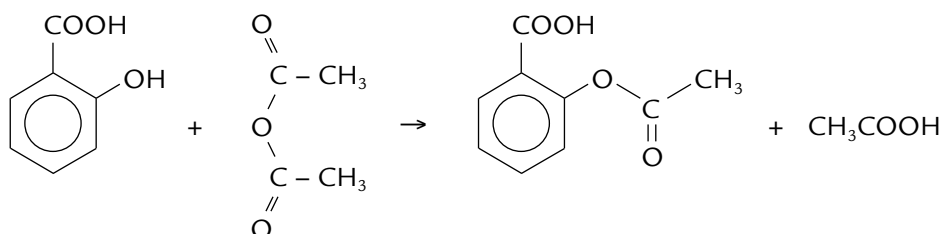




29. Acetylsalicylsyre

Formålet med dette eksperiment er at syntetisere (fremstille) acetylsalicylsyre, der er et mildt smertestillende lægemiddel og globalt set et af de mest anvendte.

Acetylsalicylsyre fremstilles ved reaktion mellem 2-hydroxybenzoesyre (salicylsyre) og ethansyreanhydrid:



Reaktionen katalyseres af syre.

APPARATUR

- Vægt
- Tre koniske kolber, 250 mL
- Måleglas, 25 mL
- Plastpipette
- Varmeplade
- Bægerglas, 1 L (til vand- og isbad)
- Termometer
- Spatel
- Udstyr til sugefiltre-ring, se figur 29.1
- Filtrerpapir
- Smeltepunktsapparat
- Smeltepunktsrør
- Porcelænsskål

KEMIKALIER

- 2-hydroxybenzoesyre (salicylsyre)
- Ethansyreanhydrid
- Konc. svovlsyre, H_2SO_4
- Ethanol
- Isterninger

RISICI

- 2-hydroxybenzoesyre er farlig ved indtagelse.
- Ethansyreanhydrid er brandfarlig og ætsende.
- Koncentreret svovlsyre kan forårsage alvorlige ætsninger.
- Ethanol er brandfarlig.

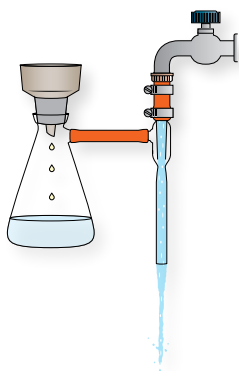
EKSPERIMENTELT

Forbered et vandbad med ca. 80 grader varmt vand. Placér en tør 250 mL konisk kolbe på en vægt, og afvej ca. 10 g 2-hydroxybenzoesyre med 0,01 grams nøjagtighed. Notér resultatet i skemaet på næste side.

Tilsæt med et 25 mL måleglas 20 mL ethansyreanhydrid til den koniske kolbe. Tilsæt *forsigtigt* og under let omrystning ca. 5 dråber konc. svovlsyre (katalysator). Kolben skal stå i det varme vandbad i ca. 20 minutter. Omryst kolben undervejs, så 2-hydroxybenzoesyren efterhånden opløses i væsken (det kan ske, at den dannede acetylsalicylsyre begynder at fælde ud).

Efter det varme vandbad køles kolben grundigt i isbad, indtil der sker en udbredt krystallisation. Man kan hjælpe krystallisationen i gang ved at skrabe med en spatel mod *indersiden af kolben*.

Tilsæt 100 mL isafkølet demineraliseret vand. Fortsæt afkølingen i isvandet i nogle minutter under grundig omrøring med en spatel.



Figur 29.1. Sugfiltrering med Büchnertragt.

Acetylsalicylsyren isoleres ved sugfiltrering. Vask stoffet på filteret med is-afkølet demineraliseret vand. Sørg for at suge vandet effektivt fra. Vej en porcelænsskål, og notér i skemaet nedenfor. Overfør stoffet til porcelænsskålen, og lad det stå til tørring.

I næste kemitime bestemmes det praktiske udbytte ved at veje porcelænsskålen med det tørre stof.

Bestem produktets smeltepunkt ved hjælp af et smeltepunktsapparat.

Ønskes produktet oprenset, forsættes med eksperiment 30.

Masse af 2-hydroxybenzoesyre/g	Masse af porcelænsskål/g	Masse af porcelænsskål med produkt efter tørring/g	Smeltepunkt af produkt/°C

EFTERBEHANDLING

- Beregn stofmængden af den afvejede 2-hydroxybenzoesyre. Notér i skemaet nedenfor.
- Find densiteten for ethansyreanhydrid i en databog. Beregn massen af den benyttede mængde ethansyreanhydrid. Beregn stofmængden af ethansyreanhydrid.
- Bestem den begrænsende reaktant ud fra de anvendte stofmængder af 2-hydroxybenzoesyre og ethansyreanhydrid.
- Beregn det teoretiske udbytte af acetylsalicylsyre i gram.
- Beregn det praktiske udbytte af acetylsalicylsyre, først i gram, herefter i % af det teoretiske udbytte. Anfør nogle grunde til, at udbyttet er mindre end 100 %.
- Slå stoffets smeltepunkt op i et tabelværk.* Sammenlign med det målte smeltepunkt og kommentér.

n (2-hydroxybenzoesyre)	m (ethansyreanhydrid)	n (ethansyreanhydrid)	
Teoretisk udbytte m (acetylsalicylsyre)	Praktisk udbytte m (acetylsalicylsyre)	Udbytte i %	Smeltepunkt, tabelværdi

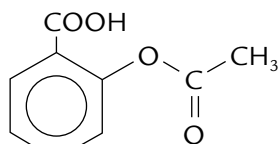
*) Smeltepunktet for acetylsalicylsyre giver anledning til en kommentar. Man kan finde tabelværdier mellem 135 °C og 143 °C. Den store variation hænger formentlig sammen med, at stoffet har flere forskellige krystalformer med forskellige smeltepunkter. Derfor kan man også komme ud for, at smeltepunktet afhænger af opvarmingshastigheden. Normalt kan et stofs smeltepunkt anvendes som renhedskriterium. Et urent stofs smeltepunkt ligger under tabelværdien. På grund af de nævnte forhold er smeltepunktet ikke noget godt kriterium for renhedsgraden af acetylsalicylsyre.



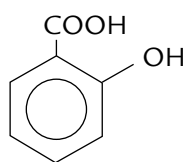
30. Renhedsanalyse af acetylsalicylsyre

Formålet med dette eksperiment er at rense råproduktet fra en fremstilling af acetylsalicylsyre. Renheden af det omkrystalliserede produkt kontrolleres ved en bestemmelse af smeltepunkt og en undersøgelse for indhold af 2-hydroxybenzoesyre. Desuden kan indholdet af 2-hydroxybenzoesyre i forskellige smertestillende lægemidler med acetylsalicylsyre undersøges.

Bemærk: Eksperiment 29 skal være udført inden udførelsen af dette.



acetylsalicylsyre



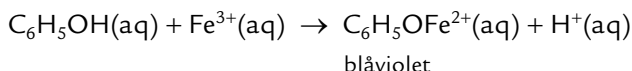
2-hydroxybenzoesyre

Figur 30.1. Strukturformler.

Et stof, der ikke er helt rent, kan renses ved en omkrystallisation, hvorunder det urene stof opløses i en passende mængde opvarmet opløsningsmiddel, hvorefter opløsningen nedkøles. Da opløseligheden af stoffer sædvanligvis aftager med aftagende temperatur, vil der efterhånden udfældes fast stof. Urenheder vil normalt kun forekomme i mindre mængder og vil derfor forblive opløste. Omkrystallisationen vil give et tab af stof, da der altid vil være små rester af stoffet opløst, selv efter kraftig nedkøling. Tab af stof kan minimeres ved brug af så små mængder opløsningsmiddel som muligt.

Lægemidler med acetylsalicylsyre kan indeholde små mængder af 2-hydroxybenzoesyre, enten som rester fra syntesen eller som resultat af hydrolyse.

Phenoler er stoffer, som indeholder hydroxygrupper bundet til aromatiske ringe. Phenoler er karakteristiske ved at kunne danne en blåviolet forbindelse med $\text{Fe}^{3+}(\text{aq})$. Med den simpleste phenol (stoffet phenol) som eksempel bliver reaktionsskemaet:



2-hydroxybenzoesyre er en phenol og danner derfor en blåviolet forbindelse med $\text{Fe}^{3+}(\text{aq})$. Derimod er acetylsalicylsyre ikke en phenol, og acetylsalicylsyre danner derfor ikke den blåviolette forbindelse med $\text{Fe}^{3+}(\text{aq})$. Man kan således teste for tilstedeværelse af 2-hydroxybenzoesyre i et acetylsalicylsyreholdigt produkt med et Fe^{3+} -reagens. I dette eksperiment sammenlignes et råprodukt og et oprenset produkt med en referenceopløsning. Ved at tilsætte et Fe^{3+} -reagens og sammenligne farveintensiteterne af de tre opløsninger er det muligt at vurdere, om produktets indhold af 2-hydroxybenzoesyre ligger under 500 ppm (500 mg/kg).

APPARATUR

- Petriskål
- Vægt
- 2 koniske kolber, 250 mL
- Måleglas, 10 mL
- Måleglas, 25 mL
- Måleglas, 100 mL
- Bægerglas, 1 L (til vand- og isbad)
- Plastpipette
- Varmeplade
- Termometer
- Spatel
- Udstyr til sugefiltrering, se figur 30.2
- Filtrerpapir
- Smeltepunktsapparat
- Smeltepunktsrør
- Porcelænsskål
- 4 ens bægerglas, 25 mL
- Pipette, 1 mL
- Mikropipette, 100 μL
- Mikropipette, 50 μL
- Morter med pistil
- Beholder med tætslutende låg

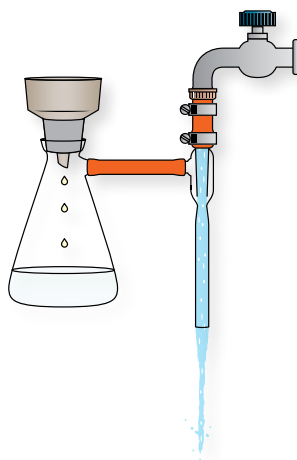
KEMIKALIER

- Acetylsalicylsyre, råprodukt fra syntese (eksperiment 29)
- 2-hydroxybenzoesyre-opløsning (5,0 mg/100 mL i ethanol)
- Ethanol
- Fe^{3+} -reagens (0,75 g $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ pr. 100 mL)
- 30 % ethansyre
- Is
- Evt. tabletter indeholdende acetylsalicylsyre

RISICI

- Ethanol er brandfarlig.
- 30 % ethansyre virker ætsende.

EKSPERIMENTELT



Figur 30.2. Sugfiltrering med Büchnertragt.

Del 1: Omkrystallisation

Afvej ca. 0,2 g af råproduktet fra eksperiment 29 på en petriskål. Resten af råproduktet skal renses ved omkrystallisation.

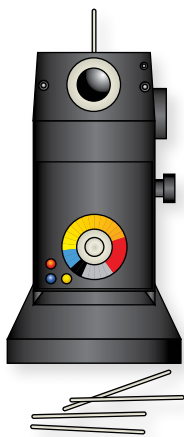
Opvarm i en konisk kolbe 80 mL demineraliseret vand til ca. 75 °C på en varmeplade. Vej en 250 mL konisk kolbe, og notér massen i skemaet nedenfor. Overfør råproduktet til kolben og vej igen.

Tilsæt ca. 30 mL ethanol til kolben, og opløs råproduktet ved opvarmning på varmepladen. Hæld det varme vand over i kolben med ethanolopløsningen. Opvarm blandingen yderligere, hvis den er uklar. Fortsæt, indtil opløsningen er klar.

Afkøl opløsningen for at få acetylsalicylsyren til at krystallisere. Meget langsom afkøling giver den bedste krystallisation. Dette kan foregå i køleskab natten over *eller* ved at lade kolben afkøle til stuetemperatur, hvorefter den henstilles i isvand.

Acetylsalicylsyren isoleres ved sugfiltrering. Vask stoffet på filteret med isafkølet demineraliseret vand. Sørg for at suge vandet effektivt fra. Vej en porcelænsskål, og notér massen i skemaet nedenfor. Det rensede stof breddes ud i porcelænsskålen. Lad stoffet stå til tørring til næste kemitime. Det praktiske udbytte kan nu bestemmes ved at veje porcelænsskålen med det tørre produkt. Notér produktets farve.

Masse af 250 mL konisk kolbe/g	Masse af 250 mL konisk kolbe og råprodukt/g	Masse af porcelænsskål/g
Masse af porcelænsskål med produkt efter tørring/g	Produktets farve	



Figur 30.3. Smeltepunktsapparat og smeltepunktsrør.

Del 2: Bestemmelse af smeltepunkt

Bestem smeltepunktet for det oprensede stof ved hjælp af et smeltepunktsapparat.

Smeltepunkt, oprenset stof/°C

Del 3: Renhedsanalyse

Referenceopløsning: Bland 1,00 mL salicylsyreopløsning med 4 mL ethanol, 15 mL vand og 100 μL 30 % ethansyre i et 25 mL bægerglas. Tilsæt 50 μL Fe^{3+} -reagens. Denne opløsning indeholder 0,050 mg 2-hydroxybenzoesyre. Tilsætningen af ethansyre sikrer, at referenceopløsningen får samme pH-værdi som testopløsningerne nedenfor.

Testopløsninger: Opløs 0,100 g råprodukt i en blanding af 5 mL ethanol og 15 mL vand i et 25 mL bægerglas. Opløs på tilsvarende måde 0,100 g af det oprensede produkt i et andet 25 mL bægerglas. Tilsæt 50 μL Fe^{3+} -reagens til hvert bægerglas.

Tabletter med acetylsalicylsyre: Knus en tablet i en morter, og afvej 0,100 g, som opløses i 5 mL ethanol, 15 mL vand og 100 μL 30 % ethansyre i et 25 mL bægerglas. Tilsæt 50 μL Fe^{3+} -reagens. Der kan eventuelt være lidt hvidt bundfald, som stammer fra fyldstoffer i tabletten.

Sammenlign farveintensiteterne ved at betragte opløsningerne i bægerglassene fra oven. Det er den blåviolette farve, man skal fokusere på, dvs. se bort fra et eventuelt hvidt bundfald i den testopløsning, der er lavet af tabletten.

	lagttagelse, farveintensitet
Reference (0,050 mg 2-hydroxybenzoesyre)	
Testopløsning – råprodukt	
Testopløsning – oprenset produkt	
Tablet med acetyl- salicylsyre	

Det rensede produkt opbevares i en beholder med tætsluttende låg.

EFTERBEHANDLING

1. Beregn massen af råprodukt anvendt ved oprensningen. Notér i skemaet nedenfor.
2. Beregn det praktiske udbytte af oprenset acetylsalicylsyre i gram, og beregn derefter udbyttet i % i forhold til massen af råproduktet.

$m(\text{råprodukt})$	Praktisk udbytte $m(\text{acetylsalicylsyre})$	Udbytte af omkrystallisationen i %

3. Anfør nogle grunde til, at udbyttet ved omkrystallisationen er mindre end 100 %.
4. Sammenlign det målte smeltepunkt med tabelværdien for smeltepunktet (se pkt. 6 i *Efterbehandling* i Eksperiment 29).

Smeltepunkt, tabelværdi

5. Vis ved beregning, at referenceopløsningen indeholder 0,050 mg 2-hydroxybenzoesyre.
6. Hvis en opløsning af et undersøgt produkt har samme eller svagere farveintensitet end referenceopløsningen, indeholder produktet maksimalt 500 ppm 2-hydroxybenzoesyre. Vis ved beregning, at dette gælder.
7. Sammenhold iagttagelserne af farveintensiteterne for opløsningerne med råproduktet og det oprensede produkt. Kommentér, om omkrystallisationen har haft en effekt på renheden.
8. Sammenhold iagttagelserne af farveintensiteterne for opløsningerne med referencen og det oprensede produkt. Kommentér det oprensede produkts indhold af 2-hydroxybenzoesyre .
9. Sammenhold iagttagelserne af farveintensiteterne for opløsningerne med referenceopløsningen og for tabletten med acetylsalicylsyre. Kommentér tabletten's indhold af 2-hydroxybenzoesyre .