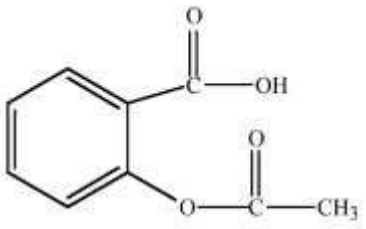
EXPERIMENT 9: SYNTHESIS OF ASPIRIN (ACETYLSALICYLIC ACID)

Prepare aspirin from salicylic acid and acetic anhydride by esterification.

INTRODUCTION

الأسبرين مسكن فعال للألم، وخافض للحرارة، ومضاد للالتهابات، وهو من أكثر الأدوية التي تُصرف بدون وصفة طبية استخدامًا. يعود استخدام الأسبرين إلى القرن الثامن عشر، عندما وُجد أن مستخلصًا من لحاء أشجار الصفصاف مفيد في تخفيف الألم والحمى. لاحقًا، تبيّن أن المكون النشط في لحاء الصفصاف هو حمض الساليسيليك.

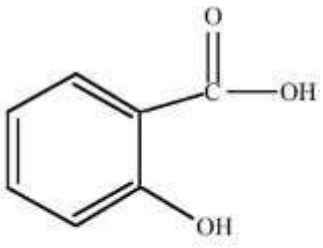
Aspirin is an effective analgesic (pain reliever), antipyretic (fever reducer) and anti-inflammatoryagent and is one of the most widely used non- prescription drugs. The use of aspirin had its origin in the 18th century, when it was found that an extract from the bark of willow trees was useful in reducing pain and fever. The active ingredient in willow bark was later found to be salicylic acid.



Acetylsalicylic acid (aspirin)
$C_9H_8O_4$

Salicylic acid (o-hydroxybenzoic acid) has been used in medicine for many years, either as the sodium salt or as an ester. The structure of salicylic acid is shown below. Salicylates are antipyretics; that is, they lower the body temperature of one who has a fever, but they have little effect if the temperature is normal. Salicylates are also mild analgesics, which relieve certain types of pain (such as a headache, neuralgia, and rheumatism).

يُستخدم حمض الساليسيليك (حمض أورثو-هيدروكسي بنزويك) في الطب منذ سنوات عديدة، إما على شكل ملح الصوديوم أو على شكل إستر. يظهر تركيب حمض الساليسيليك أدناه. الساليسيلات خافضات للحرارة؛ أي أنها تخفض درجة حرارة الجسم لدى المصاب بالحمى، ولكن تأثيرها ضئيل إذا كانت درجة الحرارة طبيعية. كما أن الساليسيلات خفيفة المسكنات، التي تخفف أنواعًا معينة من الألم (مثل الصداع، وآلام العصب، والروماتيزم).



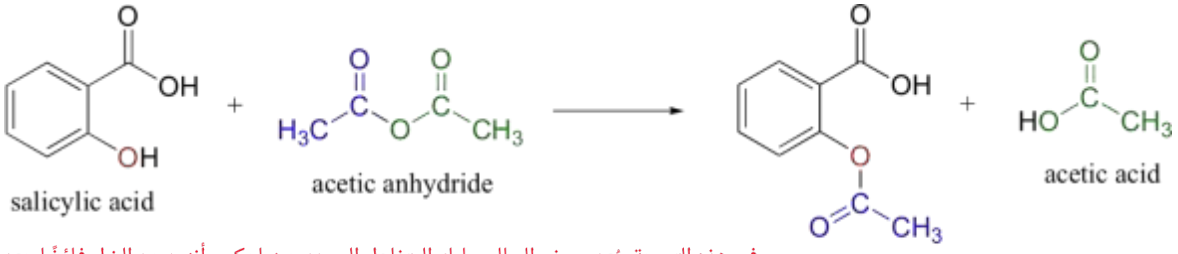
Salicylic Acid
$C_7H_6O_3$

Unfortunately, sodium salicylate has an irritating effect on the stomach lining. This is why various esters are now used in place of the free acid or salt. These esters pass through the stomach largely unchanged but are hydrolyzed in the alkaline medium of the intestine, liberating the salicylic acid. In 1899, the Bayer Company in Germany patented a drug they called

لسوء الحظ، فإن ساليسيلات الصوديوم له تأثير مهيج على بطانة المعدة. لهذا السبب تُستخدم الآن إسترات مختلفة بدلاً من الحمض الحر أو الملح. تمر هذه الإسترات عبر المعدة دون تغيير إلى حد كبير ولكنها تتحلل مائيًا في الوسط القلوي للأمعاء، مما يؤدي إلى تحرير حمض الساليسيليك. في عام 1899، حصلت شركة باير في ألمانيا على براءة اختراع لدواء أطلقوا عليه اسم

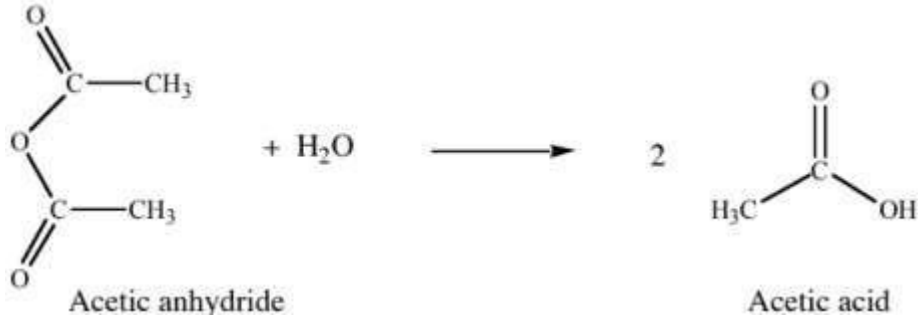
الأسبرين، وهو تعديل لحمض الساليسيليك. الأسبرين هو أكثر أنواع الساليسيلات شيوعًا المستخدمة في الطب اليوم. وهو ملح الصوديوم لحمض أسيتيل ساليسيليك، حيث تم تحويل المجموعة الفينولية إلى إستر الأسيتات الخاص بها. يمكن تحضير الأسبرين من حمض الساليسيليك وأنهيدريد الخل.

aspirin, which was a modification of salicylic acid. Aspirin is the most common salicylate used in medicine today. It is the sodium salt of acetylsalicylic acid, in which the phenolic group has been converted to its acetate ester. Aspirin can be prepared from salicylic acid and acetic anhydride.



في هذه التجربة، يُعد حمض الساليسيليك المتفاعل المحدد، بينما يكون أنهيدريد الخل فائضًا. بعد انتهاء فترة تسخين التفاعل، سيتم التخلص من أنهيدريد الخل الزائد غير المتفاعل بإضافة الماء إلى الخليط: يتفاعل الماء مع أنهيدريد الخل لتكوين جزيئين من حمض الخل، وفقًا للتفاعل الموضح أدناه. عند اكتمال تفاعل الأسترة، سيُضاف الماء إلى الخليط. سيؤدي ذلك إلى ترسيب حمض الأسيتيل ساليسيليك وسيتفاعل مع أي أنهيدريد خل متبقٍ. سيتم جمع الأسبرين الصلب باستخدام الترشيح بالتفريغ. ستمر أي مكونات تفاعل أخرى قابلة للذوبان (بما في ذلك حمض الخل وحمض الفوسفوريك والماء) عبر ورق الترشيح.

In this experiment, the salicylic acid is the limiting reactant, and the acetic anhydride is in excess. After the reaction heating period is over, the excess unreacted acetic anhydride will be destroyed by the addition of water to the mixture: water reacts with acetic anhydride to form 2 molecules of acetic acid, according to the reaction shown below. When the esterification reaction is complete, water will be added to the mixture. This will cause the precipitation of the acetylsalicylic acid and will react with any remaining acetic anhydride. The solid aspirin will be collected using vacuum filtration. Any other reaction ingredients that are soluble (this includes acetic acid, phosphoric acid, and water) will pass through the filter paper.



In this preparation you will heat a mixture of salicylic acid and acetic anhydride with a little sulfuric or phosphoric acid as catalyst. Aspirin is not very soluble in water; its solubility is only about 0.25 g/100 mL.

في هذا التحضير، ستقوم بتسخين خليط من حمض الساليسيليك وأنهيدريد الخل مع القليل من حمض الكبريتيك أو حمض الفوسفوريك كمحفز. الأسبرين ليس قابلاً للذوبان بشكل كبير في الماء: تبلغ ذوبانيته حوالي 0.25 جم/100 مل.

بالتالي، يمكنك عزل الأسبرين بتخفيف خليط التفاعل

Consequently, you can isolate the aspirin by diluting the reaction mixture with water.

سيتم اختبار نقاء الأسبرين المُجمّع باستخدام FeCls (aq). يتفاعل أيون الحديد (III) مع الفينولات لتكوين مُركّب بنفسجي. يحتوي حمض الساليسيليك على مجموعة فينول، بينما لا يحتوي حمض الأسيتيل ساليسيليك عليها. لذلك، إذا أضفت FeCls إلى عينة من الأسبرين ورأيت لونًا بنفسجيًا، فهذا يعني أنه لا يزال هناك بعض حمض الساليسيليك، وأن العينة غير نقية.

The collected aspirin will be tested for its purity using ***$FeCl_3$ (aq)***. Iron (III) ion reacts with phenols to form ***a purple complex***. Salicylic acid contains a phenol group, but acetylsalicylic acid does not. Therefore, if you add ***$FeCl_3$*** to an aspirin sample and you see ***a purple color***, it means that there is still some salicylic acid present, and the sample is ***impure***.

سيتم بعد ذلك تنقية الأسبرين الذي تم جمعه عن طريق إعادة التبلور. في طريقة التنقية هذه، سيتم إذابة الأسبرين الخام في كمية صغيرة من الإيثانول الدافئ. ثم سيتم إضافة الماء، وسيتم تبريد المحلول ببطء ثم تبريده. سيتبلور حمض الأسيتيل ساليسيليك مرة أخرى، ويجب أن تظل الشوائب الصلبة (حمض الساليسيليك غير المتفاعل) مذابة في المحلول. سيتم جمع الأسبرين الصلب مرة أخرى باستخدام الترشيح بالتفريغ واختباره للتأكد من نقائه. يجب أن يكون هذا الأسبرين أنقى من الأسبرين الأصلي. سيتم تجفيف المنتج النهائي ووزنه، و سيتم حساب المردود النظري والنسبة المئوية للمردود.

The aspirin collected will then be purified by ***recrystallization.*** In this purification method, the crude aspirin will be dissolved in a small amount of ***warm ethanol.*** Water will then be added, and the solution will be cooled slowly and then chilled. The acetylsalicylic acid will recrystallize, and the solid impurities (unreacted salicylic acid) should remain dissolved in the solution. The solid aspirin will again be collected using vacuum filtration and tested for purity. This aspirin should be purer than the original aspirin.

The final product will be dried and weighed, and ***the theoretical and percent yields*** will be calculated.

أنهيدريد الخل مهيج للأنف والجيوب الأنفية في الحالة السائلة أو البخارية. احتفظ دائمًا بهذا المركب تحت غطاء التهوية وتجنب استنشاق الأبخرة. تجنب ملامسته للجلد والعينين.

SAFETY PRECAUTIONS (CAUTION):

- ***Acetic anhydride*** is irritating to the nose and sinuses in the liquid or vapor state. Always keep this compound under the **fume hood** and avoid breathing the vapors. Avoid contact with skin and eyes.
- When handling concentrated ***sulfuric or phosphoric acid*** be careful to avoid contact with skin and clothing. Wear disposable gloves.

عند التعامل مع حمض الكبريتيك أو الفوسفوريك المركز، احرص على تجنب ملامسته للجلد والملابس. ارتدِ قفازات يمكن التخلص منها.

- The ***aspirin*** that you make in this lab is NOT pure enough to be taken internally! Do not ingest the aspirin!
- Avoid touching the chemicals.
- Wear your safety goggles.
- All waste must be placed in the organic waste containers.

الأسبرين الذي تصنعه في هذا المختبر ليس نقيًا بما يكفي لتناوله داخليًا! لا تبتلع الأسبرين! تجنب لمس المواد الكيميائية. ارتدِ نظارات السلامة الخاصة بك.

EXPERIMENTAL (SYNTHESIS)

MATERIALS NEEDED	Glassware: 150 mL and 125 mL Erlenmeyer flask, Hotplate, 500 mL Beaker, Vacuum filtration set-up, Disposable dropper, Büchner funnel, Glass rod, melting apparatus, ice bath, watch glass, 3 test tubes Chemicals: Salicylic acid, Acetic anhydride, Concentrated sulfuric acid, ice water, 0.2M $FeCl_3$, ethanol

PROCEDURE

PART 1: Preparation of Aspirin

1. *Weigh out about **3 grams** of salicylic acid on a piece of weighing paper. To do this, first weigh a piece of weighing paper. Place some salicylic acid on the weighing paper and weigh again. Add or remove solid until you have about 3 grams of it on the paper. Record the mass of the weighing paper plus the solid. Subtract to determine the mass of the salicylic acid. Place this solid into a **125-mL** Erlenmeyer flask.*
2. *In the hood, measure out **6.0 mL** of acetic anhydride in a small, graduated cylinder and add it to the flask. From this point on, **keep your flask under the fume hood**, because it now contains acetic anhydride (the vapors of acetic anhydride are very irritating).*
3. *Add **10 drops** of concentrated (85%) phosphoric acid. This will be the catalyst for the reaction. Add a magnetic stirring bar to the flask.*
4. ***In the hood,** set up a ring stand and set a hot plate/magnetic stirrer on the base of the ring stand. Put some water in a glass crystallization dish and set this on the hot plate – this will be your hot water bath. Put your reaction flask in the water bath and secure it in place with a utility clamp attached to the ring stand. (See the picture)*

Reaction mixture setup

5. *Start heating the reaction and turn on the magnetic stirrer. Once the water bath starts boiling, start timing the reaction. When the mixture has been allowed to react at 100°C (the temperature of boiling water) for **15 minutes,** you can consider the reaction to be complete. During the heating*

time, put 3 mL of water in each of two test tubes and chill these two test tubes in an ice bath. (These tubes of cold water will be used to rinse the solid aspirin after you collect it on the filter paper.)

6. *Remove the flask from the bath. While the contents are still hot, cautiously add 5 mL of ice water all at once. (The purpose here is to hydrolyze the excess acetic anhydride. If you allow the flask to cool before adding water, this hydrolysis is rather slow). Keep the mixture under the hood for a few more minutes – some of the acetic acid that is produced at this step will vaporize, and the vapor is irritating.*
7. *At this point, the flask no longer needs to be under the hood, since the acetic anhydride is now gone. Add ~35 mL of water to the flask and swirlit around to mix it. As the flask cools, crystals of aspirin will start to form. When you see crystals, chill the flask in an ice bath for 10 minutes.(Aspirin, like many other substances, is more soluble in hot water than in cold water. Therefore, to maximize the number of crystals, it is best to coolthe mixture as much as possible.) Use a stirring rod to break up any lumpsthat may form.*
8. *Collect the product by vacuum filtration, usinga Büchner funnel. In the funnel, rinse the product with 15 mL of ice water; then draw air through the product for several minutes. Transfer the solid to a sheet of dry filter paper and allow it to dry thoroughly.*

Vacuum Filtration Setup

9. *Weigh the dry solid to determine the yield and set aside a small amount of the crude aspirin– you will test its purity later. (You will need enough to test its melting point and to test its reactivity with FeCl3).*

PART 2: Recrystallization of Aspirin

10. *Transfer the rest of the crude aspirin to a 150-mL Erlenmeyer flask. Add **10 mL** of 95% ethanol and warm the flask on a hot plate until all the solid dissolves. Immediately remove the flask from the heat and slowly add **25 mL** of cold water. Crystals should form. Chill this solution in an ice-water bath and collect the crystals using vacuum filtration as you did in steps 8.*

10. انقل الكمية المتبقية من الأسبرين الخام إلى دورق إرلينير سعة 150 مل. أضف 10 مل من الإيثانول بنسبة 95% وسخن الدورق على موقد كهربائي حتى تذوب المادة الصلبة تمامًا. أزل الدورق فورًا من على النار وأضف ببطء 25 مل من الماء البارد. يجب أن تتشكل بلورات. برد هذا المحلول في حمام مائي مثلج واجمع استخلص البلورات باستخدام الترشيح الفراغي كما فعلت في الخطوة 8.

11. *Carefully lift the filter paper with the crystals on it and transfer it on a clean watch glass. Leave this aspirin to completely dry then weigh the aspirin on a piece of weighing paper or a weighing boat. (You will need to scrape it off of the filter paper.)*

PART 3: Determination of Aspirin purity

12. *Using a **melting point apparatus**, determine the melting point of your crude aspirin and your recrystallized aspirin. (In order to get a meaningful result for the melting point determination, the solids must be dry.) The melting point of pure aspirin is 135°C, and the melting point of salicylic acid is 158°C. Comment on the purity of your aspirin based on its melting point.*
13. *For the **$FeCl_3$** test, the samples do not have to be dry. To do the test, get 3 test tubes. Place **1 mL** of ethanol and **2 drops of $FeCl_3$** solution in each tube. Add a few crystals of salicylic acid to one test tube. Add a few crystals of your crude aspirin product to the second tube. In the third tube, place a few crystals of the recrystallized aspirin. A purple color is indicative of the presence of the phenol group of salicylic acid. Record your observations.*

(Note: salicylic acid has a phenolic hydroxyl group, whereas acetylsalicylic acid does not).

(ملاحظة: يحتوي حمض الساليسيليك على مجموعة هيدروكسيل فينولية، بينما لا يحتوي حمض الأسيتيل ساليسيليك على مجموعة هيدروكسيل).

12. باستخدام جهاز قياس نقطة الانصهار، حدد نقطة انصهار الأسبرين الخام والأسبرين المُعاد بلورته. (للحصول على نتيجة دقيقة لتحديد نقطة الانصهار، يجب أن تكون المواد الصلبة جافة). تبلغ نقطة انصهار الأسبرين النقي 135 درجة مئوية، ونقطة انصهار حمض الساليسيليك 158 درجة مئوية. علّق على نقاء الأسبرين بناءً على نقطة انصهاره. 13. بالنسبة لاختبار FeCl3، لا يشترط أن تكون العينات جافة. لإجراء الاختبار، أحضر 3 أنابيب اختبار. ضع 1 مل من الإيثانول وقطرتين من محلول FeCl3 في كل أنبوب. أضف بضع بلورات من حمض الساليسيليك إلى أحد أنابيب الاختبار. أضف بضع بلورات من منتج الأسبرين الخام إلى الأنبوب الثاني. في الأنبوب الثالث ضع بضع بلورات من الأسبرين المُعاد بلورته. يشير اللون الأرجواني إلى وجود مجموعة الفينول في حمض الساليسيليك. سجّل ملاحظاتك.