C3%A4ure] letzter Zugriff 27.11.2021

8 Chemie-schule.de [https://www.chemie-schule.de/KnowHow/Kolbe-Schmitt-Reaktion] letzter Zugriff 27.11.2021

9 Jassem G. Mahdi: [Medicinal potential of willow: A chemical perspective of aspirin discovery], Journal of Saudi Chemical Society, Sciencedirect.com/, letzter Zugriff 27.11.2021

10 Michael J R Desborough, David M Keeling: [The aspirin story - from willow to wonder drug], © 2017 John Wiley & Sons Ltd., pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, letzter Zugriff 27.11.2021

11 Geschichte-wissen.de [https://geschichte-wissen.de/blog/die-sumerer/] letzter Zugriff 27.11.2021

12 Uni-leipzig.de [https://www.ub.uni-leipzig.de/ueber-uns/ausstellungen/dauerausstellung/papyrus-ebers/] letzter Zugriff 27.11.2021

13 Zentrum-der-gesundheit.de [https://www.zentrum-der-gesundheit.de/ernaehrung/nahrungsergaenzung/heilpflanzen/weidenrinde] letzter Zugriff 28.11.2021

14 D B Jack: [One hundred years of aspirin], Lancet, 9. Aug 1997, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ letzter Zugriff 28.11.2021

15 Pedanios Dioskurides: [De materia medica], Übersetzung: Julius Berendes, S. 120–121 (Buch I, Kapitel 135), [https://archive.org/details/despedaniosdios00pedagoog/page/120/mode/1up?view=theater]. letzter Zugriff 28.11.2021

16 Pharmazeutische-Zeitung.de [https://www.pharmazeutische-zeitung.de/inhalt-13-2003/titel-13-2003/] letzter Zugriff 28.11.2021

17 Plinius Secundus, Gaius: [Naturgeschichte], Übersetzung: Ph. H. Külb, Seite 2661, [https://www.digitale-sammlungen.de/de/view/bsb10246060?page=317&q=weide] letzter Zugriff 28.11.2021

18 Hildegard, von Bingen: [S. Hildegardis Abbatissae Subtilitatum Diversarum Naturarum Creaturarum Libri Novem], Seite 1239–1240, Edition: Charles Victor Daremberg und Friedrich Anton Reuß (1810–1868), [https://www.digitale-sammlungen.de/de/view/bsb10801026?page=624,625] letzter Zugriff 28.11.2021

19 Chemie.de [https://www.chemie.de/lexikon/Johann_Andreas_Buchner.html] letzter Zugriff 28.11.2021

20 Olivier Lafont: [Du saule à l'aspirine], Seite 210, [https://www.persee.fr/doc/pharm_0035-2349_2007_num_94_354_6334] letzter Zugriff 28.11.2021

21 Doyle D (2011): [Commentaries on the history of treatment evaluation], JLL Bulletin, [https://www.james-lindlibrary.org/articles/thomas-john-maclagan-1838-1903/] letzter Zugriff 28.11.2021

22 Gaz.wiki [https://gaz.wiki/wiki/de/Mikhail_Semenovich_Tswett] letzter Zugriff 28.11.2021

23 Scihi.org [http://scihi.org/mikhail-tsvet-chromatography/] letzter Zugriff 28.11.2021

24 Scihi.org [http://scihi.org/mikhail-tsvet-chromatography/] letzter Zugriff 28.11.2021

25 Swisseduc.ch [https://www.swisseduc.ch/chemie/labor/dc/docs/dc.pdf] letzter Zugriff 28.11.2021

26 Chemie.de [https://www.chemie.de/lexikon/IR-Spektroskopie.html] letzter Zugriff 28.11.2021

27 Aprentas: [IR-Spektroskopie], Springer International Publishing, ISBN: 978-3-0348-0972-6 [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-0348-0972-6_12] letzter Zugriff 28.11.2021

28 [https://www.ld-didactic.de/documents/de-DE/EXP/C/C2/C2421_d.pdf] letzter Zugriff 28.11.2021

29 Tanja Buß: [Studie über die Einnahme von Weidenrinden-Extrakt, Salicin und Salicortin sowie Synthesen von Salicylsäure-Glycosiden und Salicin-Analoga], Seite 98, Uni-Marburg

30 Urs Wuthier: [https://www.swisseduc.ch/chemie/labor/aspirin/docs/aspirin.pdf], Seite 8, swisseduc.ch, letzter Zugriff 28.11.2021