

Tieferer Einblick in die Pyrolyse von Acetylsalicylsäure mittels Thermogravimetrie und GC-MS, Teil 1

Dr. Carolin Fischer

Einleitung

In der Pharmazie gibt es kaum einen Wirkstoff, über den mehr geschrieben wurde als über Acetylsalicylsäure (oder kurz ASS; im englischsprachigen Raum wird der Markenname Aspirin™ sogar oft als Synonym verwendet). Die Erfolgsgeschichte von Aspirin begann Ende des 19. Jahrhunderts, als Dr. Felix Hoffmann die Substanz in den BAYER-Laboren erstmals ohne Verunreinigungen synthetisierte. Bis heute ist es eines der beliebtesten Arzneimittel, das in einem breiten therapeutischen Spektrum eingesetzt wird. Es gehört zur Gruppe der nichtsteroidalen, entzündungshemmenden Antirheumatika (NSAIDs) und wird zur Behandlung von Schmerzen, Fieber und Entzündungen eingesetzt. Außerdem wird es zur Vorbeugung eines erneuten Herzinfarkts oder Schlaganfalls bei Risikopatienten angewandt. 1977 wurde ASS als Analgetikum in die "Liste der unentbehrlichen Arzneimittel" der WHO (Weltgesundheitsorganisation) aufgenommen. [1]

Dies ist das erste von vier Application Notes, die das thermische Verhalten von Acetylsalicylsäure näher untersuchen: Zersetzung in unterschiedlichen Gasatmosphären, Zersetzungskinetik und die entstehenden Gasespezies. [2, 3, 4]

Ergebnisse und Diskussion

Zur Untersuchung der thermischen Zersetzung von Acetylsalicylsäure wurden thermogravimetrische Messungen (TG) mit der NETZSCH STA 449 **F3 Jupiter**®, gekoppelt an ein GC-MS-System (Agilent 8890 Gaschromatograph und das Agilent 5975 MSD) durchgeführt. Als Spülgasatmosphäre wurden mehrere Gase, z.B. Helium, verwendet. Detailliertere Informationen zu den Messbedingungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

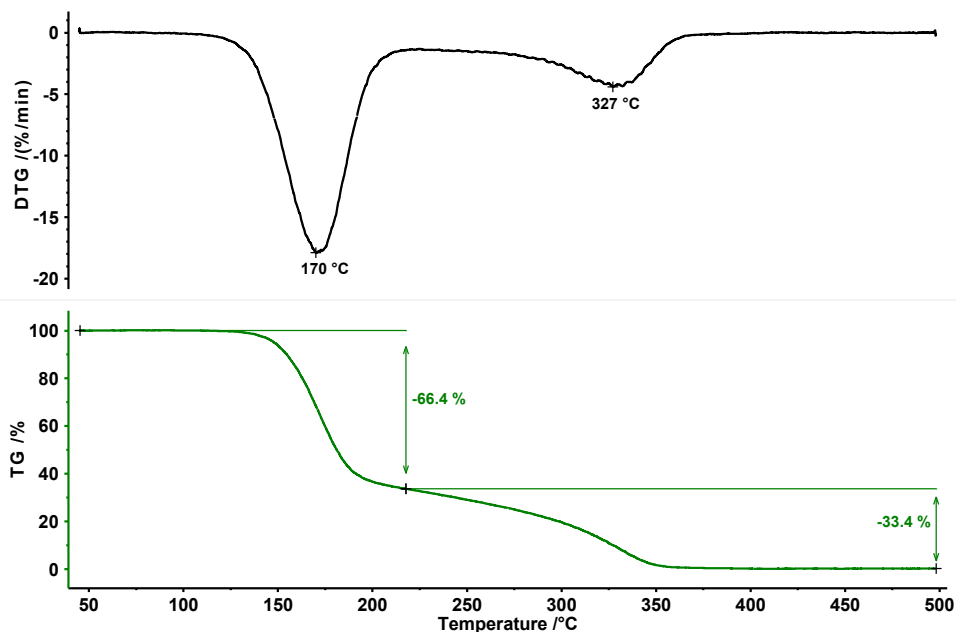
Tab 1. STA-Messparameter

Parameter	Acetylsalicylsäure
Probeneinwaage	4,96 mg
Atmosphäre	Helium
Tiegel	Al ₂ O ₃ , 85 µl, offen
Temperaturprogramm	RT bis 450 °C, 10 K/min
Spülgasrate	100 ml/min
Probenhalter	TG, Typ S

APPLICATIONNOTE Tieferer Einblick in die Pyrolyse von Acetylsalicylsäure mittels Thermogravimetrie und GC-MS

Die Pyrolyse von Acetylsalicylsäure weist zwei Massenverluststufen (siehe Abbildung 1) auf. Der erste Massenverlust von 66,4 % ist mit einem Peak in der Massenverlustrate (DTG) bei 170 °C verbunden. Die zweite Massenverluststufe beträgt 33,4 % mit einem Peak in der DTG-Kurve bei 327 °C.

Um einen Einblick in die Pyrolyseprodukte zu erhalten, wurde die TG-GC-MS-Kopplung eingesetzt. Das komplexe Gasgemisch wird aufgetrennt und die verschiedenen Komponenten können identifiziert werden. Die Messparameter für das GC-MS sind in Tabelle 2 beschrieben.



1 Temperaturabhängiger Massenverlust (TG) und Massenverlustrate (DTG) von Acetylsalicylsäure in Heliumatmosphäre

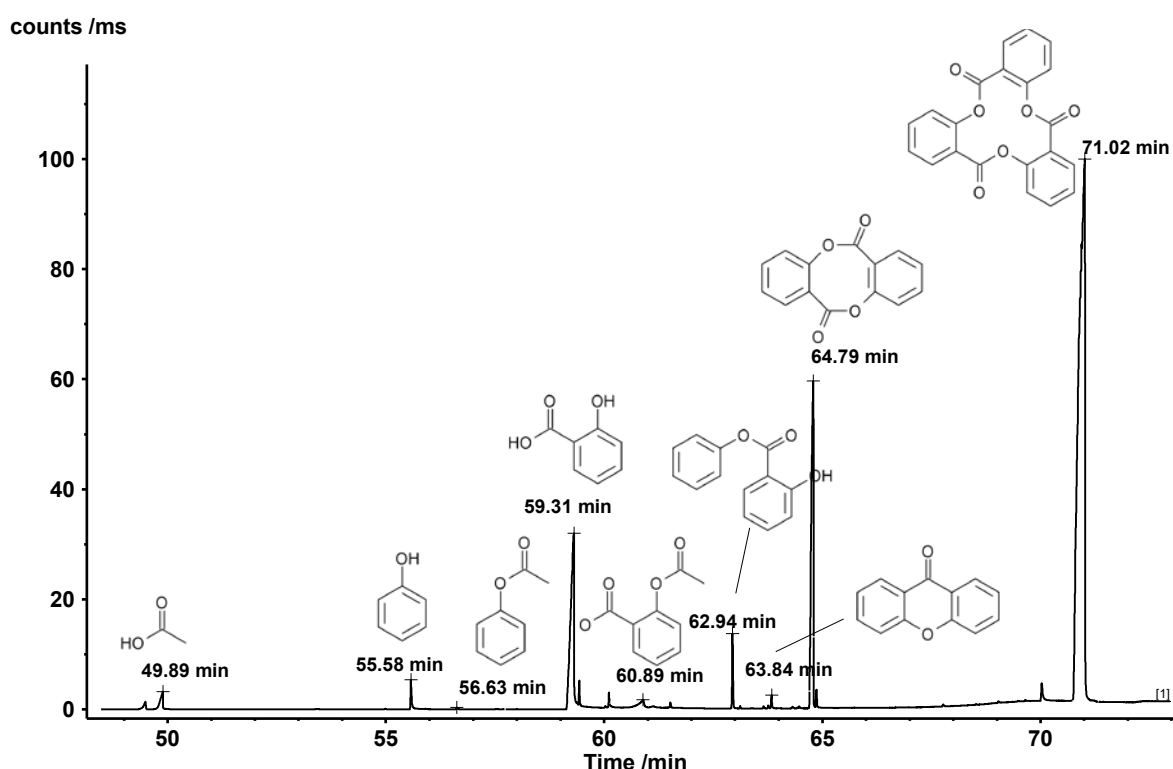
Tab 2. GC-MS-Messparameter

Parameter	Kühlfallenmodus
Säule	Agilent HP-5ms
Säulenlänge	30 m
Säulendurchmesser	0,25 mm
Kühlfalle	-50 °C, 45 min
Säulentemperatur	40 °C, isotherm, 48 min 40 °C bis 300 °C, 15 K/min
Gasatmosphäre	He
Säulenfluss (Split)	2 ml/min (5:1)
Ventilschaltungen	jede Minute

APPLICATIONNOTE Tieferer Einblick in die Pyrolyse von Acetylsalicylsäure mittels Thermogravimetrie und GC-MS

Die freigesetzten Gase wurden im Minutentakt auf die Kühlfalle abgeleitet. Erst nach der thermogravimetrischen Messung wurde die Kühlfalle von $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $300\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einer Heizrate von 300 K/min aufgeheizt, um die kondensierten Verbindungen zu verdampfen und über die GC-Säule zu trennen (Aufheizen der Säule mit 15 K/min). Diese Methode erhöht die Konzentration der Nebenprodukte und ermöglicht eine ausgezeichnete Trennung. Der resultierende Gesamtionenstrom ist in Abbildung 2 dargestellt. Der Vergleich der detektierten MS-Spektren für jeden Peak mit der NIST-Bibliothek

ergibt eine Reihe von Verbindungen mit ausgezeichneter Trefferqualität. Die Identifizierung ist beispielhaft für die Peaks mit einer Retentionszeit von $59,31\text{ min}$ und $60,89\text{ min}$ in den Abbildungen 3 und 4 aufgezeigt. Neben Essigsäure, Phenol, Salicylsäure und Acetylsalicylsäure wurden auch die in der Literatur angegebenen zyklischen Oligomere der 2-Hydroxybenzoesäure gefunden [5]. Diese Analyse zeigt, dass sowohl Zersetzung als auch Verdampfung gleichzeitig stattfinden und erklärt zudem, warum die beiden Massenverluststufen nicht getrennt sind.

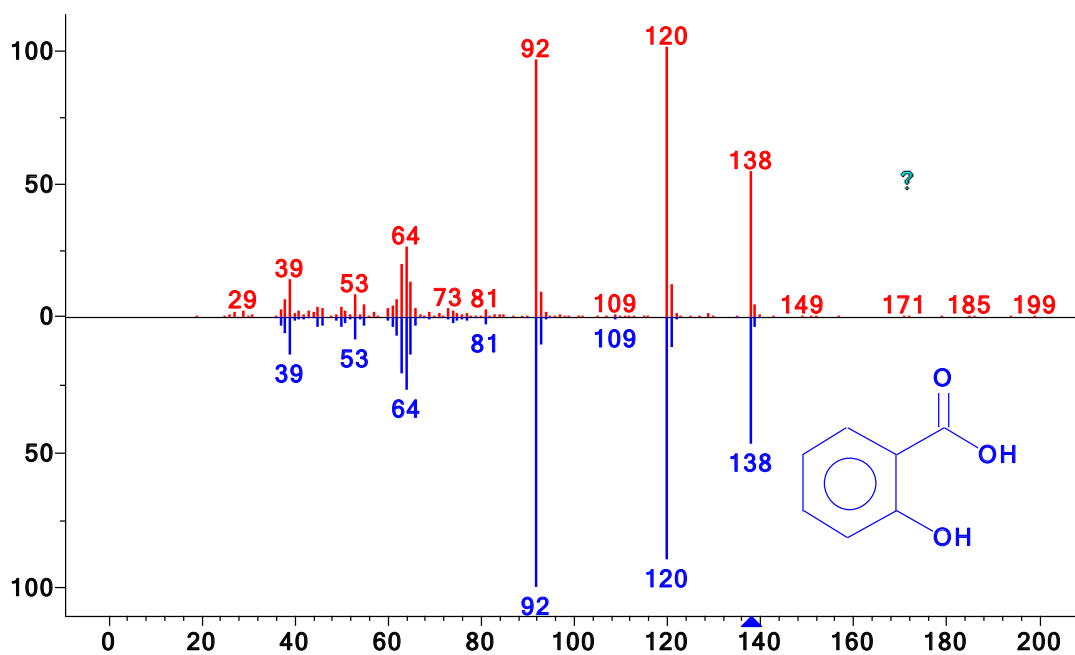


2 Chromatogramm der in der Kühlfalle aufgefangenen freigesetzten Zersetzungsprodukte von Acetylsalicylsäure

APPLICATIONNOTE Tieferer Einblick in die Pyrolyse von Acetylsalicylsäure mittels Thermogravimetrie und GC-MS

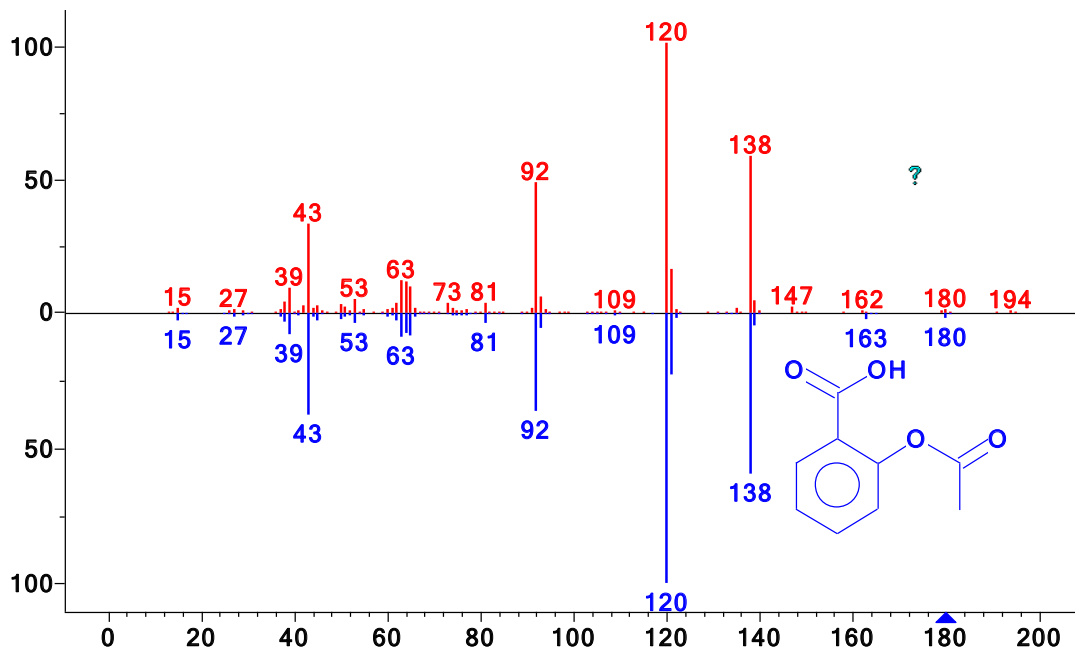
Bibliothekssuche

Retentionszeit [min]	Name	Trefferqualität
49,89	Essigsäure	91
55,58	Phenol	96
56,63	Essigsäure Phenylester	90
59,31	2-Hydroxybenzoesäure (= Salicylsäure)	97
60,89	Acetylsalicylsäure	81
62,94	Phenylsalicylat	95
63,84	Xanthon	97
64,79	6H,12H-Dibenzo[b,f][1,5]dioxocin-6,12-dione (Dimer von 2-Hydroxybenzoesäure)	64
71,02	2,10,18-Trioxatetracyclo[18.4.0.0(4,9).0(12,17)] tetracos-1(24),4,6,8,12,14,16,20,22-nonaene-3,11, 19-trione (Trimer von 2-Hydroxybenzoesäure)	90



3 Gemessenes Spektrum bei 59,31 min (rot, oben) im Vergleich zum Bibliotheksspektrum von 2-Hydroxybenzoesäure (blau, unten)

APPLICATIONNOTE Tieferer Einblick in die Pyrolyse von Acetylsalicylsäure mittels Thermogravimetrie und GC-MS



4 Gemessenes Spektrum bei 60,89 min (rot, oben) im Vergleich mit dem Bibliotheksspektrum von Aspirin (Acetylsalicylsäure; blau, unten)

Zusammenfassung

Die Kombination von Thermogravimetrie und GC-MS (Gaschromatographie-Massenspektrometrie) ist eine leistungsfähige Technik, um einen tiefen Einblick in thermische Zersetzungsprozesse und die dabei freigesetzten Gase zu erhalten. Die thermische Zersetzung von Acetylsalicylsäure in Heliumatmosphäre führt zur Freisetzung eines komplexen Gasgemisches aus mindestens neun Verbindungen. Frühere Untersuchungen mittels TG-FT-IR (Fourier-Transform-Infrarot-Spektroskopie, gekoppelt mit einer Thermowaage) zeigten, dass in der ersten Massenverluststufe Essigsäure und Salicylsäure freigesetzt werden, während die zweite Massenverluststufe auf eine komplexe Zersetzungsreaktion zurückzuführen ist. Die Fähigkeit der GC-MS setzt dort an, wo FT-IR an seine Grenzen stößt und ermöglicht einen viel tieferen Einblick in das Gemisch der gleichzeitig freigesetzten Gase. Mittels TG-GC-MS konnten diese getrennt und identifiziert werden.

Literatur

- [1] www.bayer.com/en/products/aspirin
- [2] AN 209 – Tieferer Einblick in die Pyrolyse von Acetylsalicylsäure mittels kinetischer Analyse, Teil 2
- [3] AN 210 – Tieferer Einblick in die Pyrolyse von Acetylsalicylsäure mittels thermogravimetrischer Messungen in unterschiedlichen Gasatmosphären, Teil 3
- [4] AN 211 – Tieferer Einblick in die Pyrolyse von Acetylsalicylsäure mittels Thermogravimetrie und Massenspektrometrie, Teil 4
- [5] Gregory T. Long, Sergey Vyazovkin, Nicoleigh Gamble, Charles A. Wight, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 91, No. 3, March 2002
- [6] AN 135 – Über das thermische Verhalten von Acetylsalicylsäure und Aspirin