



PROYECTO INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN SECUNDARIA (UNIVERSIDAD)

Departamento de Química Orgánica. Facultad de Química. Universidad de Sevilla

TÍTULO: Síntesis de aspirina. ¿Qué cantidad de principio activo nos tomamos?

INVESTIGADOR: Javier Iglesias Sigüenza (jiglesias@us.es)

Nº MÁXIMO DE ALUMNOS A PARTICIPAR: 3

NIVEL EDUCATIVO DEL ALUMNADO: 1º/2º Bachillerato

NECESIDAD DE CONOCIMIENTOS Y APTITUDES PREVIAS DEL ALUMNADO:

Formulación orgánica básica; reacciones ácido/base; cálculos estequiométricos; preparación de disoluciones.

HIPÓTESIS CIENTÍFICAS QUE SE PLANTEAN EN LA INVESTIGACIÓN

La aspirina es uno de los fármacos analgésicos (sustancia que alivia el dolor) más utilizados en la actualidad, siendo además un potente agente antipirético (reduce la fiebre) y antiinflamatorio (disminuye la inflamación de los tejidos).



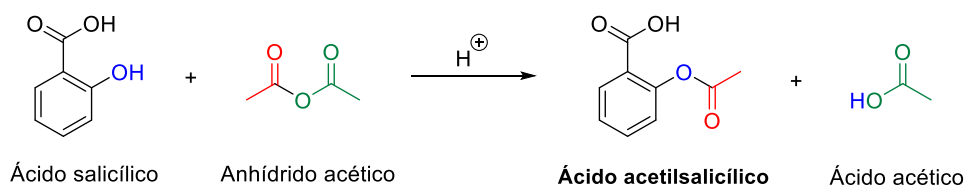
Copyright: Bayer Cropscience

Hace miles de años, en las antiguas Babilonia y Egipto, ya se hacía uso de la corteza de sauce para aliviar la fiebre y el dolor. El principio activo, responsable de la acción terapéutica de la corteza de sauce, fue aislado por Johan Buchner, que le dio el nombre de salicina. En 1838, Raffaele Piria obtuvo el ácido salicílico a partir de la salicina y, en 1859, Hermann Kolbe diseñó un proceso para la síntesis industrial del ácido salicílico. Aunque el ácido salicílico conservaba las propiedades terapéuticas de la salicina, su uso provocaba irritaciones en la boca y en el estómago. En 1897, el químico Felix Hoffmann, que trabajaba para la empresa *Bayer*, redescubrió la síntesis del ácido acetilsalicílico a partir del ácido salicílico comprobando que el derivado acetilado del ácido salicílico mantenía las propiedades terapéuticas sin provocar los efectos irritantes indeseados. Así, el ácido acetilsalicílico (imagen) se ha convertido en el principio activo del fármaco comercializado por la empresa *Bayer* en más de setenta países de todo el mundo, la aspirina.

DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

El proyecto a realizar consta de dos partes bien diferenciadas, una sintética y otra analítica. La primera parte consiste en sintetizar y purificar el ácido acetilsalicílico (AAS), principio activo de la aspirina. La preparación se lleva a cabo realizando una acetilación del ácido salicílico mediante un proceso denominado esterificación. La esterificación consiste en la reacción de un grupo carboxilo (-COOH) y un grupo hidroxilo (-OH) para formar un grupo éster (-COOR) en

medio ácido (la reacción requiere catálisis ácida). En este caso particular, reacciona el grupo -OH del fenol del ácido salicílico con el grupo acetilo (-COCH₃) proveniente del anhídrido acético (Esquema 1).



Esquema 1

La purificación del compuesto sintetizado se realizará mediante recristalización, empleando como disolvente una mezcla de etanol y agua.

Una vez se ha preparado el ácido acetilsalicílico, los alumnos podrán determinar qué cantidad de este compuesto existe en las pastillas de aspirina comercial de Bayer. Teniendo en cuenta que el único componente de la aspirina con carácter ácido es esta sustancia, se podrá determinar su contenido mediante una volumetría ácido-base.

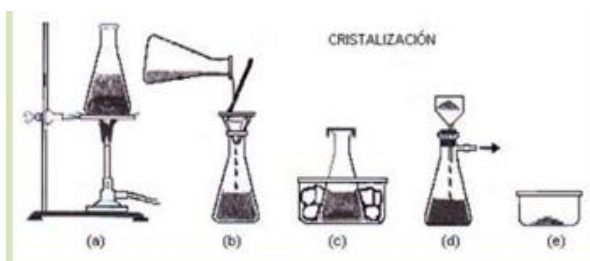
METODOLOGÍA E INSTRUMENTACIÓN BÁSICA QUE SE UTILIZARÁ

Metodología:

1- Síntesis del ácido acetilsalicílico (AAS).

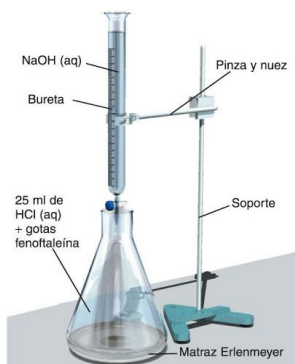
Se pesan 4,0 g (0,03 moles) de ácido salicílico en un matraz Erlenmeyer de 100 mL. A continuación, se añaden, *en la campana extractora*, 10 mL (0,1 moles) de anhídrido acético y 4 gotas de ácido sulfúrico concentrado (la adición de un exceso de ácido hará que la aspirina no precipite), y agitar despacio hasta que el ácido salicílico se disuelva (la reacción es exotérmica por lo que la mezcla puede calentarse). Dejar que la reacción proceda durante 10 minutos. Para completar la reacción calentar suavemente en un baño de agua a 45-50 °C durante 10 minutos. Transcurrido ese tiempo, se deja enfriar a temperatura ambiente y se enfría la mezcla en un baño de hielo/agua. Se añaden lentamente y con precaución 40 mL de agua fría, produciéndose la precipitación del producto (si no se produjera, se rasca suavemente la pared interior con una varilla de vidrio o espátula). Finalmente, se separa el producto por filtración a vacío en un embudo Büchner. El filtrado se lava sucesivamente con pequeñas porciones de agua fría. El filtrado obtenido se seca a vacío.

2- Purificación por recristalización del ácido acetilsalicílico.



El ácido acetilsalicílico puede purificarse por cristalización en una mezcla de disolventes. Para ello se coloca el producto sintetizado en un Erlenmeyer de 100 mL y se le añaden 20 mL de etanol. Se calienta al baño María, hasta que el sólido se disuelva. A continuación, se añaden lentamente 20 mL de agua destilada y se continúa la calefacción hasta que la disolución entre en ebullición (*paso a*). Se retira de la fuente de calor, se filtra a gravedad (*paso b*) y se deja enfriar (*paso c*), observándose la cristalización del compuesto. Se filtra a vacío con un embudo Büchner (*paso d*) y se deja secar (*paso e*). Se calcula el rendimiento.

3- Determinación del ácido acetilsalicílico existente en una pastilla de aspirina.



Como se ha mencionado anteriormente, el ácido acetilsalicílico es el único componente de la aspirina con carácter ácido, por lo que se puede determinar la cantidad que existe en una pastilla mediante una valoración ácido-base, usando NaOH como agente valorante. Sin embargo, es conveniente realizar la valoración con cierta rapidez para minimizar la hidrólisis del ácido acetilsalicílico, ya que el ácido acético que se genera como subproducto en este proceso da lugar a un error por exceso en los resultados de la valoración. La reacción de hidrólisis se puede ralentizar disolviendo la aspirina en un disolvente no acuoso y enfriando el medio de reacción. Por esta razón, la aspirina se disolverá en etanol y se enfriará en un baño de hielo

inmediatamente antes de proceder a su valoración. Para su determinación, se preparan 500 mL de una disolución de NaOH 0,015M. Se tritura una pastilla de aspirina, se pesan 0,1 g (anotando exactamente el valor de la pesada) del triturado y se disuelve en 5 mL de etanol. Se enfría durante unos minutos la disolución en un baño de hielo, se añaden unas gotas de fenolftaleína (agente indicador) y se valora la disolución. A partir de los resultados, se calculará la cantidad de ácido acetilsalicílico que hay en una pastilla de aspirina y se comparará con el prospecto.

Materiales:

- Material instrumental de laboratorio:



Vaso de precipitado



Matraz Erlenmeyer



Embudos Büchner



Kitasato



Bureta



Embudo alemán



Probeta



Matraz aforado



Pipetas



Espátula



Balanza



Bomba de succión

- Reactivos: ácido salicílico, anhídrido acético, ácido sulfúrico, etanol, hidróxido de sodio, fenolftaleína.

LINKS DE INTERÉS Y POSIBLES REFERENCIAS INICIALES

1- Historia de la aspirina:

http://www.aspirina-ca.com/scripts/pages/es/historia/la_historia_de_aspirina/index.php

2- Martínez Urreaga, J.; Narros Sierra, A.; de la Fuente García-Soto, M. M.; Pozas Requejo, F.; Díaz Lorente, V. M.; Experimentación en Química General; Universidad Politécnica de Madrid (2006).