

# Benzoessäure

Peter Bützer<sup>1</sup>

„Verantwortlich ist man nicht nur für das, was man tut, sondern auch für das, was man nicht tut.“

*Laotse, chinesischer Philosoph (4.-3. Jhd. v. Chr.)*

## Inhalt

1	Geschichte .....	1
2	Eigenschaften.....	2
3	Physiologische Eigenschaften.....	3
4	Ökologische Eigenschaften.....	3
5	Toxikologie .....	3
6	Vorkommen.....	4
7	Herstellung .....	4
8	Verwendung .....	4
9	Wirkungen .....	5
10	Simulation: Aufnahme durch die Haut (Typ 3,4) .....	5
11	Simulation: Benzoessäuremenge im Körper.....	7
12	Aufgaben .....	9
13	Lösungen.....	10

## 1 Geschichte

Aus Harz sublimierte Benzoessäure wurde schon 1556 von Michel de Nostredame genannt Nostradamus, (1503-1566) beobachtet. Als Eilhard Mitscherlich (1794-1863) 1832 die Benzoessäure destillierte, kannte man die Zusammensetzung von Benzol noch nicht<sup>2</sup>. Ihre Struktur ermittelten 1832 Justus Liebig (1803-1873)<sup>3</sup> und Friedrich Wöhler (1800-1882). Ihre berühmte Arbeit von 1832 mit dem Titel „Radikal der Benzoessäure“ zeigte die Möglichkeiten von organischen Reaktionen und wurde zu einer Grundlage der organischen Synthese<sup>4</sup>.



Abbildung 1: Nostradamus

<sup>1</sup> Prof. Dr. Peter Bützer, Pädagogische Hochschule St. Gallen

<sup>2</sup> Heimann Erich H., Der grosse Augenblick der Chemie, Loewes Verlag, Bayreuth, 1976, S.104

<sup>3</sup> Lockemann Georg, Geschichte der Chemie, Sammlung Göschen, Band 265/265a, Walter de Gruyter und Co., Berlin, 1955, S.44

<sup>4</sup> Prijs Bernhard, Chymia Basiliensis, S.Karger, Basel, 1983, S.75

## 2 Eigenschaften

IUPAC: Phenylcarbonsäure; Andere Namen: Phenylameisensäure, Benzolcarbonsäure, Benzencarbonsäure

$H_5C_6-COOH$ ,  $C_7H_6O_2$ , CAS No. 65-85-0,

IUPAC Name: benzoic acid

SMILES: C1=CC=C(C=C1)C(=O)O

InChI: InChI=1/C7H6O2/c8-7(9)6-4-2-1-3-5-6/h1-5H,(H,8,9)/f/h8H

CAS-Nr: 65-85-0

Molmasse 122,12 g/mol

Alte Klassierung : R- und S-Sätze      R: 22-36; S: 24



GHS : Achtung, H302: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken, H319: Verursacht schwere Augenreizung.



Bildet farblos glänzende Blättchen, Dichte 1,266 g/cm<sup>3</sup>, Schmelzpunkt 122 °C, Siedepunkt 249 °C. Sublimiert ab 100 °C unter Bildung stark schleimhautreizender Dämpfe.

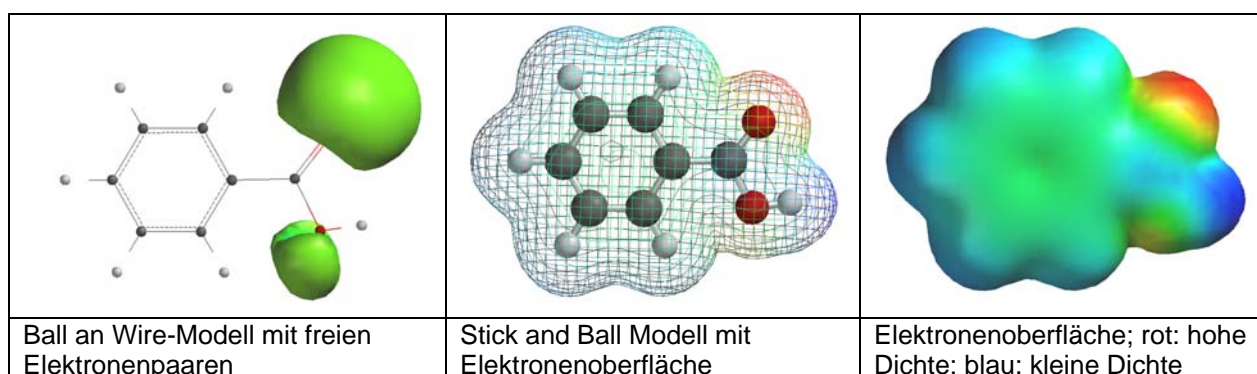
Die Stäube reizen Augen, obere Atemwege und die Haut.

Benzoessäure ist ein wassergefährdender Stoff, WGK 1, ist leicht löslich in siedendem Wasser und in organischen Lösungsmitteln, in kaltem Wasser nur wenig löslich (1 Teil in 640 Teilen Wasser, in heissem Wasser 3.4 g/l (25 °C)).

Als einfachste aromatische Carbonsäure ist Benzoessäure stärker dissoziiert, also eine stärkere Säure als Essigsäure ( $pK_s=4.2^5$ );

Salze und Ester heißen Benzoate, die meist aus dem Chlorid der Benzoessäure hergestellt werden.

Benzoessäure ist nicht hygroskopisch und an der Luft sehr beständig.



**Abbildung 2: Modelle von Benzoessäure**

Benzoessäure kann im UV-Bereich mit optischen Methoden leicht nachgewiesen werden<sup>6</sup>.

<sup>5</sup> Aylward G.H., Findlay T.J.V., Datensammlung Chemie, Verlag Chemie GmbH, Weinheim, 1975, S.69

<sup>6</sup> Maier Hans Gerhard, Lebensmittelanalytik, 1:Optische Methoden, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1974, S.34

### 3 Physiologische Eigenschaften

Benzoessäure wird im Magen/Darm in 10 Minuten zu 50% resorbiert und in 6 Stunden zu 75-80% mit Glycin zu Hippursäure metabolisiert<sup>7</sup> und danach ausgeschieden<sup>8,9</sup>.

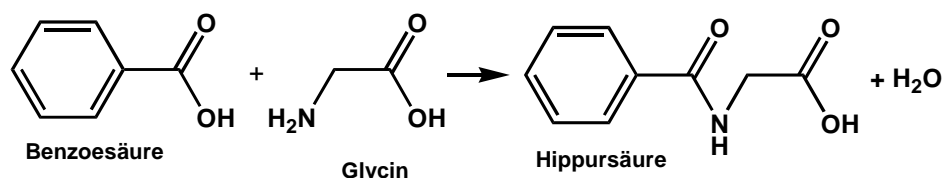


Abbildung 3: Bildung von Hippursäure zur Elimination von Benzoessäure

Die Hippursäure ist besser wasserlöslich als die Benzoessäure und kann daher über die Nieren ausgeschieden werden.

Im Körper wird Benzoessäure nicht abgebaut<sup>10</sup>. Die dermale Aufnahme von Benzoessäure hat eine Halbwertszeit von ca. 4 Stunden<sup>11</sup>.

### 4 Ökologische Eigenschaften<sup>12</sup>

Benzoessäure wird im Boden leicht zu Methan und Kohlendioxid umgewandelt (HWZ < 1Woche). In Wasser beträgt die Halbwertszeit 0.2-3.6 Tage, es ist ein wassergefährdender Stoff, WGK 1. Für Benzoessäure wird in Grundwasser unter aeroben Bedingungen eine Halbwertszeit von 41 Stunden angegeben. Benzoessäuredämpfe werden in der Atmosphäre mit einer Halbwertszeit von ca. 2 Tagen durch Hydroxylradikale photolytisch abgebaut.

### 5 Toxikologie

Benzoessäure wird auch über die Haut aufgenommen, sie ist gelegentlich sensibilisierend.

<sup>7</sup> Die erste Studie im menschlichen Organismus wurde 1841 durch Alexander Ure, 1st Baron Strathclyde (18xx-1866), vorgenommen, der die Umwandlung von Benzoessäure in Hippursäure beobachtete.

<sup>8</sup> Raiziss A.M., Raiziss G.W., Ringer A.I., The Velocity of Hippuric Acid Formation and Elimination from the Animal Body, The Journal of Biological Chemistry, 1914, 527

<sup>9</sup> Kubota K., Ishizaki T., Dose-dependent pharmacokinetics of benzoic acid following oral administration of sodium benzoate to humans, Eur J Clin Pharmacol, 41, 1991, pp.363-368

<sup>10</sup> Karrer Paul, Lehrbuch der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Leipzig, 1937, S. 198

<sup>11</sup> Riedel Silke, Vergleichende Untersuchungen zur dermalen Penetration und Permeation in Diffusionszellen, Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover, 2003, S.33

<sup>12</sup> Spectrum Laboratories Inc., Spectrum, Chemical Fact Sheet, <http://www.speclab.com/compound/c65850.htm>, 2008-04-27

Wichtige toxikologische Daten sind<sup>13</sup>:

LDL0 (oral-man)	: 500 mg /kg
LD50 (oral-rat)	:2530 mg/kg
LD50 (oral-dog)	:2000 mg/kg
LD50 (oral-dog)	:2000 mg/kg
LD50 (oral-cat)	:2000 mg/kg
LD50 (oral-rabbit)	:2000 mg/kg
LC50 (inhal-rat)	: >12,2 mg/l/15 min
TDL0(skin-human)	:6 mg/kg

## 6 Vorkommen

Als Ester und in freiem Zustand ist Benzoesäure in vielen Harzen (besonders Benzoeharz) und Balsamen (Tolubalsam, Perubalsam)<sup>14</sup> verbreitet, auch in vielen Beeren - in Preiselbeeren findet man natürlicherweise Konzentrationen von 0.1 bis 0.2%.

## 7 Herstellung

Benzoessäure sublimiert beim Erhitzen von Benzoeharz. Sie entsteht auch als Endprodukt der Oxidation von Monoalkylbenzolen. Technisch wird Benzoesäure durch Luftoxidation von Toluol hergestellt.

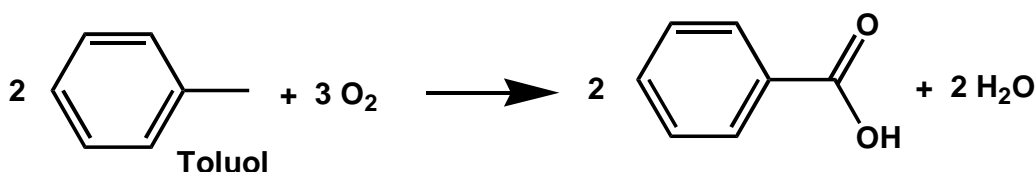


Abbildung 4: Synthese von Benzoesäure durch Oxidation von Toluol

## 8 Verwendung

Als Zwischenprodukt für die Farbstoff- und Parfümherstellung und als Konservierungsmittel.

Wirkung: Benzoesäure ist nur in saurem Milieu (undissoziiert) bei Konzentrationen von mindestens 0.05 – 0,1% bakteriostatisch und antimykotisch (mykos: Pilz) – wirkt auch gegen Thyphus und Milzbrandbakterien. Getötet werden diese jedoch erst bei einer Konzentration von 2% (bakterizid). Das Wachstum von Schimmelpilzen wird ab 3% unterdrückt. Nur die undissoziierte Form kann die lipoidähnliche Membran von Mikroorganismen durchdringen – die Wirkung ist daher stark pH abhängig und nur im sauren Bereich wirksam.

<sup>13</sup> Sax Irving N., Dangerous Properties of Industrial Materials, 6th edition, benzoic acid, 1984, Van Nostrand Reinhold Company, New York, p.378

<sup>14</sup> Karrer Paul, Lehrbuch der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Leipzig, 1937, S.527

## 9 Wirkungen<sup>15</sup>

Wegen der bakteriziden und fungiziden Eigenschaften findet Benzooesäure als Konservierungsstoff (**E 210**) in Lebensmitteln und Kosmetika Verwendung; Calciumbenzoat (E 213), Kaliumbenzoat (E 212), Natriumbenzoat (E 211). Benzooesäure ist als Konservierungsmittel für Lebensmittel bis zu einer Konzentration von 2-3 g/kg zugelassen.

ADI-Wert: 5 mg/kg Körpergewicht (Summe aus Benzooesäure und Benzoaten). ADI (**A**ceptable **D**aily **I**ntake) bedeutet, wie viel des Lebensmittelzusatzstoffes der Mensch jeden Tag aufnehmen kann, ohne dass Schädigungen erwartet werden müssen. Der ADI-Wert wird durch Tierversuche (Fütterung von Mäusen und/oder Ratten) ermittelt. Wie allgemein üblich ist auch hier die Übertragung auf den Menschen nicht immer gegeben. Daher ist zusätzlich ein Sicherheitsfaktor 10 mitberücksichtigt worden<sup>16</sup>.

## 10 Simulation: Aufnahme durch die Haut (Typ 3,4)<sup>17</sup>

Die Aufnahme von Benzooesäure über die Haut hat interessante Besonderheiten<sup>18</sup>.

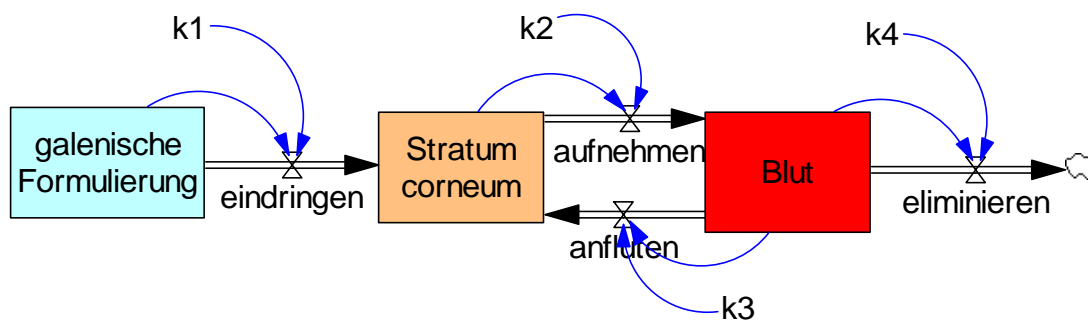


Abbildung 5: Simulationsdiagramm der Aufnahme von Benzooesäure durch die Haut

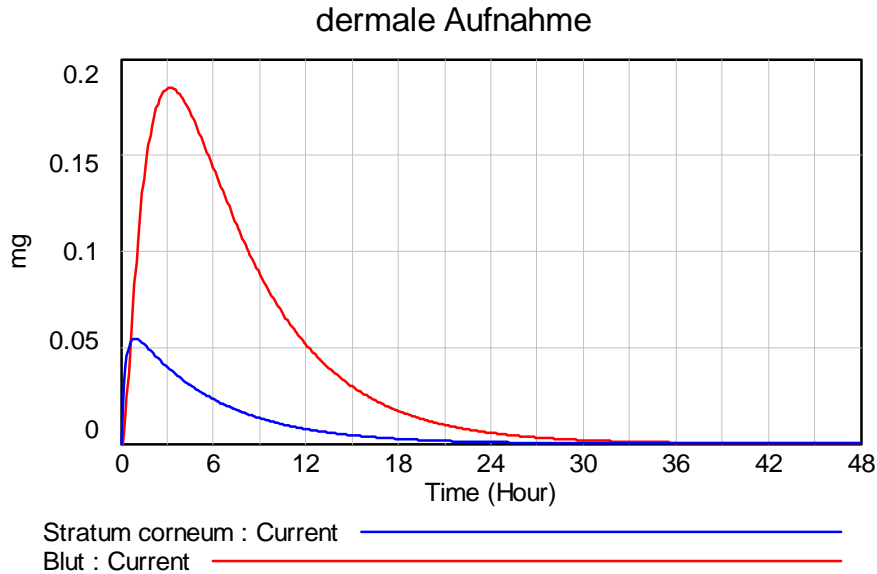
Die wichtigen Parameter werden aus der Literatur, also von realen Daten geholt.

<sup>15</sup> UNEP Publications, Benzoates, <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/benzoates.pdf>, 2008-04-27

<sup>16</sup> Baltes Werner, Lebensmittelchemie, Springer-Verlag Heidelberg/Berlin/New York, 1995, S.156

<sup>17</sup> Bützer Peter, Roth Markus, Die Zeit im Griff, Systemdynamik in Chemie und Biochemie, Verlag Pestalozzianum, Zürich 2006, S. 50, 57

<sup>18</sup> Riedel Silke, Vergleichende Untersuchungen zur dermalen Penetration und Permeation in Diffusionszellen, Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover, 2003, S.33



**Abbildung 6: Zeitdiagramm; Mengen im Stratum corneum und im Blut im Vergleich**

**Interpretation**

Die Benzoesäure geht rasch durch die Haut durch und verteilt sich sodann im Blut. Die Halbwertszeit der Elimination beträgt ca. 6 Stunden. Die Grafik macht das zeitliche Verhalten sehr gut sichtbar.

**Dokumentation (Gleichungen, Parameter)**

- (01) anfluten=  $k3 \cdot \text{Blut}$   
Units: mg/Hour [0,?]
- (02) aufnehmen=  $k2 \cdot \text{Stratum corneum}$   
Units: mg/Hour [0,?]
- (03) Blut= INTEG (aufnehmen-anfluten-eliminieren, 0)  
Units: mg [0,?]
- (04) eindringen=  $k1 \cdot \text{galenische Formulierung}$   
Units: mg/Hour [0,?]
- (05) eliminieren=  $k4 \cdot \text{Blut}$   
Units: mg/Hour [0,?]
- (06) FINAL TIME = 48  
Units: Hour  
The final time for the simulation.
- (07) galenische Formulierung= INTEG (-eindringen, 1)  
Units: mg [0,?]
- (08) INITIAL TIME = 0  
Units: Hour  
The initial time for the simulation.
- (09) k1= 0.184  
Units: 1/Hour [0,?]  
Riedel Silke, Vergleichende Untersuchungen zur dermalen Penetration und Permeation in Diffusionszellen, Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover, 2003, S.33
- (10) k2= 2.88  
Units: 1/Hour [0,?]  
Riedel Silke, Vergleichende Untersuchungen zur dermalen Penetration und Permeation in Diffusionszellen, Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover, 2003, S.33
- (11) k3= 0.014  
Units: 1/Hour [0,?]  
Riedel Silke, Vergleichende Untersuchungen zur dermalen

- Penetration und Permeation in Diffusionszellen, Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover, 2003, S.33
- (12)  $k_4 = 0.592$   
Units: 1/Hour [0,?]  
Riedel Silke, Vergleichende Untersuchungen zur dermalen Penetration und Permeation in Diffusionszellen, Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover, 2003, S.33
- (13)  $SAVEPER = TIME\ STEP$   
Units: Hour [0,?]  
The frequency with which output is stored.
- (14)  $Stratum\ corneum = INTEG\ (anfluten+eindringen-aufnehmen, 0)$   
Units: mg [0,?]
- (15)  $TIME\ STEP = 0.1$   
Units: Hour [0,?]  
The time step for the simulation.

## 11 Simulation: Benzoesäuremenge im Körper

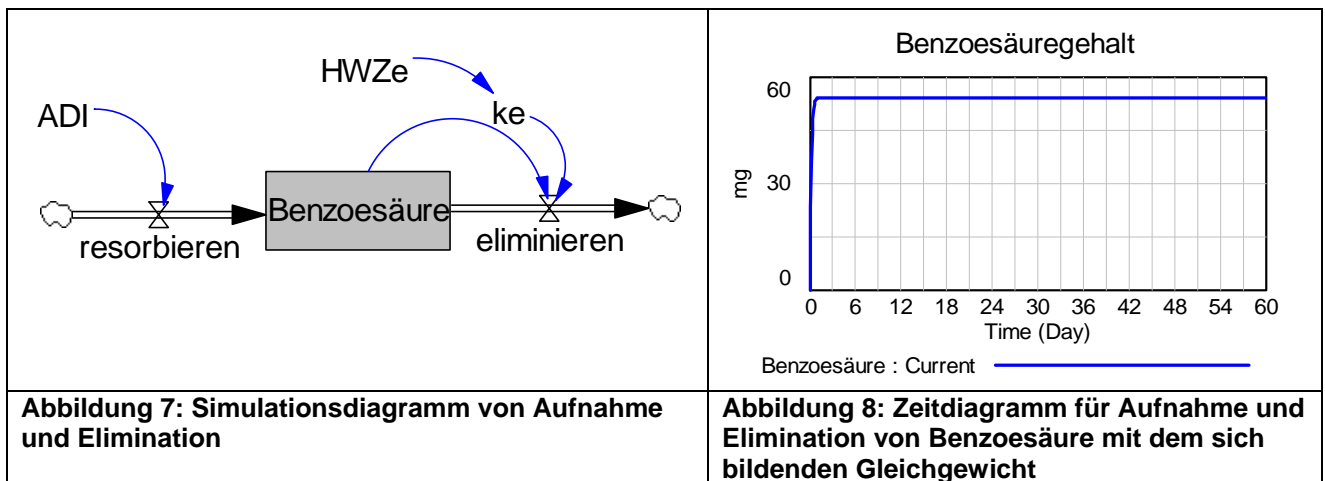
Annahme:

Jeden Tag wird die Menge von 1 ADI aufgenommen (5 mg/kg/Tag)

Benzoesäure wird zu Hippursäure mit einer Halbwertszeit von 3 Stunden umgewandelt.

Frage:

Wie gross ist die Menge von Benzoesäure, die bei konstanter Aufnahme im Körper vorhanden ist?



### Interpretation:

Wenn eine Person mit 60 kg Körpergewicht jeden Tag den ADI-Wert an Benzoesäure aufnimmt, dann hat sie im gesamten Körper permanent ca. 54 mg Benzoesäure. Es stellt sich ein Gleichgewicht zwischen konstanter Aufnahme und mengenabhängiger Ausscheidung ein.

### Dokumentation (Gleichungen, Parameter)

- (01)  $ADI = 300$   
Units: mg/Day [0,500]  
ADI: 5 mg/kg/Tag, 60 kg Körpergewicht -> 300 mg/Day
- (02)  $Benzoesäure = INTEG\ (+resorbieren-eliminieren, 0)$   
Units: mg
- (03)  $eliminieren = ke * Benzoesäure$

- Units: mg/Day  
(04) FINAL TIME = 60  
Units: Day  
The final time for the simulation.
- (05) HWZe= 0.125  
Units: Day [0,20]  
In 6 Stunden 75-80% zu Hippursäure umgewandelt -> HWZ = 3 Std.  
= 3/24 = 0.125 Day
- (06) INITIAL TIME = 0  
Units: Day  
The initial time for the simulation.
- (07) ke= LN(2)/HWZe  
Units: 1/Day [0,0.3]
- (08) resorbieren= ADI  
Units: mg/Day
- (09) SAVEPER = TIME STEP  
Units: Day [0,?]  
The frequency with which output is stored.
- (10) TIME STEP = 0.1  
Units: Day [0,?]  
The time step for the simulation.

## 12 Aufgaben

1. Schreiben Sie die Reaktionsgleichung für die technische Synthese von Benzoesäure auf.
2. Beurteilen Sie dieses Konservierungsmittel (mit der log-Dosis-Effekt-Kurve).
3. Wie gross ist der pH - Wert bei dieser Konzentration in Wasser ( $pK_s=4.2$ ). Schreiben Sie die Reaktionsgleichung auf. Warum ist das Anion weniger wirksam?
4. Wie gross ist etwa der NOAEL?
5. Wie ist die Blutkonzentration in Funktion der Zeit? (Simulation)

## 13 Lösungen

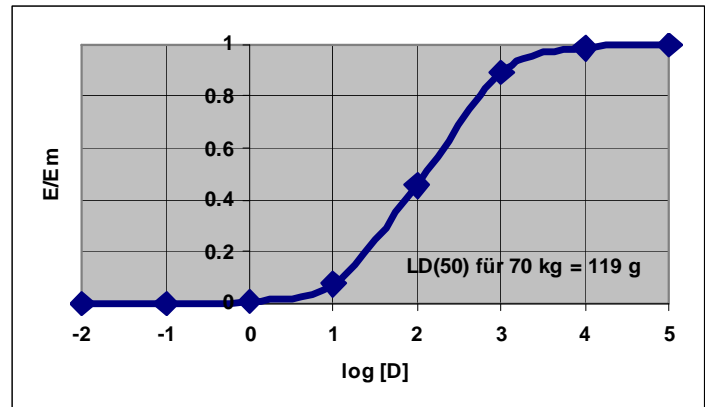
### 1. Technische Herstellung:

Toluol → Oxidation → Benzaldehyd → Oxidation → Benzoesäure

Der aromatische Ring ist gegenüber Oxidation mit Luftsauerstoff (ca. 20%) so stabil, dass er nicht angegriffen wird.

### 2. Benzoesäure als Konservierungsmittel:

- Bei der Aufnahme von 100 g Lebensmittel mit dem Höchstgehalt an Benzoesäure (0.2 - 0.3 g) ist keine akute Gefährdung zu erwarten.
- Bei 100 g Preiselbeeren sind max. 0.2 g Benzoesäure vorhanden – eine akute Gefährdung ist auch hier wenig wahrscheinlich. Solche Konzentrationen sind im Bereich der zulässigen Konzentration von Benzoesäure als Konservierungsmittel E210.
- Sensibilisierungen sind nicht ausgeschlossen.
- Diese beiden Zusätze verhindern das Wachstum von Bakterien und Pilzen, können sie aber nicht abtöten, wenn sie vorhanden sind.



### 3. pH-Wert:

Konzentration: 3 g pro kg, also 3 g pro Liter bei Dichte 1 (alles Wasser).

Das heißt es müssen 3 g auf 1 Liter Wasser gelöst werden, das sind 3 g/l. Die Löslichkeit beträgt aber nur  $1/640 = 1.56$  g/l. Also muss für die pH-Berechnung von der maximal gelösten Konzentration ausgegangen werden.

Andere Möglichkeiten: pH-Wert für die Konzentration berechnen, bei welcher die Benzoesäure bakteriostatisch und antimykotisch oder bakterizid ist.

- $\text{H}_5\text{C}_6\text{-COOH} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_5\text{C}_6\text{-COO}^- + \text{H}_3\text{O}^+$
- $\text{H}_5\text{C}_6\text{-COOH}$  ist gegen Mikroorganismen viel wirksamer als  $\text{H}_5\text{C}_6\text{-COO}^-$ . Grund: das geladene Anion ist viel polarer und kann die Zellmembranen schlechter passieren.
- $c = 1.56/122.12 = 0.0128$  mol/l,  $\text{pKs} = 4.2$ ;  $\text{pH} \approx \frac{1}{2} (\text{pKs} - \log(c)) = \frac{1}{2} (4.2 - 1.89) = 3.05$ ,
- Folgerung: Dieser pH-Wert ist so tief, dass alleine schon deshalb das Wachstum der meisten Bakterien erheblich gehemmt wird.

### 4. Der NOAEL (no adverse effect level)

Der ADI ist definiert als  $\text{ADI} = \text{NOAEL}/100$ .

100 ist ein Sicherheitsfaktor. ADI ist 5 mg/kg, folgedessen ist NOAEL ca. 500 mg/kg.

### 5. Dynamisches Verhalten (Simulation)

75% in 6 Std. →  $c(t)/c(0) = 0.25$  → HWZ ca. 3 Std →  $k$  ca. -0.23 (negativ → Abnahme).

