

# Die Acetylsalicylsäure im Aspirin

Ein Chemiereferat von Matti Bjarki Thomsen



*„America is the country where you can buy a lifetime supply of aspirin for one dollar and use it up in two weeks.“ John Barrymore (US-amerikanischer Schauspieler)*

## **Inhaltsangabe**

Inhaltsangabe	S. 2
Einleitung zur Acetylsalicylsäure in Aspirin	S. 3
Geschichte des Medikaments	S. 4-5
Wirkung	S. 5-6
Nebenwirkungen	S. 7
Debatte zur Entwicklung	S. 8
Herstellung	S. 9
Image	S. 10

## Acetylsalicylsäure

Die Acetylsalicylsäure ist die chemische (synthetische) Grundlage für das wohl bekannteste, am häufigsten verwendete und kommerziell erfolgreichste Medikament aller Zeiten, das Aspirin. Aspirin ist dabei nur eines von vielen, aber trotzdem das geläufigste Acetylsalicylsäure-Präparat. Die Acetylsalicylsäure ist ein Derivat (Abkömmling) der Salicylsäure, weil zu ihrer Herstellung die Grundstruktur der Salicylsäure lediglich durch einen Acetatrest erweitert wird.

Laut der Welt-Gesundheitsorganisation (WHO) gehört Aspirin zu den zwanzig unentbehrlichsten Medikamenten. Die Nachfrage danach steigt weltweit noch immer an. Der Wirkstoff darin ist seit tausenden Jahren bekannt. Doch erst Entwicklungen der modernen Chemie machten es möglich, diesen Wirkstoff synthetisch und damit in großer Menge, kostengünstig und in langfristig gleichbleibender Qualität herzustellen.

Verschiedene Forscher suchten im 19. Jahrhundert mit unterschiedlichen Ansätzen nach Verfahren, Acetylsalicylsäure künstlich herzustellen. Arthur Eichengrün und Felix Hoffmann gelang es, den Stoff mit einer optimierten Wirkung vollsynthetisch zu produzieren. Ihre Entwicklung wurde am 6. März 1899 unter der Marke Aspirin in die Warenzeichenkontrolle des kaiserlichen Patentamtes aufgenommen.

Die natürliche Grundlage für den synthetischen Stoff, schon den Ägyptern bekannt, waren Rinden der Silberweide und die Extrakte der Mädesüß-Pflanze. Mädesüß war auch die Grundlage für Aspirin als den bekanntesten Trivialnamen der Acetylsalicylsäure. Dabei steht das „A“ für den Acetatrest und das „Spirin“ für die natürliche Herkunft des Mittels. Diese Extrakte wurden schon früh zum Schmerzstillen oder Fiebersenken verwendet. Der Prozess von einem natürlichen Extrakt zu einem vollsynthetischen Produkt war lang, viele Menschen arbeiteten intensiv daran. Es musste sich immer auf die Überlieferungen des Stoffes berufen werden, weil auch der Stoff den neuen Gegebenheiten (wie zum Beispiel: neue Verwendungszwecke, Dosierungsformen, Anforderungen, neue medizinische Standards, etc.) angepasst werden musste.

## Geschichte des Medikaments

Schon frühen Hochkulturen war die Wirkung von Extrakten aus salicylhaltigen Rinden und Blättern bekannt. Sie nutzten sie zur Fiebersenkung und zur Schmerzbekämpfung aller Art. Dieses natürliche Salicin wird im Darm zu Salicylalkohol und Glucose gespalten und durch die Magenschleimwände in den Blutkreislauf aufgenommen. In der Leber wird der Salicylalkohol zu Salicylsäure umgewandelt. Die Wirkung des umgewandelten Salicylalkohols ist fast identisch mit der heutiger synthetischer Acetylsalicylsäure-Mittel, nur war es damals nicht möglich, genau zu dosieren und damit optimale Wirkungen zu erzielen. Die Extrakte wurden unter verschiedenen Bedingungen hergestellt. Deshalb waren auch die Nebenwirkungen für Magen und Darm oftmals zu stark, sodass das Mittel hauptsächlich in Notfällen verabreicht wurde.

Erst im 19. Jahrhundert wurde versucht, die Wirkung dieser Extrakte dahingehend zu optimieren, dass der relevante Stoff, das Salicin, aus den Extrakten extrahiert wurde und ohne unnötige Inhaltsstoffe verwendet werden konnte, was auch die Nebenwirkungen minimierte. Andreas Buchner vollbrachte die Extrahierung des Salicin aus Weidenextrakten um 1828. Die nächste historische Entwicklung des Stoffes war die Isolierung der Salicylsäure aus dem Salicin, ohne dass es erst in der Leber umgewandelt werden musste. 1838 isolierte der italienische Chemiker Raffaele Piria Salicylsäure aus dem im Salicin enthaltenen Salicylalkohol. Salicin ist eine chemische Verbindung von Alkohol und Zucker. Durch Oxidation, d.h. durch Zugabe eines Sauerstoffatoms, entnahm er dem Glykosid (der Verbindung von Alkohol und Zucker) die Salicylsäure. Einige Jahre später synthetisierte er Salicylsäure aus einem Salicylaldehyd und verfeinerte dadurch das Produkt.

1859 wurde die Salicylsäure durch mehrere deutsche Chemiker aus Phenol, Kohlendioxid und Natron synthetisiert. Durch die Kolbe-Schmitt-Reaktion war es nun möglich, auf die natürlichen Extrakte gänzlich zu verzichten und den Stoff rein chemisch herzustellen. So konnte auch besser an der chemischen Verbindung geforscht werden, weshalb auch der phenolische Charakter durch den Benzolring (Phenol ist ein Benzol mit einer Hydroxylgruppe statt einem Wasserstoffatom) entdeckt wurde. Dieses Phenol ist die hauptreagierende Gruppe des Moleküls.

Mit diesen Grundlagen wurde immer weiter versucht, aus der Salicylsäure einen verlässlichen und optimierten Wirkstoff der modernen Schulmedizin zu machen. Dies geschah in vielen kleinen Schritten; viele Chemiker an vielen verschiedenen Orten machten Aspirin durch ihre Initiativen, geistreiche Ideen, Austestung an Probanden und Auswertung von Analyseergebnissen zu dem Medikament, was es heute ist.

Diese Entwicklung wurde hauptsächlich durch den deutschen Chemiker Arthur Eichengrün vorangetrieben. Er machte aus der Salicylsäure die Acetylsalicylsäure, indem er ihr einen Acetat-Rest hinzufügte. Eichengrüns langjähriger Arbeitgeber war die Bayer AG, die heute die Marken- und Patentrechte am bekanntesten Acetylsalicylsäure-Präparat Aspirin hält. Das Unternehmen stand aber nicht uneingeschränkt hinter Eichengrüns Medikament, weil es immer noch als ein sehr potentes Mittel galt, dessen Einnahme zu starken Nebenwirkungen führte. Deshalb unterstützte Bayer lieber die Verbreitung anderer Medikamente, die aus wirtschaftlicher Sicht lukrativer waren. Erst ab dem ersten Drittel des 20. Jahrhunderts wurde aus der Acetylsalicylsäure ein Allzweckmedikament und war ab dann nicht mehr wegzudenken.

Nach dem ersten Weltkrieg wurden die Markenrechte von der Bayer AG an Aspirin an ein amerikanisches Unternehmen als Reparationsleistung verkauft. Erst 1990 wurden diese Rechte für eine Milliarde Dollar von Bayer zurückgekauft. Seitdem vertreibt und produziert der deutsche Pharmaziekonzern das Medikament. Die deutsche Produktionsanlage in Bitterfeld produziert jährlich um die 4,5 Milliarden Tabletten, was ungefähr die Hälfte des europäischen Marktes abdeckt.

## Wirkung

Die Wirkung des heutigen Aspirins hat seinen Ursprung in Extrakten, die aus Weiden (Silberweiden, lat. Salix) gewonnen wurden. Im Laufe der Zeit wurden die Extrakte, die schon sehr früh als Arznei erkannt wurden, immer mehr verändert, und als die Chemie auch immer weiter erneuert und erschlossen wurde, war es schließlich möglich, die Wirkung dieser Extrakte mit anderen Stoffen auf künstliche Weise (durch Synthese) zu erzeugen. 1828 wurde es geschafft, die kristallisierende Salicylsäure aus Rindeextrakten der Weiden zu isolieren. Das bedeutete, dass man auf den essentiellen Wirkstoff in diesen Rinden direkt zugreifen konnte und auf unnötige Zutaten der Rinde verzichten konnte.

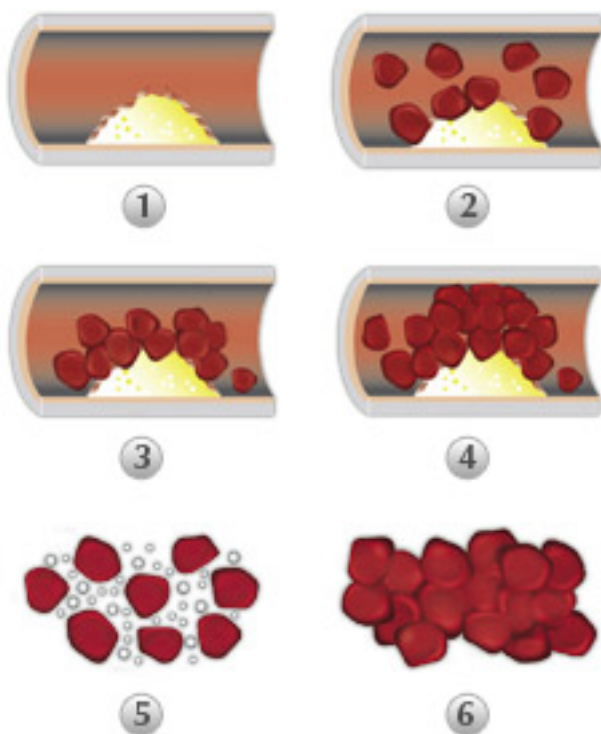
Aspirin ist ein Analgetikum, was bedeutet, dass es schmerzstillend wirkt, dabei aber nicht das komplette Nervensystem betroffen ist. Wenn Aspirin konsumiert wird, gelangt es durch die Schleimwände in Magen und Darm in unseren Blutkreislauf und kann ab dann im ganzen Körper agieren.

Prostaglandine sind Gewebshormone, die bestimmte Schmerzreize an unsere Rezeptoren leiten. Sie übermitteln die Nachricht, dass sich zum Beispiel Fieber bildet und sorgen dafür, dass sich unser Immunsystem darauf vorbereitet. Diese Gewebshormone werden von den Enzymen Cyclooxygenase I (COX I) und Cyclooxygenase II (COX II) produziert.

Schon kurz nach der Einnahme von Aspirin wirkt die Acetylsalicylsäure, indem sie diese beiden Enzyme blockiert und dadurch unser Schmerzempfinden hemmt. Die Blockade sieht so aus, dass sich die Acetylsalicylsäure-Verbindungen auf die Enzyme setzen und sie dadurch inaktivieren. Deshalb werden die Produktion der Prostaglandine und unsere Schmerzanfälligkeit gesenkt, weil uns nicht mehr übermittelt wird, dass der Schmerz noch aktiv ist. Ob die Acetylsalicylsäure COX I oder COX II hemmt, hängt ganz von der Dosis ab.

COX I wird schon bei kleinsten Mengen (30-50mg) gehemmt. Eine normale Einheit Aspirin hat 500 mg. Die Gewichtseinheit bezieht sich auf die Menge Acetylsalicylsäure in einer Dosierungsform. Schon die kleinste Dosis kann daher gerinnungshemmend wirken, weil es die Botenstoffe blockiert, die dafür sorgen, dass sich die einzelnen Blutplättchen miteinander verbinden und dann verklumpen. Bei quasi jeder Dosis ist die gerinnungshemmende Wirkung erzeugt und bei steigender Dosis (1 bis 2 g) wird dann erst das Enzym COX II gehemmt. Und nur wenn COX II gehemmt wird, hat das Medikament eine dezentral schmerzstillende, antirheumatische, fiebersenkende und entzündungshemmende Wirkung.

Weil die gerinnungshemmende Wirkung immer auftritt, sind Aspirin und sein Wirkstoff Acetylsalicylsäure nicht zu unterschätzen. Kleinste Stoffreste können unter Umständen erst bis vier oder gar acht Tage nach der Einnahme abgebaut sein – so lange kann eine herabgesetzte Blutgerinnung nicht ausgeschlossen werden. Viele Menschen vergessen diese Wirkkraft und stellen bei grundsätzlich unkomplizierten Verletzungen nach der Einnahme fest, dass sie lange und intensiv bluten. Tatsächlich können Menschen unter dem Einfluss von Aspirin und seiner blutgerinnungshemmenden Wirkung sogar verbluten. Wie viele das jährlich sind, ist jedoch ungewiss.



In diesen Bildern ist die gerinnungshemmende Wirkung des Aspirins im Körper zu sehen. Die gelbliche Substanz im Bild symbolisiert eine Stoffansammlung in einer Arterie oder einem Gefäß, wie es zum Beispiel Cholesterin sein könnte. Wenn das Blut von sich aus, durch zum Beispiel zu fettgeprägte Ernährung verklumpt, kann es durch die immer enger werdenden Arterien irgendwann nicht mehr durchfließen. Das Cholesterin ist, einfach gesagt, ein Fett, das sich bei Fehlernährung in unseren Arterien absetzen kann. Wenn sich unsere Arterien und Gefäße dann verstopfen, steigert das das Risiko für einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall.

Denn das Herz muss in diesen Fällen immer stärker pumpen, um gegen den

Widerstand der Verstopfung Blut an jede Stelle unseres Körpers zu transportieren. Genau diese erhöhte Belastung des Herzens erhöht das Risiko für einen Infarkt. Wenn wir aber Aspirin nehmen, wird unser Blut flüssiger und die Gerinnung des Blutes wird gehemmt, weil sich die einzelnen Blutplättchen (Thrombozyten) durch die Acetylsalicylsäure trennen. Unser Blut gerinnt etwa, wenn wir uns verletzen, weil es sich verdickt an der Wunde ansammelt und so die Blutung stoppt. Diese Blutgerinnung ist eine körpereigene Reaktion. Schon kurz nach der Einnahme von Aspirin kommt unser Blut auch an verstopften Arterienstellen leichter vorbei und entfernt sogar oft die Stoffe, die sich dort absetzten. Das flüssigere Blut kann die abgesetzten Stoffe besser aufnehmen und deshalb mindert Aspirin beziehungsweise die Acetylsalicylsäure im Aspirin das Risiko auf solche Gefäßverstopfungen, welche oft zu Schlaganfällen oder Herzinfarkten führen können. Obwohl Aspirin immer wieder auch kritisch diskutiert wird, ist es in diesem Aspekt ein effizientes Vorbeuge-Medikament.

## Nebenwirkungen

Aspirin ist ein Analgetikum, das heißt ein Schmerzmittel, welches dezentral wirkt und daher nicht das komplette zentrale Nervensystem beeinflusst. Nebenwirkungen bei Aspirin sind vor allem die, bei denen der Körper durch den Stoff an sich beeinflusst und unter Umständen geschädigt wird. Die Wirkungen durch Aspirin sind chemische Abläufe im Blutkreislauf, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit auftreten. Die Nebenwirkungen finden sich vor allem im Magen-Darm-Trakt an, weil das Medikament überwiegend oral eingenommen und dann durch die Schleimwände des Magens und Darms in den Blutkreislauf aufgenommen wird. Die Acetylsalicylsäure als Hauptbestandteil des Aspirins ist ein potenter, toxischer Stoff, der andere Stoffe zersetzen und darum im menschlichen Organismus auch schädlich wirken kann. Dennoch sind die Wirkungen des Stoffes eigentlich relativ beständig, der Körper ist nur nie in gleicher „Stimmung“, weshalb unterschiedlich auf das Medikament reagiert wird.

Die Nebenwirkungen, die zum Teil trotz veränderter Rezepturen bis heute blieben, treten hauptsächlich im Magen-Darm-Trakt auf und sind vor allem dem Säure-Charakter der Acetylsalicylsäure zuzusprechen. Das liegt an der hohen Potenz der Säure, welche häufig Schäden an der Magenwand verursacht, weil das Medikament oral eingenommen erst im Darm verarbeitet wird. Die Acetylsalicylsäure im Aspirin ist quasi ein Gift, welches bei zu häufiger Einnahme verursachen kann, dass die Darm-Flora komplett aus dem Gleichgewicht gebracht wird und dass die Magen und Darmwände langsam angegriffen und zerstört werden. Dadurch sind die Schleimwände so gereizt, dass sie ihre selbstgenerierende Struktur verlieren und dann durch Verdauungssäuren und von außen zugefügte Säuren immer weiter beschädigt werden, dass schlussendlich ein Magen- und/oder Darmbluten entsteht. Dieses Bluten ist keine leichte Verletzung, sondern sehr gravierend und sehr schwer zu behandeln, da ab einem gewissen Zustand der Schleimwände eigentlich sehr viele „normale“ Lebensmittel das Bluten sogar verstärken.

Diese kaum diskutierte Nebenwirkung der Acetylsalicylsäure trägt mit dazu bei, dass jährlich um die 20.000 Amerikaner an dem Medikament sterben. Die tödlichen Nebenwirkungen von Aspirin sind vor allem Magen- und Darmbluten und das Verbluten durch die gerinnungshemmende Wirkung des Mittels.

In Deutschland sterben jährlich mehr Menschen durch die Folgen der Langzeitschäden von Aspirin als von allen illegalen Drogen. Die Zahl der Drogentote in Deutschland liegt ungefähr bei tausend. Die Anzahl der Menschen, die hierzulande an Aspirin sterben, liegt geschätzt zwischen 1.000 bis 5.000. Die Schwierigkeit der Schätzung liegt darin, dass bei vielen Toten die Todesursache nicht mehr ausreichend sicher diagnostiziert werden kann.

## Debatte zur Entwicklung

Arthur Eichengrün (1867–1949) war ein deutscher Chemiker mit jüdischen Wurzeln. Er gilt als Kopf hinter der Erfindung von Aspirin, während Felix Hoffmann lediglich seine Anweisungen ausgeführt haben soll. Als die Nationalsozialisten die Macht in Deutschland übernahmen, negierten sie mit ihrem offenen Antisemitismus auch die vielen Errungenschaften jüdischer Chemiker. Viele jüdische Chemiker konnten nicht von ihren Erfolgen profitieren, geschweige denn davon berichten, da diese Erfolge deutschen Chemikern zugeschrieben wurden, um die Politik des Regimes zu stärken.

Felix Hoffmann hatte wenig mit der eigentlichen Aspirin-Entwicklung zu tun, er führte lediglich die Anweisungen Eichengrüns aus. Er hatte nämlich einen Hustenstiller entwickelt, der größtenteils aus dem Opiat Heroin bestand und war, was die Organisation, Ausarbeitung und Weiterentwicklung der Medikament-Herstellung angeht, gedanklich anderweitig beschäftigt. Sein Arbeitgeber, die Bayer AG, sah in seinem Medikament zuerst mehr Potenzial als in dem von Eichengrün. Man ging davon aus, dass die Nebenwirkungen des Heroin-Hustenstillers unbedenklicher als die der Acetylsalicylsäure waren, die erkennbar zu mehr Beschwerden führten. Zu dem Zeitpunkt waren Opiate wie Heroin in der Medizin sehr gängig und das Suchtpotenzial, welches erst nach einem längeren Zeitraum erkennbar wurde, kaum bekannt. Hingegen waren die Nebenwirkungen der Acetylsalicylsäure akuter und sofort spürbar. Der damalige Stand der Medizin war, dass ein Medikament eine optimale Kurzzeitwirkung haben sollte, oft wurden dabei aber die Langzeitschäden nicht beachtet. Nachdem dann der vollsynthetische Stoff weiter optimiert wurde und er dadurch immer reiner wurde, verringerten sich die Nebenwirkungen.

Nach dem zweiten Weltkrieg wurde versucht, vielen eigentlich jüdischen Entwicklern, verleugnet und verfolgt während der Nazi-Zeit, den ihnen gebührenden Erfolg zurückzugeben. Arthur Eichengrün verschwand schon ab dem ersten Weltkrieg aus vielen Geschichtsbüchern und die Erfindung wurde gänzlich Felix Hoffmann und anderen Personen zugesprochen, die laut Eichengrün gar nicht in den Prozess involviert waren. Wie viele jüdische Forscher wurde Eichengrün in ein Konzentrationslager deportiert. Er hingegen überlebte den Genozid an den Juden, starb aber schon kurz nach dem zweiten Weltkrieg, im Alter von 82 Jahren im Jahre 1949. Heutzutage gibt es nur noch wenige Dokumente, die seinen Anteil an der Erfindung von Aspirin nicht erwähnen. Aber überwiegend ist er als Erfinder des Medikaments niedergeschrieben.



## Die Herstellung: von der Salicylsäure zur Acetylsalicylsäure

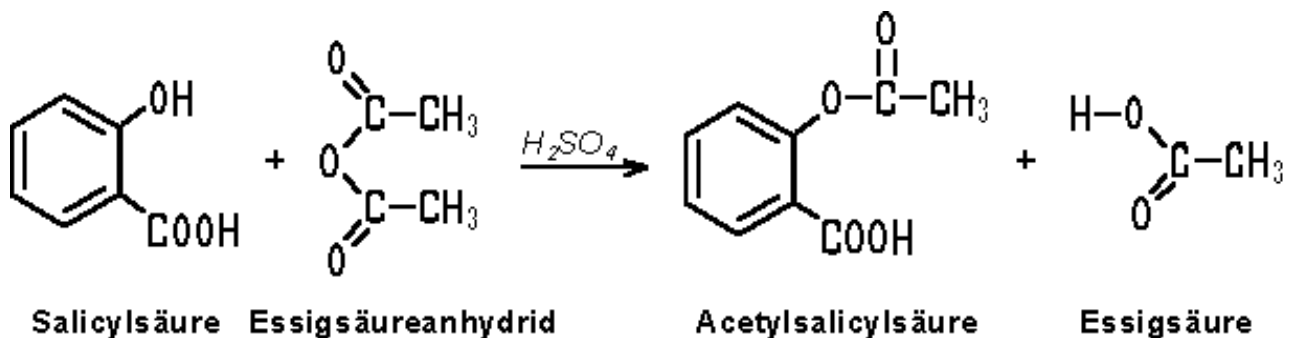
### Reaktion: Übertragung eines Acetatrestes auf die Salicylsäure

Eichengrün probierte verschiedene Reaktionspartner aus und kam schließlich zum Essigsäureanhydrid, weil es das Produkt reiner machte und im Ganzen optimierte.

Bei dieser Übertragung gibt das Essigsäureanhydrid einen Acetatrest an die Salicylsäure ab und die übrigbleibende Essigsäure lässt sich leicht von der neu entstandenen Verbindung trennen. Acetatreste sind Salze und Ester der Essigsäure. Damit das Essigsäureanhydrid überhaupt mit der Salicylsäure reagiert, muss es durch eine Protonierung (Zugabe von positiven Ladungen) aktiviert werden. Erst dann reagiert es mit der Hydroxylgruppe (OH-Gruppe) der Salicylsäure. Die Protonierung eines Wasserstoffatoms erfolgt durch die Reaktion mit Schwefelsäure. Die Schwefelsäure fügt dem Essigsäureanhydrid ein Kation zu, in diesem Fall ein positives Wasserstoffatom. Erst dadurch ist das Essigsäureanhydrid reaktionsfreudig.

Das Essigsäureanhydrid verbindet sich mit der Salicylsäure. Weil aber die Ladung an der Carbonylgruppe (=O-Gruppe) ungünstig ist, spaltet sich die Essigsäure (Abfallprodukt des Essigsäureanhydrids) aus dem Molekül ab. Wegen dieser Abspaltung verschiebt sich die positive Ladung auf ein Kohlenstoffatom (an dem die funktionelle Gruppe reagiert hat). Der letzte Schritt zur Acetylsalicylsäure ist die Abspaltung des Wasserstoffprotons (H<sup>+</sup>) aus der Verbindung. Nun hat man einen Benzolring (Aromat), der aus einer Carboxylgruppe (COOH-Gruppe) und einem Acetatrest besteht. Der Acetatrest besteht aus einem einfach gebundenen Sauerstoffatom, einem doppelt gebundenen Sauerstoffatom und einem Kohlenstoffatom, das drei Wasserstoffatome trägt.

Essigsäureanhydrid eignet sich also besonders gut für die Reaktion mit der Salicylsäure, weil sie den Acetatrest leicht abgibt und einen Rest bildet, der ebenso leicht aus der neuen Verbindung wieder zu entfernen ist. Beim letzten Schritt der Reaktion hat man also zwei verschiedene Produkte, welche man nicht erst noch aufwändig voneinander trennen muss, sondern die sich durch die Reaktion schon voneinander gespalten haben.



## Image

Aspirin scheint für viele Menschen ein Medikament zu sein, das sie bei Unwohlsein sofort verwenden würden. Das liegt auch in der sehr intensiv betriebenen Marketingpolitik der Bayer AG begründet. Das Unternehmen investiert jährlich um die 40 % ihres Umsatzes (Bayers Umsatz betrug 2015 45 Mrd. Euro) in Werbung, was zweifelsfrei mit dazu geführt hat, dass Aspirin das wahrscheinlich bekannteste Medikament Deutschlands und seiner Fernseh-Werbung ist.

Weil es das am häufigsten genannte Kopfschmerzmittel ist, nehmen viele Menschen bei Kopfschmerzen mit den unterschiedlichsten Ausprägungen und Ursachen durchweg immer Aspirin. Es wird dann aber nicht mehr zwischen den Arten, Äußerungen und Intensitäten des Schmerzes differenziert, sondern der Schmerzimpuls wird – durch das schnell wirkende Aspirin etwa – sofort künstlich unterdrückt. Dabei werden die Ursachen für ein normales Signal des Körpers einfach ausgeblendet. Man hat herausgefunden, dass der Körper zwischen mehr als hundert Arten von Kopfschmerzen unterscheiden kann. Kopfschmerzen unterscheiden sich durch ihre Schmerzintensität, die Lokalität des Schmerzes und durch die Auslösung des Schmerzes. Gegen jede Art und Stärke von Kopfschmerzen stets dasselbe Medikament einzunehmen, anstatt verschiedene Schmerzen ursachengerecht mit verschiedenen Mitteln anzugehen, beansprucht den Organismus auf lange Sicht.

Kopfschmerzen können beispielsweise eine Folge von Schlafmangel, Stress und Wassermangel sein. Diese Folgen werden durch ein Medikament wie Aspirin lediglich zeitlich verschoben, da es nicht die Ursache behebt, sondern nur den Schmerz entfernt. Das wird durch einen Alltag, in dem es ständig auf Funktion ankommt, noch verstärkt. Und deshalb ist Aspirin auch so ein viel diskutiertes Mittel, weil es einen Menschen funktionieren lässt, obwohl er eigentlich erschöpft ist; am Ende aber werden so die Ressourcen des Körpers nur noch weiter verbraucht und die Belastbarkeit ausgereizt.

Auf der anderen Seite gibt es auch Kopfschmerzen, die medizinisch noch nicht genug erforscht sind und deren Ursachen noch nicht weit genug bekannt sind, sodass Menschen zu medizinischen Mitteln greifen müssen, weil sie sonst ihren Alltag nicht bewältigen könnten. Daher geht es bei solchen Medikamenten wie Aspirin, die rezeptfrei erworben werden können, vor allem um das rechte Maß der Dosierung.