

身近な医薬品の合成とその考察

富山県立入善高等学校自然科学部化学班

1. 動機および目的

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合成をおこなっている。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った。その合成の過程を知り、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。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から始まり、昨年度は市販の解熱鎮痛剤である「ケロリン」と同じものを自分たちでつくりたいのかと考え、緑茶やコーヒーからカフェインの抽出をおこなった。

2. 研究の概要

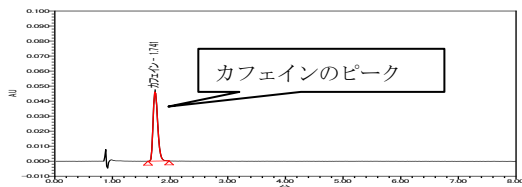
「ケロリン」とは、アセチルサリチル酸を主成分とした解熱鎮痛剤である。

アセチルサリチル酸	600 mg
無水カフェイン	60 mg
ケイヒ末	60 mg

昨年7月、富山県薬事研究所の協力を得て、先輩方が作成したサンプルの分析を行った。分析方法は、高速液体クロマトグラフィーによる吸光度分析と、薄層クロマトグラフィーによる分析である。前者による分析結果は以下の通り。

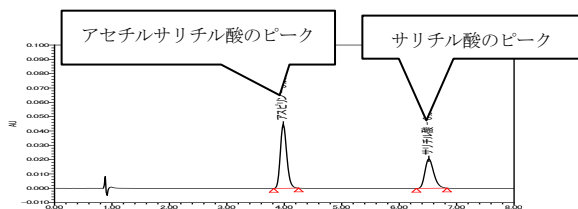
抽出したカフェイン

かなり純粋なものが得られた。

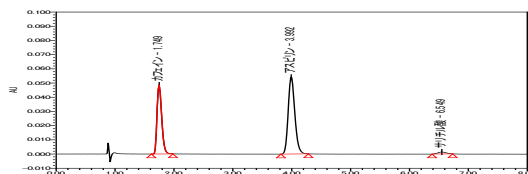


合成したアセチルサリチル酸

アセチルサリチル酸のほか、分解で生じたと思われるサリチル酸もかなり含まれていた。



カフェイン・アセチルサリチル酸が含まれている。サリチル酸もわずかに認められたが、これは古い薬品を分析したためと考えられる。



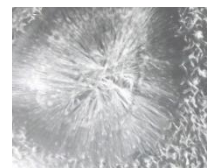
これらの結果から、合成したばかりのアセチルサリチル酸はきれいなものであっても、時間がたつに従って徐々に加水分解するものと考えられる。「医薬品」として使用することを考えれば、もっと純度の高いものをつくる必要がある。今年度は、アセチルサリチル酸を中心に、以下の3点について研究に取り組んだ。

- ① 純度の高いアセチルサリチル酸を精製する
- ② 専門機関を頼らず、自分たちでも「純度」を計測する方法を考える。
- 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確かめる)

3. 実験の方法と結果

a. カフェインの抽出

- ・緑茶を粉砕し、水を加えて煮沸しろ過する。
- ・ろ液に硝酸鉛水溶液を加えてタンパク質などを沈殿させ、再度ろ過して沈殿を取り除く。
- ・水(ろ液)に溶けているカフェインを、ジクロロメタンを混ぜてその中に取り出す。
- ・自然乾燥させて有機溶媒を蒸発させると、容器内にカフェインの針状結晶が得られる。



使用した緑茶：77.2 g

抽出したカフェイン：397mg(0.397 g)

収率：0.51%

b. アセチルサリチル酸の合成

- ・ビーカーに無水酢酸とサリチル酸を混ぜ、濃硫酸を2～3滴加えてよくかき混ぜる。
- ・60℃の温水に10分間ほど浸して反応させ、その後、流水で十分に冷却して結晶を析出させる。
- ・析出した結晶をろ過し、乾燥させる。

使用したサリチル酸：10 g

収量(理論値)：11.5 g

収量(実験値)：9.0 g 収率：81%

c. アセチルサリチル酸の精製

方法1 アセチルサリチル酸を熱水に溶かし、冷却して再結晶した。



精製前の粗アセチルサリチル酸は白色の粉末だったが、水で再結晶したところ、やや透明な板状結晶が得られた。

方法2 「水」を使って再結晶の操作をすると、アセチルサリチル酸が加水分解することも予想される。そこで、水を使わずにアセチルサリチル酸を精製する方法はないかと考え、有機溶媒による溶解性の違いに注目した。

有機溶媒	サリチル酸	アセチルサリチル酸
エタノール	○よく溶けた	○よく溶けた
ヘキサン	×溶けなかった	×溶けなかった
ジエチルエーテル	○よく溶けた	△少し溶けた
アセトン	○よく溶けた	○よく溶けた

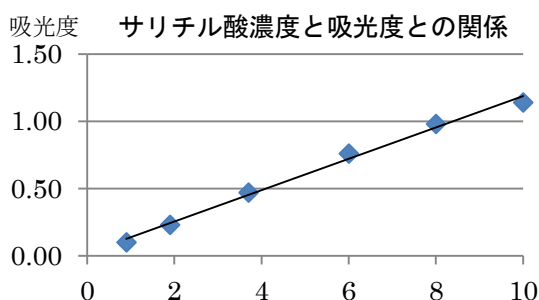
ジエチルエーテルへの溶解度の違いに注目し、ジエチルエーテル：ヘキサン＝1：1の混合溶液をつくって溶解性を調べたところ、サリチル酸は溶けたが、アセチルサリチル酸は溶けなかった。

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。これをろ過して乾燥した。

d. サリチル酸の定量分析（吸光度法の利用）

サリチル酸は、塩化鉄(III)水溶液で青紫色を呈する。この呈色反応を利用して吸光度法による定量ができないか検討した。さまざまな濃度で検証したところ、次のような条件で吸光度と濃度にほぼ比例関係があることが認められた。

- ・ 吸光度分析に最適な波長：520 nm
- ・ 分析可能なサリチル酸の最大量(濃度)：
溶液100mL中に10mgまでであれば分析可能
- ・ 0.1mol/L-塩化鉄(III)水溶液の量：
100mLの溶液に1mL以上加えることが必要



e. 精製したアセチルサリチル酸の純度測定

この吸光度法を利用して、cとdで精製したアセチルサリチル酸の純度を測定した。

	吸光度	サリチル酸濃度 (試料50mg中)	純度
① 粗アセチルサリチル酸	0.68	5.913mg	88.2%
② 熱水による再結晶	0.02	0.174mg	99.7%
③ 有機溶媒による再結晶	0.02	0.174mg	99.7%



① ② ③

②と③の分析結果は同じ数値であったが、見た様子では③の方が②よりも青紫色が薄く、わずかに呈色が見られるだけであった。ただ、②は精製してから数ヶ月が経過していたために分解が進み、呈色したとも考えられる。

4. 今後の課題

アセチルサリチル酸の精製には、有機溶媒を利用した精製方法が有効であることが確認できた。今回実施できなかったが、カフェインを精製する方法としては昇華性を利用することや、水による再結晶が有効ではないかと考えられる。カフェインの精製は今後取り組んでいきたい。

また、もうひとつの課題である「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行ったのだが、現時点では顕著な違いは得られていない。きれいなサンプルを使って、もう一度始めから実験に取り組む予定である。

精製したアセチルサリチル酸とカフェインは、再度薬事研究所で分析していただき、自分たちの分析結果と比較したい。「動機および目的」でも述べているように、自分たちでも医薬品をつくり、市販の医薬品にどれだけ近づけることができるか、さまざまな方法で分析・検証していきたい。

5. 参考文献など

改訂化学Ⅱ(第一学習社)
新改訂化学Ⅱ(実教出版) 化学大事典(共立出版)
<http://okwave.jp/qa/q6716696.html>
《協力》富山県薬事研究所(射水市中太閤山17-1)