

# Bereiding van aspirine

## **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 pijnstiller aspirine, bij chemici beter bekend als de stof acetylsalicylzuur.

### Procedure:

- 1) Het practicum zal uitgevoerd worden gedurende enkele lesuren. Gebruik hiervoor tussenuren of randuren. Het maken van de stof kost even tijd, maar daarna ben je steeds maar een korte tijd bezig om de resterende handelingen te verrichten, zoals laten omkristalliseren, drogen, stof wegen, TLC, smeltpuntbepaling.
- 2) Jullie maken tijdig een afspraak voor het begin van het practicum bij de heer Frijters. Dat doe je door gebruik te maken van de inschrijfmodule via Magister. Zorg dat alle groepsleden individueel zijn aangemeld op jullie afgesproken dag waarop het eerste practicum gaat plaatsvinden.
- 3) Voordat je met het practicum gaat beginnen, moet je met je groepje goed weten wat er moet gebeuren. Je moet je dus goed voorbereiden. Zorg dat je beschikt over de juiste scheikundige kennis, denk hierbij aan de veiligheid; hoe ga je om met de stoffen? Zoek de veiligheidsvoorschriften op van de te gebruiken stoffen, maar ook van de stoffen die tijdens de reactie kunnen ontstaan. Denk ook na over de reactie die plaatsvindt. Wat verwacht je dat het smeltpunt van aspirine zal zijn? Hoe ga je een TLC uitvoeren? Noteer al deze gegevens in je labjournaal.
- 4) Eén week voordat je met het practicum gaat beginnen maak je met de heer Frijters een afspraak om de proef voor te bespreken. Je kunt dit doen door een mailtje te sturen naar meneer Frijters ([kfrijters@olvbreda.nl](mailto:kfrijters@olvbreda.nl)) of door even bij de heer Frijters langs te gaan. Tijdens de voorbespreking is de hele groep aanwezig en spreek je met de heer Frijters jullie voorbereiding van het practicum door. Het is dan de bedoeling dat met je eigen woorden kunt uitleggen Hoe jullie het practicum gaan uitvoeren. Je mag hierbij gebruik maken van jullie aantekeningen in het labjournaal. Meneer Frijters beoordeelt of jullie echt snappen wat jullie gaan doen en of jullie weet hebben van de veiligheidsvoorschriften van de stoffen en de daarbij horende werkwijze.
- 5) Als jullie groen licht krijgen voor het practicum, dan zal de heer Frijters jullie beoordelen op de volgende punten:
  - Voorbereiding via gesprek met daarbij de informatie uit het labjournaal
  - Taakverdeling/samenwerken/efficiënt werken tijdens het practicum
  - Het nakomen van afspraken tussen jullie onderling, maar ook met meneer Frijters. Als jullie onvoorzien niet kunnen komen voor het practicum, laat dit dan weten bij meneer Frijters en plan een andere afspraak.
  - Veilig werken.
- 6) Het verslag wordt uiterlijk 3 weken na het beëindigen van het practicum ingeleverd bij de heer Frijters. Te laat inleveren kost punten. Laat altijd aan meneer Frijters weten of jullie klaar zijn met het practicum, dan kan hij dit aftekenen en voorbereidingen treffen om met andere mensen afspraken te maken voor de practica.

## 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  $\rightarrow$  ester + water
2. alkaanzuurchloride + alkanol  $\rightarrow$  ester + HCl
3. alkaanzuuranhydride + alkanol  $\rightarrow$  ester + alkaanzuur

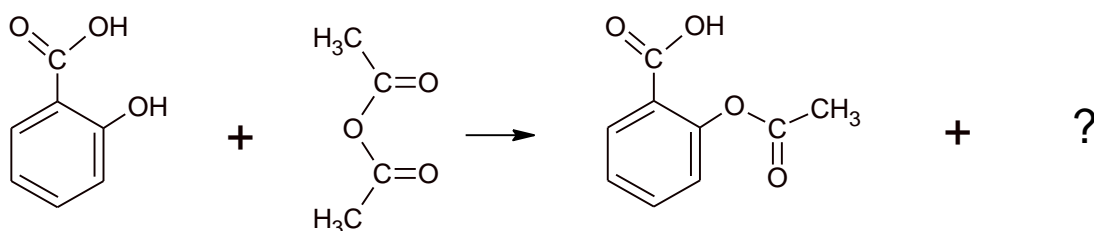
In paragraaf 6.6 van je lesboek kan je wat meer informatie vinden over esters.

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. 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 pijnprikkels, 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 pijnprikkels en daar komt het pijnstillende effect van aspirine vandaan.

## **Materiaal**

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

trechter + filtreerpapier

Statief + klem

Magneetroerder/verwarmingsplaat + roervlo

Vaste-stoftrechter

Rondbodemkolf (100 mL)

Kurken ring

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* staan in afgesloten kasten. Vraag deze stoffen aan bij meneer Frijters.

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 rondbodemkolf van 100 mL ongeveer 5,0 g salicylzuur af. Gebruik hiervoor een kurken ring en een vaste-stoftrechter 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 de zuurkast!*) dit bij de rondbodemkolf met salicylzuur.

Vraag of meneer Frijters ook drie druppels zwavelzuur toe wil voegen. Meng de inhoud even goed door elkaar.

Hang de kolf (met magnetische roervlo) 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 kolf uit het waterbad en voeg met een maatcilinder ongeveer 75 mL *ijskoud* water toe. Er moet nu een neerslag ontstaan.

Meng even en filtreer het mengsel daarna. 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, zal je je aspirine krijgen, die verder gezuiverd zal zijn. Doe de onzuivere aspirine in een erlenmeyer van 100 mL.

Doe een kleine beetje van deze onzuivere aspirine in een potje, zodat je dit later als een TLC-monster kunt gebruiken.

Voeg met de 25 mL maatcilinder 15 mL ethanol toe aan de erlenmeyer en verwarm de erlenmeyer voorzichtig op een waterbad tot de onzuivere aspirine oplost (ca. 35 °C).

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.

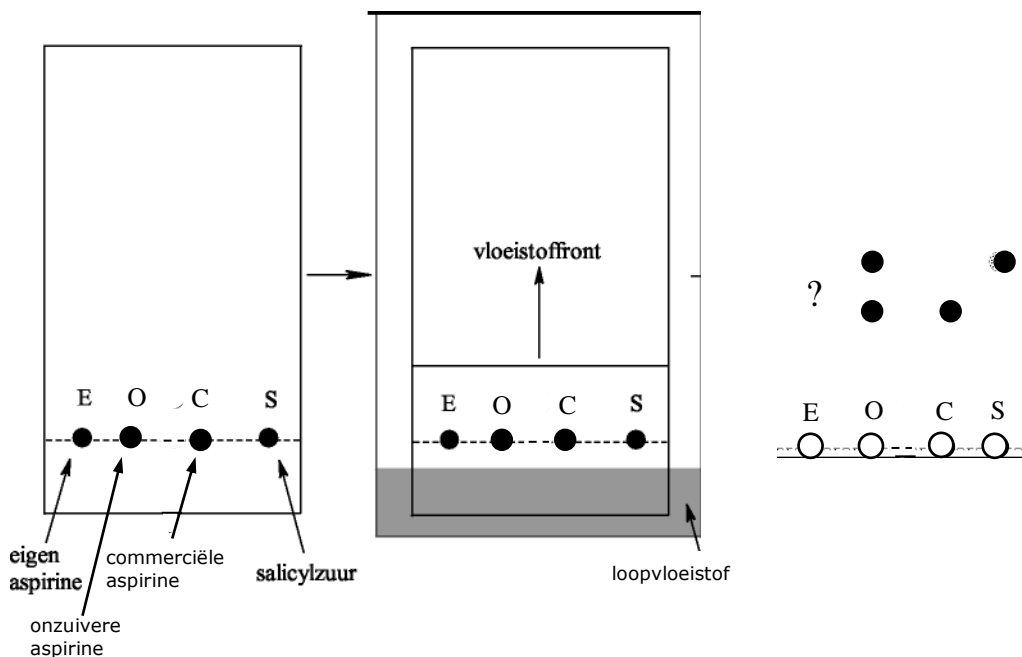
Laat de heldere oplossing gedurende een nacht langzaam afkoelen. Tijdens het afkoelen zullen er op een gegeven moment aspirinekristallen gevormd worden. Filtreer de gezuiverde aspirine. Schrijf je naam op de onderkant van een horlogeglas en weeg het horlogeglas.

Breng de gezuiverde aspirine van de trechter over op het horlogeglas en zet het in de droogstoof.

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. Zet op steeds een schone capillair vier stippen van de aangegeven monsters op de basislijn. Zet géén letters op het TLC, omdat dit het TLC zal beschadigen, maar teken de volgorde van je monsters wel in je labjournaal. Raak het plaatje niet met je vingers aan, maar gebruik een pincet om het plaatje vast te houden.

Breng een spatelpuntje eigen (gezuiverde) aspirine in een indampschaltje en voeg hier een beetje loopvloeistof aan toe. Het is niet erg als niet alle aspirine oplost. Breng ook een spatelpuntje van je onzuivere aspirine in een indampschaltje en voeg hier een beetje loop vloeistof aan toe. Het is niet erg als niet alle aspirine oplost.

Breng met een capillair één druppel van je gezuiverde aspirineoplossing, één druppel van je onzuivere aspirineoplossing, één druppel van de oplossing van



commerciële aspirine en één druppel opgelost salicylzuur op de vier 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.

## Analyse van het smeltpunt

Met behulp van een smeltpuntsbepaling kan nagegaan worden of je gezuiverde kristallen ook echt zuivere aspirine is.

Zoek het smeltpunt op van zuiver aspirine.

Een klein buisje wordt voor 1/3 deel gevuld met kristalletjes. Dit buisje wordt in olie geplaatst van het smeltpuntapparaat.

Verwarm de olie snel tot ca. 10 °C onder het smeltpunt. Daarna moet de olie langzaam worden opgewarmd, tot de kristallen beginnen te smelten/gesmolten zijn.

Om na te gaan of jullie deze bepaling goed hebben uitgevoerd, moeten jullie van een onbekende stof ook het smeltpunt op een soortgelijke manier bepalen.

## 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?

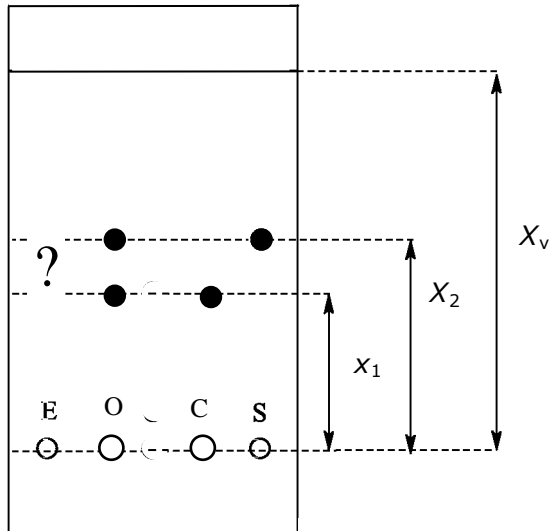
Bereken hoeveel gram aspirine volgens de reactievergelijking maximaal kan ontstaan, uitgaande van hoeveel gram salicylzuur je hebt afgewogen.

Bereken de opbrengst (uitgedrukt in %).

Voor de vlekken op de TLC kunnen zogeheten verdragingsfactoren,  $R_f$ -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.



### Opgave 3

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

### 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.

### Verslag

Zorg dat het verslag er verzorgd uitziet en beschrijf erin duidelijk onderstaande items:

- Geef achtergrondinformatie/theorie van aspirine.
- Beschrijf de synthese.
- Beschrijf de technieken om de zuiverheid te bepalen.
- Bespreek de zuiverheid aan de hand van TLC en smeltpuntsbepaling.
- Geef aan wat het rendement is van jullie synthese.