

化学実験「アスピリンの合成」に関する考察

松川 寛*・湊 薫子*・金田優香*・安田汐里*

(2010年11月30日受理)

Consideration about the synthesis of aspirin

Satoru MATSUKAWA *, Kaoruko MINATO *, Yuka KANETA * and Shiori YASUDA *

(Received November 30, 2010)

はじめに

アスピリンの合成は有機化合物を取り扱う実験として大学の化学実験において数多くの大学で取り入れられている。本学教育学部においても専門科目「化学実験I」の中でアスピリンの合成実験を行っている。具体的な実験操作としてはまず、サリチル酸を原料に硫酸を触媒として無水酢酸と反応させて粗生成物を得る。次に粗生成物を適当な溶媒を用いて再結晶させて純粋なアスピリンを得る。この反応前後でサリチル酸のフェノール性水酸基はアセチル化される。また、鉄(III)イオンがフェノール性水酸基と反応して呈色する性質を利用して合成したアスピリンの純度を観る定性反応を行うことも出来る。アスピリンは最も有名な医薬品の一つであること、アセチル化反応により容易に合成できること、合成した粗アスピリンは容易に再結晶にて生成できること、また、定性反応による確認実験を容易に行うことができることなどがアスピリンの合成実験の特長である。

この実験において純度の高いアスピリンをなるべく高い収率で得られれば、成功したといえるだろう。定性試験では純度が高いアスピリンを合成できれば呈色しないが、純度が一定以下であると赤紫色に呈色する。つまり、定性試験を行った際に原料であるサリチル酸との違いが明確に判断できれば純度の高いアスピリンが合成でき、実験は成功したと判断できる。これまで実施してきた実験中で見られたこととして受講生のうち2～3割は定性実験の際に赤紫色に呈色してしまい、「アスピリンの純度は不十分であった」という結果になる。実験が理想どおりに行かないことは悪いことではない。実験がうまく行かなかった場合にその原因を考察し検証することも重要な学びである。しかしながら与えられた実験自体の条件に問題があるとすれば考察の意味も無いただの失敗となってしまう。そこで、「アスピリンの合成」の実験の条件の検証を行うことにした。現行の条件で実験を行った場合の結果を分析しそれを元に、失敗が少なくかつもし失敗しても考察のしやすい確実な実験条件を導き出すことにした。

*茨城大学教育学部教育学研究室（〒310-8512 水戸市文京 2-1-1；Laboratory of Education, College of Education, Ibaraki University, Mito 310-8512 Japan）.

結果と考察

現行の実験手順は以下の通りである。

- ① 50 ml 三角フラスコにサリチル酸を 1 g とり，そこに無水酢酸を 2 ml 加える。
- ② 濃硫酸を 2～3 滴加える。
- ③ 沸騰した湯浴に入れ 10 分間反応させる。
- ④ 室温に放置すると粗結晶が生じる，状況に応じてフラスコの壁面をこすり粗結晶を積極的に作成する。
- ⑤ フラスコに蒸留水を 20 ml 加えて粗結晶を洗いながらブフナーろうとを用いて吸引ろ過を行う。
- ⑥ ろうとに残った粗結晶を蒸留水で洗う
- ⑦ 得られた粗結晶をろ紙ではさみドライヤーで乾燥する。
- ⑧ 粗結晶を秤量する。得られた粗結晶 1 g に対し 15 ml の割合で水-酢酸（10 : 1 v/v）混合溶液で再結晶を行う。
- ⑨ ブフナーろうとでろ過し，蒸留水で洗いドライヤーで乾燥して精製された結晶（これを以下純結晶と呼ぶ）を得る。
- ⑩ 試験管にサリチル酸，粗結晶，純結晶をそれぞれ取り，水に溶かした後，塩化鉄（III）水溶液を加えて色の変化を観る。（定性試験）

まず，この実験操作で得られるアスピリンの純結晶の純度を求めることにした。純度の測定は HPLC を用いた。測定条件は以下の通りである。

装置：JASCO LC-PU2080 ポンプ，UV 検出器（JUSCO UV975S）

カラム：TSK-GEL ODS-80Ts（内径 7.5 mm，長さ 300 mm）

移動相：アセトニトリル / 水 / リン酸（150 / 75 / 1 : v / v / v）

移動相流速：2.5 ml / min

定量波長：256 nm

この条件で分析したクロマトグラムを図 1 に示す。t = 4.650 がアスピリン，t = 5.983 がサリチル酸である。

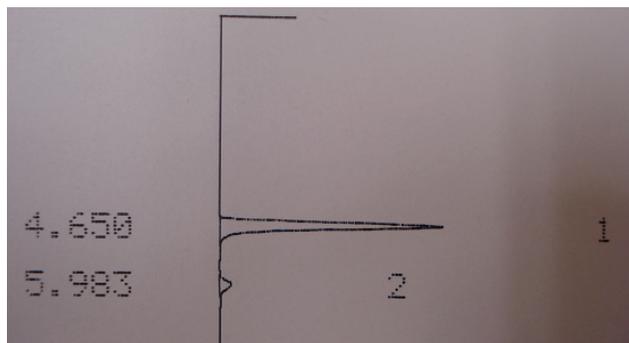


図 1 アスピリンとサリチル酸のクロマトグラム

この条件においてサリチル酸、アスピリンそれぞれの検出時間および相対強度を求め、それを元にアスピリンの純度を求めた。測定した試料は本年度化学実験Iで2年生が作成したサンプル26種である。結果を表1に示す。26サンプルの純度の平均値は99.07% (標準偏差:0.64)であった。純度100%というサンプルが3サンプルある一方で純度98%以下のサンプルも4サンプル存在した。全体的には、ほとんどの学生が高い純度でアスピリンの純結晶を得ていることが見出された。

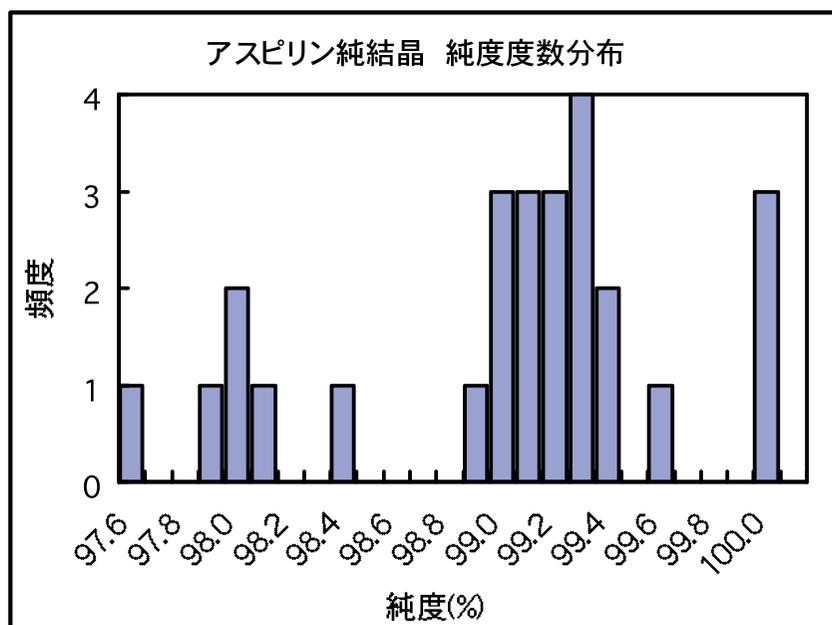


図2 アスピリンの純度：度数分布

次に純結晶を実験手順⑩の定性試験を行った際の色の変化と純度の関係を調べるために得られたいくつかのサンプルに対して定性試験を行った。その結果、純度99.1%以上のサンプルの場合色の変化は無かったが、98.8%のサンプルでは薄い紫色に呈色することが見出された、また、純度が95%の場合は濃い紫色に呈色した(図3)。このことから純度99%以上であれば定性試験でも呈色せずに純度の高いアスピリンを合成したと見なすことが出来るということが明らかとなった。



図3 アスピリンの呈色試験, 左から純度95%, 98%, 98.8%, 99.1%, 100%, アスピリン

以上の結果から、純結晶が純度99%以上で合成できれば定性試験を含め「成功」であると考えられる。その観点で言えば本年度化学実験Ⅰでは20人が「成功」7人が「失敗」であったと見なすことが出来るが、この「失敗」の割合をもっと少なくすることは可能か、またその場合どのような改良を行えばよいのか検証を行うことにした。高い純度でアスピリンを得るためにはまず粗結晶でそれなりに高い純度のアスピリンを得、さらに適切な条件で再結晶を行うことで純度を向上させる。この2つの操作について次に検証することにした。まず、粗結晶作成時の純度および収量についての検証を行った。

化学実験Ⅱの授業において2年生に①～⑦の操作を行わせて得たサンプルを秤量し、その後HPLCにより純度の測定を行った。結果を図4, 5に示す。

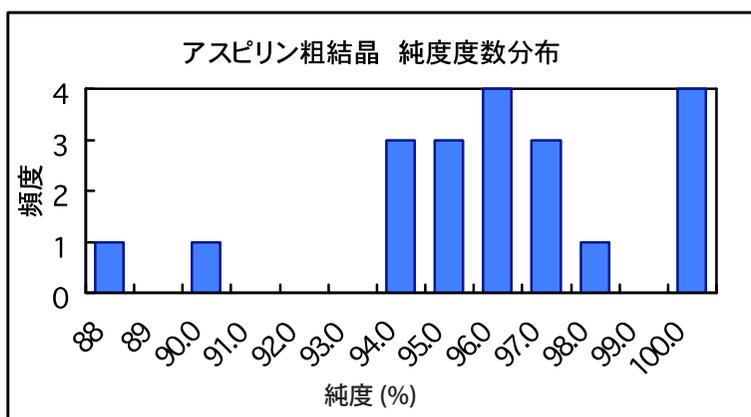


図4 粗結晶の純度：度数分布

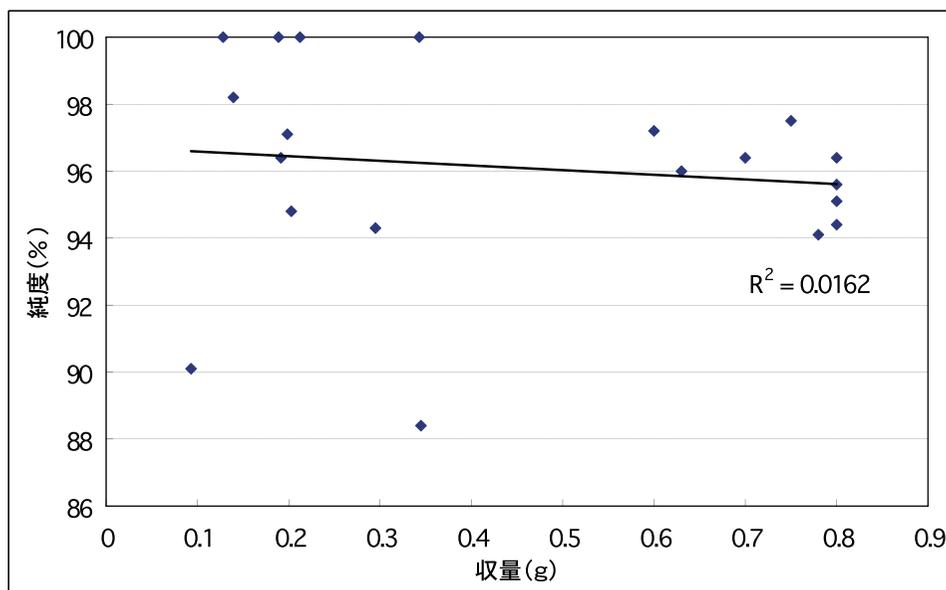


図5 粗結晶の収率と純度の関係

図5から分かるように粗結晶の純度は88%から100%であり、純結晶に比べて幅が大きい。20サンプルの平均値は96.1%、標準偏差は2.98と純結晶に比べるとばらつきが大きいことが分かる。興味深いのは粗結晶の段階ですでに純度が100%のものがいくつか観られた点である。また、収量と純度の関係は図6のように相関性はなく ($R^2 = 0.0162$)、収量が低いと純度が高く、収量が多いと純度が低いというような比例傾向には無いことが明らかになった。このことから粗結晶段階では、結晶操作による純度の向上というよりも、反応をしっかりと進行させることが重要であるといえる。また、純度95%前後が一番多かった。この辺りの純度を本実験操作における一般的な値であると見なすことにした。その一方で純度が90%前後のサンプルもあった。これは操作③の加熱反応を十分に行わなかったためにアセチル化が不十分であったのがその原因と考えられる。実際、沸騰した湯浴(95℃以上)で10分間反応させることに留意して別途実験を行い(N = 10)、その粗結晶の純度を測定したところ最低でも純度96%で粗結晶が得られ平均値は97%であった。

次に再結晶の条件について検討を行った。アスピリンの再結晶を行う際の溶媒としてはジエチルエーテルを用いるものが知られているが、引火などの危険性やエーテル蒸気の吸引の危険性の問題もあるため、今回は水-酢酸系の結晶溶媒を用いることにした。再結晶によって粗結晶の純度がどのように変化するのか結晶溶媒として水のみ、水-酢酸(10:0.5, v/v)、水-酢酸(10:1, v/v)、水-酢酸(10:2, v/v)の4つの条件を比較した。アスピリンとサリチル酸をモル比95:5で混ぜ合わせたもの(すなわち純度95%)を擬粗結晶として調整して用いた。これを50mlの三角フラスコに1g測りとり、結晶溶媒15mlを加えて湯浴で溶かして再結晶を行った。得られた結果を図6に示す。

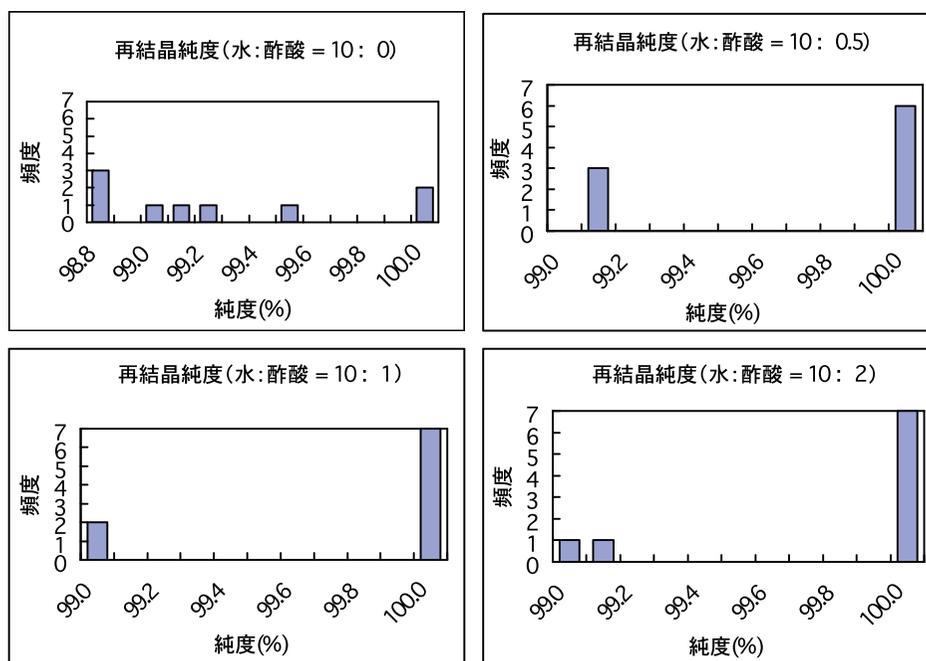


図6 再結晶溶媒と純度の関係

図6で示されたようにいずれの場合も純度が向上し、水-酢酸系の場合は全ての場合において純度が99%以上で純結晶が得られた。収量においてもそれほど差は無いが酢酸の比率が高い水-酢酸（10:2, v/v）の場合は若干収量が低下した。一方、水で再結晶を行った際には純度がほとんど向上しない場合もあった。このことから再結晶する際の溶媒としては水-酢酸（10:0.5, v/v）または水-酢酸（10:1, v/v）を用いると良いことが明らかになった。

ところで、このアスピリンの合成の実験において毎年数名の学生の実験結果として定性実験を行うと粗結晶では呈色しないかしても薄く呈色する程度であるが再結晶後には紫色に呈色してしまうという、再結晶によって純度の低下が起こるケースが観られる。これは上の実験結果からは観られない、再現されていない現象である。このような現象が見られる要因として再結晶時に水と酢酸以外の不純物が含まれていることが原因として考えられる。この実験においては不純物として硫酸の存在が考えられる。粗結晶を水で洗浄する際に不十分であると粗結晶に微量の硫酸が残ってしまう可能性がある。そこで、再結晶の実験として上で用いた純度95%のアスピリンに水-酢酸（10:1, v/v）と0.1M硫酸を1滴加えた条件で実験を行った。その結果、この条件では純度の向上は起こらず、純度が90%を下回る例も観られた。これは硫酸が少量でも存在しているとそれによって酸加水分解が起こり、アスピリンから逆にサリチル酸が生じていることを示唆している。このことから粗結晶をろ過する際に十分に洗浄して硫酸を取り除くことが重要であるといえる。

まとめ

アスピリンの合成は有機化合物を取り扱う実験として大学の化学実験において数多くの大学で取り入れられている。今回、このアスピリンの実験において「成功」といえる純度の高いアスピリンをなるべく高い収率で得る条件について分析し、考察を行った。その結果、定性試験を行い純度が高いと判断できるのは99%以上の純度であることが明らかになった。また、粗結晶は約95%の純度で得られ、水-酢酸（10:0.5, v/v）または水-酢酸（10:1, v/v）を結晶溶媒として用いると純度99%という目指すべく純度のアスピリンが得られることが明らかになった。その一方で粗結晶を合成する際に加熱反応が不十分であったり、再結晶操作をする際に粗結晶の洗浄が不十分で硫酸が含まれているような場合には不十分な純度のアスピリンが得られることも明らかとなった。全体の実験操作としては現行のままでも問題ないが、加熱時間の徹底と、粗結晶の洗浄の徹底という2点に留意することでより確実なアスピリン合成実験が可能であることが明らかになった。

注

1. a) 田中晴彦編『化学の実験』（培風館）； b) 群馬大学教養の化学実験研究会編『教養の化学実験』（学術図書出版）； c) 北里大学一般教育部自然科学教育センター化学研究室編『化学実験テキスト』（愛智出版）； d) 化学教科書研究会編『新基礎化学実験』（化学同人）。