

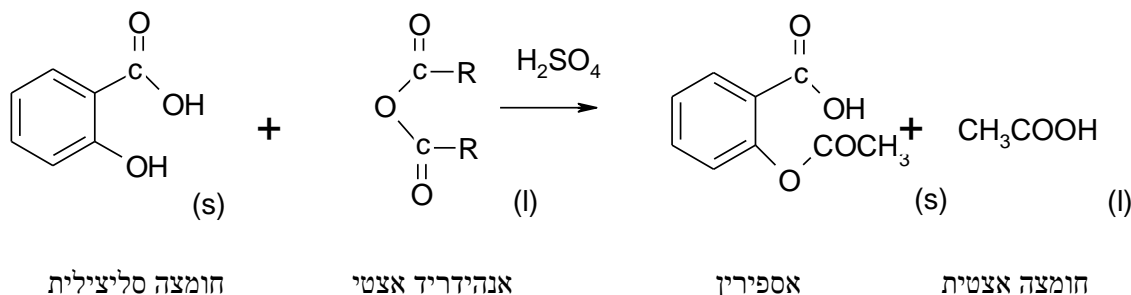


## הכנת אספירין-אסטרפיקציה עם אנהידריד אצטי

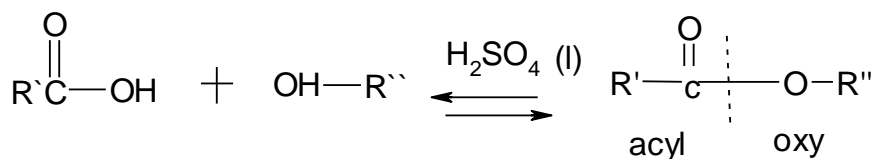
חומר רקע:

**אספירין (Aspirin)** היא אחת התרופות הידועות והנמכרות ביותר בכל הזמנים. פעילותו העיקרית היא בשיכוך כאבים. האספירין יעיל גם בהורדת חום הגוף, בדילול הדם ובטיפול בדלקות ובכאבי פרקים. תרופה זו הינה התרופה הראשונה שהוכנה במעבדה ולכן חשיבותה רבה. עד להכנתה לפני מעט יותר ממאה שנה (1897) היו כל התרופות מבוססות על חומרים שנמצאו בטבע. ייצור האספירין מסמל אם כן את תחילת מדע הרוקחות בצורתו המודרנית ואת התפתחות תעשיית התרופות.

את האספירין מכינים באמצעות אסטרפיקציה (איסטור) של חומצה סליצילית. החומצה מגיבה עם אנהידריד אצטי לקבלת אסטר (אספירין) וחומצה אצטית עפ"י התגובה:



קבוצת האצטיל  $\text{—C(=O)—OR}$  באספירין נקשרת לאנזים הנקרא ציקלואוקסיגנאז (COX), ובכך מדוכאת לחלוטין פעולתו. לאנזים זה יש בין השאר חלק בקרישת הדם ובתהליך פענוח הכאב על-ידי המוח. להכנת אסטרים משתמשים במגוון רחב של חומרים המכילים את הקבוצה האצילית ( $\text{R-CO-}$ ), המגיבים בתגובת **אסטרפיקציה** עם כהל. תגובת האסטרפיקציה זקוקה לזרוז, לצורך כך משתמשים בחומצה גופרתית. תהליך האסטרפיקציה הינו הפיך בכל שלביו, הנטייה להיבקע ע"י מולקולת מים ולחזור לחומרי-המוצא שמהם האסטר מורכב מכונה בשם **הידרוליזה** (ראה ציור).



חומצה אצטית

כוהל

אסטר

**גיבוש חוזר** הינו טכניקה המשמשת לניקוי התוצר שהתקבל. חומרים שונים מתמוססים במדה שונה בממסים שונים ובטמפרטורות שונות. תופעה זו מנוצלת למטרת ניקוי בדרך של גיבוש.

**גיבוש חוזר מממס אחד** מתבסס על הפרש המסיסות של התוצר ושל חומרי הלוואי בממס. חימום התמיסה גורם להמסת כל המוצקים בעוד שקירור איטי גורם להתגבשות איטית של התוצר ללא חומרי הלוואי (צריך לבחור ממס אשר בו בחימום כל המוצקים מתמוססים ואילו בטמפ' החדר או בקרור התוצר איננו מתמוסס ואילו חומרי הלוואי מתמוססים).

**גיבוש ממספר ממסים** מתבסס על המסיסות השונה בממסים השונים של התוצר וחומרי הלוואי. במקרה זה ממיסים את המוצק בממס אחד (לעיתים באמצעות חימום), ולאחר המסתו מוסיפים ממס אחר אשר בו המסיסות של התוצר קטנה והוא מתגבש באיטיות בעוד שאי הנקיונות אינם מתגבשים.

**חישוב ניצולת:** ניצולת הינה סך כל התוצר שהתקבל יחסית לתוצר שהיה יכול תיאורטית להתקבל אם התגובה הייתה מלאה (הניצולת מחושבת באחוזים).

$$\text{מס' מולים של תוצר שהתקבל} \times 100 = \% \text{ ניצולת} \\
 \text{מס' מולים תיאורטי שיכול להתקבל}$$

מהלך העבודה:

העבודה מתבצעת במנדף.

### שלב 1

הכנת האספירין: לתוך אביק (קולבה) של 100 מ"ל המונחת על טבעת שעם הכנס 2.5 גר' (0.018 מול) חומצה סליצילית. מדוד במשורה או בפפטה כ-3.5 מ"ל (0.037 מול) אנהידריד אצטי והכנס לאביק. בזהירות הוסף 2 טיפות של חומצה גופרתית מרוכזת (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). טלטל בעדינות את הקולבה. חמם על פלטת חימום אמבט מים ל-50-60°C. הכנס את הקולבה לאמבט המים וערבב עם מקל זכוכית במשך כ-15 דקות. הוצא את הקולבה מאמבט המים והנח לתמיסה להתקרר



(ערבב מידי פעם). הוסף 40 מ"ל מים וערבב היטב. המתן מספר דקות לשקיעה מקסימלית, סנן את המשקע שנוצר בוואקום. אם שקע משקע בתסנין, העבר את התסנין חזרה לאביק וסנן שוב.

## שלב 2

גיבוש חוזר: המס את המוצק שהתקבל בשלב א' בכ- 10 מ"ל של אתנול חם בתוך ארלנמאייר 150 מ"ל ושפוך את התמיסה לתוך כוס כימית המכילה 20 מ"ל מים חמים. אם מתחיל להתקבל משקע חמם את התערובת עד להמסת המשקע. הנח את התמיסה הצלולה להתקרר באטיות. מתקבל משקע יפה המורכב מגבישים דמויי מחטים. סנן את המשקע שנוצר בוואקום.

שקול את התוצר לאחר ייבושו על נייר סינון.

- חשב את הניצולת שהתקבלה [הניצולת הספרותית היא 5.5 גר' (85%)].

- חשוב על סיבות לניצולת גבוהה מהמצופה.

- חשוב על סיבות לניצולת נמוכה מהמצופה.

- בצע ספקטרום IR לחומר שהתקבל ונתח אותו.

ב ה צ ל ח ה !

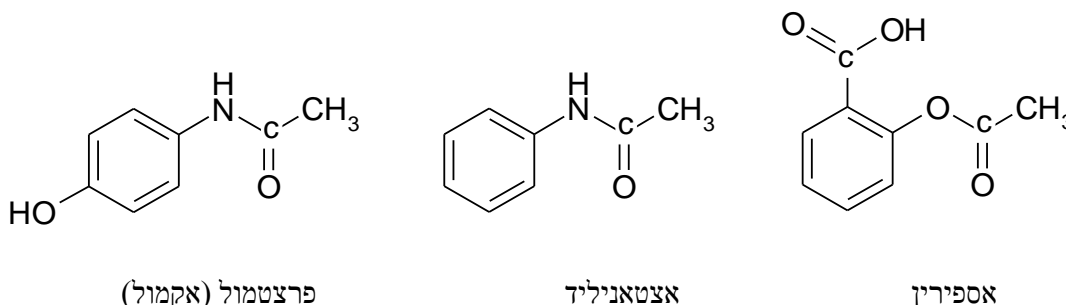


הכנת אצטאניליד, (תרכובת הזוהה לפרצטמול למעט קבוצת ההידרוקסיל החסרה בה) - הכנת

אמיד

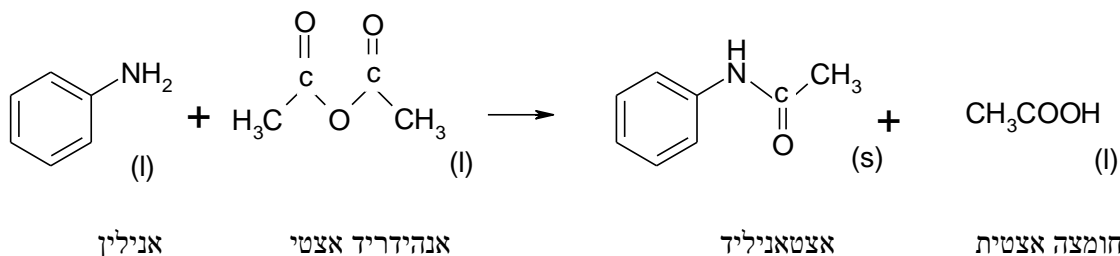
חומר רקע:

בניסוי זה נכין אצטאניליד שהיא תרכובת הדומה מאוד לפרצטמול (אקמול), (ראה ציור).  
אצטאניליד נמצא בשימוש הרפואי והוטרונארי כחומר אנטי פירטי (מוריד חום גוף) וכחומר אנאלגטי (משכך כאבים).



בין האצטאניליד והפרצטמול לאספירין קיימים קווי דמיון (ראה ציור) אך גם הבדלים. שתי התרופות אשר להן מבנה כימי דומה פועלות לדיכוי האנזים ציקלואוקסיגנאז (COX). אנזים זה אחראי במידה רבה לתפיסת תחושת הכאב במוח כך שדיכוי האנזים מביא לשיכוך כאבים. בעוד שאספירין חוסם את האנזים באופן מוחלט, פעולת הפרצטמול והאצטאניליד פחות דרסטית, בנוכחות מי חמצן (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) מבוטלת השפעתם על האנזים.

את האצטאניליד נכין מחומרי המוצא אנילין ואנהידריד אצטי עפ"י התגובה הבאה:



הקבוצה האמידית  $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$  הקיימת בתוצר הינה תוצאה של תגובה בין קבוצה קרבוקסילית (חומצה) ובין אמין (בסיס). היא מאופיינת בקשר המכונה בשם קשר אמיד.

מולקולת האצטאניליד היא דוגמה לאמיד.



### מהלך עבודה:

העבודה מתבצעת במנדף. השתמש בכפפות ובמשקפי מגן.

- בתוך ארלנמאייר של 100 מ"ל שקול 2 גר' (2 מ"ל) אנילין באופן הבא: את הארלנמאייר העמד על המאזניים הנמצאים במנדף, אפס והוסף בערך 3 מנות של אנילין באמצעות פפיטת פסטר.
- הוסף 15 מ"ל מים לתוך הארלנמאייר.
- הוסף באיטיות 2.5 מ"ל אנהיזריד אצטי (צפיפות 1.08 גר' מ"ל) תוך כדי טלטול עדין של הארלנמאייר.
- את התוצר המתקבל בשלב זה צריך לגבש מחדש. הגיבוש החוזר מתבצע בכלי התגובה. הוסף 50 מ"ל מים ומעט אבני רתיחה (שלוש ארבע אבנים) לתוך הארלנמאייר. חמם את התערובת על פלטת חימום עד אשר כל המוצק והשמן מומסים.
- הסר את החימום (הזהר הארלנמאייר חם!). הוסף כמות קטנה של פחם פעיל (באמצעות ספטולה) לתוך הארלנמאייר, וחמם שוב. הרתח את התמיסה למשך מספר דקות. הכן משפך עם נייר סינון מקופל לצורך סינון.
- סנן את התמיסה החמה בזהירות לתוך ארלנמאייר של 100 מ"ל המונח על פלטת חימום. אם מתגבש מוצק על נייר הסינון, הוסף מעט מים חמים להמסת המשקע. (ניתן לחמם את המשפך באמצעות מים חמים לפני הסינון) שטוף את הארלנמאייר ואת המשפך עם מעט מים חמים והנח את הארלנמאייר עם התמיסה להתקררות. להשלמת ההתגבשות העמד את הכלי בתוך אמבט קרח למשך 15 דק'.
- סנן בוואקום דרך משפך ביכנר את התוצר. ייבש את התוצר על נייר סינון ושקול אותו.
- חשב את הניצולת שהתקבלה.
- חשוב על סיבות לניצולת גבוהה מהמצופה.
- חשוב על סיבות לניצולת נמוכה מהמצופה.

ב ה צ ל ה !