

化学実験 レポート

アセチルサリチル酸とサリチル酸メチルの合成

200Y 年度前期、木曜
学部・学科 00A00000 シュナツペル

担当：●●先生、■□先生

実験日：200Y 年 MM 月 DD 日 天候：晴、室温 24°C、湿度 60%

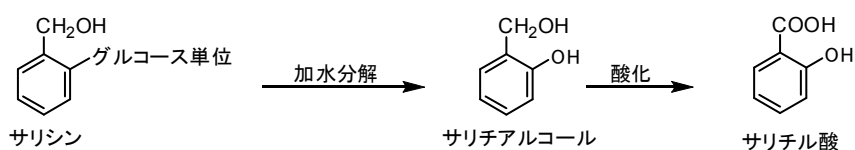
レポート提出：200Y 年 M 月 DD 日

共同実験者：●● ▲▲

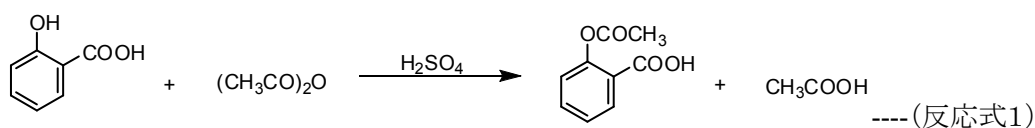
アセチルサリチル酸はカゼ薬に使われる解熱・鎮痛剤として長い歴史を持つ。本実験ではサリチル酸と無水酢酸を硫酸触媒により反応させアセチルサリチル酸を合成した。精製物の赤外吸収スペクトルを調べたところアセチルサリチル酸が合成されていて、収率は 43.5 %であった。また、サリチル酸とメタノールを反応させサリチル酸メチルも合成したが、この薬品は消炎外用薬として使用されているものである。

初めに

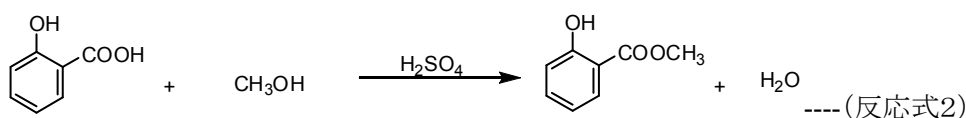
古来より柳の樹皮の抽出物に解熱・鎮痛作用があることが知られていた。1820 年代にその成分としてサリシンが分離された。サリシンは体内で加水分解されてサリチルアルコールとなった後、酸化されてサリチル酸となりその効用を発揮する。1860 年、ドイツのコルベがナトリウムフェノキシドに二酸化炭素を反応させてサリチル酸を合成した(文献 1)。サリチル酸の服用は胃への負担が大きいため、サリチル酸をアセチル化したアセチルサリチル酸が開発された。現在、アセチルサリチル酸は風邪薬に使われる解熱・鎮痛剤として、1899 年に商品名アスピリンとして発売されて以来、長年にわたり使用され続けている。



本実験では硫酸触媒によって、サリチル酸に無水酢酸を反応させてアセチル化してアセチルサリチル酸を合成した。赤外吸収スペクトルの計測と鉄(III)イオンとの反応によりアセチルサリチル酸の合成確認をおこなった。



サリチル酸メチルはアセチルサリチル酸と同様にサリチル酸系医薬品として重要な医薬品である。消炎外用薬として用いられ、軟膏状の塗り薬やシート状の湿布薬の形状で販売されている。本実験ではサリチル酸にメタノールを硫酸触媒によって反応させサリチル酸メチルを合成した。



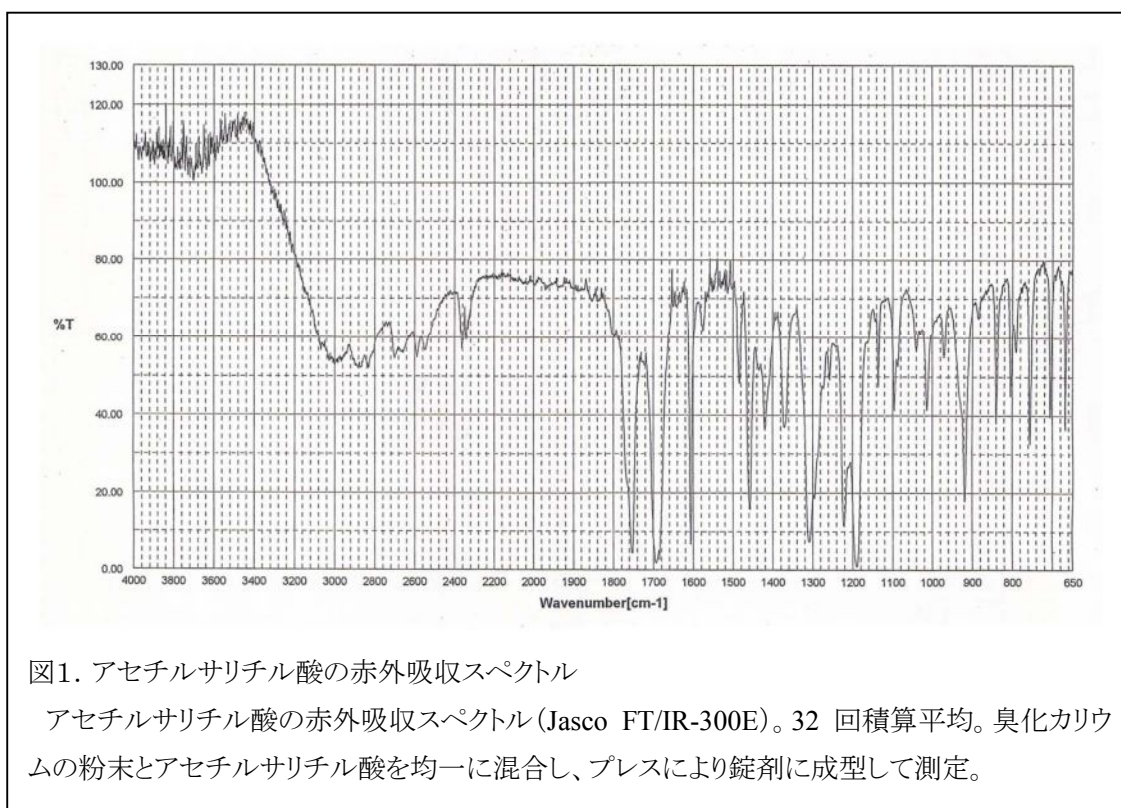
実験と結果

アセチルサリチル酸の合成

乾燥した 100 mL 三角フラスコに 3.00 g のサリチル酸と 5.9 mL の無水酢酸を入れ、濃硫酸 3 滴を加え入れた。サリチル酸が完全に溶解したことを確認後、83 °C から 89 °C の湯煎により 5 分間加熱した。三角フラスコを氷水で約 10 分間冷やすとアセチルサリチル酸の白色結晶が析出した。氷水で冷やした 50 mL の精製水を加え、ガラス棒でかき混ぜて、未反応の無水酢酸を加水分解した。目皿ロートに濾紙を敷き、吸引によって結晶を濾過した。得られた粗生成アセチルサリチル酸と原

料のサリチル酸少量をそれぞれ別の試験管に入れ、それぞれ約 3 mL のメタノールに溶かした。各々に 6×10^{-2} mol/L 塩化鉄(III)水溶液 3 滴を加えると原料のサリチル酸溶液は濃い紫色に変化した。粗生成アセチルサリチル酸溶液では塩化鉄(III)水溶液の黄色透明に変化した。

濾過した粗アセチルサリチル酸を 50 mL 三角フラスコに入れた後、30 % (v/v)酢酸溶液 10 mL を加えた。82 °Cから87 °Cの湯浴で三角フラスコを温めてアセチルサリチル酸を溶かした後、氷水で三角フラスコを冷やしたところ、アセチルサリチル酸の白色で細かい結晶が析出した。結晶を目皿ロートに乗せた濾紙で濾過し、少量の水で結晶を洗った。この結晶を濾紙に挟んで水分を取り除いた。得られた精製結晶の質量は 1.70 g で、融点測定装置で融点を測定したところ、130.0～136.6 °Cであった。この結晶の赤外吸収スペクトルを測定した(図 1)。



サリチル酸メチルの合成

約 1 mL のメタノールが入った試験管にサリチル酸 0.31 g を溶かし、濃硫酸 3 滴を加えた。約 85 °Cの湯浴で 3 分間加熱した後、氷水で冷やした。そこに 10 mL の水を加えかき混ぜたところ、白色の沈殿を生じた。その臭いは湿布のような臭いであった。

考察と結論

本実験でおこなった、サリチル酸に無水酢酸を加えアセチル基を導入する反応では、アセチルサリチル酸の生成が予想される。塩化鉄(III)を加えた試験で、原料のサリチル酸溶液は紫色を呈

したが、粗生成物溶液は紫色にならなかった。ヒドロキシ基は鉄(III)イオンに配位結合すると紫色を呈する。以上のことは粗生成物では材料のサリチル酸のベンゼン環に結合したヒドロキシ基が他の基に変換されていたことを示していた。精製した試料の赤外吸収スペクトルでは 1690 cm^{-1} と 1750 cm^{-1} に吸収の極大が見られた。これは $>\text{C}=\text{O}$ の吸収で、サリチル酸のカルボキシル基とエステル結合の二カ所に $>\text{C}=\text{O}$ が存在することを示している(文献 3)。以上より合成された白色の結晶はアセチルサリチル酸と結論づけられる。

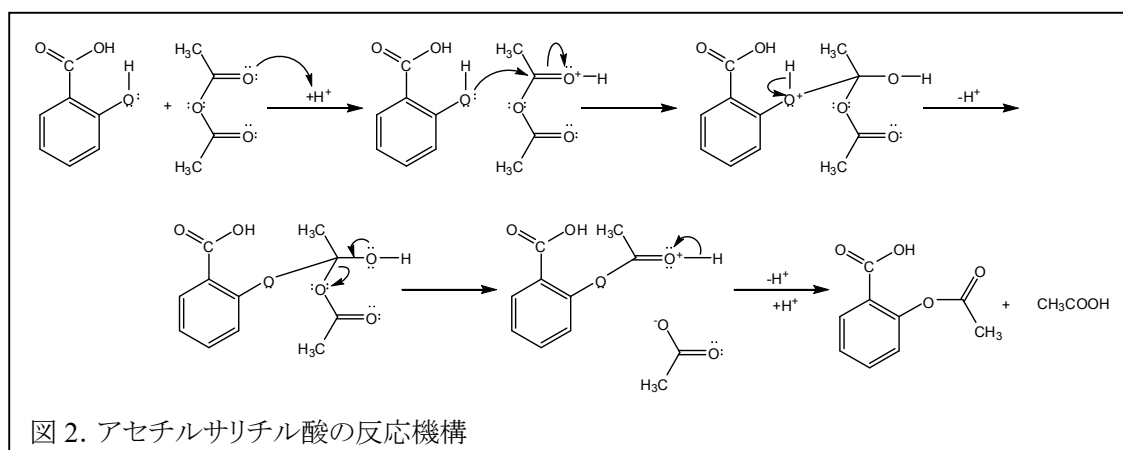
精製したアセチルサリチル酸の融点は $130.0\sim 136.6\text{ }^{\circ}\text{C}$ となった。文献 2(p140)では 135°C であり、得られた結晶がアセチルサリチル酸である事を裏付けていた。

今回おこなった合成反応では、反応開始時のサリチル酸は 3.00 g でその分子量が 138.12 g/mol であるから $2.17\times 10^{-2}\text{ mol}$ 、無水酢酸は 5.9 mL でその比重が 1.08 (文献 2, p11)、分子量が 102.09 g/mol であるから $6.2\times 10^{-2}\text{ mol}$ であった。得られたアセチルサリチル酸は 1.70 g であり分子量が 180.16 g/mol であるから $9.43\times 10^{-3}\text{ mol}$ である。よって収率は

$$\frac{9.43\times 10^{-3}\text{ (mol)}}{2.17\times 10^{-2}\text{ (mol)}}\times 100 = 43.45\text{ (\%)}$$

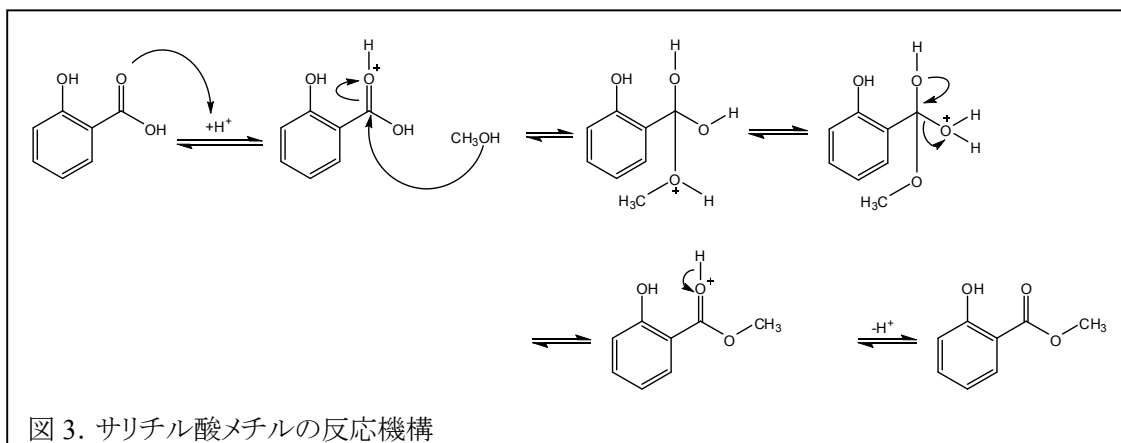
より 43.5% であった。今回の実験では再結晶と濾過によりアセチルサリチル酸を精製した。二回目の再結晶の時、 30% 酢酸 10 mL に結晶を解かしたが、このとき、結晶は速やかに溶解した。加えた溶媒の体積が過剰であったため、溶液を冷却したときに溶媒に飽和状態で溶けているアセチルサリチル酸が多く、収率を下げる原因の一つになったと考える。

サリチル酸からアセチルサリチル酸が生成する分子機構は図 2 の通り。サリチル酸のヒドロキシ基の酸素が無水酢酸のカルボニル基の炭素に求核攻撃することにより反応が始まる。その後、無水酢酸から酢酸が脱離する。仮にサリチル酸に酢酸を反応させた場合、サリチル酸がカルボニル基の炭素を攻撃したときの離脱基はヒドロキシ基となる。脱離基の塩基性が弱いほど脱離しやすいので無水酢酸の方が反応性は高い。よって今回の合成ではサリチル酸のアセチル化に無水酢酸を使用した。



サリチル酸からサリチル酸メチルが生成する分子機構は図 3 の通り。サリチル酸のカルボニル基が酸により活性化された後、メタノールのヒドロキシ基の酸素原子がカルボキシル基の炭素原子に求核攻撃する。水分子が離れるエステル化により反応は完了する。

1 g のサリチル酸メチルは 1500 mL の水に溶ける。溶解度が低いため、反応終了後の試験管に 10 mL の水を加えると、サリチル酸メチルが析出した。



文献

- (1) Kolbe, A. W. H. *Ann. Chem. Pharm.* **113**, 125-127, 1860.
- (2) Merck Index (14th), O'Neil et. al. ed., Merck & Co., 2006.
- (3) 近赤外分光法、尾崎幸洋・河田聡編、学会出版センター、p216、1996。