

# 乙酰水杨酸合成方法改进

李远军<sup>1</sup>, 陈丽<sup>2</sup>

(1.西昌学院 轻化工程学院,四川 西昌 615013;2.西昌市川兴中学,四川 西昌 615000)

**【摘要】**以水杨酸和乙酸酐为原料,以弱酸硫酸铝钾作催化剂可以方便的合成乙酰水杨酸,实验结果表明:反应温度、反应时间、催化剂用量、水杨酸与乙酸酐的比例等因素均有影响,最佳反应条件是:催化剂的用量为0.6g, n(水杨酸):n(乙酸酐)=1.0:2.0,恒温70℃,反应时间为30min,在优化的反应条件下,乙酰水杨酸的产率为77.8%。结果还表明,硫酸铝钾作为催化剂产率高于浓硫酸作催化剂的产率,而且产品色泽为白色,且纯度高。

**【关键词】**硫酸铝钾;催化剂;合成;乙酰水杨酸

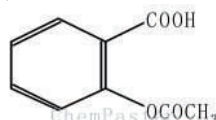
**【中图分类号】**TQ463.2 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1673-1891(2010)04-0038-04

## 1 引言

乙酰水杨酸(俗称阿司匹林),于1898年上市近百年以来一直是百姓最常用的安全有效,价廉物美的解热止痛药,神奇的为人类带来健康和幸福。是历史上三大经典药物之一。近年来它的用途不断的被发现,对农作物有良好的增产,抗旱等特殊功效。还可以用于乳腺癌,食道癌,直肠癌结肠癌等多种癌症防治。发现它还具有抗血小板凝聚的作用,于是重新引起了人们极大的兴趣。为了更方便,简洁的制得乙酰水杨酸,许多大专院校科研机构都对乙酰水杨酸的制取工艺进行深入探讨研究。

传统的硫酸催化法<sup>[1]</sup>合成乙酰水杨酸,虽然是经典方法,工艺成熟。但产率一般在60%~70%,副反应多,设备腐蚀严重,污染环境。为此实现阿司匹林的“绿色生产”,寻找新的催化剂成为研究的新课题。亦有用对甲苯磺酸<sup>[2,3]</sup>,乙酸钠<sup>[4]</sup>,三氯稀土<sup>[5]</sup>,钨硅酸<sup>[6]</sup>等作催化剂合成乙酰水杨酸的研究,还有用微波辐射合成乙酰水杨酸<sup>[7]</sup>的研究。本研究以硫酸铝钾作催化剂<sup>[8,9]</sup>合成乙酰水杨酸,作为酸性催化剂具有催化活性高,选择性好,原料价廉易得,对设备无腐蚀等优点,是一种对环境无污染的环保型催化剂。

乙酰水杨酸的结构式为:



有的阿司匹林片有醋酸臭味,就是因为阿司匹林在保存过程中,贮存不当,与空气中的水蒸气接触,缓慢发生水解作用,生成了醋酸 $\text{CH}_3\text{COOH}$ <sup>[10]</sup>。

### 1.1 国内外对乙酰水杨酸合成改进方法

前人亦对乙酰水杨酸合成方法改进进行研究,下面笔者对他们中一些研究方法,取得的成果进一

步探讨,以对比笔者研究方案优点与不足之处。

#### 1.1.1 以碳酸钠催化微波合成阿司匹林方法

该方法采用碳酸钠为催化剂以微波合成方法合成乙酰水杨酸,该法比传统的用浓硫酸作催化剂加热合成方法速度快近十倍,产率与纯度也较高,而且不污染环境,避免了传统方法中浓硫酸腐蚀设备和存在的不安全因素,适合21世纪绿色合成环境持续发展的要求,但该方法能耗太高,设备较贵<sup>[11]</sup>。

#### 1.1.2 微波辐射下乙酰水杨酸的快速合成

目的:建立乙酰水杨酸的快速合成方法。方法:以水杨酸和乙酸酐为反应原料,采用不同的微波辐射功率、反应时间及原料摩尔配比等,以浓硫酸作催化剂合成乙酰水杨酸,了解这些因素对收率的影响。结果使用140 W的微波辐射功率, n(水杨酸):n(乙酸酐)=1:2.0, 5 g水杨酸中加0.36 g浓硫酸(为水杨酸质量的6%),反应时间为60 s时,反应效果最佳,产品收率为90.8%。结论:微波辐射条件下乙酸水杨酸的快速合成法较传统方法有反应时间大大缩短、收率明显提高、减少能耗等优势。该法仍以浓硫酸为催化剂,仍存在环境污染与腐蚀设备问题,不适合21世纪绿色合成的可持续发展要求。

#### 1.1.3 对甲苯磺酸催化合成乙酰水杨酸的研究

以水杨酸和乙酸酐为原料,采用对甲苯磺酸作催化剂合成了乙酰水杨酸,采用正交实验法研究了影响反应的因素。实验结果表明,酰化反应的优化条件为水杨酸:乙酸酐摩尔比为1:2,反应20min,反应温度65℃~75℃。该方法产率达84%,是一种较好的方法。

#### 1.1.4 硫酸氢钠催化合成阿司匹林的研究

用一水硫酸氢钠为催化剂由水杨酸与乙酐酯化合成阿司匹林。研究了酯化反应的优化条件,结果表明,硫酸氢钠与浓硫酸催化合成阿司匹林的催

收稿日期:2010-10-05

作者简介:李远军(1965-),男,副教授,主要从事化学教学及科研工作。

化效果相当,但操作安全,极少有碳酸氢钠的不溶副产物产生,产品呈纯白结晶,且硫酸氢钠难溶于有机溶剂,易于分离回收,可重复使用。该方法所得产率较高,且符合绿色合成要求,是一种较好的合成方法<sup>[12]</sup>。

### 1.1.5 酸性膨润土催化合成乙酰水杨酸

方法:室温下用1.0mol/L的盐酸泡一定量的钙基膨润土,得酸性膨润土。以此催化乙酰水杨酸的合成,最佳反应条件为:80℃~90℃;反应时间为0.5至1h;水杨酸与乙酸酐的投料比为1比3.6,酸性膨润土的加入量为5%的水杨酸投料量,产率可达90%。该法与传统的直接反应法相比具有反应时间较短,产率较高等优点,与工业上所使用的浓硫酸催化法相比,则有反应条件温和,不腐蚀设备,不污染环境的优点<sup>[13]</sup>。

### 1.2 乙酰水杨酸合成的发展趋势

进入21世纪以来,在新的形势下社会对绿色、环保、节能等更加重视,业界对阿司匹林几十年来沿用的生产工艺进行了重新审视。近年来,国内外阿司匹林工艺研究渐趋活跃,相关的专利和研究较多,老产品正图谋工艺创新。

在传统的阿司匹林生产中,由水杨酸和醋酐反应生成阿司匹林的过程需要加温,使反应在80℃~90℃温度下进行,反应时间2小时左右,耗能量较大。近年来,由于基本能源价格不断上涨,反应时间越长则能耗越大,成本越高。从近几年的研究趋势看,研究的重点主要集中在水杨酸和醋酐反应过程中,通过添加不同的催化剂,使得反应更易进行,时间更短,耗能更少,产品质量更好。对此,国内外都有不少研究结果问世。

美国专利局2001年8月公开了Handal-Vega等人的阿司匹林工业生产合成方法的发明专利,该专利提出了一个水杨酸和醋酐合成阿司匹林的新方法:在水杨酸和醋酐反应中按一定比例加入氧化钙或氧化锌,得到一种乙酰水杨酸和醋酸钙或醋酸锌以及最大为2%游离水杨酸的混合物。

本研究主要是以水杨酸与乙酸酐为原料,通过硫酸铝钾为催化剂,催化合成乙酰水杨酸。在此基础上重点探讨实验室条件下催化剂用量、反应温度、反应物摩尔比和反应时间对反应收率的影响,为制备更高质量的乙酰水杨酸取得进一步理论研究<sup>[14]</sup>。

## 2 乙酰水杨酸的合成

### 2.1 实验主要原材料、仪器及设备

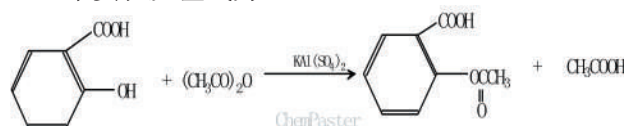
水杨酸[分析纯(成都化学试剂厂)新蒸乙酸酐的制取,收取139℃~140℃的馏分(成都化学试剂

厂)、硫酸铝钾(AR)95%乙醇、三氯化铁(1%)、碳酸氢钠(AR)。

定时控温磁力搅拌水浴锅(90-2型,金坛市大地自动化仪器厂)、蒸馏装置、布氏漏斗、吸虑瓶水泵、锥形瓶(100mL)等。

### 2.2 实验方法

本实验反应式为:



实验步骤:

在锥形瓶中加入7.5mL乙酸酐,一定量的硫酸铝钾,恒温搅拌使硫酸铝钾溶解后,再加入5.4g干燥的水杨酸充分振荡使水杨酸溶解70℃水浴加热30分钟,不断搅拌,冷却,加20mL冷蒸馏水,不断搅拌数分钟,置于冷水浴中冷却出现白色晶体,抽滤,(虑液弃去),所得的滤渣为粗制的乙酰水杨酸,转入干燥的小烧杯中用95%的乙醇重结晶,并用乙醇把粘在漏斗和滤纸上的产品洗入小烧杯中,加水40mL,冷却等结晶完全析出,洗涤,抽干得到纯乙酰水杨酸,干燥得白色晶体,计算产率。

改变温度、反应时间、催化剂用量和反应物摩尔比,重复实验探讨研究合成乙酰水杨酸的较优条件。

### 2.3 反应机理研究

乙酰水杨酸可以在酸性或碱性催化剂作用下,通过乙酸酐对水杨酸酰化得到,催化剂的性质对反应有重要影响,硫酸铝钾分子体积较大,分子中的质子极易电离,是优良的质子给予体。在均相反应中,质子的酸性越强,越有利于形成鎗盐,为其他亲核基团的进攻提供了有利条件,从而加快反应速度。可能的反应机理如图1所示<sup>[15,16]</sup>。

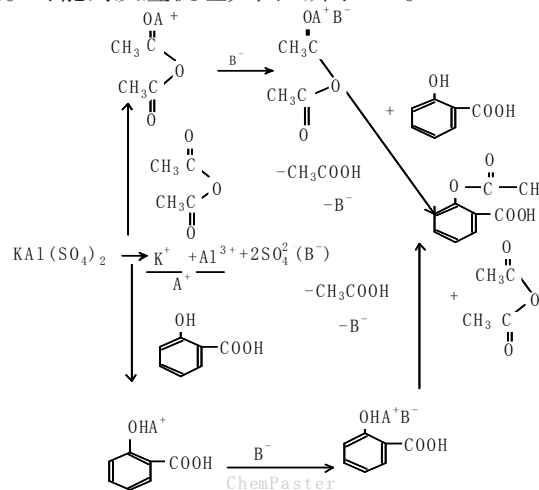


图1 反应机理

### 3 结果与讨论

该反应为酰化反应,影响反应的主要因素有反应物摩尔配比、反应温度、反应时间和催化剂用量等<sup>[17,18]</sup>。

#### 3.1 产品纯度的定性检测

将产品溶于95%醇中,加入2滴1%三氯化铁溶液,呈阴性反应,说明水杨酸在反应中羟基已被酰化<sup>[19]</sup>。

#### 3.2 反应温度对产率的影响

反应条件:反应时间为30min;n(水杨酸):n(乙酸酐)=1.0:2.0,硫酸铝钾用量为0.6g,实验数据见表1。

表1 反应温度对产率的影响

温度/℃	40	50	60	70	80
产量/g	2.4	2.9	3.5	4.2	4.0
产率/%	44.4	53.7	64.8	77.8	74.1

由图2可知,反应产率随着温度的上升有先升高后下降的趋势,当反应温度在60℃以下时水杨酸有部分未溶解,反应仍呈浑浊状,反应体系的最佳温度为70℃。较低的温度还不利于打开分子内氢键,过高的温度则易于分子间的缩合反应均对提高产率不利,故反应体系选择70℃。

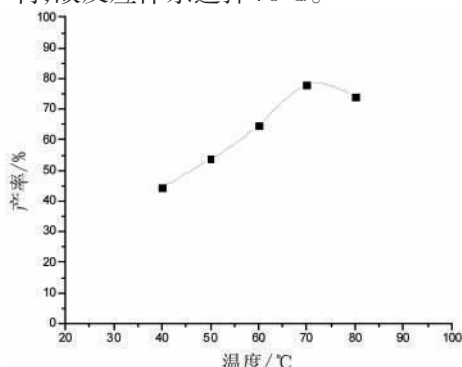


图2 反应温度对产率的影响

#### 3.3 催化剂用量对产率的影响

反应条件:反应时间30min;温度为70℃;n(水杨酸):n(乙酸酐)=1.0:2.0,实验数据见表2。

表2 催化剂用量对产率的影响

催化剂用量/g	0.2	0.4	0.6	0.8	1.0
产量/g	2.5	3.4	4.2	3.9	3.7
产率/%	46.3	63	77.8	72.2	68.5

由图3可见,硫酸铝钾用量为0.6g效果最好,过多或过少的催化剂均会降低催化效果,过多的催化剂会促使乙酰水杨酸分解。

#### 3.4 反应时间对产率的影响

反应条件:温度为70℃;n(水杨酸):n(乙酸酐)=1.0:2.0;催化剂的用量为0.6g,实验数据见表3。

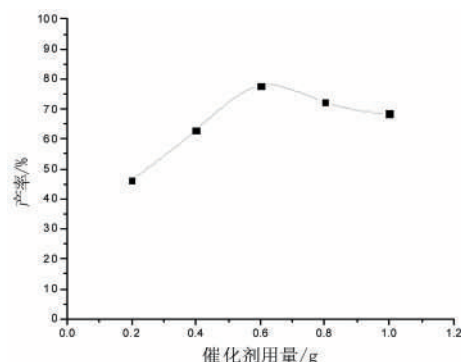


图3 催化剂用量对产率的影响

表3 反应时间对产率的影响

t/min	20	25	30	35	40
产量/g	3.4	3.8	4.2	3.9	3.5
产率/%	63	70.4	77.8	72.2	64.8

由图4可见,随着反应时间的增加,酰化反应产率提高。当反应达到一定时间时,酰化产率开始下降,长时间的加热,也会促使产物分解或分子间的聚合,从而使产率降低,因此乙酰水杨酸的合成,反应时间以30min较为适合。

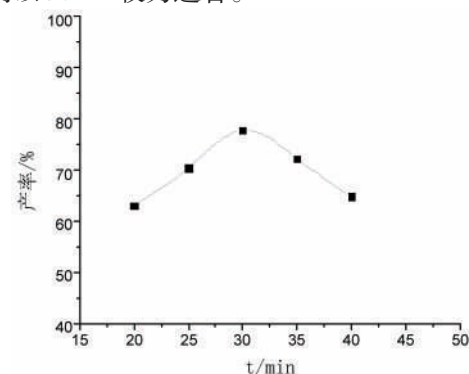


图4 反应时间对产率的影响

#### 3.5 原料的物质的量比对产率的影响

反应条件:反应时间为30min,反应温度为70℃,催化剂硫酸铝钾的用量为0.6g考察水杨酸与乙酸酐物质的量比对产率的影响,实验数据见表4。

表4 原料比对产率的影响

n(水杨酸):n(乙酸酐)	1:1.0	1:1.5	1:2.0	1:2.5	1:3.0
产量/g	-----	3.7	4.2	4.0	3.4
产率/%	-----	68.5	77.8	74.1	63

由图5可见,随着乙酸酐用量的加大,酰化反应产率明显提高,当反应摩尔比为1:2.0时,酰化产率达到最大值,再增加乙酸酐的用量,收率反而有下降的趋势。是因为当水杨酸与乙酸酐摩尔比1:1.0时加热后,反应体系仍未溶解,为浑浊固体,反应难以进行,当酸酐过多时,由于产品会部分溶解于酸酐中,产率下降,且浪费原料。所以反应物的摩尔

比应为1:2.0时较适合。

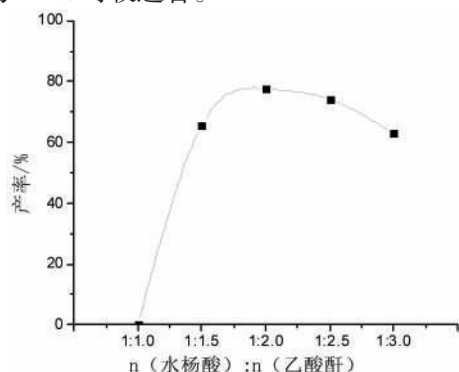


图5 原料配比对产率的影响

#### 4 结论

##### 注释及参考文献:

- [1] Vogel A I A Textbook of Practical Organic Chemistry. 4th ed[M]. London: Longman Group Limited, 1978: 831-832.
- [2] 李继忠. 对甲苯磺酸催化合成乙酰水杨酸的研究[J]. 云南民族大学学报(自然科学版), 2005(6): 31-40.
- [3] 冯艳辉, 王清斌. 对甲苯磺酸催化合成乙酰水杨酸的研究[J]. 云南民族大学学报(自然科学版), 2006(2): 132-145.
- [4] 林沛和, 李承范. 乙酸钠催化合成阿司匹林[J]. 云南民族大学学报(自然科学版), 2006(4): 156-182.
- [5] 张武, 吴磊. 三氯稀土催化合成乙酰水杨酸[J]. 安徽师范大学学报, 2002(3): 231-232.
- [6] 徐常龙, 柳闯生, 曹小华, 等. 硅钨酸催化合成乙酰水杨酸[J]. 南京晓庄学院化学学报, 2006, (5): 30-32.
- [7] 钟国清. 微波辐射快速合成乙酰水杨酸[J]. 西南农业大学学报, 2006(5): 30-32.
- [8] 邹力科, 谢斌, 卢燕, 等. 硫酸铝钾催化乙酸正丁酯的合成[J]. 西南民族大学学报(自然科学版), 2006(6): 56-60.
- [9] 邹力科, 谢斌, 卢燕, 等. 硫酸铝钾催化乙酸异戊酯的合成[J]. 四川理工学院学报(自然科学版), 2006(4): 76-85.
- [10] 张宁. 对阿司匹林的几点分析[M]. 北京: 清华大学土木工程系, 2007.
- [11] 唐宝华, 肖凤娟, 张筠. 碳酸钠催化微波合成阿司匹林方法[J]. 河北化工, 2006(6): 55-61.
- [12] 肖新荣, 刘传湘, 汪敏, 等. 硫酸氢钠催化合成乙酰水杨酸[J]. 精细化工中间体, 2002(2): 90-93.
- [13] 酸性膨润土催化合成乙酰水杨酸研究[J]. 信阳师范学院学报(自然科学版), 2006(5): 30-32.
- [14] 叶晓镭, 韩彬. 阿司匹林制备实验的改进和充实[J]. 云南民族大学学报(自然科学版), 2004(4): 57-60.
- [15] 林沛和. 吡啶催化合成乙酰水杨酸的研究[J]. 云南民族大学学报(自然科学版), 2006(9): 66-70.
- [16] 张建军, 魏海玉, 任志强. 钾热分解反应动力学模型[J]. 河北师范大学学报, 2001(3): 35-37.
- [17] Chao G Y, Gric e J D, Gault R A. Silinite, A new sodium lithium silicate hydrate mineral from Mont Saint-Hilaire, Quebec [J]. Canadian Mineralogist. 1991, 29: 359-362.
- [18] Beneke K, Thiesen P, Lagaly G. Synthesis and properties of the sodium lithium silicate silinaite [J]. Inorganic Chemistry. 1995, 34(4): 9-17.
- [19] Thiesen P, Beneke K, Lagaly G. Alkylammonium derivatives of layered alkali silicates and micro- and mesoporous materials: I. Lithium sodium silicate (silinaite) [J]. Journal of Materials Chemistry, 2000, 10(5): 1177-1184.

## Improved Synthesis of Acetylsalicylic Acid

LI Yuan-jun<sup>1</sup>, CHEN Li<sup>2</sup>

(1. School Of Applied And Chemical Engineering, Xichang college, Xichang, Sichuan 615013;

2. Chuanxing Middle School, Xichang, Sichuan 615000)

**Abstract:** With salicylic acid and acetic anhydride as raw material, and potassium aluminum sulfate to weak acid as a catalyst, the acetylsalicylic acid can be synthesized easily. The experimental results show that: the reaction temperature, reaction time, catalyst amount, the ratio of salicylic acid, acetic anhydride and other factors are influential to that. The best reaction conditions are: 0.6g catalyst, n(acid):n(acetic anhydride)=1.0:2.0, constant temperature at 70 degrees, 30min reaction time, with optimal reaction conditions, the acetyl acid production rate was 77.8%. The results also show that the production rate is higher with the aluminum potassium sulfate as a catalyst than that with concentrated sulfuric acid as catalyst, and product color is white, and with high purity.

**Key words:** Aluminum potassium sulfate; Catalysis; Synthesis; Acetylsalicylic acid