

## 阿斯匹靈的製備

### 一、目的

學習由水楊酸製備阿斯匹靈。

### 二、簡介阿斯匹靈

阿斯匹靈 (aspirin) 對許多人而言並不陌生，它是對抗疼痛發燒的彈丸，近來亦發現它能防治心血管疾病，並有研究指出它是具有抗癌及抗阿茲海默症潛力藥物；然而有些人可能也會聽到某些藥物打著：「不含阿斯匹靈、不傷胃」的廣告。到底阿斯匹靈是什麼？為什麼如此具有爭議性？

從 Aspirin—阿斯匹靈英文名的原意，即可對阿斯匹靈窺探一二。”Aspirin”中，A 代表 acetyl，中文翻譯為乙醯基；spir 由繡線菊屬植物之學名”Spirea”而來，許多繡線菊屬植物都能提煉出柳酸苷 (salicin)，柳酸苷又稱為水楊素；in 指化學合成物質。因此顧名思義，阿斯匹靈與植物中的柳酸苷必有著密不可分的關係。

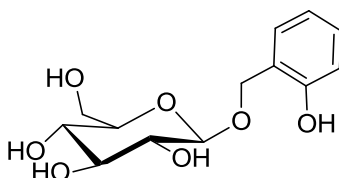


圖 1 柳酸苷 (salicin, 又稱水楊素) 的結構

事實上阿斯匹靈的歷史即從人類把楊柳葉放進嘴巴嚐開始。在西元前 2500 年的埃及醫藥文獻「埃伯斯草紙醫典」(Ebers Papyrus)中，就已經記載柳樹有消炎和止痛的功效；現代醫學之父—古希臘時期的名醫希波克拉底 (Hippocrates) 更留下了以柳樹皮與柳樹葉粉末緩解頭痛與分娩之痛的記錄。來到十九世紀，隨著近代化學實驗的奠基，醫藥化學家也透過有系統的實驗分析方法找到了柳葉中能作為止痛劑的成分。1828 年德國慕尼黑大學教授約瑟·布克納 (Joseph Buchner) 從柳樹中萃取出柳酸苷 (圖一)，其外觀為黃色針狀晶體、嚐起來有苦味，他發現就是這種成分能抵禦疼痛。無巧不巧，瑞士藥師約翰·帕根史特歌爾 (Johann Pagenstecher) 也從繡線菊中萃取出柳酸苷類似物。當他從繡線菊中蒸餾出柳醛 (Salicylaldehyde, 又稱水楊醛, 圖 5-2) 之時，以為發現了新的解熱劑而欣喜萬分地與他的德國化學家朋友卡爾·羅威 (Karl Jacob Löwig) 分享；羅威於是將柳醛進一步氧化成外觀為無色針狀晶體的柳酸 (Salicylic Acid, 又稱水楊酸)。不過隨著 1838 年義大利化學家拉菲爾·皮里亞 (Raffaele Piria) 發表將柳樹皮萃取出柳酸苷先分解出葡萄糖與柳醛；接著透過水解與氧化反應將柳醛轉變成柳酸的結果，帕根史特歌爾與羅威也終於知道從繡線菊中所提煉出能止疼的物質與由柳樹所提煉出的並沒有不同。就這樣透過一連串的實驗分析，化學家陸續發現許

多不同植物皆含有柳酸苷，以適當方法將其提取後製成柳酸、應用於醫療上。

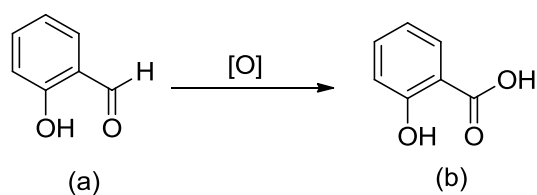


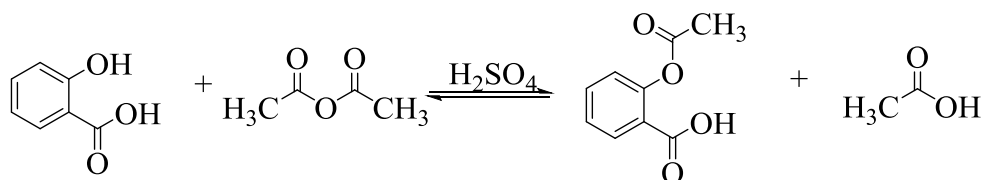
圖 2 柳醛 (a) 經由氧化形成柳酸 (b)

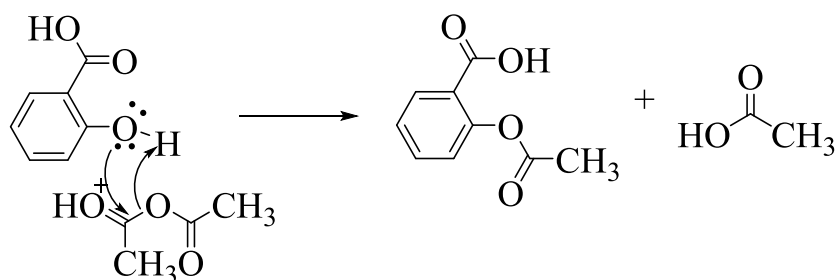
然而此項研究發展也並非無往不利，有一段時間化學家苦於無法突破實驗與困境：原來因為柳酸含有酚基與酸基，因此對口、喉嚨和胃具有刺激性，嚴重者甚至引發胃潰瘍。化學家因此希望能找尋途徑使在減低酸性的情況之下，仍保有藥效。1853 年法國化學家查爾斯·格哈特 (Charles Frédéric Gerhardt) 試圖透過中和的方式來削弱柳酸對胃的刺激性，他的方法是先將柳酸鹼化製備成柳酸鈉，再將其與乙醯氯反應，得到乙醯柳酸，也就是目前廣為人知的阿斯匹靈。雖然產物不純、產率不高，這卻是人們第一次製得阿斯匹靈的記錄，這個新化合物也為此困境帶來曙光，可惜的是格哈特並沒有繼續鑽研這個對當時而言費時費力的研究。直到 1897 年任職於德國拜耳 (Bayer) 製藥公司的費利克斯·霍夫曼 (Felix Hoffmann) 一方面受上層任命，一方面他患有風濕的父親因服用柳酸鈉，造成胃不舒服，因此鼓勵霍夫曼研發不會造成副作用的止痛藥物。在多方閱讀與嘗試之後，霍夫曼將柳酸與醋酸酐反應，成功得到高產率的乙醯柳酸，經由測試發現這個化合物有較低的刺激性，並且在小腸中會水解形成柳酸，進而被吸收進入血管中。1899 年拜耳公司將此化合物命名為阿斯匹靈，神奇的止痛藥就此正式註冊問市。本實驗將重現霍夫曼合成阿斯匹靈的步驟，藉此驗證科學與歷史。

### 三、阿斯匹靈製備原理

#### A. 阿斯匹靈的製備與純化

水楊酸(salicylic acid, 即為柳酸)與醋酸酐(acetic anhydride)進行酯化反應可得阿斯匹靈。





醋酸酐中羰基 (-C=O) 上的 C 因與電負度極大的 O 相接而十分缺電子；在酸性條件下，更易受到親核試劑的攻擊；另一方面水楊酸上的羥基 (-OH) 因帶有孤對電子，能進行親核加成反應，脫去醋酸後得到乙酰化水楊酸 (柳酸)。因為水楊酸在水中的溶解度佳，而阿斯匹靈只微溶於冷水 (溶解度為 0.25 g/100 mL)，因此可用乙醇加水再結晶，洗去多餘的起始物，以純化產物。

#### B. 阿斯匹靈的檢驗

當有機化合物被合成純化後，第三道手續即是利用適當的方法檢驗化合物，以確認所得產物即所欲得到的化合物，並且透過檢驗確認純化手續是否完全，如果尚有起始物殘留，需要重新再精製。精密的檢驗方法可以透過光譜、質譜、層析等儀器分析檢驗，簡易的檢驗方法則可利用分子特性進行試驗。在這個實驗中，我們主要透過「FeCl<sub>3</sub> 比色法」來確認殘留的水楊酸是否已去除完全，從而了解阿斯匹靈的純度。

透過「FeCl<sub>3</sub> 比色法」可以檢驗系統中是否含有酚基之化合物，在酚基存在下，黃色 FeCl<sub>3</sub> 溶液將轉變為紫黑色。因此透過檢測物與 Fe<sup>3+</sup> 嵌合形成錯合物的顏色，即可判斷出所製備阿斯匹靈的純度。

阿斯匹靈與其起始物水楊酸都是雙牙配位基 (bidentate ligand)，因為兩者皆含有兩個可作為予體 (donor) 的官能基：阿斯匹靈上的酸基及酯官能基、水楊酸上的羥基與酸基。也因此兩者皆可與金屬離子形成螯合錯合物 (chelating complex)。然而因為每個予體與金屬螯合能力不同，致使形成不同強弱與性質的配位鍵，帶來不一樣的光譜特性。水楊酸因具備酚基，與 Fe<sup>3+</sup> 嵌合形成紫黑色錯合物；相對地，阿斯匹靈中的酯官能基配位能力較弱，與 Fe<sup>3+</sup> 形成的錯合物理論上應該是黃褐色。基於此原理，便能透過比色知悉所得阿斯匹靈的純度。

#### C. 猜猜看，在市面上市售的藥品裡面，哪個是阿斯匹靈呢？要做這個鑑定，需要用到一個技術-薄層色層析法

1. 層析法廣泛的定義為利用不同的化合物在靜相 (stationary phase) 與動相 (mobile phase) 之間的鍵結強弱不同來分離混合物的方法。
2. 本實驗使用的 TLC 片的靜相是矽膠 (Silica gel, SiO<sub>2</sub>) 的微細粉末，均勻地塗抹在鋁片上形成一層薄膜層，當作靜相之用，SiO<sub>2</sub> 屬於極性物質。如果待分析化合物的分子極性越大，那麼它與靜相之間的吸引力就越強。如果待分析化合物分子的極性小甚至接近於非極性，

那麼它與吸附劑之間的吸引力就越弱。

3. 在使用薄層色層分析時，還有動相，這是為了要移動待分析的化合物。當 TLC 片放置在有揮發性的展開溶劑時，展開溶劑毛細現象，而沿著 TLC 片底部緩緩地往上移動。事實上，TLC 片的分離方法就是利用各種化合物對移動相的吸引力與對靜相的吸引力之差異來分離。
4. 當一張 TLC 片經過展開溶劑展開後，移動到越上面的化合物表示它的極性越小，移動在越下面的化合物表示它的極性越大。展開溶劑有很多種，例如：正己烷、二氯甲烷、乙醚、乙酸乙酯、丙酮、乙醇等等。展開溶劑的選擇決定了分離的好壞。為了分辨化合物經過展開後的相對位置，可以用  $R_f$  值來區分， $R_f$  值的定義如下所示：

$$R_f = \frac{\text{化合物移動的距離}}{\text{展開溶劑移動的距離}} = \frac{\text{標準藥品距離}}{\text{液前距離}} = \frac{\text{待測化合物距離}}{\text{液前距離}}$$

5. 展開後，再來就是顯像，若樣品本身帶有顏色，可以直接觀察試樣點的位置。然而大部分時候，樣品是無色的，因此必須選擇適當的顯像方式。由於本實驗待分析的化合物之結構式有共振或共軛的結構，此結構可以吸收紫外光而不吸收可見光，因此可以利用 UV 燈偵測。這些化合物也可以利用碘蒸氣法或是硫酸烘烤法來顯色。本次實驗是利用 254 nm UV 燈，TLC 片會釋放螢光來顯色。顯色原理是有芳香族或共軛雙鍵官能基的化合物，會吸收 254 nm UV 光，這些化合物使 TLC 片無法出現螢光，而顯現出黑色的點，圖 3 為展開後的 TLC 片示意圖。理想上，在 TLC 片上的黑點應該是圓形，但有時候會有脫尾的現象，像慧星。脫尾現象有幾個可能原因：第一是化合物彼此之間有強作用力，這類化合物大多為有機酸的官能基或是鹵類。第二是化合物在點片時，點的濃度太濃，無法完全分離。第三是展開溶劑或靜相與化合物發生反應而產生脫尾的現象。

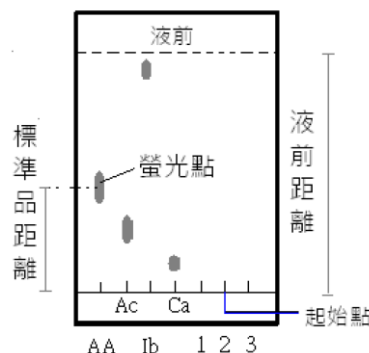


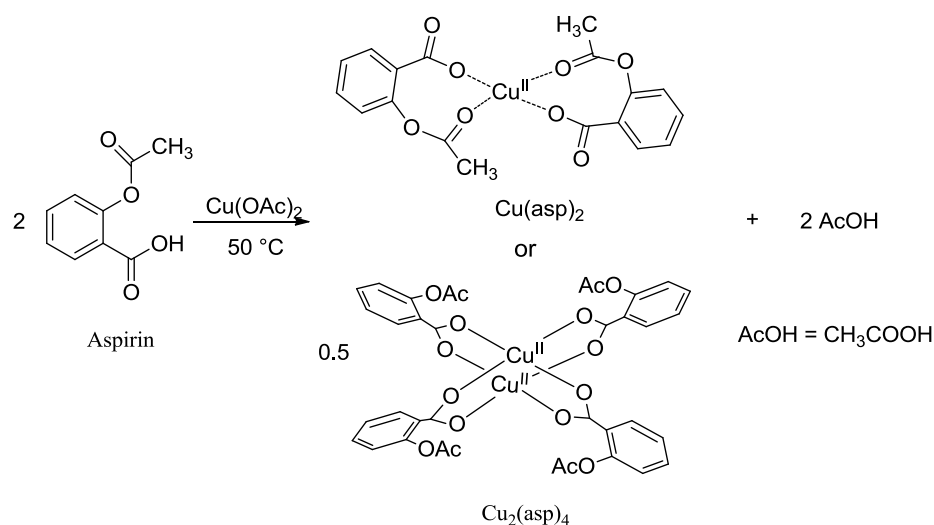
圖 3、展開後的 TLC 片示意圖。

#### D. 阿斯匹靈的應用

1. 在生物體內存有一些微量金屬，這些微量金屬與體內生物分子結合

形成錯合物，在生物代謝和醫藥上扮演著舉足輕重的角色。過去科學家已經發現，阿斯匹靈與  $\text{Cu}^{2+}$  會產生螯合錯合物 (chelating complex)，而此銅錯合物能強化阿斯匹靈作為非類固醇抗發炎藥物 (NSAID) 的療效，科學家也證明阿斯匹靈銅錯合物能以治療類風濕關節炎，同時更有做為治療血栓性疾病的潛力。因此研究阿斯匹靈與金屬配位形成的錯合物之結構與反應亦成為極具前瞻性的議題。

2. 本實驗亦讓同學來牛刀小試一下，學習以自製的阿斯匹靈作為配位基，與醋酸銅反應形成阿斯匹靈銅錯合物，因酯官能基配位能力不高，因此所得之結構有可能是單核錯合物  $\text{Cu}(\text{asp})_2$ ，亦有可能是雙核錯合物  $\text{Cu}_2(\text{asp})_4$  ( $\text{asp} = \text{aspirinate}$ , 阿斯匹靈陰離子)。反應式如下：



#### 四、藥品與器材

水楊酸、醋酸酐、乙醇、濃硫酸；烘箱 (溫度設定為  $75\sim 80^\circ\text{C}$ )、抽氣過濾裝置、吸濾瓶、錐形瓶、燒杯、冰塊、冰水、瓷漏斗、濾紙。

#### 五、實驗步驟

##### A. 阿斯匹靈的製備：

1. 秤取約 2 g 的水楊酸 ( $o\text{-C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{COOH}$ ) 置於 250 mL 的錐形瓶中，加入 5 mL 醋酸酐 ( $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ )，再加入 10 滴濃硫酸溫和搖晃 10 分鐘使其混合均勻。(請注意此反應器皿務必洗淨吹乾確保沒有任何水分殘留)
2. 將錐形瓶靜置 15 分鐘，使反應完全。加入 50 mL 去離子水：冰浴，觀察晶體生成，記錄形狀及顏色。
3. 用抽氣過濾裝置過濾瓶內固體，將過濾後之固體用 10 mL 冰去離子水清洗。抽氣 5 分鐘，除去多餘的水份。

##### B. 阿斯匹靈的再結晶純化：

1. 將粗製的阿斯匹靈用適量乙醇將固體溶解(乙醇勿使用太多，僅需

加到恰使固體完全溶解即可)。

2. 加入 50 mL 去離子水，置於 50 °C 熱水浴中加熱，使固體完全溶解。
3. 移出熱水浴，用錶玻璃蓋上，放置桌上冷卻，觀察晶體生成。
4. 冷卻至室溫後冰浴，用抽氣過濾裝置過濾瓶內固體，將過濾後之固體用 10 mL 冰去離子水清洗。抽氣 5 分鐘，除去多餘的水份。
5. 用濾紙壓乾晶體，置於 75 °C 烘箱烘乾，待乾燥後，稱其重量，計算產率。

C.  $\text{FeCl}_3$  比色法檢驗阿斯匹靈產物:

1. 對照組: 起始物水楊酸與 10%  $\text{FeCl}_3$  水溶液的檢驗: 將少許起始物水楊酸加入去離子水-乙醇 50:50 (v/v) 1 mL，完全溶解後加入 2 滴 10%  $\text{FeCl}_3$ ，觀察記錄顏色。
2. 實驗組: 將少許粗製的阿斯匹靈加入去離子水-乙醇 50:50 (v/v) 1 mL 以溶解，完全溶解後加入 2 滴 10%  $\text{FeCl}_3$ ，觀察記錄顏色。
3. 實驗組: 將少許所製備再結晶純化後的阿斯匹靈加入去離子水-乙醇 50:50 (v/v) 1 mL 以溶解，完全溶解後加入 2 滴 10%  $\text{FeCl}_3$ ，觀察記錄顏色。

D. 猜猜看哪個標準藥品是阿斯匹靈

1. 取一片剪裁好的 TLC 片，平放此 TLC 片在一擦手紙上，在此片的兩端分別在 0.5 公分處用鉛筆輕輕地畫一條直線。一端的直線作為標準藥品和待測藥錠的點滴點。另一端的直線作為展開溶劑的展開終點。先在一端的直線上平均分為五等分，然後用鉛筆輕輕地畫上 4 個點作記號，作為點滴點的位置，如圖 4 所示。4 個點下的空白處依序用鉛筆標示點樣的藥品，分別為 A(精製的阿斯匹靈)、1、2、3(分別為 3 種待測藥品)

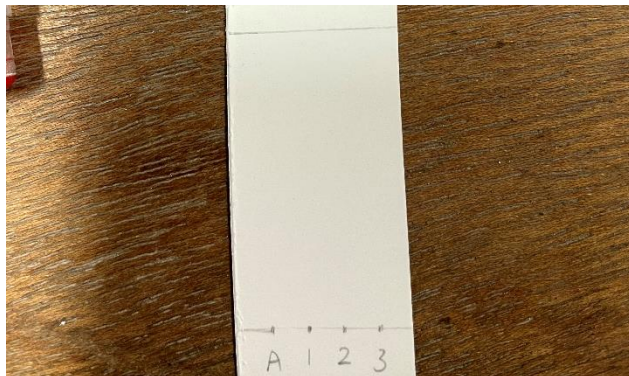


圖 4、TLC 繪製示意圖

注意：不可以使用原子筆或具有色素染料的筆在 TLC 片上畫線。利用鉛筆畫線時，不可施力過重而使 TLC 片產生刮痕。

2. 準備乾淨 100 mL 燒杯裝取約 15 mL 的丙酮當作清洗及保存毛細管的器皿，準備一根毛細管，將毛細管沾取燒杯內丙酮後，再沾在一乾淨擦手紙上作清洗，重複數次後，將毛細管放置於燒杯內備用。注意：沾取待測藥品前先將毛細管內的丙酮於擦手紙上吸乾即可，每沾取一個新的藥品，皆需重複清洗毛細管數次才可使用。
3. 取少許精製過的阿斯匹靈至於微型離心管中，加入少許甲醇溶液溶解。使用乾淨的毛細管沾取管中溶液並點至 TLC 片上的 A 處。注意：每種溶液點 1-2 滴即可，點一滴後必須吹乾後才可以點第二滴，如圖 5 所示。

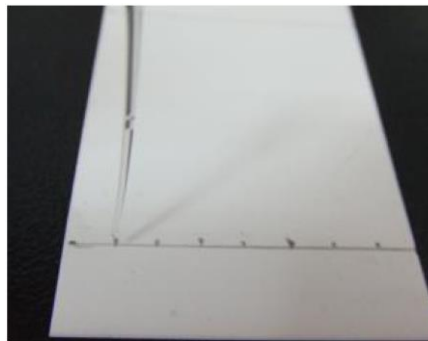


圖 5、點樣示意圖

注意：利用毛細管點片時，必須手持毛細管與 TLC 片垂直，輕輕觸碰 TLC 片的表面，不可施力過重而使之產生凹痕，TLC 片上的點直徑應該小於 2 mm。

4. 清洗毛細管後，再依序點樣待測藥品 1、2、3，全部點完四種溶液的 TLC 片，放置在短波的 UV 燈下觀察，檢視藥品的濃度是否足夠，如圖 6 所示。若顏色不夠深，或是不明顯，則多點幾下，以方便展開後的觀察。

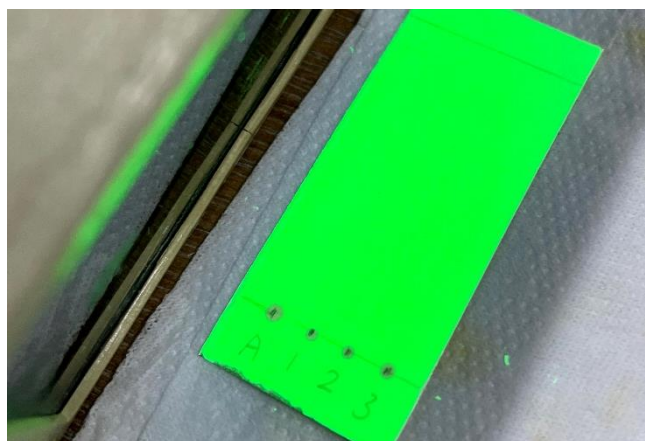


圖 6、以 UV 燈檢查點樣的濃度是否足夠

5. 取 6 mL 的乙酸乙酯和 3 mL 的正己烷，倒入一個乾淨的展開槽中，當作展開溶劑。混合均勻，並促使展開槽內充滿溶劑的蒸汽。再利



用攝子夾住 TLC 片的上方，慢慢地輕放到展開槽的底部，再用蓋子蓋住，以防有機溶劑逸散出去(若無蓋子，可使用鋁箔紙替代)，如圖 7 所示。

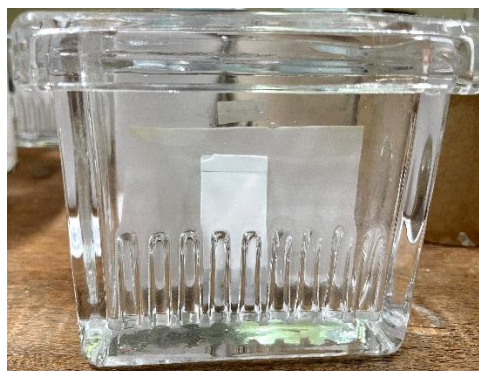


圖 7、使用展開槽置入展開溶劑展開 TLC 片

注意：在放入 TLC 片時，應該先確定燒杯中的展開溶劑的高度不高於 0.5 cm，最好控制高度在 0.5 cm 內。液面過高，TLC 片上的藥品會溶於展開溶劑中。在放入 TLC 片時，應該緩慢且平行地放入，放置太快可能造成 TLC 片傾斜，使藥品展開的速率不均，而產生展開的液前歪斜的狀況。

- 當展開溶劑的液前到達上端的 0.5 cm 直線時，立即用攝子取出 TLC 片。等待溶劑揮發後，再放置於短波的 UV 燈下觀察，如圖 8 所示。

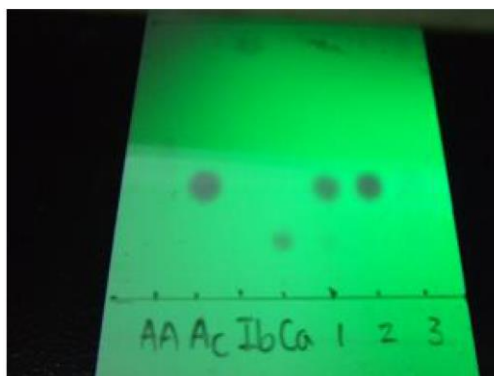


圖 8、展開溶劑揮發後，TLC 片於 UV 燈下觀察(僅為示意圖)

- 在 UV 燈下，利用鉛筆輕輕地描繪 TLC 片上的黑點形狀，並且在黑點的最濃處，輕輕地畫一個點，如圖 9 所示。
- 仔細觀察 1、2、3 中哪個藥品是阿斯匹靈，並將推測的結果及妳 TLC 點片的結果交給小助教確認。

注意：展開槽內的溶液請回收於有機廢液桶中。

#### E. 阿斯匹靈的應用：

- 稱取約 0.3 g 的醋酸銅 (copper(II) acetate,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ,  $M_w = 181.63$ ) 置於 500 mL 燒杯中，加入 50 mL 去離子水溶解，記錄顏色。
- 稱取約 0.5 g 純化後的阿斯匹靈置於 100 mL 燒杯中，加入 20 mL



乙醇使固體完全溶解。

3. 將步驟 2 燒杯中的溶液慢慢倒入步驟 1 之燒杯中，加熱至約 50 °C，攪拌 10 分鐘使反應完全。
4. 將燒杯放入冰浴中靜置，觀察晶體形成。此過程約需 15 分鐘。
5. 用抽氣過濾裝置過濾瓶內固體，記錄晶體形狀及顏色，與醋酸銅比較。
6. 將產物交給小助教檢視。

#### 六、參考文獻與延伸閱讀

1. 傑佛里斯(作者); 暴永寧(譯者); 王惠(譯者) 阿斯匹林傳奇, 三聯書局, 2010.
2. 潘妮·拉古德; 杰·布勒斯 拿破崙的鈕釦：17 個改變歷史的化學故事, 商周, 2005.
3. Bergmann, K. C.; Ring, J. (eds) History of Allergy. Chem Immunol Allergy. Basel, Karger, 2014, 100, pp 132–139.
4. Rainsford, K. D. Aspirin and Salicylates, Butterworth, 1984.
5. Nicolaou, K. C.; Montagnon, T. Molecules That Changed the World, Wiley-VCH, 2008.
6. Sneader, W. BMJ 2000, 321, 23–30
7. Borer, L. L.; Barrer, E. J. Chem. Edu., 2000, 77, 354–355.
8. Abuhijleh, A. L. Inorg. Chem. Commun., 2011, 14, 759–762.
9. Hijleh, A. L. A. Polyhedron, 1989, 23, 2777–2783.
10. 方浩羽 楊水平 國立彰化師範大學化學系 化學實驗室實驗

## 七、數據與結果

### A. 阿斯匹靈的製備與再結晶純化

水楊酸重=\_\_\_\_\_克，莫耳數=\_\_\_\_\_mol。

醋酸酐體積=\_\_\_\_\_毫升，重=\_\_\_\_\_克 ( $d = 1.08$ )，

莫耳數=\_\_\_\_\_mol。

阿斯匹靈粗產物重=\_\_\_\_\_克，莫耳數

=\_\_\_\_\_mol，產率=\_\_\_\_\_%

再結晶後阿斯匹靈重=\_\_\_\_\_克，莫耳數

=\_\_\_\_\_mol，產率=\_\_\_\_\_%

敘述阿斯匹靈外觀性質：

### B. 阿斯匹靈的檢驗

水楊酸與 10%  $\text{FeCl}_3$  溶液呈現\_\_\_\_\_色

粗製後阿斯匹靈與 10%  $\text{FeCl}_3$  溶液呈現\_\_\_\_\_色

精製後阿斯匹靈與 10%  $\text{FeCl}_3$  溶液呈現\_\_\_\_\_色

觀察與小結：

### C. [加分題]標準藥品判定

TLC 點片結果紀錄：(請將 TLC 片繪製於報告上)

藥品為\_\_\_\_\_阿斯匹靈，判定之原因：

D. [加分題]阿斯匹靈銅錯合物的製備

阿斯匹靈重=\_\_\_\_\_克；莫耳數=\_\_\_\_\_mol。

醋酸銅重=\_\_\_\_\_克；莫耳數=\_\_\_\_\_mol。

阿斯匹靈銅錯合物重=\_\_\_\_\_克，莫耳數=\_\_\_\_\_mol，

產率=\_\_\_\_\_%

請敘述產物外觀性質，並與醋酸銅比較：

八、問題與討論(以下題目是作為引導同學寫實驗報告的參考，各組也可針對實驗過程，自由發揮實驗報告內容，但請把握住「能以表現化學知識與實驗技能」的原則。

1. 阿斯匹靈化合物具有極強的酯基及 COOH 官能基，可與水產生氫鍵。請說明為何阿斯匹靈只微溶於水，但對於乙醇則有非常好的溶解度？

2. 實驗過程中的哪些步驟最吸引你 (可複選)? (a) 規劃實驗順序、空間安排與分工 (b) 秤量藥品 (c) 等待阿斯匹靈沉澱而出的過程 (d) 冰浴析出更多阿斯匹靈 (e) 使用抽氣過濾 (f) 再結晶 (g) 測試阿斯匹靈純度 (h) 銅錯合物的製備 (i) 其他 (請說明)。並說明吸引你的理由。

3. 承(2)，你認為你們那組哪些步驟做得很好？為什麼？哪些步驟值得改進？為什麼？

4. 你覺得如果還有再做一次的機會，你會如何規劃與操作實驗？在實驗內容上你會做什麼樣的變化？如果要延伸實驗內容，你會問什麼樣的問題、設計什麼樣的實驗？

5. [加分題]除了  $\text{FeCl}_3$  比色法之外，還有什麼化學檢驗方法可以來測試阿斯匹靈的純度？請詳細說明，並簡單說明實驗流程。