

# 身近な医薬品をつくろう!! ~高校生でもできる医薬品の合成~

富山県立入善高等学校 自然科学部化学班

## ◆課題設定の理由

本校自然科学部化学班では、一昨年度から身近な医薬品の課題研究をおこなっている。普段使っている医薬品の成分やその効用には以前から興味がありその合成の過程を知るだけでなく、自分たちでも医薬品をつくりたいとの思いからこの課題に取り組んだ。

一昨年度はアセチルサリチル酸、サリチル酸メチル、アセトアニリドの合成をおこない、昨年度は市販の解熱鎮痛剤である「ケロリン」を目標に、緑茶やコーヒーからカフェインを抽出した。今年度は、生成したアセチルサリチル酸とカフェインの精製を中心に研究を進めた。

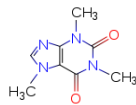
## ケロリンとは?



・頭痛薬(鎮痛剤)  
 〈成分〉1包800mg中に...  
 ・アセチルサリチル酸 600mg  
 ・無水カフェイン 60mg  
 ・ケイヒ末 60mg

〈効果〉  
 頭痛、関節痛、神経痛など

## カフェイン

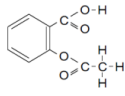
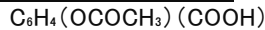


〈性質〉  
 ・無色柱状晶(昇華により再結晶)  
 ・融点238℃  
 ・中枢神経系、心臓、腎臓などに対して興奮作用を表す。  
 ※コーヒー、お茶などに広く含まれている。

## ケイヒ末

〈性質〉  
 ・桂皮=シナモン=ニッキ  
 ・シナモンや肉桂の樹皮をはがし、乾燥させたもの  
 ・体を温める作用、発汗・発散作用、胃粘膜を保護する健胃作用を持つ臭い消しとしても有効。

## アセチルサリチル酸



〈性質〉  
 ・白色無臭の板状または針状晶  
 ・融点約135℃  
 ・代表的な消炎鎮痛剤のひとつで、消炎・解熱・鎮痛作用や抗血小板作用を持つ。

## カフェインの抽出

### 〈実験方法〉

1. 緑茶の葉をすりつぶす。
2. 熱湯を加える。
3. ろ過する。
4. 硝酸鉛を加える。

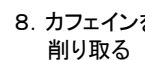
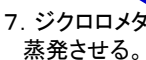
タンパク質が沈殿!!

### 〈準備物〉

- ・1000mlビーカー 2個
- ・500mlビーカー 2個
- ・200mlビーカー 2個
- ・ガラス棒
- ・ガスバーナー
- ・三脚
- ・分液ロート
- ・乳鉢
- ・緑茶の葉
- ・蒸留水
- ・硝酸鉛
- ・ジクロロメタン
- ・ろ紙
- ・ろうと
- ・ろ過装置
- ・すり棒

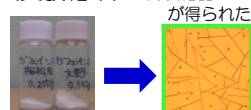


カフェインを抽出した溶液



一日で蒸発する!!

### 〈実験結果〉



針状結晶が得られた

## アセチルサリチル酸の合成

### 〈準備物〉

- ・100mlビーカー 2個
- ・ろうと
- ・ろうと台
- ・ろ紙
- ・サリチル酸10g
- ・無水酢酸20g
- ・濃硫酸
- ・蒸留水

### 〈実験方法〉

1. サリチル酸と無水酢酸を混ぜる。
2. 濃硫酸を滴下する。
3. 蒸留水を加え、さらに混ぜる。
4. ろうとでろ過してから、デシケーターで乾燥させる。

### 〈実験結果〉

### 吸引ろ過器



早くろ過するためアスピレーター吸引ピンを使った。

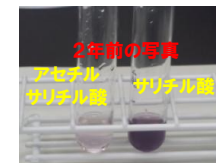


・使用したサリチル酸: 10g  
 粉末状の結晶が得られた  
 収量(理論値): 11.5g  
 収量(実験値): 9.0g  
 収率: 81%  
 収量・収率は精製前のもの

## ◆得られた物質は果たしてほんとうに?!

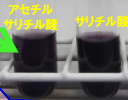
先輩たちが合成したアセチルサリチル酸が、目的の物質かどうかを確認するため、塩化鉄(Ⅲ)水溶液による呈色反応をおこなった。また、富山県薬事研究所の協力を得て、合成したアセチルサリチル酸とカフェインを分析していただいた。

## ●塩化鉄(Ⅲ)によるフェノール類の呈色反応では...



先輩たちがつくったアセチルサリチル酸は、1年経過すると塩化鉄で青紫色の呈色反応を示した。

### 1年前の写真



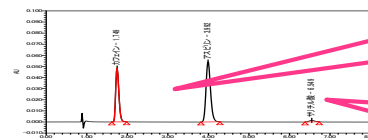
1年経過すると...

酸っぱい臭いもした!!

## 薬事研究所で分析したところ...

## ●高速液体クロマトグラフィーによる分析(2011年7月分析)

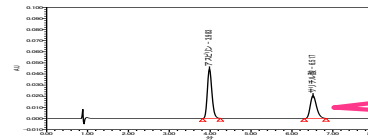
### 市販の解熱鎮痛剤(ケロリン)



カフェインとアセチルサリチル酸のピークが検出された。

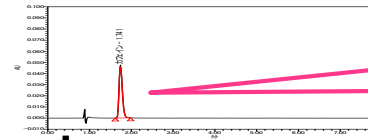
サリチル酸もわずかに検出された。古くなった医薬品を分析したため?

### 一昨年度合成したアセチルサリチル酸



アセチルサリチル酸のほかに、サリチル酸もかなり含まれていた!!

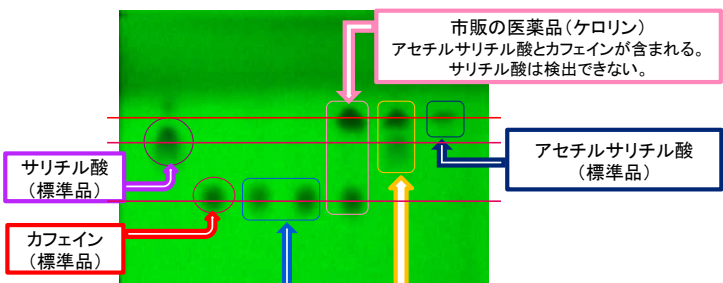
### 昨年度抽出したカフェイン



市販の医薬品とほぼ同じ波形である。標準品に近いカフェインをつくることができたようだ!!

## さらに分析したところ...

## ●薄層クロマトグラフィーによる分析(2011年7月分析)



市販の医薬品(ケロリン)アセチルサリチル酸とカフェインが含まれる。サリチル酸は検出できない。

サリチル酸(標準品)

アセチルサリチル酸(標準品)

先輩たちがつくったカフェイン(昨年度のもの)(標準品とほぼ同じ!!)

先輩たちがつくったアセチルサリチル酸(一昨年度のもの)(サリチル酸が混ざっている!)

◆この分析結果から、合成したアセチルサリチル酸は、古くなると加水分解により「サリチル酸と酢酸に分解する」のではないかと考えられる。そこで今年は、次の3項目に取り組んだ。

- ① 純度の高いアセチルサリチル酸とカフェインを精製する。
- ② 自分たちでも「純度」を測定できる方法を考える。
- ③ 医薬品の長期保存法を考える。(どのような条件で分解が進むのかを確かめる)

### ①-1 アセチルサリチル酸の精製

(水への溶解度を利用した再結晶)

熱水で再結晶したところ、針状結晶が得られた。しかし、塩化鉄(Ⅲ)水溶液では呈色反応が見られ、きれいなアセチルサリチル酸ではなかった。何度か繰り返しうちに、板状の結晶が得られた。



### ①-2 アセチルサリチル酸の精製

(有機溶媒への溶解度を利用した精製)

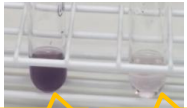
エタノール	サリチル酸	○	よく溶ける
	アセチルサリチル酸	○	よく溶ける
ヘキサン	サリチル酸	×	溶けにくい
	アセチルサリチル酸	×	溶けにくい
ジエチルエーテル	サリチル酸	○	よく溶ける
	アセチルサリチル酸	△	多量で溶ける
アセトン	サリチル酸	○	よく溶ける
	アセチルサリチル酸	○	よく溶ける

この2つの結果に注目!!

◆ジエチルエーテル：ヘキサン=1：1の混合溶液で溶解性を見たところ…

サリチル酸	○	よく溶ける
アセチルサリチル酸	×	溶けにくい

◆精製前の粗アセチルサリチル酸をいったんエーテルに溶かし、同量のヘキサンを混ぜると、針状の結晶が析出した。この結晶に塩化鉄の反応を試みた。



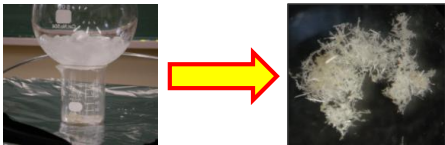
精製前 精製後

サリチル酸がほんのわずかしが検出されなかった!!

### ①-3 カフェインの精製 (昇華する性質を利用)

〈準備物〉  
 ・100mLビーカー 1個  
 ・500mL丸底フラスコ  
 ・ホットプレート  
 ・水

〈実験方法〉  
 1. ビーカー内に粗カフェインを入れ、その上に水の入った丸底フラスコを置く。  
 2. ホットプレート上でビーカーを下から加熱する。

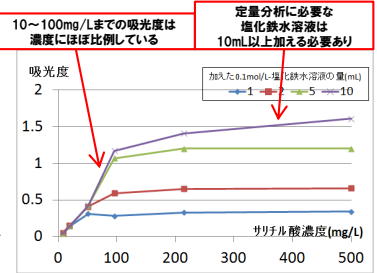


◆フラスコの底に結晶を析出させることはできなかったが、粗カフェインの表面に、きれいな白色結晶が析出・付着することを、目で確認することができた。

### ② 塩化鉄による呈色反応を利用して、サリチル酸の吸光度法による定量分析をおこなった。

#### a. 分析に最適な条件を探る

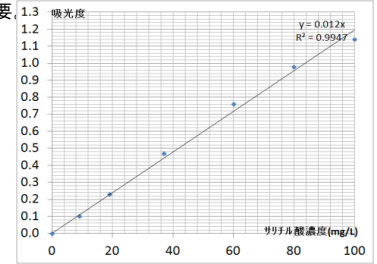
- ・分析に最適な波長: 520nm
- ・分析可能なサリチル酸の量(濃度): 1Lの溶液中に10~100mgまでであれば、濃度と吸光度が比例しているように思われる。この範囲なら定量分析が可能。
- ・分析に必要な塩化鉄(Ⅲ)水溶液の量: 右上図から、塩化鉄を過剰に加えないと、すべてのサリチル酸を呈色させることができない。0.1mol/Lの濃度の塩化鉄水溶液を、1Lの溶液中に10mL以上加えることが必要。



#### b. 検量線を作成する

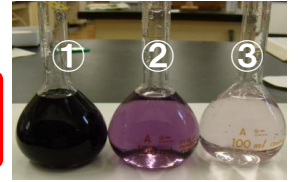
- ・溶液1L中にサリチル酸が100mgまでの範囲であれば、吸光度とほぼ比例関係が見られる。図の直線の傾きから、次の計算式が得られた。

$$\text{サリチル酸濃度 (mg/L)} = \text{吸光度} \times 83.3$$



●熱水および有機溶媒それぞれの方法できれいにしたアセチルサリチル酸を、塩化鉄(Ⅲ)水溶液を加えて呈色を見たところ…

- ①粗アセチルサリチル酸
- ②熱水による再結晶
- ③有機溶媒による精製



③にはほとんど呈色が見られず有機溶媒による精製がかなり有効ではないかと予想される!!

#### c. 検量線から、精製したアセチルサリチル酸の純度を求める

・試料100mgを純水に溶かし、100mLの水溶液をつくった。この水溶液の吸光度を測定し、試料中に含まれるサリチル酸の量(mg)を求め、アセチルサリチル酸の純度を計算した。

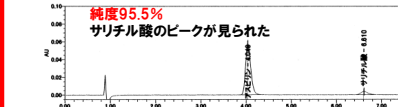
試料	吸光度	サリチル酸濃度 (mg/L)	サリチル酸の量 (試料100mg中)	純度
①粗アセチルサリチル酸	0.76	63.3mg/L	6.33mg	93.7%
②熱水で再結晶	0.40	33.3mg/L	3.33mg	96.7%
③有機溶媒で精製	0.08	6.7mg/L	0.67mg	99.3%

※上図のように、見た目では色の違いがはっきり出ている。微量の定量分析でも精度を高めていけるよう、繰り返しデータを収集しながら、この分析方法をもっと改良していきたい。

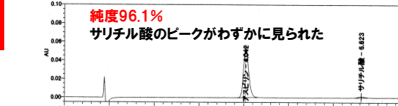
### ●薬事研究所での再分析

(2012年7月分析)

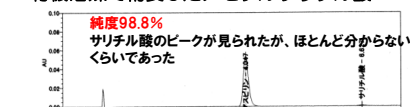
#### ・粗アセチルサリチル酸



#### ・熱水で再結晶したアセチルサリチル酸



#### ・有機溶媒で精製したアセチルサリチル酸



#### ・昇華により精製したカフェイン



### ◆今後の課題

・薬事研究所で分析した純度と私たちが分析した純度とのあいだに若干の誤差が見られたことから再現性のあるより正確な定量分析を目指したい。

・カフェインについては、純粋な結晶を単離するまでには至っていない。昇華する性質を利用するだけでなく、水による再結晶などにも今後取り組んでいきたい。

・「医薬品の長期保存法(どんな条件で分解が進むのか?)」については、温度や紫外線など条件を変えて検証実験を実施したが、現時点では顕著な成果は得られていない。きれいなサンプルをつくって、もう一度始めから実験に取り組んでいきたい。

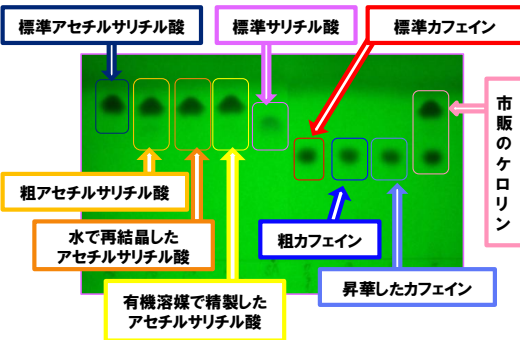
・当初の目的でもある、「自分たちでも医薬品をつくり、市販の医薬品に近づける」ために、さまざまな方法で分析・検証していきたい。

### 参考文献

〈教科書〉・実教出版「化学Ⅱ」新訂版  
 ・第一学習社「化学Ⅱ」改訂版

〈資料〉・共立出版「化学大事典」

〈協力〉・富山県薬事研究所(富山県射水市)



粗アセチルサリチル酸にはわずかにサリチル酸が検出されたが、精製したのものにはほとんど見られず、特に有機溶媒を使った方が純度が高かった。カフェインは、精製前の試料も純度が93%とかなりきれいだった。ぜひきれいな結晶をつくって100%を目指したい。