



Universiteit Utrecht

Faculteit  
Bètawetenschappen  
Scheikunde

# Aspirine synthese

lesbrief vwo



# Lesbrief aspirine synthese

**Versie 2 april 2012**

## **Gepubliceerd en gedistribueerd door**

Universiteit Utrecht  
Departement Scheikunde  
Onderwijsinstituut Scheikunde  
Padualaan 8  
3584 CH Utrecht  
Nederland  
Telefoon: 030-2539339  
Fax: 030-2537342  
E-mail: science.vwo.chem@uu.nl

Deze opdracht was een stageopdracht voor de OCEP cursus 2005  
Orientatie op Communicatie en Educatieve Praktijk  
Stagiare/ontwikkelaar: Albert de Graaf en Timo Nuijens  
Stagebegeleider: Iris Caris, Onderwijsinstituut Scheikunde  
Foto's: Jenny Smit

© 2012 Onderwijsinstituut Scheikunde, Universiteit Utrecht, Nederland

Mits deze bron wordt vermeld is het toegestaan om zonder voorafgaande toestemming van bovenstaande uitgever deze uitgave geheel of gedeeltelijk te kopiëren dan wel op andere wijze te verveelvoudigen. Het Onderwijsinstituut Scheikunde stelt het op prijs geïnformeerd te worden over het gebruik van deze uitgave en de ervaringen die ermee zijn opgedaan.

## Inleiding

Scheikunde kent vele toepassingsgebieden en één van de grootste gebieden is de farmaceutische industrie: het maken en ontwikkelen van medicijnen. Voor het maken van bestaande medicijnen en het ontwikkelen van nieuwe medicijnen is kennis nodig van chemische synthese en ook van analysemethoden waarmee je de kwaliteit van het product kunt testen. In dit practicum ga je zelf een medicijn synthetiseren, daarna zuiveren en tot slot analyseren. Het gaat om de welbekende pijnstillers aspirine, bij chemici beter bekend als de stof acetylsalicylzuur.

## Achtergrondinformatie

### Geschiedenis van aspirine

De geschiedenis van aspirine begint al rond 2000 v. Chr., toen men uit een extract van de bast van de wilgenboom een pijnstillend middel kon halen, namelijk *salicylzuur* (*Salix* is de wetenschappelijke naam van de wilg). Dit middel was echter tamelijk agressief voor de maag. Pas tegen het einde van de 19<sup>e</sup> eeuw wisten chemici van het Duitse bedrijf Bayer daar een oplossing voor te bedenken. Zij maakten de ethylester van salicylzuur, *acetylsalicylzuur*, wat dezelfde werking bleek te hebben als salicylzuur, maar wat veel minder agressief was. Bayer nam de stof in productie en was daarmee de eerste producent van synthetische medicijnen.

In januari 1899 werd de productnaam Aspirine voor het eerst gebruikt door Bayer ('spir' komt van de naam van het moerasplantje *Spirea*, waar ook salicylzuur uit gewonnen kan worden). Sindsdien is aspirine uitgegroeid tot een van de meest gebruikte medicijnen ter wereld (ongeveer 40.000 ton per jaar).

Bij een chemische synthese zijn er een aantal **reactiewegen** mogelijk die leiden tot een gewenst product. Bij een synthese van een ester zijn dit bijvoorbeeld:

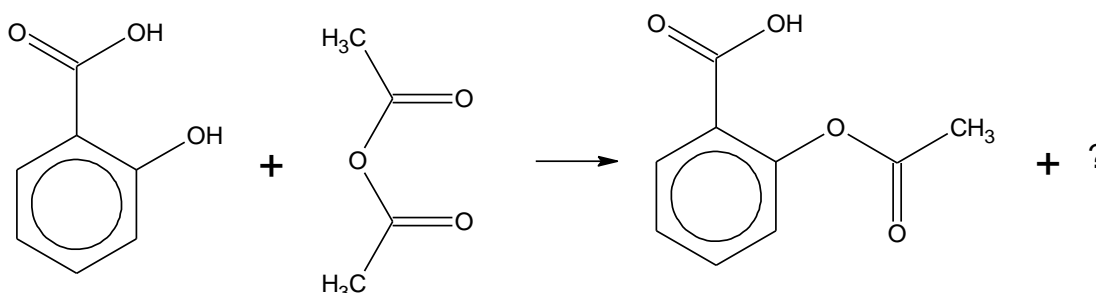
1. alkaanzuur + alkanol → ester + water
2. alkaanzuurchloride + alkanol → ester + HCl
3. alkaanzuuranhydride + alkanol → ester + alkaanzuur

De te kiezen reactieweg hangt van een groot aantal factoren af, bijvoorbeeld:

- de prijs en de beschikbaarheid van de uitgangsstoffen
- het vermijden van nevenreacties of van nevenproducten, bijv. vanwege milieu-eisen
- het kiezen van gunstige reactieomstandigheden (temperatuur, druk, oplosmiddel, etc.)
- het willen behalen van een hogere opbrengst
- de veiligheid, eenvoud, tijd.

Om deze redenen kiezen wij niet zoals Felix Hoffman (zie geschiedenis aspirine) voor reactie 1, maar voor reactie 3.

Hieronder is de reactie weergegeven:



### Opgave 1

- a) Welke stof hoort er op de plaats van het vraagteken te staan? Teken deze.
- b) Geef de (systematische) namen bij de verschillende stoffen in deze reactie.

Aspirine is een wit poeder met een smeltpunt van ongeveer 135 °C. Het is slecht oplosbaar in water en indien het in contact komt met vocht ontleedt het langzaam.

### **Toepassingen van aspirine**

Aspirine wordt toegepast ter bestrijding van pijn en koorts en bij griep, verkoudheid en vaccinatie. Aspirine remt de vorming van *prostaglandines* door het prostaglandinevormend enzym (cyclooxygenase) onomkeerbaar te remmen. Prostaglandines zijn vetachtige verbindingen die in het menselijke lichaam meerdere belangrijke functies hebben, zoals het stimuleren van sensorische zenuwcellen bij pijnprkkelers, verwijding en vernauwing van bloedvaten, regulatie van de lichaamstemperatuur en de stimulatie van de werking van het maag- en darmslijmvlies. Het niet produceren van prostaglandines vermindert dus onder andere het doorgeven van pijnprkkelers en daar komt het pijnstillende effect van aspirine vandaan.

## Materiaal

Voor de synthese van aspirine heb je de volgende materialen nodig:

- Afzuigerlenmeyer + Büchnertrechter + filtreerpapier
- Statief + klem
- Magneetroerder/verwarmingsplaat + roervlo
- Vaste-stoftrechter
- Erlenmeyer (100 mL)
- Bekerglas voor waterbad (250 mL of groter)
- Maatcilinder (10 mL, 25 mL, 100 mL)
- IJswater, warm water, warme ethanol
- Horlogeglas, kristalliseerschaltje, spatel, warmtelamp, pasteurpipetten
- Thermometer
- *Voor synthese:* geconcentreerd zwavelzuur, azijnzuuranhydride, salicylzuur
- *Voor dunne-laag chromatografie:* pincet, loopvloeistof, TLC-plaatje + potje

## Voorschrift – Synthese en zuivering

### Synthese

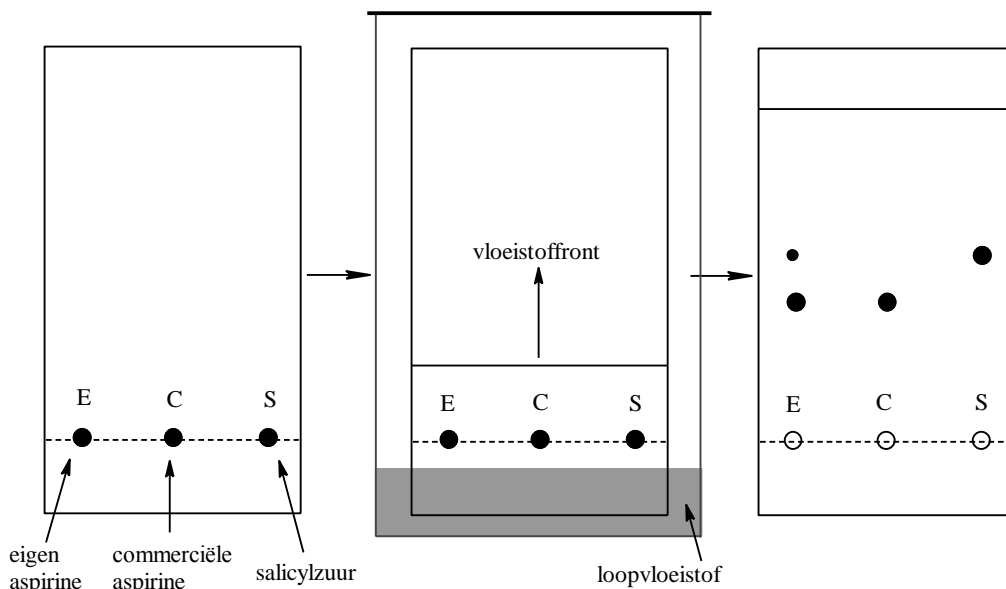
- Het *salicylzuur* staat bij de balansen klaar om af te wegen. Zowel de *azijnzuuranhydride* als het *geconcentreerd zwavelzuur* zit in een aantal erlenmeyers verspreid over de zuurkasten. Leen deze stoffen van je buurman/vrouw als ze niet in je eigen zuurkast staan
- Verwarm om te beginnen een bekersglas met water op je verwarmingsplaat tot een temperatuur tussen de 60 en 70 °C, maar niet hoger. Ga ondertussen verder met de volgende punten
- Weeg in een erlenmeyer ongeveer 5,0 g salicylzuur af. Gebruik een vaste-stoftrichter om knoeien te voorkomen. Schrijf op hoeveel je precies hebt afgewogen
- Meet in de 10 mL maatcilinder ongeveer 7 mL azijnzuuranhydride af en voeg (*in je zuurkast!*) dit bij je erlenmeyer met salicylzuur
- Voeg ook drie druppels zwavelzuur toe. Roer even goed
- Hang je erlenmeyer in het bekersglas met warm water als dit op temperatuur is en laat het hier onder magnetisch roeren ongeveer een kwartier in zitten
- Haal de erlenmeyer uit het waterbad en voeg met een maatcilinder ongeveer 75 mL *ijskoud* water toe. Er moet nu een neerslag ontstaan
- Roer even en filtreer het mengsel daarna over een Büchnertrechter. Vraag je assistent om je te daarbij te helpen. Het residu is (nog onzuivere) aspirine

### Zuivering

- De aspirine die je nu hebt, is nog verontreinigd. Je kunt de verontreinigingen verminderen door een zogenaamde *herkristallisatie* uit te voeren. Hierbij voeg je een oplosmiddel toe waarin de verontreinigingen goed oplossen, maar de aspirine slecht. Als je de aspirine hierin laat uitkristalliseren en daarna filtreert, heb je zuiverdere aspirine verkregen.
- Spoel je gebruikte erlenmeyer goed om en doe hier de onzuivere aspirine in.
- Voeg met de 25 mL maatcilinder 15 mL warme ethanol (ca. 35 °C) toe aan de erlenmeyer en los hiermee de onzuivere aspirine op.
- Voeg met de 100 mL maatcilinder 35 mL warm water (ca. 40 °C) toe aan de erlenmeyer. Als nu een neerslag ontstaat, moet je de erlenmeyer in een warm waterbad verwarmen tot alles (of zoveel mogelijk) is opgelost.
- Zet je erlenmeyer in een ijsbad. Tijdens het afkoelen zullen er op een gegeven moment aspirinekristallen gevormd worden.
- Filtreer de gezuiverde aspirine over een schoon- en drooggemaakte Büchnertrechter.
- Schrijf je naam op de onderkant van een horlogeglas en weeg het horlogeglas.
- Breng de gezuiverde aspirine van de Büchnertrechter over op het horlogeglas en zet het onder een warmtelamp.
- Weeg het horlogeglas + aspirine, als de aspirine gedroogd is. Dit is je uiteindelijke opbrengst.

## Analyse met dunnelaagchromatografie

Met behulp van dunnelaagchromatografie (TLC, thin layer chromatography) kun je de zuiverheid van je zelfgemaakte aspirine onderzoeken. Je gaat in dit geval bekijken of er nog beginstoffen aanwezig zijn in jouw aspirine. Zie de figuur hieronder:



- Voor dit experiment wordt een loopvloeistof gebruikt met de volgende samenstelling: toluen-ethylacetaat-mierenzuur in verhouding 9 : 1 : 0,5. De loopvloeistof heeft een sterke geur en de TLC moet daarom *in de zuurkast worden uitgevoerd*.
- Trek met potlood een dun lijntje op ongeveer 1 – 1,5 cm van de onderkant van het TLC-plaatje. Teken ook drie punten op ongeveer even grote afstand van elkaar op het lijntje. Zet een E, C en A bij de punten zoals in de figuur. Raak het plaatje niet met je vingers aan, maar gebruik een pincet om het plaatje vast te houden.
- Breng een spatelpuntje eigen aspirine in een kristalliseerschaltje en voeg hier een beetje loopvloeistof aan toe. Het is niet erg als niet alle aspirine oplost.
- Breng met een capillair één druppel van je aspirineoplossing, één druppel van de oplossing van commerciële aspirine en één druppel opgelost salicylzuur op de drie punten op de juiste stip op het TLC-plaatje. De twee laatstgenoemde oplossingen staan klaar.
- Zet het plaatje daarna voorzichtig in het glazen potje met loopvloeistof. Let op: de loopvloeistof moet *onder* de opbrenglijn starten.
- Leg het deksel omgekeerd op het potje en laat het potje daarna een tijdje rustig staan.
- Wacht tot de loopvloeistof tot bijna bovenaan het TLC-plaatje is gekomen en haal daarna met het pincet het TLC-plaatje uit het potje. Teken onmiddellijk met potlood een lijn op de plaats tot waar de loopvloeistof is gekomen.
- Wapper *in de zuurkast* met het plaatje totdat het oplosmiddel verdampt is. Bekijk daarna het plaatje onder een UV-lamp (254 nm) en omcirkel met potlood waar de vlekken zich bevinden.



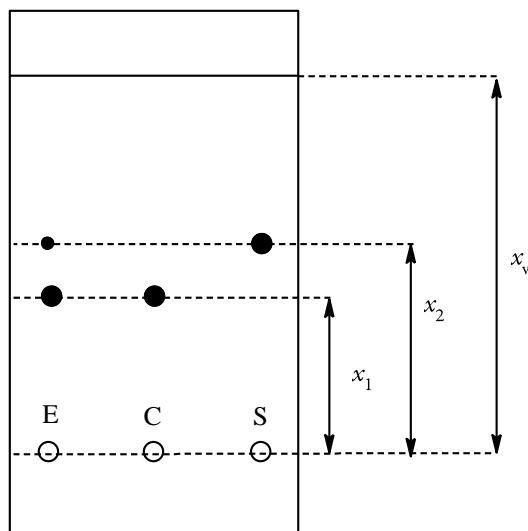
## Opgaven achteraf

### Opgave 2

- Waarom moet je bij TLC een potlood gebruiken en niet een pen of viltstift?
- Waarom is het belangrijk dat je stippen *boven* het vloeistofoppervlak worden aangebracht?
- Bereken hoeveel gram aspirine volgens de reactievergelijking maximaal kan ontstaan, uitgaande van hoeveel gram salicylzuur je hebt afgewogen
- Bereken de opbrengst (uitgedrukt in %).

Voor de vlekken op de TLC kunnen zogeheten vertragingfactoren,  $R_f$ -waarden, berekend worden die karakteristiek zijn voor iedere stof. Hiervoor deel je de afstand van het startpunt tot de stip, door de afstand van het startpunt tot waar de loopvloeistof gekomen is. Bijvoorbeeld voor stof 1:  $R_{f,1} = x_1/x_v$ . Mochten de vlekken langgerekt zijn, neem dan de afstand tot het begin van de vlek.

- Bereken de  $R_f$ -waarden van de zelfgemaakte aspirine, van de commerciële aspirine en van het salicylzuur
- Is je aspirine zuiver? Licht je antwoord toe.



### Opgave 3

- Leg aan de hand van de genomen spectra uit hoe je na kunt gaan of de synthese van aspirine gelukt is
- Wat zegt het IR-spectrum over de zuiverheid van je product?

### Tot slot

Ondanks dat je 'maar' aspirine hebt gemaakt, een relatief ongevaarlijk medicijn, is het niet toegestaan om je product mee naar huis te nemen. Het product bevat nog te veel onzuiverheden voor eventuele consumptie en het is gemaakt in mogelijk vervuild glaswerk, waardoor het wel giftig kan zijn. Je TLC-plaatje mag je wel mee naar huis nemen.

## Literatuur

- a) Vogel, A.I.: "A Textbook of Practical Organic Chemistry"; Longman, London, editie 1972 of 1978, voor een voorschrift voor de synthese van aspirine (met zwavelzuur i.p.v. fosforzuur)
- b) P.Y. Bruice: "Organic Chemistry"; Prentice Hall, Upper Saddle River N.J., 3<sup>rd</sup> Ed. 2001  
Chapter 16.6, 16.8, 16.9, 22.3  
Chapter 12 (Infrared spectroscopy) en 13 (NMR spectroscopy)
- c) Weast, R.C.: "Handbook of Chemistry and Physics"; The Chemical Rubber Company, Cleveland, een recente editie, voor het opzoeken van smeltpunten, molmassa's etc
- d) NIA, VNCI: "Chemiekaarten. Gegevens voor veilig werken met chemicaliën"; 14e of latere editie (na 1998). Samsom H.D. Tjeenk Willink, Alphen a.d. Rijn, voor het opzoeken van de gevaren van de stoffen
- e) J. McMurry: "Organic Chemistry"; Brooks/Cole, Pacific Grove, 5<sup>th</sup> Ed. 2000, Chapter 21.3, 21.5, 21.6