

실험 4. 아스피린의 합성과 순도 측정

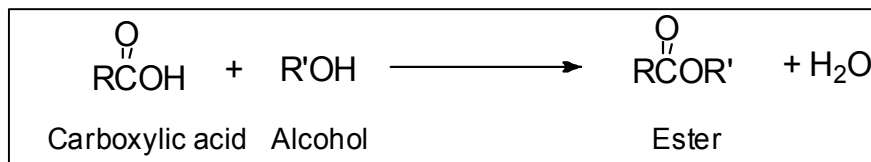
1. 목적

아스피린은 1853년 처음 합성되어 1899년 의약품으로 이용되기 시작한 아주 오래된 약품이지만 아직까지도 세계적으로 가장 많이 팔리는 진통, 해열제 중의 하나이다. 이 실험에서는 유기산과 알코올로부터 에스터가 되는 과정을 통해서 실생활에 매우 유익한 아스피린을 합성하고 이를 염기성 표준 용액과의 산염기 적정법에 의해서 농도를 결정함으로써 순도를 결정한다.

2. 원리

(1) 아스피린 합성

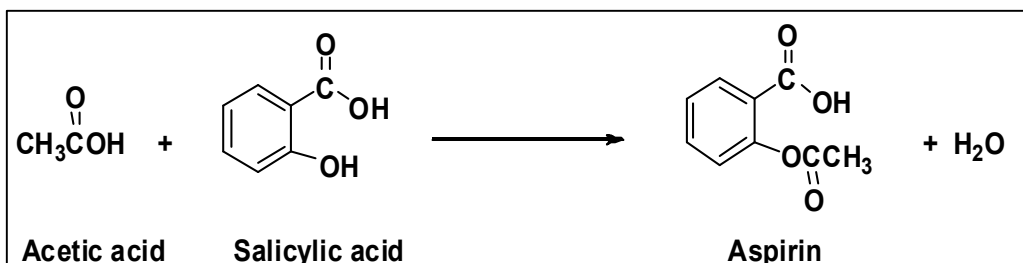
간단한 유기 반응 중의 하나는 카르복시산과 알코올이 반응하여 에스터(ester)를 형성하는 것이다.



이 식에서 R과 R'는 수소 또는 메틸, 에틸, 방향족이 될 수 있다. 많은 유기산과 알코올이 있으므로 에스터도 많다. 그리고 이것은 적어도 위의 반응과 같은 원리로 형성된다. 반응이 일어날 수 있는 원동력은 일반적으로 매우 크지 않다. 따라서 에스터, 물, 산, 그리고 알코올들이 평형상태의 혼합물로 존재한다.

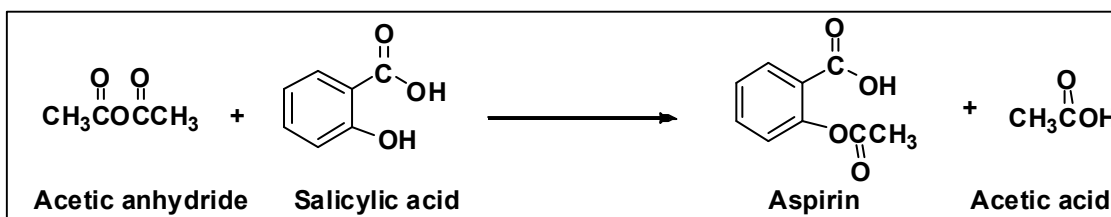
분자량이 매우 크거나 다른 성질 때문에 고체로 존재하는 몇몇 에스터가 있다. 이런 에스터의 대부분은 물에 녹지 않아서 결정에 의해 혼합물로부터 분리할 수 있다. 이 실험은 이런 종류의 에스터를 처리하는 실험이고 이 기질은 일반적으로 아스피린이라고 부른다. 아스피린은 두통약의 활성 성분이며, 상대적으로 독성이 없고, 고통을 없애는 매우 효과적인 의약품 중의 하나이다.

아스피린은 살리실산 분자에 있는 -OH기와 아세트산에 있는 카르복시기(-COOH)의 반응에 의해서 만들어진다.



아스피린을 만드는 좀 더 나은 제법은 아세트산 대신에 아세트산 무수물(acetic anhydride)을 이용하는 방법이다. 아세트산 무수물은 아세트산 두 분자가 결합할 때 한 분자의 물이 떨어져 나가면서 생성된다. 이런 아세트산 무수물은 알코올과 반응하여 에스터화 반응을 일으키며 아세트산에 비해 반응 속도가 빠르고 수득율이 높다. 이는 아세트산을 사용하는 경우 아스피린 합성시 생기는 H₂O가 아스피린을 가수분해하기 때문에 아세트산 무수물을 사용하여 수득율을 높일 수 있다. 또한 촉매로 황산이나 인산을 사용하면 반응의 속도가 빨라진다.

실험에서 합성한 아스피린은 불순물을 포함하므로 절대 복용해서는 안된다.



(2) 염기의 표준화와 적정

산-염기 적정법은 부피 분석에 속하는 분석법이다. 분석하고자 하는 시료와 반응하는데 소비된 표준 용액의 부피를 측정하여 시료의 농도를 결정하므로 부피 분석이라고 하며, 그 실험 방법을 적정법이라고 한다.

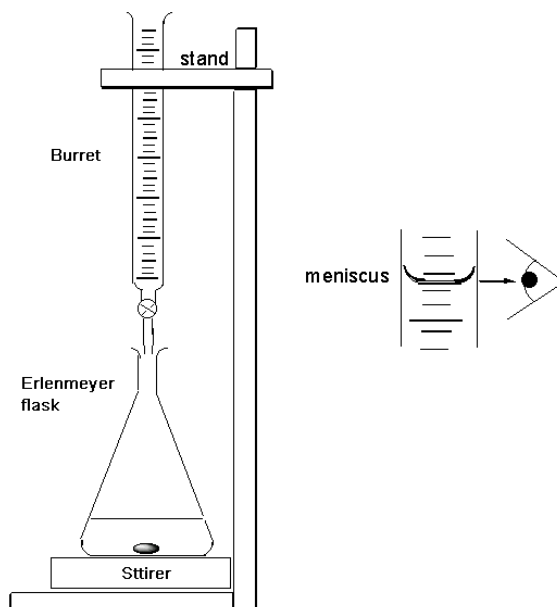


그림 4.1. 적정 장치.

시료가 산 (또는 염기)일 때 표준 용액은 염기 (또는 산)가 되고, 표준 용액을 적정액이라고 부르며 그림 4.1과 같이 뷰렛에 넣고 시료 용액이 들어 있는 플라스크에 조금씩 넣어 반응이 완결되었을 때 소비량의 눈금을 읽어 측정한다. 적정에서 표준 용액과 분석 물질은 정확하게 화학량론적으로 반응하기 때문에, 소비된 적정액의 양을 당량점이라고 한다. 그러나 당량점은 이상적인 값이고 실제로는 몇 가지 방법으로 얻어내는데, 이것을 종말점이라고 한다. 종말점과 당량점의 차이는 피할 수가 없는데, 그 차이를 적정 오차라고 부르며, 종말점을 어떻게 결정하느냐에 따라 적정 오차를 줄일 수 있다.

종말점을 결정하는 방법으로는 흔히 지시약을 사용하여 당량점 부근에서 색깔의 변화를 관찰하여 결정한다. 지시약 외에도 분광학적 혹은 전기화학적인 방법도 있는데, 여기서는 지시약에 의한 방법을 선택한다. 지시약은 일종의 약산 또는 약염기로서 산형과 염기형의 색깔이 서로 다르다. 따라서 pH에 따라 색깔이 다른데 각 지시약은 두 색깔이 변하는 변색 pH 범위를 가지고 있어 산-염기 적정의 종류에 적당한 것을 선택하게 된다.

적정액의 산 또는 염기의 표준 용액의 농도는 정확하여야 하는데 적정 시약 (산 또는 염기)의 순도가 99.9% 이상인 일차 표준 물질의 경우에는 일정량을 달아 물에 녹여 원하는 농도의 표준 용액을 만든다. 그러나 일차 표준 물질이 아닐 경우에는 대강의 농도를 만든 후 일차 표준 물질인 산 또는 염기 용액으로 적정하여 정확한 적정액의 농도를 결정한다. 후자를 표준화(standardization)라 한다.

표 4.1. 지시약의 종류와 변색 범위.

Indicator	pH Range	Acid Color	Base Color
Thymol blue	1.2 ~ 2.8	Red	Yellow
Methyl orange	3.1 ~ 4.4	Red	Yellow
Bromomphenol blue	3.0 ~ 4.6	Yellow	Blue-violet
Bromocresol green	3.8 ~ 5.4	Yellow	Blue
Methyl red	4.2 ~ 6.3	Red	Yellow
Bromothymol blue	6.0 ~ 7.6	Yellow	Blue
Phenol red	6.4 ~ 8.0	Yellow	Red
Cresol red	7.2 ~ 8.8	Yellow	Red
Thymol blue	8.0 ~ 9.6	Yellow	Blue
Phenolphthalein	8.0 ~ 9.8	Colorless	Red
Thymolphthalein	9.3 ~ 10.5	Colorless	Blue
Alizarin yellow	10.1 ~ 12.0	Yellow	Violet

산-염기 적정에서 계산은 적정 시약 (T)의 몰 수와 분석 물질 (A)의 몰 수를 고려하여 수행한다. 만일 반응이

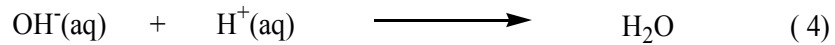


와 같다면 T의 몰 수와 A의 몰 수는 다음과 같이 계산된다.

$$\text{T의 몰 수} = M_T V_T \quad (2)$$

$$\text{A의 몰 수} = a/t \times (\text{T의 몰 수}) = a/t \times M_T V_T \quad (3)$$

여기서 M_T 는 적정액의 몰농도이며, V_T 는 종말점에서 측정된 T의 소비량 (L)이다. 따라서 식 (3)으로부터 분석 물질 A의 몰 수를 알 수 있으며, 필요에 따라 시료 용액의 몰농도 혹은 무게로 환산이 가능하다. 만일 표준 용액으로 수산화 나트륨 시료 용액을 적정한다면 알짜 이온 반응식은



이므로 식 (3)에 따르면

$$M_A V_A = M_T V_T \quad (5)$$

가 되어 적정에서 M_T 는 이미 알고 있는 염산 용액의 농도이며, V_T 는 염산 용액의 소비량으로 측정되므로 시료 용액의 부피 V_A 를 알면 수산화 나트륨의 농도를 쉽게 계산할 수 있다.

정확한 종말점을 얻기 위해서는 적정이 진행되는 동안 용액의 화학적 혹은 물리적 변화를 조사하되, 특히 당량점 부근에서의 변화가 어떠한 지를 알아야 한다. 따라서 산-염기 적정에서는 적정액의 소비량에 따른 용액의 pH 변화를 도식한 적정 곡선으로부터 종말점 결정을 모색한다. 염산이 들어있는 수용액에 수산화 나트륨 수용액을 넣어주면 용액의 pH가 그림 4.2와 같이 변화한다.

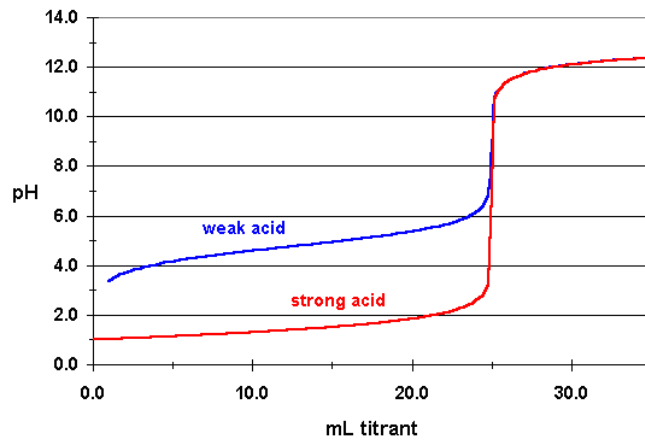


그림 4.2. 염산 (강산)과 아세트산 (약산)을 수산화 나트륨으로 적정할 때의 적정 곡선.

3. 실험 방법

실험A. 아스피린 합성

- ① 살리실산 약 1.5 g을 0.001 g까지 측정된 무게를 기록하고 100 mL 삼각 플라스크에 넣는다.
- ② 여기에 아세트산 무수물 3.00 mL를 용기 벽을 따라 흘러 내려서 벽에 묻은 살리실산을 모두 씻어 내린다.
- ③ 촉매로 85% 인산을 3~4 방울 가하고 플라스크를 흔들어 잘 섞는다.
- ④ 후드 안에 그림 4.3과 같이 물중탕 장치를 한다.

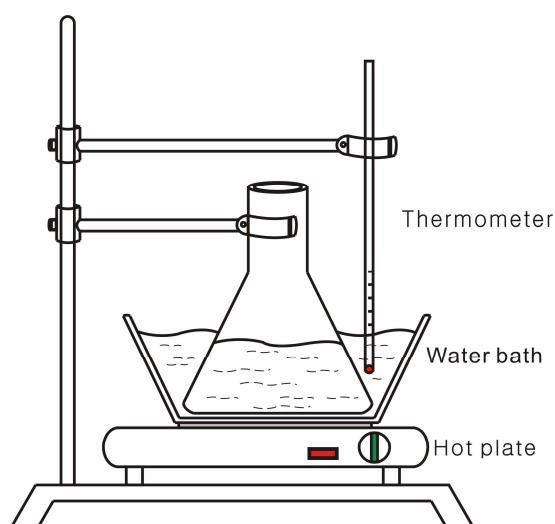


그림 4.3. 아스피린 합성 장치

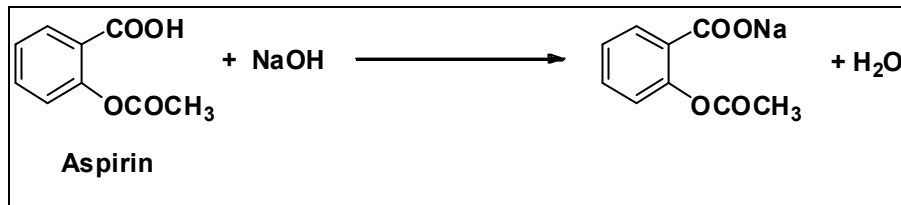
- ⑤ 온도를 70~80°C로 유지하면서 10분 간 가열하여 반응을 완결시킨 후, 증류수 2 mL를 조심스럽게 플라스크에 가하여 남아있는 아세트산 무수물이 분해되도록 몇 분간 놓아둔다. 이 때 아세트산의 증기가 발생하는데, 이 과정은 반드시 후드 안에서 행한다.
- ⑥ 플라스크를 물중탕에서 꺼내어 후드 내 스탠드에 클램프로 고정하고 증류수 20 mL를 가하여 실온까지 냉각시킨다. 그리고 결정이 생기는 모양을 관찰하여라. 만약 아스피린 결정이 저절로 생기지 않는다면 유리막대로 플라스크 안쪽 벽을 긁어주면서 플라스크를 얼음조에 담귀 냉각시킨다.
- ⑦ 충분한 양의 증류수를 얼음조(ice bath)에 담귀 차게 준비한다.
- ⑧ 여과지의 무게를 측정하고 뷰흐너 깔대기에 밀착시킨 뒤 결정을 감압 여과시킨다. 이 때 미리 준비해 둔 차가운 증류수 (50 mL 이하로 사용)로 결정을 충분히 씻어준다.
- ⑨ 얻어진 결정을 약 70°C의 전기 오븐에서 말린 후 무게를 달고 수율을 계산한다.

실험B. 0.1 M NaOH 용액의 조제 및 표준화

- ① 수산화 나트륨 약 1 g을 50 mL 비이커에 달아 증류수 30 mL 정도로 녹인 후 이것을 250 mL의 부피 플라스크에 넣고 증류수를 표선까지 채워 균일한 용액이 되도록 잘 섞어준다. 증류수는 방금 제조된 것으로 사용하고, CO₂의 용해와 용액의 증발을 막기 위해 마개를 닫아둔다.
- ② 표준화된 0.1 M HCl 용액 20.00 mL를 삼각 플라스크에 넣고 페놀프탈레인 지시약 2~3 방울을 가한다.
- ③ 조제한 0.1 M NaOH 용액을 뷰렛에 넣고 삼각 플라스크에 천천히 가하면서 색깔 변화를 관찰하고 용액의 색깔이 변하면 뷰렛 콕을 잠그고 사용된 0.1 M NaOH 용액의 양을 확인한다. 이 때 삼각 플라스크 바닥에 하얀 종이를 깔면 지시약의 색변화를 관찰하기 쉽다.
- ④ 위와 같은 방법으로 3회 적정한 값의 평균값을 취하여 0.1 M NaOH 용액의 정확한 몰농도를 결정한다.

실험C. 아스피린의 직접 적정

- ① 아스피린 약 0.2 g을 0.001 g까지 무게를 측정하여 250 mL 삼각 플라스크에 넣고 약 10 mL의 에탄올로 완전히 녹인 뒤 40 mL 정도의 증류수를 가한다.
- ② 여기에 페놀프탈레인 지시약 2~3 방울을 가하고 0.1 M 수산화 나트륨 표준 용액으로 적정한다. 실험 B와 같은 방법으로 적정을 3회 실시한다.
- ③ 0.1 M 수산화 나트륨 표준 용액의 소비량을 아스피린 중의 활성 성분량으로 환산할 수 있다. 따라서 아스피린의 순도를 결정한다.



4. 실험 기구

물중탕, hotplate, 온도계, 클램프, 스탠드, 화학 저울, 삼각 플라스크 (250, 100 mL), 눈금 실린더 (50, 10 mL), 얼음조 (ice bath), 유리막대, 뷰흐너 깔대기, 감압 플라스크, 여과지, 오븐, 비이커 (50 mL), 부피 플라스크 (250 mL), 눈금 피펫 (10 mL), 홀 피펫 (20 mL), 뷰렛 (50 mL), 뷰렛 클램프, stirrer, stirring bar

5. 시약

Acetic anhydride, salicylic acid, 85% H_3PO_4 , ethanol, 0.1 M Na_2CO_3 로 표준화한 0.1 M 염산 용액, NaOH, 페놀프탈레인 지시약, 증류수

6. 주의 사항

- ① Acetic anhydride와 H_3PO_4 는 부식성이 있으므로 피부에 묻지 않도록 주의한다.
- ② 반응 완결 후, 과량의 아세트산 무수물에 물을 가하여 분해시킬 때 발생하는 뜨거운 증기를 조심해야 한다. 또한 아스피린 결정이 생길 때까지의 과정은 후드 안에서 진행해야 한다.
- ③ 합성한 아스피린은 불순하므로 그대로 먹지 않도록 주의한다.
- ④ 수산화 나트륨 용액은 눈에 무척 해로우므로 꼭 보안경을 착용하고, 뷰렛에 넣을 때에는 깔대기를 사용하도록 한다.
- ⑤ 뷰렛은 깨끗이 씻어 소량의 적정액으로 행군 뒤 사용하고, 적정액을 채우고 나서 콕크를 열어 공기를 완전히 빼낸 뒤 적정한다. 또한 뷰렛의 눈금은 0.01 mL까지 읽어야 하며, 적정 전후의 부피를 모두 기록한다.

실험 4. ADVANCE STUDY ASSIGNMENT

실험 분반 _____ 실험대 번호 _____ 이름 _____

1. 아스피린 합성에 사용하는 산촉매의 역할을 설명하여라.
2. 산염기 지시약의 작용 원리를 설명하여라.
3. 합성한 아스피린의 순도를 결정하는 다른 방법들에 대해 알아보자.

실험보고서 4. 아스피린의 합성과 순도 측정

실험 분반 _____ 실험대 번호 _____ 이름 _____

실험A. 아스피린 합성

사용한 살리실산의 무게 _____ g
 사용한 아세트산 무수물의 부피 _____ mL
 사용한 아세트산 무수물의 무게 (밀도=1.08 g/mL) _____ g
 아스피린의 이론적 수득량 (몰수) _____ mol

 수득률 _____ %

실험 중 물을 가하여 여분의 아세트산 무수물을 분해시키는 과정이 있다. 이 때 일어나는 변화를 반응식으로 써라.

실험B. 0.1 M NaOH 용액의 조제 및 표준화

구 분	1회	2회	3회
취한 염산 용액의 부피 (mL)			
소비된 NaOH 용액의 부피 (mL)			
염산 용액의 몰농도 (M)			
NaOH 용액의 몰농도 (M)			
NaOH 용액의 평균 몰농도 (M)			

실험C. 아스피린의 직접 적정

구 분	1회	2회	3회
불순한 아스피린 무게 (g)			
소비된 NaOH 용액의 부피 (mL)			
소비된 NaOH 용액의 몰농도 (M)			
소비된 NaOH 용액의 몰 수 (mmol)			
아스피린 함량 (%)			
아스피린의 평균 함량 (%)	평균값 %		

실험보고서 4. 아스피린의 합성과 순도 측정

실험 분반 _____ 실험대 번호 _____ 이름 _____