

“乙酰水杨酸的制备和分析表征”教学实验的优化和改进

乔佳凡[†], 丁姝[†], 吴书涵[†], 孙继超, 马莹, 张恒, 贾春江, 徐政虎, 苑世领, 刘刚^{*}

山东大学化学与化工学院, 济南 250100

摘要: 以水杨酸和乙酸酐为原料, 硅胶为催化剂, 利用微波技术优化改进“乙酰水杨酸的制备和分析表征”大学有机化学教学实验, 通过实验探究, 分析了微波功率、反应时间、原料配比等因素对最终产率的影响, 得到了最佳实验条件: 硅胶目数为100–200目, 用量为0.25 g, 反应时间60 s, 反应温度70 °C, 微波功率500 W, 乙酸酐与水杨酸的物质的量之比为2 : 1, 平均产率约为68.0%。与常规加热情况下乙酰水杨酸的制备相比, 微波辅助合成法具有操作简便、反应时间短、产品的产率高、杂质少、对环境友好等优势。将该微波实验引入大学本科生有机化学实验教学, 能开阔学生视野、丰富实验教学内容, 进一步提高教学水平。

关键词: 微波; 硅胶; 乙酰水杨酸; 绿色化学

中图分类号: G64; O6

Optimization and Improvement of the Teaching Experiment of “Synthesis, Analysis and Characterization of Acetylsalicylic Acid”

Jiafan Qiao [†], Shu Ding [†], Shuhan Wu [†], Jichao Sun, Ying Ma, Heng Zhang, Chunjiang Jia, Zhenghu Xu, Shiling Yuan, Gang Liu ^{*}

School of Chemistry and Chemical Engineering, Shandong University, Jinan 250100, China.

Abstract: Using salicylic acid and acetic anhydride as raw materials, silica gel as a catalyst, and microwave technology as an optimization method, the university organic chemistry teaching experiment of ‘Preparation and Characterization of Acetylsalicylic Acid’ was improved. Through the experiment, the impact of factors such as microwave power, reaction time, and raw material ratio on the final yield was explored. The optimal experimental conditions were determined as follows: silica gel with a particle size of 100–200 mesh, 0.25 g in quantity, 60 s reaction time, 70 °C reaction temperature, 500 W microwave power, and a molar ratio of acetic anhydride to salicylic acid of 2 : 1. The average yield was approximately 68.0%. Compared to the conventional heating method for the preparation of acetylsalicylic acid, microwave-assisted synthesis offers advantages such as simplicity, shorter reaction time, higher product yield, fewer impurities, and environmental friendliness. Introducing this microwave experiment into undergraduate organic chemistry laboratory teaching can broaden students’ horizons, enrich experimental teaching content, and further improve the teaching level.

Key Words: Microwave; Silica gel; Acetylsalicylic acid; Green chemistry

收稿: 2023-04-24; 录用: 2023-07-11; 网络发表: 2023-07-17

[†]共同第一作者

^{*}通讯作者, Email: sdu_lg@sdu.edu.cn

基金资助: 教育部首批新文科研究与改革实践项目(2021100060); 山东省本科教学改革研究项目(M2021336, Z2021039); 山东大学青年交叉科学群体项目(2020QNQT018); 山东大学教育教学改革研究项目(2022Y070, 2022Y073, 2022Z64, 2021S09, 2021Y232, 2019P02); 山东大学实验室建设与管理研究项目(sy20221201, sy20212202); 山东省研究生教育优质课程建设项目(SDYKC21014, YZKC202107)

乙酰水杨酸又名阿司匹林, 和青霉素、安定一起被称为医药史上三大经典药物。属于非甾体类抗炎药, 是应用最早、最广和最普遍的解热镇痛类药物和抗风湿类药物^[1]。乙酰水杨酸被广泛用于治疗伤风、感冒、头痛、神经痛、关节痛和急、慢性风湿及类风湿痛等疾病^[2], 防治乳腺癌、食道癌、直肠结肠癌等癌症^[3], 此外它还具有抗血小板凝集的作用^[4], 如今已在临床上被用于预防缺血性心脑血管疾病急症, 如心绞痛、心梗、脑血栓形成等^[5]。

因其在临床治疗方面的巨大影响力以及其简便的制备原理和步骤, 乙酰水杨酸的制备及纯化、分析实验被许多大学纳入本科生有机化学实验教学计划中。乙酰水杨酸通常以水杨酸和乙酸酐为原料, 以浓硫酸为催化剂, 通过酰化反应进行合成。此法应用时间较长、应用范围较广, 但存在反应时间长、产率低、杂质多、产品后续处理步骤复杂等诸多缺点和不足, 且催化剂浓硫酸的腐蚀性强, 对仪器设备以及实验环境危害大, 甚至危害人体健康, 因此迫切地需要研究一种过程简便、高效迅速、节能环保的实验方法来满足大学有机化学实验的教学需求。

近年来, 随着环境意识的提高, 绿色环保成为各个领域发展的主流, “绿色化学”概念应运而生。绿色化学理念不断推动化学工作者对现有合成方法进行优化, 其中包括对乙酰水杨酸制备工艺的改进, 人们分别对乙酰水杨酸合成实验的催化剂和加热方式进行了大量尝试。

有文献报道可用三乙胺^[6]、羟乙基磺酸钠^[7]、苯甲酸钠^[8]、六氢吡啶^[9]、氧化铝^[10]、三重螺旋多酸复合物^[11]等作为催化剂优化乙酰水杨酸的合成。但是, 三乙胺作为催化剂, 催化效率过低, 微波加热时间仍显过长^[6]。羟乙基磺酸钠作为催化剂, 催化剂用量过高^[7]。苯甲酸钠作为催化剂, 催化剂本身会对身体造成较大危害^[8]。六氢吡啶作为催化剂, 六氢吡啶本身具有较强的刺激性和易燃性^[9]。氧化铝作为催化剂, 仍然需要较高的反应温度和较长的反应时间^[10]。以三重螺旋多酸复合物作催化剂时, 实验操作复杂, 且所用催化剂制备耗时长、制备过程复杂, 不利于实验教学的推广^[11]。因此, 在“乙酰水杨酸的制备”教学实验中, 仍需寻找一种更加安全、高效、经济、环保的催化剂。

除催化剂的选择外, 新型加热方式的采用也能从一定程度上起到节约能源、绿色环保的作用。微波辅助合成作为化学研究的热点, 因其操作简单、能耗低、合成效率高、后续纯化处理过程简便等优点, 成为化学领域广泛应用的新型加热方式, 广泛应用于有机合成、无机合成、高分子合成、纳米技术及天然气转化等领域。康永锋等人尝试了利用微波辅助加热条件下硅胶催化合成乙酰水杨酸的方法^[12], 硅胶作为催化剂及微波的使用, 显著提高了乙酰水杨酸合成实验的绿色环保水平。但是, 在实际的实验教学中, 我们发现乙酰水杨酸硅胶催化下的微波合成方案与文献^[12]中的报道存在较大差异, 在100–200目硅胶颗粒的催化下, 微波反应只需要60 s的时间就可以实现乙酰水杨酸的合成, 远远低于康永锋等人的报道。

为进一步优化“乙酰水杨酸的制备和分析表征”本科有机化学教学实验, 系统探究乙酰水杨酸硅胶催化下的微波合成方案, 深入推进微波辅助硅胶催化合成方法在乙酰水杨酸教学实验中的应用, 本文采用100–200目硅胶作为催化剂, 利用微波辅助法详细探究了微波辅助合成与传统合成方法的优劣, 系统分析了微波功率、反应时间、原料配比、催化剂用量等对乙酰水杨酸产率的影响, 为微波辅助硅胶催化合成乙酰水杨酸教学实验的推广和应用提供必要的理论基础。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

1.1.1 主要仪器

START SYNTH微波反应仪(意大利Milestone公司), ZKXF型电热真空干燥箱(上海树立仪器仪表有限公司), 循环水式多用真空泵(郑州科泰实验设备有限公司), 电子天平, MP420视频熔点仪(济南海能仪器有限公司), NMReady 60Pro高分辨台式核磁共振波谱(加拿大Nanalysis公司)。

1.1.2 主要试剂

水杨酸(分析纯), 乙酸酐(分析纯), 乙醇(分析纯), 硅胶(100–200目)。

1.2 实验原理

水杨酸是一种含两种不同官能团的化合物, 酚羟基和羧基的存在使得它能发生两种不同的酯化反应。本实验是在硅胶的催化作用下由水杨酸的酚羟基与乙酸酐发生乙酰化反应, 并利用微波加热的方法制备乙酰水杨酸, 其反应方程式如图1所示。

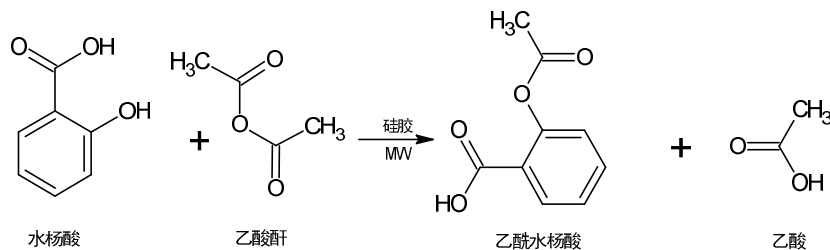


图1 乙酰水杨酸合成路线

1.3 实验步骤

1.3.1 乙酰水杨酸的制备

在微波反应管中分别加入水杨酸2.00 g (14 mmol)、硅胶0.25 g、乙酸酐2.65 mL (28 mmol), 开启微波反应仪, 设定好微波功率、反应时间和温度, 进行反应。

1.3.2 乙酰水杨酸的纯化

反应结束后, 取出微波管, 用6 mL质量分数为95%的乙醇将粗产物溶解于100 mL烧杯中(可水浴加热辅助溶解), 抽滤除去硅胶和不溶物杂质。向滤液中加入12 mL蒸馏水, 震荡后出现白色浑浊, 冰水浴冷却至有大量白色晶体析出。抽滤, 并用10 mL乙醇-水混合液($V_{\text{乙醇}}:V_{\text{水}}=1:4$)润洗晶体两次, 干燥即得最终产品。

1.3.3 乙酰水杨酸的纯度鉴定及表征

取少量产品溶解在乙醇中, 滴入1%三氯化铁溶液, 观察颜色变化, 检查纯品中是否存在水杨酸。用熔点测定仪对所得产品进行熔点测定。测定 ^1H NMR谱图, 并进行解析。

2 结果与讨论

2.1 反应条件优化

2.1.1 微波功率与反应时间

在微波反应管中依次加入2.00 g水杨酸、0.25 g硅胶、2.65 mL乙酸酐, 在300、400、500、600 W的微波反应功率下加热到70 °C并分别保持20、40、60、180 s, 讨论微波功率与反应时间对乙酰水杨酸合成产率的影响, 结果见图2。

对比不同微波功率下反应收率(γ)的变化, 可以看到微波功率的改变对乙酰水杨酸的合成具有较大影响(图2)。微波功率为300 W时, 乙酰水杨酸的收率最低, 随着微波功率的增大, 反应收率迅速增加。当微波功率为500、600 W时, 乙酰水杨酸的收率达到最高。图2的实验结果还表明, 功率达到500 W之后, 合成收率不再随微波功率的增大而增加, 微波功率为600 W时, 乙酰水杨酸的收率与500 W时基本相同。

对比不同反应时间下乙酰水杨酸的收率变化, 可以发现除300 W外不同功率下乙酰水杨酸的合成收率均随反应时间的延长而不断增大, 微波时间超过60 s后收率的增速开始减慢, 甚至在500 W和600 W时出现了收率降低的情况。微波功率为300 W时, 20 s到180 s的反应时间下, 乙酰水杨酸的收率普遍较低且波动较大, 可能是由于微波功率设置过低导致微波反应仪工作不稳定所致。

综合分析微波功率与微波时间反应对合成收率的影响, 并考虑反应能耗问题, 在教学实验中可选择微波功率500 W、反应时长60 s为微波辅助合成乙酰水杨酸的最佳反应条件。

2.1.2 投料比

在微波反应管中加入2.00 g水杨酸和0.25 g硅胶，微波反应功率设置为500 W，反应时长60 s，反应温度70 °C，在此条件下讨论水杨酸和乙酸酐投料比对反应收率的影响。图3为乙酸酐与水杨酸的物质的量比为1.5 : 1.0、1.8 : 1.0、2.0 : 1.0和2.2 : 1.0条件下的反应情况。

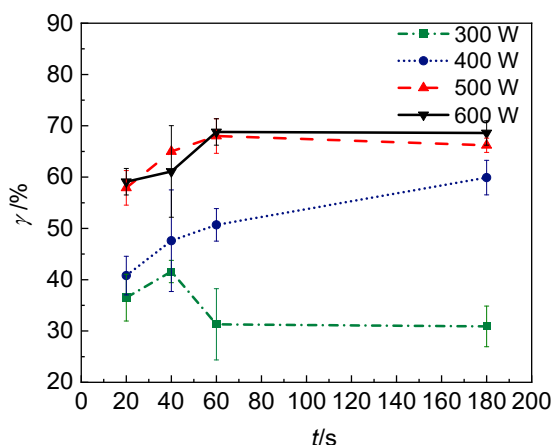


图2 微波功率、反应时间对产率的影响

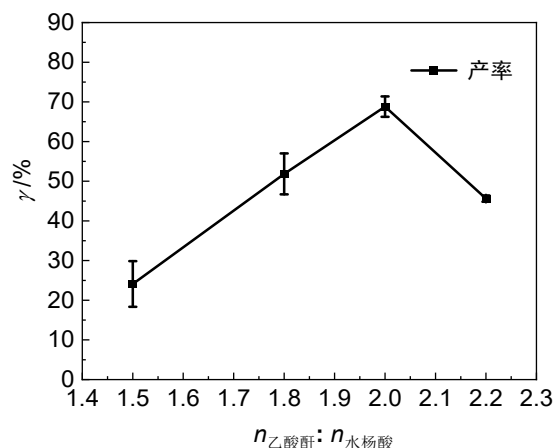


图3 投料比对产率的影响

从图3可以看出，反应温度70 °C，微波功率500 W，反应时间为60 s条件下，随着乙酸酐与水杨酸的投料比增大，乙酰水杨酸产率先增高后降低，当乙酸酐与水杨酸的物质的量比为2.0 : 1.0时，乙酰水杨酸的收率达到最大，约为68.8%。因此，综合考虑反应收率、原料消耗及成本，乙酸酐与水杨酸的最佳投料比为2.0 : 1.0，即2.65 mL乙酸酐(28 mmol)和2.00 g水杨酸(14 mmol)。

2.1.3 催化剂用量

在微波反应管中加入2.00 g水杨酸和2.65 mL乙酸酐，微波反应功率设置为500 W，反应时长60 s，在此条件下讨论硅胶的用量对反应收率的影响。图4为硅胶分别为0.10、0.18、0.25、0.32和0.40 g时乙酰水杨酸的合成收率。

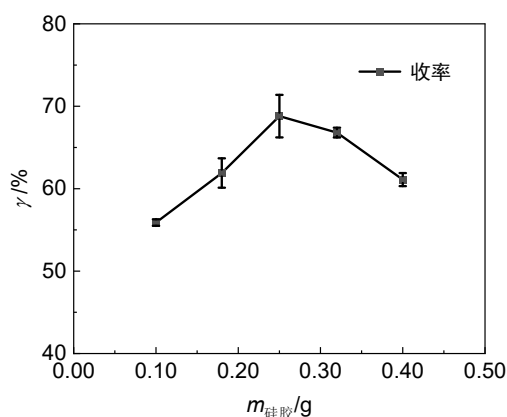


图4 催化剂用量对收率的影响

从图4中可以看出，当硅胶用量较少时，随着硅胶用量的增多，硅胶的催化作用越明显，乙酰水杨酸的收率越大。当硅胶用量达到0.25 g时乙酰水杨酸的收率达到最大，约为68.8%。当硅胶的量超过0.30 g之后，过量的硅胶可能吸附较多的产品，从而造成乙酰水杨酸收率的降低。当硅胶用量为

0.30和0.40 g时,乙酰水杨酸的收率明显低于0.25 g时的情况。因此,2.00 g水杨酸(14 mmol)和2.65 mL乙酸酐(28 mmol)在微波反应功率500 W、反应温度70 °C、反应时长60 s的实验条件下制备乙酰水杨酸时,催化剂硅胶的最佳用量为0.25 g。

2.2 与传统电加热方法的比较

2.2.1 硅胶催化

取25 mL圆底烧瓶,加入2.00 g水杨酸、0.25 g硅胶、2.65 mL乙酸酐,加入磁子搅拌溶解,用电加热套加热,保持反应温度70 °C,待反应停止,按照1.3.2节纯化步骤得到最终产品,计算产率。比较传统电加热与微波加热合成乙酰水杨酸方法的优劣。

实验结果见图5,反应时间较短时,反应不充分,产率较低,随着反应时间的不断延长,乙酰水杨酸的收率不断提高,当反应时间达到40 min时,乙酰水杨酸的收率达到最大。因此利用硅胶作催化剂,采用传统加热方式进行反应的最优反应时间为40 min。

2.2.2 磷酸催化

参考基础化学实验(II)-有机化学实验^[13]教材中的试验方案,加入3.00 g水杨酸,4.50 g乙酸酐和5滴磷酸,充分摇动后在电热套上分别加热10、20、30、40、50 min,控制温度为80–85 °C。稍冷,在不断搅拌下将反应物倒入50 mL水中,并用冷水冷却。抽滤,用适量冷水洗涤。将抽滤后的粗产品转入烧杯中,在搅拌下加入38 mL饱和碳酸氢钠水溶液,并继续搅拌至无二氧化碳生成。抽滤除去副产物,并用5–10 mL水冲洗漏斗,合并滤液,倒入预先装有7 mL浓盐酸和15 mL水的烧杯中并搅拌均匀。将烧杯用冷水冷却结晶,抽滤,冷水洗涤得到产品。

如图5所示,乙酰水杨酸的收率随着反应时间的延长而提高,当反应时间达到20 min时,乙酰水杨酸的产率最大,约为62.0%。当反应时间大于20 min后,反应时间越长,产率降低越明显。这可能是由于反应时间过长导致乙酰水杨酸缩聚副反应增多的原因。因此,在磷酸催化,传统加热方式合成乙酰水杨酸的最佳反应时间为20 min。

由图5的实验结果可知,在传统电加热方式下都可以采用硅胶或磷酸催化合成乙酰水杨酸。但是,传统加热方式的反应时间均远超于微波辅助合成方法,且乙酰水杨酸的最终收率也均低于微波辅助合成方法。

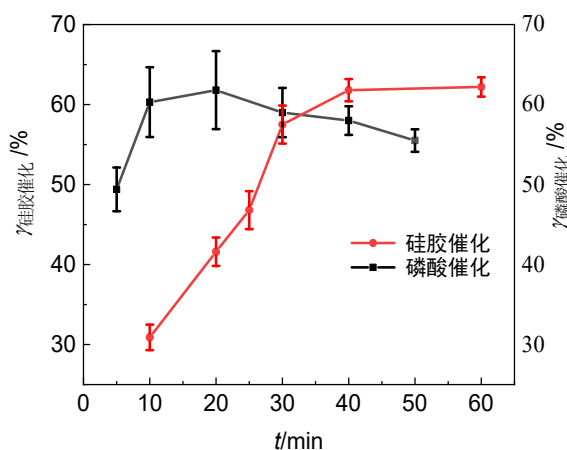


图5 加热时间对产率的影响

2.3 产品纯度的检验

2.3.1 熔点

本实验所得乙酰水杨酸的熔点为132.4–134.8 °C,与文献值相近^[14]。

2.3.2 三氯化铁显色

用1%三氯化铁溶液对产品进行纯度检测,无明显显色反应,表明产品纯度较高。

2.3.3 谱图分析

对产品进行 ^1H NMR谱图解析(60 MHz, CDCl_3)。 δ : 2.34 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 7.15 (dd, 1H, Ar-H), 7.39 (dd, 1H, Ar-H), 7.64 (m, 1H, Ar-H), 8.12 (dd, 1H, Ar-H)与标准乙酰水杨酸 ^1H NMR图谱化学位移相同^[13], ^1H NMR核磁谱图见图6。

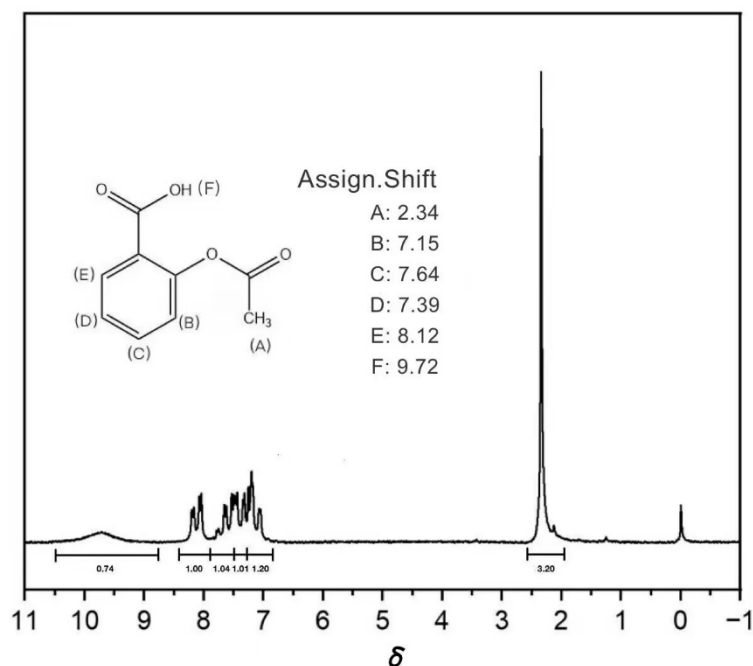


图6 乙酰水杨酸的核磁氢谱图(60 MHz, CDCl_3)

3 结论

与传统酸催化合成乙酰水杨酸相比,以硅胶为催化剂、微波辅助合成乙酰水杨酸的实验方案具有低污染、高效率、低能耗、高收率等优点,具有明显的教学优势。经过多次重复实验,当催化剂硅胶目数为100–200目时,最佳的反应条件为:催化剂用量0.25 g,微波功率500 W、 $n_{\text{乙酸酐}} : n_{\text{水杨酸}}$ 为2.0 : 1.0、反应温度70 $^{\circ}\text{C}$ 、反应时间60 s,平均产率为68.0%。

微波辅助合成乙酰水杨酸改进实验解决了传统酸催化加热方法中副反应多、产品收率低、操作复杂等问题,一方面简化了实验步骤,使用更温和的反应条件,和更环保的硅胶作为催化剂,符合绿色、安全的实验要求。另一方面,微波催化辅助合成方法,反应时间短、产品质量和产率高,能耗低,重复性好,该实验方法更适宜在大学有机化学实验教学中推广。

参 考 文 献

- [1] 俞晓玉, 高娃, 刘晓非. 呼伦贝尔学院学报, **2016**, 24 (6), 82.
- [2] 王沛, 李建定. 科技视界, **2015**, No. 14, 133.
- [3] 李远军, 陈丽. 西昌学院学报(自然科学版), **2010**, 24 (4), 38.
- [4] 温宏峰, 王瑞彤, 李继来. 临床神经病学杂志, **2013**, 26 (3), 180.
- [5] 唐镜波, 宋述强. 药物流行病学杂志, **1997**, No. 3, 129.

-
- [6] 管晓渝, 李尔康, 刘章琴, 马学兵. 西南师范大学学报(自然科学版), **2017**, 42 (11), 184.
- [7] 郝红英, 尚磊, 陈超鹏. 广东化工, **2014**, 41 (18), 62.
- [8] 郝红英, 侯巧芝, 肖培杰, 王慧星. 安徽农业科学, **2014**, 42 (22), 7441.
- [9] 赵士举, 金秋, 苏惠, 李伟, 徐翠莲. 应用科技, **2010**, 37 (1), 53.
- [10] 邓威洋, 曲伟红, 陈剑, 王亚丽, 李远新, 赵建国. 广州化工, **2021**, 49 (8), 144.
- [11] 朱培培, 王通, 舒广昌, 杨西亚, 沙靖全. 分子科学学报, **2018**, 34 (2), 166.
- [12] 康永锋, 薛永刚, 刘杨铭, 向绍基. 化学研究与应用, **2018**, 30 (5), 860.
- [13] 山东大学, 山东师范大学. 基础化学实验——有机化学实验. 北京: 化学工业出版社, 2004: 231.
- [14] 田德美. 大学化学, **2021**, 36 (2), 2001033.