



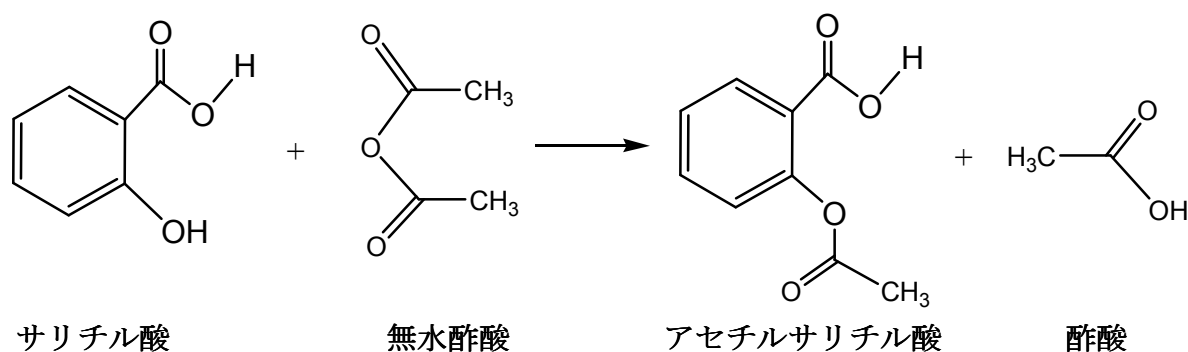
問題 35. アスピリンの加水分解における速度論的解析

(20140303 修正：ピンク色の部分)

1. 序論

アスピリン（アセチルサリチル酸）は、サリチル酸のエステル的一种であり、治療用の医薬品としてよく用いられている。具体的には、頭痛、歯痛、神経痛、筋肉痛、関節痛（関節炎・リウマチ）に効能のある穏やかな鎮痛剤として使用されている。アスピリンはまた、解熱剤、抗炎症剤としても作用し、炎症によって生じる腫れもの、赤みを緩和する。抗凝結剤としても有効であるので、脳卒中や心臓発作の予防にも役立つ。

アスピリンは、サリチル酸と無水酢酸とを反応させることで、実験室レベルでも容易に合成できる。その反応スキームは以下の通りである。



アスピリンは、酸性あるいは塩基性溶媒中において加水分解されてサリチル酸となり、反応が起こりやすい状態となる。しかしアスピリンの加水分解は、塩基性条件下の方が酸性よりも反応速度が相当速い。このことから、体内における医薬品の安定性や作用機序は体内のpHに大きく依存することが分かる。

一般論としては、エステルの加水分解においては、酸あるいは塩基によって触媒作用を受ける。そういった加水分解の詳細な反応機構は、これまで詳しく研究されてきた。化学反応基礎論としても、大変重要だからである。酸・塩基によって触媒される加水分解機構の一般論は、既によく知られている。そのうえで、とりわけ生化学分野においては、従来の加水分解機構の知見を用いて、さらに新規で具体的な生体反応系を説明しようとしている。



今回の実験課題では、まずアスピリンを合成する。次いで、塩基性条件下におけるアスピリンの加水分解の反応速度論を調べる。アスピリンの合成段階においては、まず無水酢酸とサリチル酸を反応させる。ここで、酸触媒（具体的には濃硫酸）を使って、反応を促進させる。一方、反応速度論の解析としては、アスピリンの加水分解について（見かけの）擬反応次数を仮定して取り扱う。するとアスピリンの濃度に関して、その反応次数を求めることができる。水酸化物イオン濃度の反応次数が与えられた場合、今回の実験結果を元にして、加水分解の全反応機構について議論することが可能となる。

2. 使用する薬品

- サリチル酸 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$
- 無水酢酸 $\text{CH}_3\text{C}_2\text{O}_3\text{CH}_3$
- 濃硫酸 H_2SO_4
- エタノール（無水） $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$
- 水酸化ナトリウム標準水溶液 NaOH

3. 使用する装置・ガラス器具

- 紫外可視分光光度計
- 恒温水槽
- ホットプレート（攪拌機能つき）
- 分析用化学天秤（精度 ± 0.0001 g）
- 100 cm^3 ガラスビーカー
- 100 cm^3 三角フラスコ
- ピペット（ 5 cm^3 ）
- 吸引ビン（ブフナーフラスコ）
- 吸引ろうと（漏斗）
- ろ紙



- ガラス棒
- ストップウォッチ
- 50 cm³ メスフラスコ

4. 実験手順

手順1. アセチルサリチル酸の合成

1. 400 cm³ ビーカー(500 cm³ ビーカーでも可)に水を半分程度入れ、加熱して沸騰させる。これをウォーターバスとして用いる。
2. 化学天秤を使ってサリチル酸を2.0 g 量り取り、それを 100 cm³ 三角フラスコに入れる。このときサリチル酸を実際に量り取った量を元にして、以降の速度論解析やアスピリン収率の計算を進める。
3. ピペットを使って、無水酢酸5.0 cm³ を三角フラスコ（サリチル酸が入っているもの）の中に注意深く滴下する。
4. 濃硫酸を5〜6滴加えて、触媒とする。

安全上の注意：無水酢酸の蒸気が目に触れると炎症を起こす可能性がある。また、硫酸が皮膚に触れるとやけどの恐れがある。注意して取り扱うこと。

5. 三角フラスコ中のこれらの試薬を混合し、フラスコごと沸騰水が入ったウォーターバスに入れる。フラスコを時々ゆっくりと回しながら内容物を振り混ぜつつ15分間加熱すると、元々加えた固体が溶解する。
6. 三角フラスコの中に水を10 cm³ 加え、三角フラスコを十分に振り混ぜる。次に、その三角フラスコをアイスバス（大きめの容器に氷を入れて、冷却できるようにしたもの）中に10〜15分間放置すると、生成物のアセチルサリチル酸（固体）が十分に析出する。得られた結晶を真空ろ過により回収する。もし結晶化がゆっくりと進行して取り出しにく



い場合は、ガラス棒を使用して三角フラスコの内部を慎重にひっかけ、結晶化を促進させる。

- 粗生成物の再結晶を行う。得られた粗生成物を 10 cm^3 エタノールに溶解させ、それを 60.0 cm^3 の温水に入れる。次に、この溶液を氷水に10～15分間浸けて冷却したのち、ろ過する。
- 生成物を乾燥機に入れ、 100°C で30分間乾燥させる。最終生成物の質量を量る。

手順2. アセチルサリチル酸の加水分解

- 試料調製： $5\times 10^{-3}\text{ mol/dm}^3$ サリチル酸溶液 50.0 cm^3 (溶媒：20%エタノール及び約 $5\times 10^{-3}\text{ mol/dm}^3$ NaOH溶液)
 - 化学天秤を用いてサリチル酸 (分子量 $M_w = 138.1\text{ g mol}^{-1}$) を必要な量だけ量り取り、小さなビーカーに入れる。
 - 量り取ったサリチル酸を、エタノール 10 cm^3 に溶かす。
 - 予め、 50 cm^3 メスフラスコ中に $5\times 10^{-2}\text{ mol/dm}^3$ NaOH水溶液を 5 cm^3 入れておく。次に、ii)で定量したサリチル酸エタノール溶液をメスフラスコに移す。水を使って、ii)で使用したビーカーの内部を洗うとともに、洗液をすべてメスフラスコに入れる。この洗い作業を数回繰り返して、ビーカー内部の試薬が完全にメスフラスコに移るようになる。最後にメスフラスコの標線まで水を加え、定容する。
- 試料調製： $5\times 10^{-4}\text{ mol/dm}^3$ サリチル酸溶液 50.0 cm^3
 - 50 cm^3 メスフラスコに、エタノール 10.0 cm^3 を入れる。次に、ピペットを使って、上記1. で調製した溶液を 5 cm^3 入れる。
 - $5\times 10^{-3}\text{ mol/dm}^3$ NaOH 溶液を、メスフラスコの標線まで加える。このメスフラスコを、恒温水槽に入れて 37°C に保つ。



- 295 nmにおける吸光度 A を測定する。この測定値を A_{∞} と考え、以下の計算過程において使用する。注：サリチル酸の吸光度を測定する前に、標準サンプルを使って、紫外可視分光光度計のベース（吸光度ゼロ）を設定する。ここでは標準サンプルとして、20% エタノールを含んだ $5 \times 10^{-3} \text{ mol / dm}^3$ NaOH溶液を使用する。
- 試料調製： $5 \times 10^{-4} \text{ mol / dm}^3$ アセチルサリチル酸溶液を 50 cm^3 。上記手順1及び2を参照すること。
- 反応容器を、恒温水槽に入れて 37°C に保つ。恒温水槽に入れた直後から、反応時間を計測すること。
- 反応開始 から5分を経過したのち、反応溶液のうちの適量を吸光度測定用の光学セル（光路長 1 cm）に取って、295 nm における吸光度を測定する。以後、反応時間が60分に達するまでこの作業を反応開始時から数えて10分おきに繰り返す。測定結果は、次表にまとめる。

時間/分	5	10	20	30	40	50	60	∞
吸光度 A								

5. 課題及びデータ解析

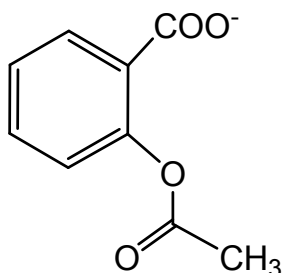
- 反応収率を求めよ。
- アスピリンを服用すると、胃炎を起こすことがある。このような副作用を軽減するために、製剤するときにはどのような措置が取られるか。
- $5 \times 10^{-4} \text{ mol / dm}^3$ アスピリン溶液において、NaOHの濃度を計算せよ。
- 次の3つのグラフを作成せよ。それぞれ、別々のグラフとすること。

$(A_{\infty} - A)$ vs. t , $\ln(A_{\infty} - A)$ vs. t , and $\left(\frac{1}{A_{\infty} - A} - \frac{1}{A_{\infty}} \right)$ vs. t



次に、これらのプロットを使ってアセチルサリチル酸に関する反応次数を決定せよ。

5. 見かけの（擬）反応速度定数の次数、 k_{obs} を求めよ。また、今回の反応条件における加水分解の半減期を計算せよ。次に、今回の反応時間スケール（60分間）において、半減期が何回繰り返されたか、求めよ。
6. 塩基性溶液においては、アセチルサリチル酸はアニオンとして存在する。



アスピリンの塩基触媒による加水分解反応に関して、次の機構が提案されている。

今回得たアスピリンの反応次数を使って、 $[\text{OH}^-]$ の反応次数を 1 とした場合、反応速度則を導け。また、次の反応のうちどの過程が律速段階であるか示せ。

