



Universiteit Utrecht

# Aspirine

Lesbrief 1

De productie van aspirine

# Scheikunde

**Aspirine**  
**Lesbrief 1 : de productie van aspirine**  
**Versie 1, september 2005**

**Gepubliceerd en gedistribueerd door**

Universiteit Utrecht  
Departement Scheikunde  
Onderwijsinstituut Scheikunde  
Sorbonnelaan 16  
3584 CA Utrecht  
Nederland  
Telefoon: 030-2539339  
Fax: 030-2537342  
E-mail: vwo@chem.uu.nl  
Internet: www.chem.uu.nl/vwo

Deze opdracht was een stagopdracht voor de OCEP cursus jan/feb 2005  
Orientatie op Communicatie en Educatieve Praktijk  
Stagebegeleider: Iris Caris, Onderwijsinstituut Scheikunde  
Stagiaires: Albert de Graaf, Timo Nuijens

© 2004 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.



## Lesbrief 1: de productie Aspirine

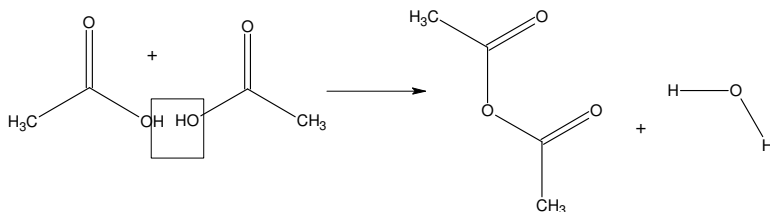
### 1. Inleiding

Scheikunde kent vele toepassingsgebieden en één van die gebieden is het maken van chemische verbindingen. Chemische synthese wordt vaak vergeleken met koken. Niet iedereen is in de wieg gelegd voor topkok maar koken kan iedereen, zeker als er een goed recept voorhanden is. De chemische synthese is bijvoorbeeld belangrijk in de farmaceutische industrie, zowel voor het maken van bestaande medicijnen als het ontwikkelen van nieuwe medicijnen. Ook analyse methoden, waarmee je de kwaliteit van het product kunt testen, spelen een grote rol.

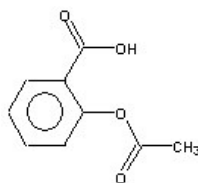
### 2. Informatie over aspirine

Eén van de bekendste medicijnen is aspirine. Aspirine is een bekende pijnstiller. Het werkzame bestanddeel wordt aangetroffen in de bast van de wilg. Aspirine kan gesynthetiseerd worden uit salicylzuur en azijnzuuranhydride. De systematische naam van salicylzuur is 2-hydroxybenzeencarbonzuur en de systematische naam van azijnzuuranhydride is ethaanzuuranhydride.

De vergelijking van de bereiding van azijnzuuranhydride uit azijnzuur zie je hieronder:



Een andere naam voor aspirine is acetylsalicylzuur. Aspirine is een kleurloos wit poeder met een smeltpunt van 141-144 °C. Het is goed oplosbaar in water. Indien het in contact komt met vocht ontleedt het langzaam. De structuurformule van aspirine is:



Aspirine wordt toegepast ter bestrijding van pijn, van koorts en bij griep, verkoudheid en vaccinatie. Aspirine remt het prostaglandine-vormend enzym (cyclo-oxygenase) onomkeerbaar. Prostaglandines zijn chemische verbindingen die in het menselijke lichaam een belangrijke functie hebben, zoals het stimuleren van sensorische zenuwcellen bij pijnprikkels, verwijding en vernauwing van de bloedvaten, regulatie van de lichaamstemperatuur en de stimulatie van de werking van het maag- en darmslijmvlies.

### 3. De geschiedenis van aspirine

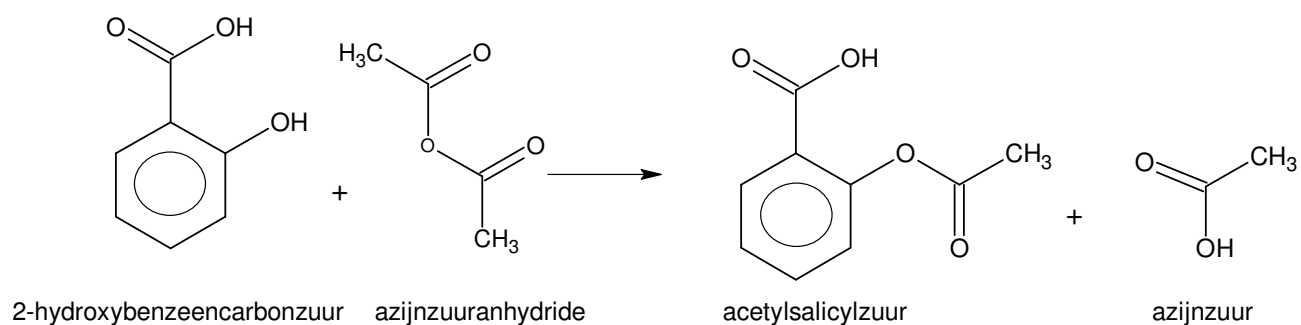
De geschiedenis van aspirine gaat terug tot in de Griekse oudheid. Er waren toen wilgenbastbrouwsels en -extracten. Deze werden op verschillende manieren toegepast, zoals een bad, een drukverband, thee en pasta.

In 1828 bereidde apotheker Büchner een gelig poeder uit het wilgensap. Hij noemde het salicyn (salix = wilg). Een jaar later wordt het salicyn door een Franse apotheker gekristalliseerd. Tien jaar later slaagde de Italiaanse scheikundige Raffaele Piria erin om salicyn af te breken en het aromatische deel door oxidatie te herleiden tot een zuur: salicylzuur. Salicylzuur is identiek aan het zuur dat in natuurlijke vorm voorkomt bij het moerasplantje Spirea.

Salicylzuur werd gebruikt als geneesmiddel bij pijn en koorts. Vervolgens probeerden talloze chemici de stof te isoleren uit de wilgenbast en uit de Spirea. Aangezien salicylzuur een agressieve werking op de maag heeft, vervaardigde de Duitse chemicus Gerhardt voor het eerst acetylsalicylzuur.

De artsen die het middel op hun patiënten uitprobeerden waren enthousiast. Er werden testen gedaan met de nieuwe stof. De stof werd goedgekeurd op grond van elke test. De smaak was beter en het middel was veel beter voor de maag. De directie van Bayer besloot het medicijn in productie te nemen. Op 23 januari 1899 werd de naam aspirine voorgesteld en goedgekeurd.

### 4. Reactievergelijking van de synthese van aspirine



## 5. Veiligheid:

Maak van alle stoffen waarmee je werkt vooraf een lijst van de gevaren (opzoeken in bijvoorbeeld "Chemiekaarten"). Voeg deze lijst toe aan je verslag.

Voer de proef uit in de zuurkast.

## 6. Voorschrift Synthese van aspirine:

1. Weeg in een erlenmeyer (250 mL) ongeveer 10 gram (droog) salicylzuur nauwkeurig af. Dat wil zeggen dat de hoeveelheid salicylzuur ongeveer 10 gram moet zijn, maar je moet wel precies weten hoeveel gram salicylzuur je hebt afgewogen, dus bijvoorbeeld 10,23 gram of 9,46 gram.
2. Meet 15 gram (14 mL) ethaanzuuranhydride af en voeg dit bij het salicylzuur in de erlenmeyer.
3. Doe voorzichtig (handschoenen aan!!) met behulp van een pasteurpipet 5 druppels geconcentreerd zwavelzuur toe aan het reactiemengsel in de erlenmeyer.
4. Verwarm het geheel gedurende een kwartier op een warmwaterbad van ongeveer 60 °C. Roer het reactiemengsel zachtjes door.
5. Voeg aan de erlenmeyer 100 ml koud water toe gemengd met 50 ml ijs. Als het goed is ontstaat er nu een neerslag. Roer even en breng het reactiemengsel over op een trechter met afzuigerlenmeyer en filtreer.

## 7. Voorschrift herkristallisatie van aspirine:

De aspirine die je bij het vorige onderdeel hebt verkregen, is nog verontreinigd. We kunnen die verontreinigingen wegnemen (zuiveren) door 'herkristallisatie'. Hierbij gebruik je een oplosmiddel, waarin de verontreinigingen goed oplossen en de aspirine niet (slecht).

1. Los de onzuivere aspirine op in 30 mL warme ethanol (ca. 35 °C).
2. Doe hierbij 75 mL warm water (40 °C). Als nu een neerslag ontstaat, moet je verwarmen (in een warm waterbad) tot alles weer is opgelost.
3. Laat de heldere oplossing langzaam afkoelen. De aspirine zal nu neerslaan.
4. Filtreer de gezuiverde aspirine af met behulp van een trechter en afzuigerlenmeyer.
5. Droog de aspirine en weeg het.

Literatuur: Vogel, A.L.: "A Textbook of Practical Organic Chemistry"; Longman, London, editie 1972 of 1978.

## 8. Analyse van je eigen aspirine met dunnelaagchromatografie

Met behulp van dunne-laag chromatografie (=TLC (thin-layer chromatography) kun je de zuiverheid van je zelfgemaakte aspirine vergelijken met de aspirine die men in de winkel koopt.

1. Breng zowel een druppel van de zelfgemaakte en opgeloste aspirine als een druppel van de commerciële aspirine op de startlijn/opbrenglijn aan onderkant van het TLC-plaatje en zet deze in de glazen pot met loopvloeistof. De aspirine moet opgelost worden in een beetje loopvloeistof (samenstelling en volume verhouding van de loopvloeistof toluen-ethylacetaat-mierezuur 9 : 1 : 0,5)
2. Wacht tot de loopvloeistof tot bijna boven aan het TLC-plaatje is gekomen.
3. Bekijk het TLC-plaatje onder een UV-lamp.

## 9. Analyse van je eigen aspirine met infraroodspectroscopie (IR)

Leerlingen met scheikunde 2 in hun pakket nemen ook kennis van een aantal analysetechnieken waaronder infraroodspectroscopie (IR)<sup>1</sup>. De UU in Utrecht wordt geregeld bezocht door scholen uit de regio, bijvoorbeeld om bij het practicum een infraroodspectrum op te nemen van zelf gemaakte aspirine. Ze nemen een IR spectrum op van de beginstoffen en van het eindproduct van de synthese en vergelijken deze spectra met elkaar.

Met behulp van infrarood spectrometrie kun je de zuiverheid van je zelfgemaakte aspirine testen. Deze vorm van spectrometrie berust op de absorptie van straling in het infraroodgebied door vibratie van bindingen in een molecuul. Met name grote moleculen kennen zeer veel verschillende vibratiebewegingen, elk met een eigen kenmerkende energieovergang. Elke atoomgroep absorbeert namelijk straling met een karakteristieke golflengte. Door opname van energie kan een molecuul in een hoger vibratieniveau komen.

### 10. Vragen bij de synthese:

1. Leg uit welke verontreinigingen eventueel in de onzuivere aspirine aanwezig kunnen zijn.
2. Ga door berekening na dat de toegevoegde hoeveelheid ethaanzuuranhydride een overmaat is.
3. Bereken hoeveel gram aspirine volgens de reactievergelijking maximaal kan ontstaan.
4. Bereken de opbrengst (uitgedrukt in %).

### Vragen bij dunnelaagchromatografie:

1. Bereken de  $R_f$ - waarden van de zelfgemaakte aspirine en van de commerciële aspirine.
2. Is de door jullie zelf gemaakt aspirine zuiver? Licht je antwoord toe.

### Vragen bij de IR

1. Leg aan de hand van de genomen spectra uit hoe je na kunt gaan dat de synthese van aspirine gelukt is.
2. Zegt je IR spectrum van aspirine iets over de zuiverheid van je preparaat?

---

<sup>1</sup> Scholen in de regio Utrecht kunnen met hun klassen een bezoek brengen aan het practicum voor een demonstratie van infrarood (IR), massaspectrometrie (MS) en nuclear magnetic resonance (NMR). Hiervoor kunt u via [vwo@chem.uu.nl](mailto:vwo@chem.uu.nl) contact opnemen.