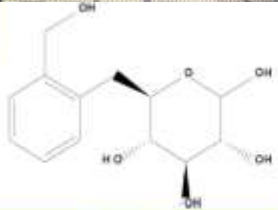


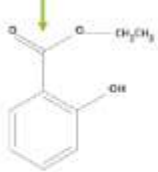
ESTUDI DELS SALICILATS: L'ASPIRINA I COMPOSTOS RELACIONATS



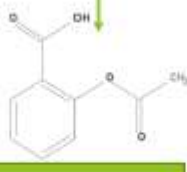
SALICINA
(salicilaldehid- β -D-glucòsid)



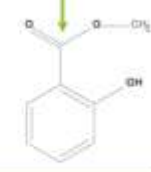
ÀCID SALICILIC
(àcid 2-hidroxibenzoic)



SALICILAT D'ETIL
(etil 2-hidroxibenzoat)



ASPIRINA
(àcid acetilsalicílic)
(àcid 2-acetiloxibenzoic)



SALICILAT DE METIL
(metil 2-hidroxibenzoat)

ESTUDI DELS SALICILATS

JOEL GONZÁLEZ MOLERO
2n A BATXILLERAT
TUTORA: MARTA BALLETBÓ
DATA ENTREGA: 12/12/2017
CURS 2017/2018
INSTITUT SALVADOR DALÍ

NOTA PRELIMINAR

Abans del cos del treball, he decidit fer un parell de pàgines dedicades a fer una descripció de seguretat dels diferents reactius que he utilitzat durant el transcurs del meu treball de recerca.

NOMENCLATURA

Hi ha alguns compostos que, al tenir més d'una manera d'anomenar-los, potser no queden ben clars a l'hora de llegir el treball. És per aquest motiu que he inserit la taula següent comparant el nom tradicional o el més emprat amb el nom que marca la IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry):

Nom tradicional	Nom IUPAC
Acetat d'etil	Etanoat d'etil
Acetona	Propanona
Àcid acètic	Àcid etanoic
Àcid salicílic	Àcid 2-hidroxibenzoic
Anhídrid acètic	Anhídrid etanoic
Aspirina (àcid acetilsalicílic – AAS)	Àcid 2-etanoiloxibenzoic
Glicerina	1,2,3 – propantriol / glicerol
Salicilat de metil (MS)	2- hidroxibenzoat de metil
Salicilat d'etil (ES)	2- hidroxibenzoat d'etil
Sosa càustica	Hidròxid de sodi

SEGURETAT

S'ha de tenir molta cura quan es treballa al laboratori amb els següents reactius:

Acetat d'etil	Vapors i líquid molt inflamables. Provoca irritació ocular greu
Acetona	Inflamable. Provoca irritació a les vies respiratòries i pot malmetre el fetus (embarassades)
Àcid acètic	Inflamable, causa cremades a la pell i irritacions a les vies respiratòries
Àcid acetilsalicílic	Irritant, perillós per al sistema respiratori

Estudi dels salicilats: l'aspirina i compostos relacionats

Àcid clorhídric	Corrosiu, irritant. Provoca cremades i irritacions a la pell i als ulls. Perillós per al medi aquàtic.
Àcid salicílic	Irritant en cas d'ingestió i de tacte. Causa danys als òrgans interns després d'exposicions repetides
Àcid sulfúric	Molt corrosiu. Provoca cremades greus a la pell. Perjudicial per al medi aquàtic. No abocar-lo mai sobre aigua.
Anhídrid acètic	Inflamable, irritant, tòxic
Carbonat de sodi	Corrosiu, irritant en concentracions elevades
Clorur de ferro (III)	Corrosiu, irritant en concentracions elevades
Dicromat de potassi	Comburent, corrosiu, tòxic, irritant, perillós per la respiració i pel medi aquàtic
Etanol	Inflamable, irritant i perillós per l'aspiració
Fenol	Molt tòxic i corrosiu
Glicerina	Provoca irritació ocular greu
Hidrogenftalat de potassi	Provoca irritació cutània
Hidròxid de sodi	Corrosiu, irritant
Metanol	Inflamable, tòxic i vapors molt tòxics
Permanganat de potassi	Comburent, corrosiu, irritant, perillós per la respiració i pel medi aquàtic
Salicilat de metil	Irritant en cas d'ingestió
Salicilat d'etil	Irritant en cas d'ingestió

ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ.....	6
2. L'ASPIRINA.....	8
2.1.1. Història	8
2.1.2. Actuació de l'aspirina al nostre organisme	10
2.2. Síntesi de l'àcid acetilsalicílic (aspirina).....	11
2.2.1. Obtenció	13
2.2.2. Anàlisi qualitativa	14
2.2.2.1. Punt de fusió	14
2.2.2.2. Microscòpia	15
2.2.2.3. Cromatografia en capa fina (CCF)	16
2.2.2.4. Factor de retenció de la CCF	18
2.2.3. Anàlisi quantitativa.....	19
2.2.3.1. Rendiment obtingut a la reacció de síntesi.....	19
2.2.4. Mecanisme de la reacció.....	20
2.3. Analítica d'aspirines. Valoracions d'aspirines (genèriques, Bayer catalana, Bayer alemanya i Bayer italiana).....	22
2.3.1. Valoracions directes	22
2.3.2. Valoracions per retrocés	24
2.4. Tendències futures. Nanotecnologia. Encapsulació.....	29
3. ÀCID SALICÍLIC (ÀCID 2-HIDROXIBENZOIC).....	32
3.1. La molècula.	32
3.2. Extracció de la salicina.....	32
3.2.1. Extracció rural	33
3.2.1.1. Tintures	33
3.2.2. Extracció al laboratori	33
3.2.3. Extracció industrial.....	35
3.3. La química del grup -OH en diverses funcions orgàniques (etanol, fenol, àcid acètic i àcid salicílic). Comparativa amb els grups -OH de l'àcid salicílic	35
3.3.1. Comparativa de pHs	38
3.3.2. Comportament amb l'addició de carbonat de sodi	39
3.3.3. Reactivitat amb el clorur de ferro (III).....	39
3.3.4. Comportament amb el dicromat de potassi	40
3.3.5. Esterificació amb metanol. Obtenció del salicilat de metil.....	40
4. SALICILAT DE METIL. ESSÈNCIA DE WINTERGREEN / GAULTÈRIA	41

4.1. Component del Reflex i Listerine®	41
4.2. Mecanisme de la reacció de síntesi. Esterificació de Fischer	41
4.3. Obtenció al laboratori del salicilat de metil	42
4.3.1. Índex de refracció. Banc òptic	42
4.3.2. Prova identificadora de fenols	45
5. SALICILAT D'ETIL	46
5.1. Síntesi	46
5.2. Punt de fusió amb el compost incògnita sòlid	46
5.3. Prova dels fenols	47
6. COMPARATIVA DE SALICILATS	48
6.1. Espectroscòpia IR dels salicilats. Comparativa teòrica	48
6.1.1. Espectre IR de l'àcid acetilsalicílic	49
6.1.2. Espectre IR de l'àcid salicílic	50
6.1.3. Espectre IR del salicilat de metil	51
6.1.4. Espectre IR del salicilat d'etil	51
6.2. Punts de fusió. Tub de Thiele	52
6.3. Estudi cromatogràfic. TLC	54
7. CONCLUSIÓ DEL TREBALL DE RECERCA	56
7.1. Preparació de l'exposició del treball de recerca	56
8. BIBLIOGRAFIA I WEBGRAFIA	58
9. AGRAÏMENTS	63
Annex 1. Pràctica de "La química del grup -OH"	65
Annex 2. Tècniques de laboratori	71
Annex 3. Alambique 31 (castellà)	73
Annex 4. Fitxa gaultèria	82
Annex 5. Altre mètode encapsulació (anglès)	84
Annex 6. Estandardització de NaOH amb hidrogenftalat de potassi i de HCl amb carbonat de sodi	93

1. INTRODUCCIÓ

Aquest treball de recerca va estar orientat en un principi a estudiar medicaments en general. Però amb el temps, vaig anar centrant-me en un medicament en concret: L'aspirina i els seus compostos relacionats. El perquè d'aquest tema és bàsicament que volia conèixer en profunditat quelcom que tothom té per casa i que hem pres algun cop a les nostres vides.

Amb la realització d'aquest treball de recerca volia aconseguir entendre el millor possible com funciona l'aspirina tant en el nostre organisme com el seu comportament com a molècula. Per això he consultat diferents fonts i he realitzat diferents pràctiques i proves per determinar com reacciona l'aspirina i els seus compostos relacionats amb alguns reactius.

Així mateix, els objectius de la realització d'aquest treball eren els següents:

- Aprendre sobre un tema que potser no tocava durant el batxillerat i que m'interessa.
- Conèixer els orígens d'aquest medicament i del món dels salicilats.
- Identificar les propietats dels salicilats, no només com a medicament sinó també com a molècula, com a reactiu.
- Aprendre a fer recerca sobre un tema en concret, contrastant informació i sintetitzant aquella més rellevant per després transmetre-la de la millor manera possible en la redacció d'un document.
- Millorar la meua tècnica al laboratori i, alhora, aprendre a fer càlculs científics amb més naturalitat i autonomia.

Aquest projecte el vaig iniciar el dilluns 16 de gener amb el primer contacte amb la meua tutora per decidir tema. A partir d'aquell dia he anat treballant continuadament fins a ben entrat el segon de batxillerat, tant la part de recerca i investigació en llibres i d'altres recursos com la part experimental.

Per trobar informació sobre els salicilats he hagut de fer ús d'altres llengües com l'anglès, el castellà i puntualment l'alemany. Pel que fa a la recerca d'informació de cara a realitzar les diverses pràctiques, hi ha diversos recursos com llibres o vídeos que ajuden molt a entendre la realització dels experiments. La diferent informació la he pogut trobar a la biblioteca del

departament de física i química, a la biblioteca del Cèntric i de la Facultat de Química de la UB i llocs web diversos.

Un aprenentatge inesperat ha estat el programari *JChemPaint*, un software que permet dibuixar totes les molècules que podreu veure en aquest treball.

El resultat de més de vuit mesos de feina i treball és aquesta memòria escrita que espero que qui ho llegeixi pugui gaudir tant com he gaudit jo al realitzar el treball.

Joel Gonzàlez Molero

18 d'octubre de 2017

2. L'ASPIRINA

2.1.1. Història

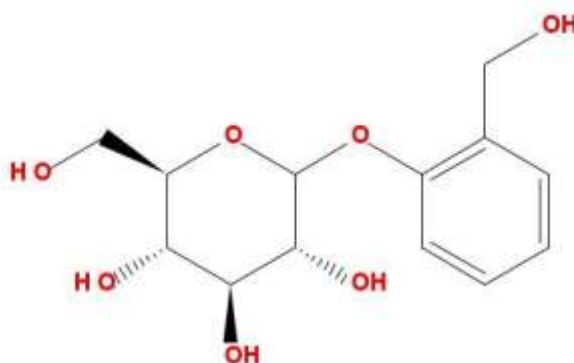
Pràcticament tothom ha pres algun cop a la seva vida una aspirina, però no molts saben que durant centenars d'anys un compost relacionat de l'escorça del salze blanc ha estat utilitzat per alleujar els dolors i tractar la febre. El seu primer ús està datat a l'antiga Àsia fa 2400 anys.

Cronologia de l'aspirina:

1763: El clergue Edward Stone llegeix un document a la Royal Society of London titulat '*An account of the succes of the Bark of the Willow in the Cure of Agues*', que en català vindria a ser "Un relat sobre l'èxit de l'escorça de salze en la cura de la febre intermitent".

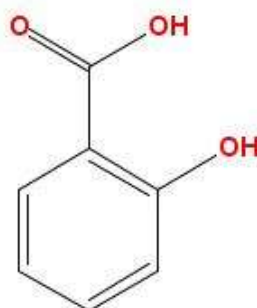
1830-1839: Un físic escocès troba que l'extracte de l'escorça de salze mitiga els símptomes de la febre reumàtica.

1840-1849: Químics orgànics treballant amb escorça de salze i flors d'ulmària¹ (una planta també coneguda popularment com a "reina dels prats", que es troba sobretot als Pirineus) aïllen i identifiquen que l'ingredient actiu principal d'aquesta planta era la salicina.



Salicina

1870: El professor Marcell Nencki demostra que la salicina és oxidada i hidrolitzada a l'estómac formant àcid salicílic.

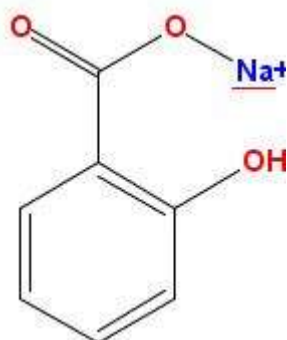


Àcid salicílic
(àcid 2-hidroxibenzoic)

¹ *Filipendula ulmaria*. Per veure més informació sobre aquesta planta a Catalunya, consulteu <http://www.floracatalana.net/filipendula-ulmaria-l-maxim->.

S'administrava àcid salicílic als pacients amb febre i experimentaven millora. Malgrat aquest descobriment, l'àcid salicílic causava greus irritacions a la boca, a l'esòfag i a l'estómac.

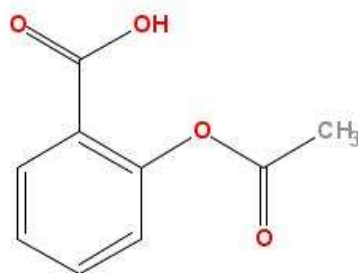
1875: Uns químics sintetitzen salicilat de sodi i el proporcionen a doctors per tal que aquests ho utilitzin amb els seus pacients. Va funcionar prou bé: disminuïa la febre i el dolor i disminuïa la irritació produïda per l'àcid salicílic. L'inconvenient era que tenia un gust molt dolent.



Salicilat de sodi
(2-hidroxibenzoat de sodi)

En dosis elevades, el salicilat de sodi provocava molt sovint que el pacient tingués vòmits.

1890-1897: Se sintetitza per primera vegada l'àcid acetilsalicílic (aspirina). **Carl Duisberg**, el cap de recerca de la petita fàbrica de tints *Friedrich Bayer & Company*, crea un grup farmacèutic² per desenvolupar nous medicaments. A aquest grup se sumen **Arthur Eichengrün** (el seu professor d'universitat) i **Felix Hoffman**. Tot i que **Charles Frédéric Gerhardt** i **Hugo von Gilm** ja varen sintetitzar l'aspirina anteriorment amb clorur d'acetil i salicilat de sodi, volien tornar-ho a fer, ja que com que no hi havia cap teoria estructural, l'àcid acetilsalicílic es va anomenar "àcid salicílic acetilat". Per tant, no es coneixia l'àcid acetilsalicílic en si mateix, sinó que tenia un altre nom.



Aspirina
(àcid 2-etanoiloxibenzoic)

L'equip format per Duisberg, Eichengrün i Hoffman, entre d'altres, va sintetitzar l'aspirina de la mateixa manera. Però va ser Felix Hoffman³, buscant un altre mètode perquè el seu pare que estava malalt no tingués irritacions ni vòmits pel salicilat de sodi qui va sintetitzar l'aspirina per primera vegada amb un anhídrid (anhídrid acètic) que és com es fa actualment.

² Diarmuid Jeffreys. *Aspirin: The Remarkable Story of a Wonder Drug*. Chemical Heritage Foundation, 2008. ISBN 9781596918160

³ *The discovery of aspirin: a reappraisal* - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1119266/>

• Cronologia més detallada a '*Aspirin: A curriculum resource for post-16 chemistry courses*', Royal Society of Chemistry, 1998. ISBN 1 870343 50 6

Bayer va anomenar aquest medicament aspirina ('a' d'acetil, 'spir' per *spirsäure*, àcid salicílic en alemany, i 'ina' per qüestions lingüístiques).

1898: L'aspirina comença a passar els primers assajos clínics. Bayer patentava el procés de fabricació.

2.1.2. Actuació de l'aspirina al nostre organisme

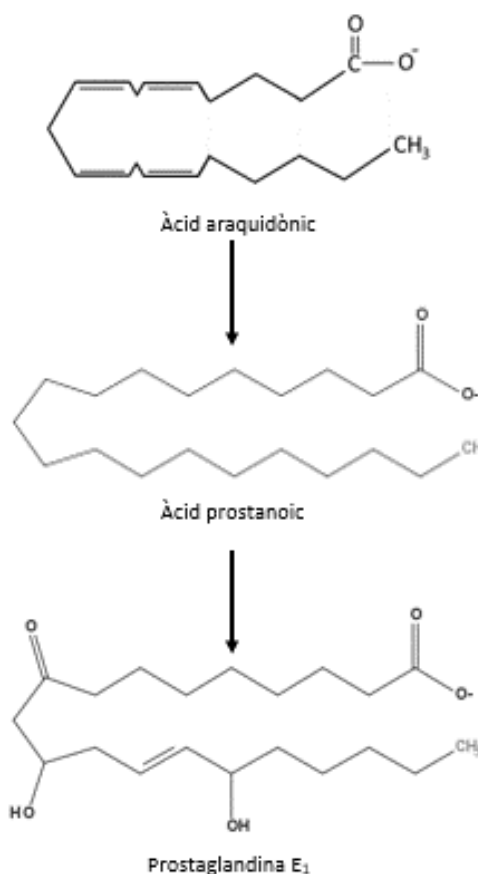
Quan tenim qualsevol dolor al nostre cos, les **prostaglandines** són les encarregades de transmetre el dolor al cervell. Les prostaglandines són substàncies derivades de l'àcid prostanoic. Tenen com a funció estimular els receptors del dolor i iniciar la vasodilatació dels capil·lars. També intervenen en les infeccions provocant l'aparició de la febre com a acció de defensa. Si es parla en termes biomolèculars, podem dir que les prostaglandines són lípids que no presenten àcids grassos, és a dir, **lípids insaponificables**.

Una altra funció de les prostaglandines és disminuir la pressió sanguínia, afavorint l'eliminació de substàncies a través del ronyó. Poden reduir la secreció dels sucus gàstrics i estimular la musculatura llisa de l'úter.

⁴Les prostaglandines es formen a partir de l'**àcid araquidònic** (Àcid (5Z,8Z,11Z,14Z)-5,8,11,14-eicosatetraènic), que és un àcid present als fosfolípids de les membranes cel·lulars.

L'enzim anomenat ciclooxygenasa (COX) és capaç de catalitzar la síntesi de les prostaglandines a partir de l'àcid araquidònic. Hi ha dos tipus de ciclooxygenasa: el COX-1 i el COX-2.

És per aquest motiu que utilitzem l'aspirina quan patim algun dolor lleu. L'aspirina és capaç d'alliberar el seu **grup acetil** per tal d'inhibir el funcionament dels COX i, per tant, la síntesi de les



Referències:

-The Open University: *Pain and aspirin*: <http://www.open.edu/openlearn/science-maths-technology/science/biology/pain-and-aspirin/content-section-0> . Aquest curs explica molt bé la relació entre l'àcid acetilsalicílic i el dolor a nivell biològic i també a nivell molecular.

-<https://temasdebioquimica.wordpress.com/tag/aspirina/> : web d' Hector David Urquiza Hernandez, on explica també com l'aspirina alleuja el dolor.

prostaglandines. L'aspirina actua aturant el funcionament dels enzims COX-1 i COX-2, però sobretot sobre l'enzim COX-1. D'altres medicaments són especialment per un enzim concret, no pas per dos.

D'altra banda, les prostaglandines afavoreixen la formació d'una mucosa que protegeix els intestins. Al prendre aspirina i a l'inhibir la síntesi de prostaglandines, també impedim indirectament la formació d'aquesta mucosa. És per això que un percentatge de la gent que pren una quantitat elevada d'aspirines pateix irritacions i sagnat des de la gola fins a pràcticament el final del sistema digestiu.

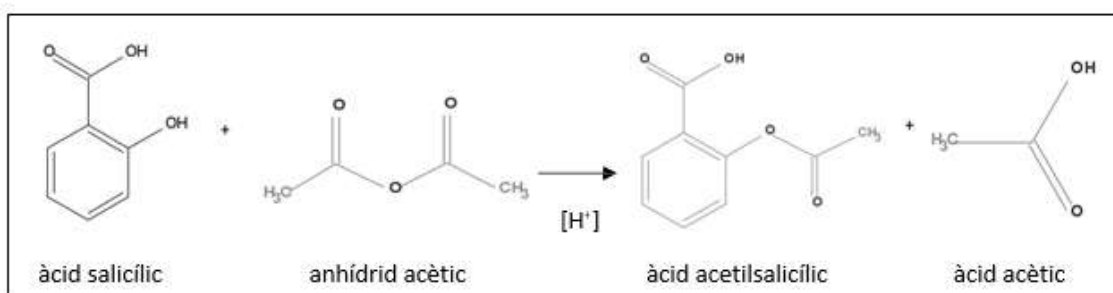
Per aquest motiu, Bayer marca als seus prospectes d'àcid acetilsalicílic que no s'hauria d'excedir la ingesta de vuit comprimits d'aspirina en 24 hores, ja que la mucosa intestinal desapareixeria per complet deixant al descobert les parets dels intestins, a mercè de qualsevol substància que pugui ferir-les.

Tampoc en recomana el seu ús a menors de dotze anys, ja que pot provocar la síndrome de Reye, que afecta sobretot el cervell i el fetge.

2.2. Síntesi de l'àcid acetilsalicílic (aspirina)

L'àcid acetilsalicílic és format per l'àcid salicílic (àcid 2-hidroxibenzoic) i la unió d'un grup acetil al segon carboni de l'anell aromàtic, en la posició orto-. Perquè es pugui realitzar aquesta reacció, s'ha de realitzar en medi àcid o, dit d'una altra manera, en presència d'ions hidroni o hidrogen. Això s'aconsegueix afegint unes gotes d'àcid quan es realitza la reacció. En aquest cas el medi àcid l'aportarà l'àcid sulfúric.

La reacció de síntesi és la següent:



Reactius:

- Àcid salicílic
- Anhídrid acètic
- Àcid sulfúric concentrat
- Clorur de ferro (III)
- Aigua destil·lada
- Gel

Material:

- Proveta de 10 cm³
- Pipetes
- Matràs d'Erlenmeyer de 100 cm³
- 2 vasos de precipitats de 1000 cm³
- Vas de precipitats de 100 cm³
- Espàtula
- 2 Pipetes de 5 cm³
- Placa calefactora
- Kitasato
- Embut de Büchner
- Paper de filtre

Procediment:



1. Inserir en un Erlenmeyer 2 g d'àcid salicílic, 5 ml d'àcid acètic i entre 3 5 gotes d'àcid sulfúric. Tot seguit, agitem el matràs fins que l'àcid salicílic s'hagi dissolt.
2. Posar l'Erlenmeyer en un bany d'aigua bullent durant 10-15 minuts. Això provocarà un canvi de color d'incolores a groguenc.
3. Afegir 10 ml d'aigua freda a l'Erlenmeyer mentre encara estigui calent.
4. Introduir el matràs 15 minuts en un bany d'aigua amb gel.
5. Treure el matràs del bany i deixar reposar fins que s'assoleixi la temperatura ambient. Aquest pas farà que es formin cristalls d'àcid acetilsalicílic. *Si no es formen, es pot afavorir el procés de cristal·lització gratant les parets de l'Erlenmeyer amb una vareta de vidre. Aquest fenomen és degut al fet que les molècules de reactiu són capaces d'apropar-se unes a les altres quan la superfície sobre la qual es troben és ratllada i no pas llisa: les molècules s'atreuen més ràpidament a la superfície ratllada.*
6. Separar els cristalls d'aspirina del solut mitjançant una filtració al buit. Utilitzar un embut de Büchner amb un paper de filtre i un Kitasato connectat a una trompa d'aigua o, en absència d'aquesta, a una bomba de buit. Quan s'acabi de filtrar, afegir unes gotes de clorur de ferro (III) a l'aigua de rentada.
7. Traspasar els cristalls d'aspirina a un vas de precipitats de 100 cm³ i afegir 60 ml d'aigua calenta. Aquest procés es coneix com a recristal·lització i permet que els cristalls d'àcid acetilsalicílic siguin més purs.
8. Tornar a posar el vas en aigua freda.
9. Filtrar novament els cristalls.
10. Pesar el producte obtingut.

Per a més informació sobre la filtració al buit, consulteu l'annex 2.

Cada vegada que es filtren els cristalls d'aspirina, també es renten amb aigua destil·lada. Per saber quan els cristalls estan nets, utilitzarem la prova del clorur de ferro (III). Això ens permetrà saber si cal continuar netejant els cristalls amb aigua destil·lada o no.

El què es fa és tirar unes gotes de dissolució de tricolorur de ferro a l'aigua de rentada del Kitasato i, si el color canvia d'incolòr a lila fosc, significa que encara no hem rentat bé l'aspirina. En canvi, si el color roman igual (o agafa la coloració groga del tricolorur de ferro) considerarem que l'aspirina ja està neta.



Prova del tricolorur de ferro. Esquerra (color lila fosc) = prova positiva. Dreta (color groguenc) = prova negativa.

2.2.1. Obtenció

Quan ja tenia clar el procediment gràcies a un vídeo de la *North Carolina School of Science and Mathematics* (Escola de Ciències i Matemàtiques de Carolina del Nord), vaig realitzar aquesta pràctica al laboratori de química del centre.

La primera vegada a la síntesi no vaig obtenir cap cristall al moment sinó un líquid incolòr que vaig deixar en un pot. L'endemà al matí, dins aquest pot s'havien format cristalls (aspirina).

La recristal·lització era un procés que no em sortia perquè ho feia dissolent els cristalls obtinguts en etanol i després afegint-hi aigua calenta. Va ser aquí que després de fer una recerca de com ho podia fer perquè em sortís, vaig trobar articles que ho feien sense dissoldre l'aspirina en etanol, sinó directament en aigua calenta. Vaig provar-ho d'aquesta manera després d'uns quants intents amb el procediment anterior i em va sortir directament.

Un altre incident que vaig tenir en fer la síntesi fou que, durant el pas 2, no obtenia el color groguenc que veia en vídeos i imatges, així que en comptes de provocar el medi àcid amb àcid sulfúric 2M, com ho feia, ho vaig fer amb àcid sulfúric concentrat i vaig solucionar el problema del canvi de color.



Tot i aquests contratemps, vaig obtenir finalment 1,96 g d'aspirina, uns cristalls de color blanc i d'olor característica de l'àcid acètic (això ens confirma que la reacció s'ha realitzat correctament: s'ha obtingut aspirina i àcid acètic).

2.2.2. Anàlisi qualitativa

Quan s'ha obtingut l'aspirina i volem comprovar que allò que hem sintetitzat és realment aspirina podem fer diferents proves per determinar si és allò que teníem previst obtenir o, en canvi, ens ha sortit un altre compost. Es poden fer des de observacions del punt de fusió de la substància obtinguda, anàlisi microscòpia a una marxa analítica per assegurar-nos que hem obtingut allò desitjat.

2.2.2.1. Punt de fusió

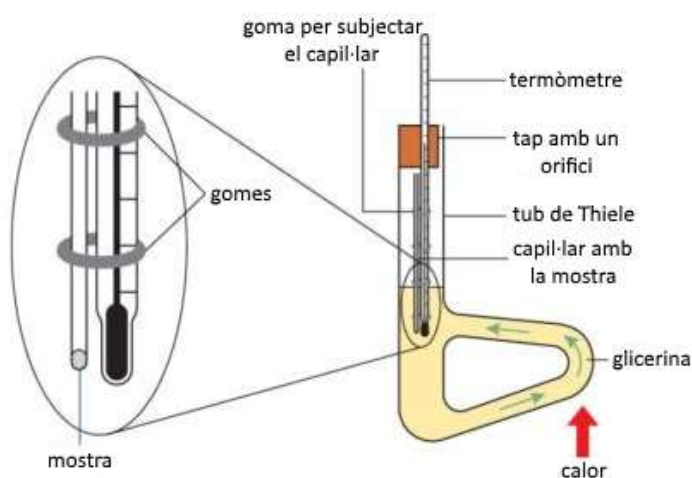
Per confirmar que el que havia sintetitzat era àcid acetilsalicílic (aspirina), vaig realitzar una prova de punt de fusió. Aquesta prova consistia a observar a quina temperatura es produïa el canvi d'estat de sòlid a líquid i observar si la temperatura a la qual ho feia s'aproximava al valor tabulat del punt de fusió de l'àcid acetilsalicílic. El punt de fusió ens permet identificar cada substància, ja que és propi de cada una.

Reactius:

- Glicerina
- Substància a analitzar

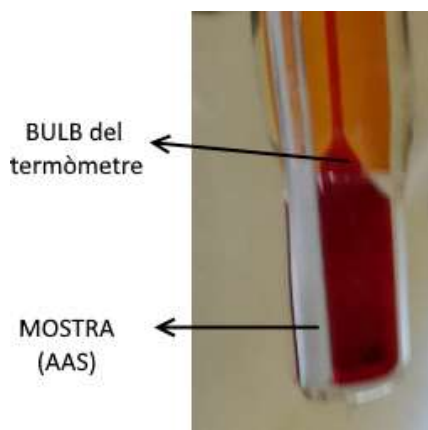
Material:

- Tub de Thiele
- Termòmetre
- Tap foradat
- Capil·lars
- Cinta adhesiva o gomes
- Font de calor (placa calefactora o Bunsen)



Procediment:

1. Introduir al capil·lar el sòlid que volem analitzar deixant-lo caure per un tub de vidre llarg.
2. Omplir el tub de Thiele amb la glicerina.
3. Fer un muntatge introduint el termòmetre pel tap i enganxant el capil·lar omplert a la part inferior del termòmetre.
4. Tapar el tub de Thiele assegurant-se que el termòmetre i el capil·lar estan en contacte amb el glicerol.
5. Observar amb ajut d'una lupa quan es produeix la fusió del sòlid (passa a ser líquid) i anotar la temperatura.



Resultat: La fusió de l'àcid acetilsalicílic de producció pròpia va realitzar-se quan el termòmetre marcava 130°C.

2.2.2.2. Microscòpia

Quan ja tenia els cristalls d'àcid acetilsalicílic recristal·litzats, vaig demanar al departament de Biologia i Geologia del centre un microscopi per poder observar els cristalls amb més augments.

Reactius:

- Cristalls d'àcid acetilsalicílic recristal·litzats.

Material:

- Microscopi òptic
- Portaobjectes
- Pinceres o agulla



Procediment:

1. Seleccionar els cristalls d'aspirina més grans amb unes pinceres i posar-los en línia sobre el portaobjectes.

2. Col·locar el portaobjectes sobre la platina i enfocar, ajudant-nos dels cargols d'enfocar macro- i micromètric.

Resultat: Vaig poder obtenir unes imatges amb ajuda d'una càmera on es pot apreciar l'aspecte dels cristalls.



2.2.2.3. Cromatografia en capa fina (CCF)

La cromatografia en capa fina (TLC, *Thin Layer Chromatography*, en anglès) és una altra tècnica d'anàlisi qualitativa. En aquest cas és un mètode de separació que permet separar els diferents components d'una mateixa mostra. Es basa en una placa cromatogràfica que acostuma a ser de gel de sílice. Sobre aquesta placa es traça una línia recta amb llapis sobre la que es dipositen unes gotes de la mostra que es vol separar. S'utilitza un eluent o dissolvent per moure la taca de la mostra que hem dipositat cap amunt, gràcies a la capil·laritat, un fenomen que experimenten les substàncies quan ascendeixen cap amunt, en aquest cas per la placa de capa fina.

És qüestió de polaritat o afinitat de la mostra amb els components de l'eluent. Si una mostra presenta més afinitat amb l'eluent, pujarà més que no pas una que no presenti aquesta afinitat.

En la cromatografia de l'aspirina s'utilitza una barreja 60:40 d'hexà i acetat d'etil com a eluent:

Reactius:

- | | |
|----------------------------------|-------------------------|
| — Acetat d'etil (etanoat d'etil) | — Aspirina sintetitzada |
| — Acetona | — Àcid salicílic |
| — Hexà | — Cristalls de iode |
| — Aspirina comercial | |

Material:

- | | | |
|------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| — 2 vasos de precipitats de 500 ml | — Placa calefactora | — Vasos de precipitats |
| — Vidre de rellotge | — Làmpada UV | — Capil·lars |
| — Placa cromatogràfica | — 3 tubs d'assaig i gradeta | — Morter i mà de morter |
| | — Pipetes | — Llapis i regle |

Procediment:

1. Inserir a cada tub d'assaig una punta d'espàtula d'una de les següents mostres: àcid salicílic, aspirina sintetitzada i aspirina comercial. Marca cada tub amb una lletra (en el meu cas vaig utilitzar "S" per l'àcid salicílic, "M" per la meva aspirina sintetitzada i "A" per l'aspirina comercial).
2. Preparar la fase mòbil (eluent).

Fase mòbil: dissolució 60:40 hexà-acetat d'etil.

3. Dissol cada mostra dels tubs d'assaig amb la fase mòbil utilitzant el mínim dissolvent possible. Dissolvent: 70:30 hexà:acetona
4. Omplir el vas de precipitats que actuarà com a cubeta cromatogràfica d'eluent (hexà i acetat d'etil), el volum total ha de ser de menys d'1 cm d'alçada. Immediatament, tancar el vas de precipitats amb un vidre de rellotge per impedir que els gasos de l'eluent surtin i així aprofitar-ne els vapors, que impregnaran les parets del vas.



5. Traçar una línia recta amb llapis a la placa cromatogràfica a 1 cm del marge inferior.
6. Fer 3 marques verticals sobre la línia horitzontal per indicar on posarem cada mostra. Sota les marques escriure les lletres que hem assignat a cada compost.
7. Mullem el capil·lar en cada mostra fins que la mostra hagi entrat dins el capil·lar. Tot seguit, dipositem la mostra sobre el punt corresponent de la placa donant cops suaus amb el capil·lar a la placa. És important deixar que s'assequi la taca que hem fet abans d'afegir-ne més quantitat.
8. Després d'aplicar totes les tres mostres a la placa i d'haver-les deixat assecar, introduir la placa dins la cubeta cromatogràfica en vertical. Deixar-la una estona
9. Quan l'eluent hagi avançat per la placa i arribi a 1 cm de l'extrem superior, treure la placa de la cubeta i marcar amb un llapis fins on ha arribat l'elució.
10. Deixar assecar la placa i exposar-la a llum ultraviolada uns minuts.

11. Mentre es deixa actuar la làmpada UV, inserir uns cristalls de iode dins un vas de precipitats de 500 ml i tapar-lo. Escalfar el vas. Això provocarà la sublimació del iode.
12. Quan ja hi hagi vapors, inserir la placa cromatogràfica un minut al vas de precipitat amb els vapors de iode. Això marcarà més les mostres a la placa.
13. Treure la placa i assenyalar les marques de cada mostra amb llapis.
14. Calcular el factor de retenció de tots els compostos (vegeu 2.2.2.4. Factor de retenció de la CCF).

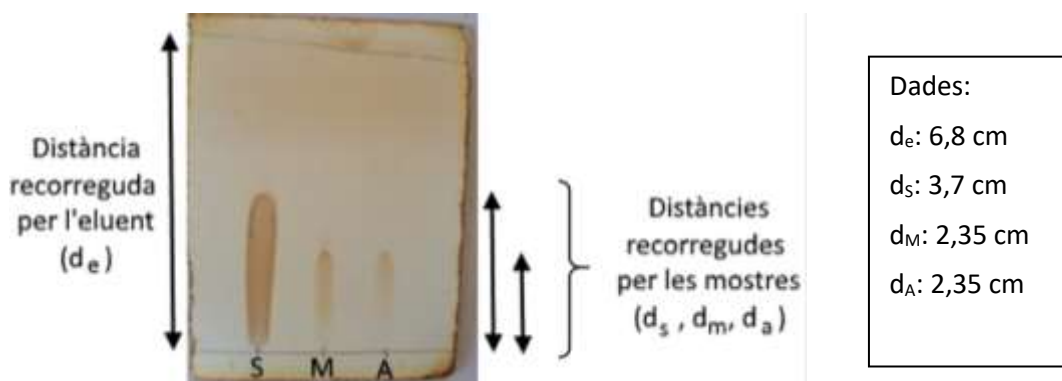


Resultat:

Després de treure la placa cromatogràfica dels vapors de iode, vaig poder observar que, efectivament, la taca de la meua aspirina sintetitzada i la de l'aspirina de Bayer eren exactament iguals, però no la de l'àcid salicílic; que era el resultat que m'esperava. Després d'haver repetit la mateixa pràctica unes 5 vegades amb diferents eluents, finalment em va sortir seguint el procediment d'un vídeo del 2014 del canal de *youtube* chemistryrussell, que ho explica molt detalladament. [https://www.youtube.com/watch?v=m3_BVdoS9s&t=28s].

2.2.2.4. Factor de retenció de la CCF

El factor de retenció (R_F , de l'anglès *retention factor*) és el quocient entre el recorregut que han fet les taques (mostres) per la placa i la distància recorreguda per l'eluent. S'ha de calcular el factor de retenció de totes les tres mostres (àcid salicílic, aspirina sintetitzada i l'aspirina comercial).



Càlculs:

$$R_f (\text{ÀCID SALICÍLIC}) = \frac{3,7 \text{ cm}}{6,8 \text{ cm}} = 0,544$$

$$R_f (\text{ASPIRINA SINTETITZADA}) = \frac{2,35 \text{ cm}}{6,8 \text{ cm}} = 0,345$$

$$R_f (\text{ASPIRINA COMERCIAL}) = \frac{2,35 \text{ cm}}{6,8 \text{ cm}} = 0,345$$

Així que puc afirmar que la meua aspirina (M) i l'aspirina de Bayer (A) tenen el mateix component principal (l'àcid acetilsalicílic).

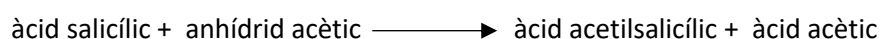
2.2.3. Anàlisi quantitativa

Després de fer una anàlisi qualitativa, veig fer l'anàlisi quantitativa, que ens permet saber numèricament quina quantitat de reactius o de productes hi ha en el transcurs d'una determinada reacció.

2.2.3.1. Rendiment obtingut a la reacció de síntesi

Després de realitzar la síntesi de l'aspirina, el llibre de química de 1r de Batxillerat em va donar la idea de calcular el rendiment que havia obtingut a la reacció, ja que era una de les pràctiques de la unitat 5.

Per realitzar aquest càlcul només es necessita saber la massa d'àcid salicílic que s'utilitza al sintetitzar l'aspirina i la massa de l'aspirina que finalment es sintetitza, ja que seguint la següent reacció podem determinar quin és el rendiment:



Dades:

$$m_0 (\text{àcid salicílic}) = 2,00 \text{ g}$$

$$m_F (\text{àcid acetilsalicílic}) = 1,96 \text{ g}$$

$$2,00 \text{ g àcid salicílic} \cdot \frac{1 \text{ mol àcid salicílic}}{138,12 \text{ g àcid salicílic}} \cdot \frac{1 \text{ mol àcid acetilsalicílic}}{1 \text{ mol àcid salicílic}} \cdot \frac{180,16 \text{ g àcid acetilsalicílic}}{1 \text{ mol àcid acetilsalicílic}} =$$

$$= \mathbf{2,60 \text{ g AAS (teòrics)}}$$

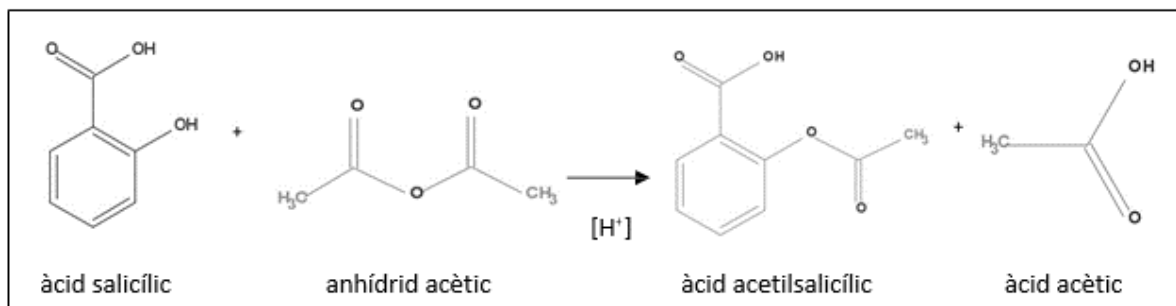
Per tant:

$$\eta = \frac{\text{massa obtinguda}}{\text{massa teòrica}} \cdot 100 = \frac{1,96 \text{ g obtinguts}}{2,60 \text{ g teòrics}} \cdot 100 = \mathbf{75,38\%}$$

El rendiment de la reacció de síntesi va ser del 75,38%.

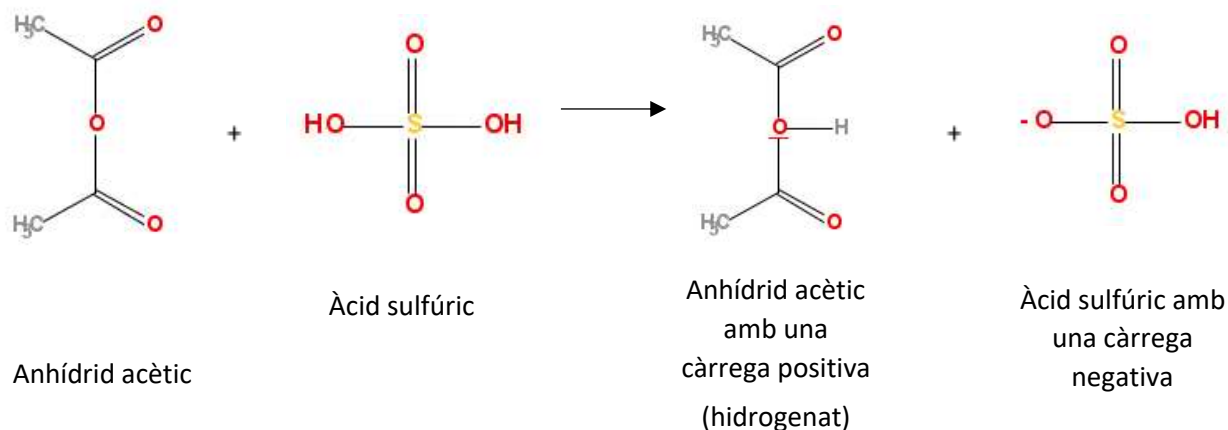
2.2.4. Mecanisme de la reacció

Un cop fet l'anàlisi de l'aspirina sintetitzada, em vaig interessar com succeïa la reacció en termes moleculars: com es modificaven els reactius per obtenir aspirina. Aquest procés s'anomena **mecanisme de la reacció**.



Però el mecanisme de la síntesi no és tan directe com s'aprecia a la figura anterior, sinó que consta de quatre passos, en els que em centraré a explicar l'anhídrid acètic i l'aspirina.

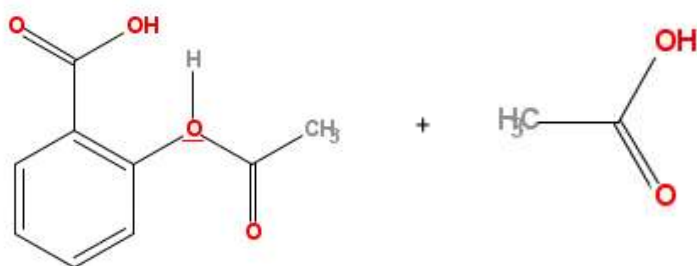
1. **Protonació** d'un grup carbonil de l'anhídrid acètic. En aquest pas la molècula d'anhídrid acètic passa a tenir característiques diferents:



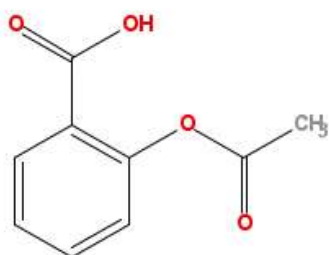
2. **Addició**. El carboni del grup carboxil ataca a l'oxigen del grup hidroxil (2-hidroxi) de l'àcid salicílic. S'uneix l'anhídrid acètic a l'àcid salicílic (addició).



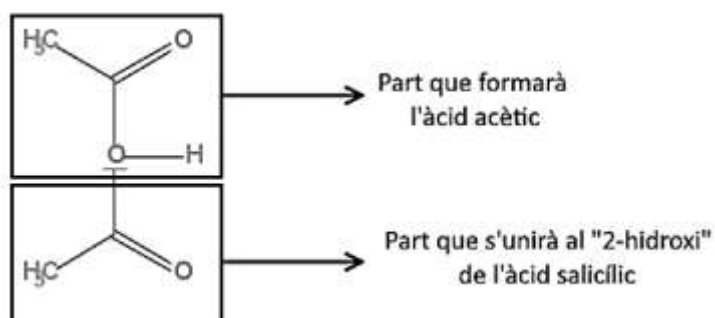
3. **Eliminació.** S'elimina la part de l'anhídrid acètic que no s'ha d'enllaçar amb la molècula. Com a resultat es dona una molècula d'àcid acetilsalicílic protonitzada (amb un hidrogen de més) i àcid acètic.



4. **Desprotonació.** En aquest pas s'elimina l'hidrogen sobrant, per obtenir una molècula d'àcid acetilsalicílic neutra, estable i sense càrregues positives.



Podem dir que l'anhídrid acètic es divideix en dues parts: una acabarà actuant de grup acetil en la molècula d'aspirina i l'altra d'àcid acètic, gràcies a un protó que l'àcid sulfúric dóna a un oxigen de l'anhídrid acètic.



2.3. Analítica d'aspirines. Valoracions d'aspirines (genèriques, Bayer catalana, Bayer alemanya i Bayer italiana)

Fins a aquest punt del treball he treballat amb l'aspirina sintetitzada al laboratori per mi mateix. Era aquí quan volia canviar de punt i investigar ara les aspirines comercials. Aquesta part del treball es dedica a analitzar les aspirines més precisament utilitzant la **valoració** com a operació principal. Es fa reaccionar l'àcid de l'aspirina amb una base forta, la sosa càustica o hidròxid de sodi. Aquestes anàlisi ens permetran saber quina quantitat d'àcid acetilsalicílic conté cada comprimit d'aspirina.

Per conèixer quina concentració exacta tenen els àcids o les bases que utilitzem, s'han d'estandarditzar (vegeu Annex 6)

2.3.1. Valoracions directes

L'objectiu de la valoració d'aspirines és conèixer la quantitat d'àcid acetilsalicílic que conté el producte mitjançant una valoració àcid-base. Aquest tipus de valoracions s'anomenen valoracions àcid-base

Reactius:

- Pastilles d'aspirina
(pot ser qualsevol medicament genèric similar a l'aspirina)
- Etanol 95% o superior
- Dissolució 0,1 M de NaOH
- Fenolftaleïna

Material:

- Morter i mà de morter
- Tub d'assaig
- Balança
- Matràs d'Erlenmeyer de 100 ml
- Proveta de 10 ml
- Bureta
- Espàtula
- Embut
- Pipetes



Procediment:

1. Triturar una pastilla d'aspirina amb el morter.
2. Transferir l'aspirina polvoritzada a un tub d'assaig. Pesat el tub i anotar la seva massa.
3. Utilitzar una proveta per introduir 10 ml d'etanol en un Erlenmeyer de 100 ml. Tot seguit, afegir unes gotes de fenolftaleïna i inserir tota la pols possible del tub d'assaig a l'Erlenmeyer.
4. Tornar a pesar el tub d'assaig i anotar la massa. (Això servirà per saber quina massa d'aspirina hem introduït a l'Erlenmeyer).
5. Remenar l'Erlenmeyer amb cura fins que l'aspirina en pols s'hagi dissolt. No deixar que s'escapi gens d'aspirina fora de l'Erlenmeyer.
6. Valorar la dissolució amb hidròxid de sodi 0,1 M emprant la bureta. (PRECAUCIÓ: s'ha de portar ulleres).
Anotar el volum de NaOH que es consumeix fins a l'aparició del color rosa clar que indica el final de la valoració.
7. Repetir el procés almenys un cop més (l'ideal serien un mínim de tres vegades), començant amb una aspirina nova.



La reacció que té lloc en aquest assaig és la següent:



Dades:

	1	2	3
Massa del tub de mostra i l'aspirina polvoritzada / g	14,62	14,37	14,15
Massa del tub d'aspirina després de buidar l'aspirina / g	13,85	13,56	13,30
Massa de l'aspirina emprada / g	0,77	0,81	0,85
Volum de la dissolució de NaOH emprat / ml	27,70	29,35	29,50

Ara passem els ml de NaOH a mol:

$$V_1: 27,7 \text{ ml NaOH} \cdot \frac{0,1 \text{ mol NaOH}}{1000 \text{ ml dissolució}} = 2,770 \cdot 10^{-3} \text{ mol NaOH}$$

$$V_2: 29,35 \text{ ml NaOH} \cdot \frac{0,1 \text{ mol NaOH}}{1000 \text{ ml dissolució}} = 2,935 \cdot 10^{-3} \text{ mol NaOH}$$

$$V_3: 29,5 \text{ ml NaOH} \cdot \frac{0,1 \text{ mol NaOH}}{1000 \text{ ml dissolució}} = 2,950 \cdot 10^{-3} \text{ mol NaOH}$$

Per tant, els mol d'àcid acetilsalicílic seran els mateixos, ja que 1 mol d'aspirina reacciona amb 1 mol d'hidròxid de sodi.

Ara calculem quin massa d'àcid acetilsalicílic reacciona amb l'hidròxid de sodi:

$$m_1: 2,77 \cdot 10^{-3} \text{ mol AAS} \cdot \frac{180,2 \text{ g}}{1 \text{ mol AAS}} = 0,500 \text{ g AAS}$$

$$m_2: 2,935 \cdot 10^{-3} \text{ mol AAS} \cdot \frac{180,2 \text{ g}}{1 \text{ mol AAS}} = 0,528 \text{ g AAS}$$

$$m_3: 2,95 \cdot 10^{-3} \text{ mol AAS} \cdot \frac{180,2 \text{ g}}{1 \text{ mol AAS}} = 0,531 \text{ g AAS}$$

Per tant la puresa de les aspirines és:

$$\frac{0,500 \text{ g}}{0,770 \text{ g}} = \frac{p_1}{100}$$

$$\frac{0,528 \text{ g}}{0,810 \text{ g}} = \frac{p_2}{100}$$

$$\frac{0,531 \text{ g}}{0,850 \text{ g}} = \frac{p_3}{100}$$

Finalment, aïllant les p trobem que **$p_1=64,94\%$** , **$p_2=65,18\%$** i **$p_3=62,47\%$** .

2.3.2. Valoracions per retrocés

Un altre mètode per valorar les aspirines és la valoració per retrocés. El procediment seria l'invers que a la valoració directa: a la valoració directa afegíem una base (hidròxid de sodi) sobre l'àcid (àcid acetilsalicílic) que era dins un Erlenmeyer. Aquí s'afegeix àcid clorhídric sobre una dissolució bàsica d'aspirina. En aquest assaig veig fer ús de 2 aspirines: les Bayer Alemanyes i les Bayer italianes.

Reactius:

- | | |
|--------------------------------------|---------------------|
| — Dissolució de NaOH 1 M | — Aigua destil·lada |
| — Dissolució d'àcid clorhídric 0,1 M | — Aspirines |
| — Fenolftaleïna | |

Material:

- Pipeta de 25 ml
- Bureta de 50 ml
- Vas de precipitats de 100 ml
- Matràs aforat de 250 ml
- Erlenmeyer de 250 ml
- Suport
- Placa calefactora
- Embut
- Balança



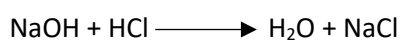
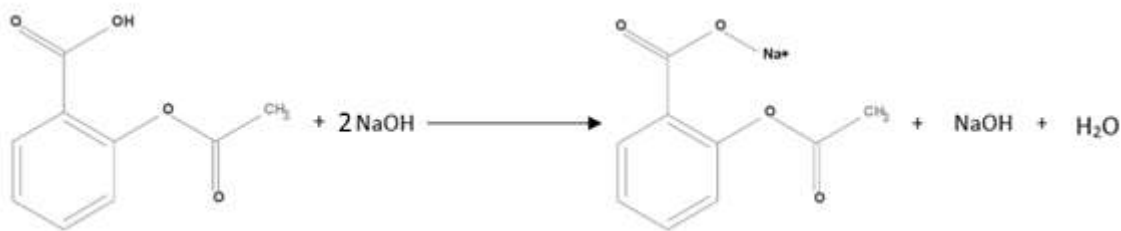
Procediment:

1. Pesar 3 comprimits d'aspirina i anotar la massa.
2. Afegir, amb ajut d'una pipeta, 25 ml de la dissolució d'hidròxid de sodi i 25 ml d'aigua destil·lada sobre les 3 aspirines. Escalfar i agitar suau durant 10 minuts.
3. Deixar refredar la mescla i inserir-la dins un matràs aforat de 250 ml. Tot seguit, enrasar amb aigua destil·lada.

Fins aquesta part de la pràctica, el NaOH reacciona amb l'àcid acetilsalicílic hidrolitzant-lo. Tot seguit, valorem el NaOH que no ha reaccionat amb les aspirines amb àcid clorhídric.

4. Pipetejar 25 ml de la mescla del matràs aforat que conté aspirines, aigua destil·lada i hidròxid de sodi i inserir-la a l'Erlenmeyer. Afegir unes gotes de fenolftaleïna. Això provocarà un canvi de color a rosat pel caràcter bàsic.
5. Omplir la bureta amb la dissolució d'HCl procurant que no quedin bombolles d'aire.
6. Valorar la dissolució del matràs amb àcid clorhídric 0,1 M. Anotar les lectures de la bureta quan el color del contingut de l'Erlenmeyer viri a incolor.
7. Repetir la valoració almenys dues vegades més.

Les reaccions que tindrien lloc en aquest assaig serien les següents:



Així que a l'hora de fer càlculs, haurem de tenir en compte que l'àcid clorhídric que utilitzem no reaccionarà amb l'aspirina sinó que ho farà amb la sosa que no hagi reaccionat prèviament amb l'aspirina.

Tot seguit, la taula del volum d'àcid clorhídric consumit a cada valoració de totes dues aspirines i els grams d'aspirina utilitzats:

	grams aspirina inserits			ml HCl consumits		
	1	2	3	1	2	3
Bayer Alemanya	0,69	0,67	0,67	14,20	14,40	14,15
Bayer Italiana	0,68	0,67	0,66	14,10	14,10	14,20
Bayer Catalana	0,59	0,62	0,59	4,40	4,40	4,20

Amb aquestes dades ja podríem fer els càlculs adients per tal d'arribar a trobar quina és la puresa de l'aspirina. S'ha de tenir en compte que, seguint aquest procediment, s'utilitzen 3 aspirines per valoració.

Càlculs:

Per començar, hem de passar els mil·lilitres d'HCl a mol de NaOH. Es faria així:

$$14,2 \text{ ml HCl} \cdot \frac{0,1 \text{ mol HCl}}{1000 \text{ ml dissolució}} \cdot \frac{1 \text{ mol NaOH}}{1 \text{ mol HCl}} = 0,00142 \text{ mol NaOH}$$

Fent tots els càlculs amb tots els volums donaria la següent taula:

	mol NaOH que reacciona amb l'HCl		
	1	2	3
Bayer Alemanya	$1,42 \cdot 10^{-3}$	$1,44 \cdot 10^{-3}$	$1,415 \cdot 10^{-3}$
Bayer Italiana	$1,41 \cdot 10^{-3}$	$1,41 \cdot 10^{-3}$	$1,42 \cdot 10^{-3}$
Bayer Catalana	$4,40 \cdot 10^{-4}$	$4,40 \cdot 10^{-4}$	$4,20 \cdot 10^{-4}$

Per tant, si tenim en compte que el contingut dels Erlenmeyer valorats formava part d'una al·lòtota, hem de realitzar el següent càlcul:

$$1,42 \cdot 10^{-3} \text{ mol NaOH} \cdot \frac{250 \text{ ml (matràs aforat)}}{25 \text{ ml (Erlenmeyer)}} = 0,0142 \text{ mol NaOH}$$

Que, aplicats a tots els valors, resulta:

	mol NaOH que no reacciona amb l'aspirina		
	1	2	3
Bayer Alemanya	$1,42 \cdot 10^{-2}$	$1,44 \cdot 10^{-2}$	$1,415 \cdot 10^{-2}$
Bayer Italiana	$1,41 \cdot 10^{-2}$	$1,41 \cdot 10^{-2}$	$1,42 \cdot 10^{-2}$
Bayer Catalana	$4,40 \cdot 10^{-3}$	$4,40 \cdot 10^{-3}$	$4,20 \cdot 10^{-3}$

Aquests mol d'hidròxid de sodi són els que NO reaccionen amb l'àcid acetilsalicílic. I, fent la diferència entre els mol inserits de sosa i els que reaccionen amb l'HCl trobem que:

$$25 \text{ ml NaOH (inicials)} \cdot \frac{1 \text{ mol}}{1000 \text{ ml dissolució}} = 0,025 \text{ mol NaOH}$$

$0,025 \text{ mol NaOH inicials} - 0,0142 \text{ mol NaOH que reaccionen amb HCl} = 0,0108 \text{ mol NaOH que reaccionen amb aspirina}$

Aplicant la mateixa diferència partint dels 0,025 mol de sosa, obtenim els següents resultats:

	mol NaOH que reacciona amb l'aspirina		
	1	2	3
Bayer Alemanya	$1,08 \cdot 10^{-2}$	$1,06 \cdot 10^{-2}$	$1,085 \cdot 10^{-2}$
Bayer Italiana	$1,09 \cdot 10^{-2}$	$1,09 \cdot 10^{-2}$	$1,08 \cdot 10^{-2}$
Bayer Catalana	$2,06 \cdot 10^{-2}$	$2,06 \cdot 10^{-2}$	$2,08 \cdot 10^{-2}$

Aleshores, interpretant la primera reacció de l'assaig: 1 mol d'aspirina reacciona amb 2 mol de sosa.

I passem els mol de sosa càustica a grams d'aspirina:

$$1,08 \cdot 10^{-2} \text{ mol NaOH} \cdot \frac{1 \text{ mol aspirina}}{2 \text{ mol NaOH}} \cdot \frac{180,2 \text{ g}}{1 \text{ mol aspirina}} = 0,973 \text{ g aspirina}$$

Aplicat a tots els valors:

	grams aspirina		
	1	2	3
Bayer Alemanya	0,973	0,955	0,977
Bayer Italiana	0,982	0,982	0,973
Bayer Catalana	1,856	1,856	1,874

Ara és quan calculem la puresa de les aspirines:

$$\frac{100}{x} = \frac{2,03 \text{ g}^{(*)}}{0,973 \text{ g}}$$

(*) Suma de la massa de les 3 aspirines alemanyes.

I si aïllem les x de totes les valoracions realitzades, resulta:

	puresa aspirina (%)		
	1	2	3
Bayer Alemanya	47,93	47,04	48,12
Bayer Italiana	48,85	48,85	48,41
Bayer Catalana	103,11	103,11	104,11

Per entendre aquests valors, i aclarir les idees: En cada comprimit d'aspirina hi ha entre un **47-48%** d'àcid acetilsalicílic. I l'altra part del percentatge el formen els excipients: sílice col·loidal, carbonat de sodi anhidre, cera de carnauba, hidroxipropilmetilcel·lulosa i estearat de zinc.

Valorant aquests resultats, s'observa que els comprimits fabricats a Alemanya i Itàlia, produïdes de manera exactament igual i venudes en el mateix envàs, tenen una puresa molt semblant.

En canvi, les catalanes, sintetitzades i envasades de manera diferent i amb menys excipients, surt un valor molt més elevat. Una diferència important és que les catalanes, al mullar-les amb sosa càustica es desfan i es dissolen instantàniament en ella. Cosa que costa molt fer a les altres dues, que necessiten fins i tot calor i no arriben a dissoldre's per complet.



2.4. Tendències futures. Nanotecnologia. Encapsulació

Fins aquí he treballat les tècniques més comunes, però sempre que es parla de qualsevol medicament s'ha de mirar de cara al futur, tècniques noves. És aquí quan apareix la nanotecnologia.



La **nanotecnologia** és la part de la ciència que es dedica a estudiar i treballar amb materials de mides inferiors al micròmetre. És aquí quan apareix l'escala nano. Per fer-nos una idea, la molècula *buckminsterful·lerè* (C_{60}) mesura 0,7 nm.

Els nanomaterials són presents a productes com cremes solars, perfums, cosmètics o medicaments.

En el món de la farmàcia, una de les tècniques més utilitzades dins l'escala nano és la nanoencapsulació, que permet envoltar les molècules del medicament per una càpsula o membrana perquè actuï allà on el cos ho necessiti. Si tenim un mal de cap, el principi actiu d'aquell medicament aniria directament a aturar el dolor sense perdre gran part del medicament per la resta del cos.

Així doncs, vaig decidir encapsular a escala macroscòpica aspirina efervescent. *Nanoeduca*, un programa impulsat conjuntament per la Universitat de Barcelona, l'Institut Català de Nanociència i Nanotecnologia, la Universitat Autònoma de Barcelona i el CESIRE; proposa l'encapsulació d'un refresc de cola, que vaig fer abans d'encapsular aspirina.

Reactius:

- Alginat de sodi
- Clorur de calci, CaCl_2
- Aspirina efervescent
- Aigua destil·lada
- Etanol, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$



Material:

- Pipeta Pasteur
- Vas de precipitats de 250 ml
- Vas de precipitats de 100 ml
- Vas de precipitats gran
- Varettes de vidre
- Matràs aforat de 250 ml

Procediment:

1. Preparar una dissolució 0,2 M de clorur de calci en aigua destil·lada. (5,5 g de CaCl_2 en 250 ml d'aigua) i abocar-la al vas de precipitats gran.
2. Posar un 150 ml al vas de precipitats de 250 ml i afegir-ne l'aspirina efervescent.
3. Mentre l'aspirina es dissol en aigua, en un vas de precipitats més petit afegim 3 g d'alginat de sodi barrejats amb una mica d'etanol (poca quantitat, fins que quedi una part de l'alginat dissolta).
4. Afegim la mescla alginat + etanol al vas de precipitats que contenia l'aspirina. Barregem fins que la màxima quantitat d'alginat es dissolgui (Aplicar calor si es necessita).
5. Amb una pipeta Pasteur pipetejar del vas de la mescla i deixem caure gota a gota sobre el bany de clorur de calci.
Això provocarà l'aparició d'una càpsula que envolta la gota d'aspirina efervescent.
6. Amb un colador, o paper de filtre, separar les esferes d'aspirina del clorur de calci i rentar-les amb aigua destil·lada. Això aturarà el procés de gelificació.

Per veure un altre mètode d'encapsulació, vegeu l'Annex 5.

Resultat:

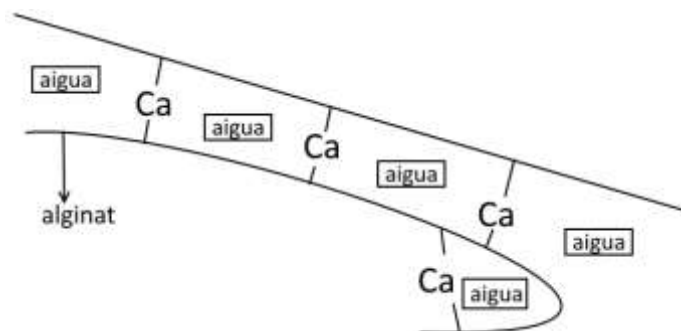
El que vaig obtenir varen ser unes càpsules de forma esfèrica i pràcticament incolores que contenen al seu interior aspirina efervescent d'una mida aproximada d'uns 3 o 4 mm.



La reacció que té lloc en aquesta pràctica és la següent:



En entrar en contacte l'alginat de sodi i el clorur de calci es forma un gel polimèric anomenat alginat de calci, que envolta les molècules d'aigua (o del líquid que estigui dissolt en l'alginat de sodi) i les aïlla, formant aquest fenomen que ens permet veure esferes envoltades per una mena de càpsula, que en realitat és el polímer alginat de calci.

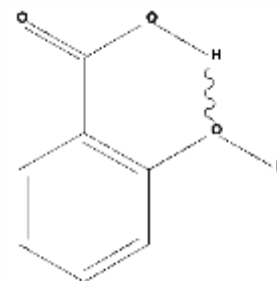


Aquesta tècnica s'utilitza també en cuina, més coneguda com a 'esferificació' per encapsular molts aliments i donar-los una aparença més atractiva pels clients. Per exemple, el plat 'Sférico de guisantes' del Ferran Adrià conté alginat de sodi i clorur de calci entre els seus ingredients.

3. ÀCID SALICÍLIC (ÀCID 2-HIDROXIBENZOIC)

3.1. La molècula.

L'àcid salicílic, anomenat sistemàticament àcid 2-hidroxibenzoic o àcid o-hidroxibenzoic és una molècula orgànica formada per àtoms de carboni, hidrogen i oxigen exclusivament. La seva fórmula molecular abreujada és $C_7H_6O_3$. Per tant, la seva massa molecular és de 138,121 g/mol. Una diferència important que presenta respecte a l'àcid acetilsalicílic (a part de l'addició el grup acetil) és que l'àcid salicílic té un enllaç intramolecular, un enllaç d'hidrogen.



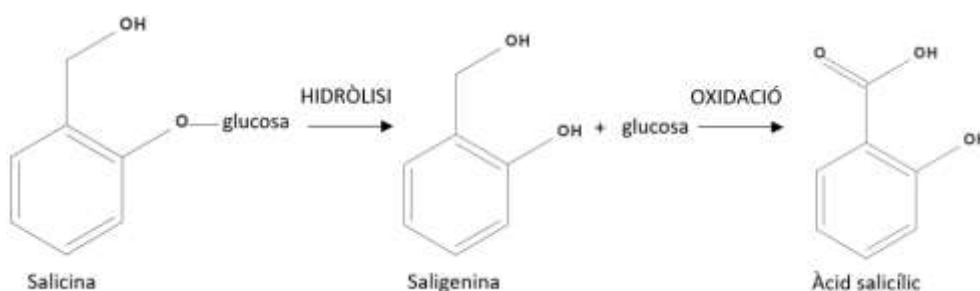
Aquest enllaç d'hidrogen permet que la molècula tingui un punt de fusió més elevat, ja que per trencar l'enllaç es requerirà més energia i, per tant, més calor. El seu punt de fusió és de 158,6 °C. En canvi, el punt de fusió de l'aspirina és menor perquè no té cap enllaç d'aquestes característiques.

3.2. Extracció de la salicina



El salze blanc és un arbre de la família de les salicàcies que conté un producte anomenat **salicina** a la seva escorça. Aquesta salicina pot servir per fabricar àcid salicílic mitjançant dues reaccions.

En primer lloc, aquesta salicina ha de ser hidrolitzada per tal de separar la glucosa de l'anell aromàtic i convertir l'enllaç èster que unia la glucosa en un grup -OH (alcohol). L'altre pas seria una oxidació que ens permetria obtenir el grup -COOH (carboxílic) que té l'àcid salicílic. Quan s'ingereix escorça de salze (sigui en una infusió o en una tintura) això és el que succeeix al nostre estómac.



3.2.1. Extracció rural

El mètode rural consisteix a preparar infusions o tintures a partir d'escorça de salze, perquè així hi hagi salicina en elles i el nostre organisme sigui capaç d'hidrolitzar i oxidar aquest component del salze. Una manera de fer això és la següent:

1. Bullir 1 o 2 cullerades d'escorça en uns 220 ml d'aigua.
2. Deixar refredar i reposar mínim 30 minuts.

Aquest beuratge es podrà consumir com a màxim 4 vegades al dia.

En realitzar aquesta extracció a casa vaig obtenir un líquid de color vermell molt fosc amb l'olor característica de l'escorça del salze.

Una altra preparació que es pot fer amb l'escorça del salze és una tintura, en la que s'utilitza un alcohol amb l'escorça de salze.

3.2.1.1. Tintures

Les tintures són unes dissolucions d'alcohol i herbes o plantes que serveixen essencialment per preparar extractes de plantes (extracte de vainilla, extracte de salze...) però també algunes s'utilitzen per a consumir.

El procés és ben senzill: es cobreixen les herbes o les plantes amb una dissolució d'alcohol igual o superior al 40% vol. de concentració i deixar-ho unes dues o tres setmanes actuar. Un exemple d'alcohol molt utilitzat per fer aquest tipus de pràctiques és el vodka.

Procediment:

1. Deixar l'escorça de salze en un got o vas de precipitats.
2. Cobrir l'escorça amb vodka i deixar-la unes 3 setmanes tapada amb alguna cosa. S'ha de remoure sovint perquè totes les parts de l'escorça estiguin en contacte amb l'alcohol.
3. Després de setmanes, filtrar el contingut i guardar el líquid (tintura).

Quan es filtra queda un líquid que es pot etiquetar com a "extracte de salze blanc". S'hauria de guardar en ampolles o flascons de vidre fosc.

3.2.2. Extracció al laboratori

L'extracció al laboratori es fa d'una altra manera, ja que es procura obtenir àcid salicílic. S'utilitzen 2 reactius força coneguts: l'àcid sulfúric i el permanganat de potassi com a oxidant. S'han d'afegir a parts iguals en matrassos o vasos de precipitat perquè els dos actuïn de la

mateixa manera. Després de l'extracció es fa la prova del triclorur de ferro per comprovar si hi ha presència de grups -OH a l'anell aromàtic o no.

Reactius:

- | | |
|--------------------------|-------------------------|
| — Àcid sulfúric | — Escorça de salze |
| — Permanganat de potassi | — Clorur de ferro (III) |

Material:

- | | |
|---|---------------------------|
| — Matràs d'ebullició de 250 ml | — Vas de precipitats |
| — Tub refrigerant tipus Liebig (recte) | — Tub d'assaig |
| — Manta calefactora (o placa calefactora en la seva absència) | — Paper de filtre i embut |
| | — Batedora de mà |

Procediment:

1. Triturar l'escorça amb la batedora i inserir-ne una mica dins el matràs d'ebullició.
2. Tot seguit, cobrir l'escorça triturada a parts iguals amb les dissolucions de permanganat de potassi i d'àcid sulfúric.
3. Agitar el matràs fins que l'escorça quedi totalment coberta pel líquid.
4. Escalfar i muntar un reflux amb el tub de Liebig i el matràs.
Vegeu l'Annex 2 per veure més informació de com muntar un reflux i com funciona.
5. Deixar funcionar el reflux durant 30 minuts.
6. Aturar el reflux i, mentre el contingut del matràs estigui calent, afegir a parts iguals àcid sulfúric i permanganat de potassi fins que el volum sigui tres vegades l'inicial.
7. Filtrar el contingut del matràs i recollir-ne el filtrat líquid.
8. Fer la prova del triclorur de ferro al resultat en un tub d'assaig.

Jo vaig fer la prova amb 6 matrassos o Erlenmeyers amb i sense reflux, però sempre escalfant amb plaques calefactores el contingut. Ho vaig fer d'aquesta manera perquè un correu d'en Josep Coromines a la meva tutora ens va recomanar utilitzar 500g d'escorça si volíem que es veiés lila al fer la prova del clorur de ferro (III).

“Jo havia portat algun TR d'obtenció d'àcid salicílic a partir de l'escorça del salze i recordo que teníem que fer servir quantitats força importants d'escorça de salze per tenir una certa seguretat de que sortia alguna cosa (jo crec que uns 500 g d'escorça). I no sempre es veia clar alguna cosa.”

Gràcies a aquesta aportació d'en Josep vaig fer l'extracció amb més de 500 g d'escorça.

El resultat va ser el següent:



Al baló, resultat després d'addicionar el FeCl_3

Vaig poder observar un notable canvi de color: el color groguenc del filtrat es va enfosquir. No va arribar al punt de lila però sí que va ser més fosc que l'original com es pot veure a la imatge.

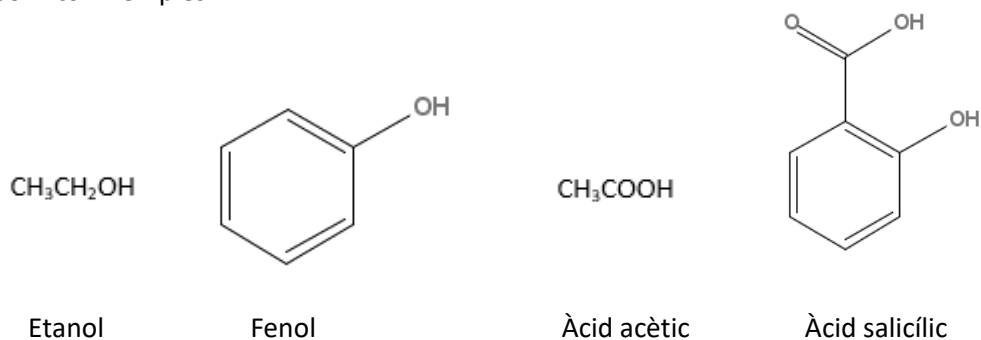
Aquest resultat indica que la salicina que conté l'escorça ha estat hidrolitzada i oxidada segons la reacció del principi de l'apartat 3.2. i **s'ha format àcid salicílic**.

3.2.3. Extracció industrial

Avui dia ja no cal haver de fer els processos anteriors per tal d'aïllar la salicina de l'escorça de salze, ja que algunes empreses han patentat uns mètodes que permeten obtenir-la industrialment. Un exemple d'empreses que tenen una patent sobre l'extracció de la salicina de l'escorça del salze és Indena, una farmacèutica italiana. Aquesta patent s'anomena "*Process for extracting salicin derivatives from Salix*".

3.3. La química del grup -OH en diverses funcions orgàniques (etanol, fenol, àcid acètic i àcid salicílic). Comparativa amb els grups -OH de l'àcid salicílic

El grup -OH es troba en tres tipus de compostos orgànics: els alcohols, els fenols i els àcids carboxílics. Exemples:



L'objectiu d'aquesta activitat és investigar el comportament del grup -OH en aquests tres compostos, tot comparant-lo amb el de l'àcid 2-hidroxibenzoic (àcid salicílic).

Reactius:

- Petites quantitats de:
 - Etanol (A)
 - Fenol (B)
 - Àcid acètic, dissolució $2 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ (C)
 - Àcid acètic glacial (per al pas 6)
 - Àcid salicílic (D)
- Dissolució d'indicador universal
- Clorur de ferro (III), sòlid
- Dissolució de dicromat de potassi $0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$
- Metanol
- Àcid sulfúric concentrat
- Dissolució d'àcid sulfúric $2 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$
- Dissolució de carbonat de sodi $0,5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$

S'utilitza el volum aproximat d'un dit per les 4 substàncies de la A a la D en cada tub d'assaig. Si és sòlid (fenol, àcid salicílic) s'utilitza una punta d'espàtula.

Material:

- Tubs d'assaig
- Vasos de precipitats
- Pipetes
- Placa calefactora
- Espàtules

Procediment:

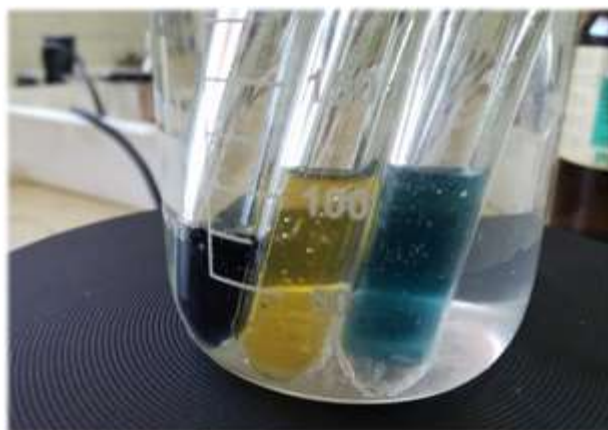
1. Afegir unes gotes de dissolució d'indicador universal a cada substància i prendre nota del valor del pH.



2. Afegir a cada substància un volum igual de dissolució de carbonat de sodi i escalfar. Comprovar si hi ha despreniment de gasos.

3. Dissoldre una punta d'espàtula de clorur de ferro (III) en mig tub d'assaig amb aigua destil·lada. Distribuir en quatre tubs d'assaig. A cada tub, afegir una de les substàncies que s'investiga. Prendre notes si hi ha canvis de color.

4. Preparar un tub d'assaig amb un dit aproximadament de dissolució de dicromat de potassi 0,1M i omplir-lo fins a la meitat amb dissolució d'àcid sulfúric 0,2 M. Fer-ne quatre parts, per distribuir en 4 tubs d'assaig. A cada tub, afegir una de les substàncies que s'investiga. Escalfar els tubs d'assaig al bany maria fent servir un vas de precipitats. Prendre nota si hi ha canvis de color. (Guardar els banys d'aigua per la prova 5.)



5. Posar 1 ml de cada substància en tubs d'assaig. Usar l'àcid acètic concentrat o àcid acètic "glacial". Afegir a cada tub un volum igual de metanol i unes gotes d'àcid sulfúric concentrat. Escalfar cada tub en el bany d'aigua durant uns minuts. Posar les dissolucions calentes de cada tub en diferents vasos de precipitats que continguin dissolució de carbonat de sodi. Això neutralitzarà qualsevol resta d'àcid que quedi i també farà desaparèixer la seva olor. Olorar els 4 vasos.

Amb els coneixements adquirits al realitzar aquesta pràctica, vaig elaborar una pràctica per al batxillerat (vegeu Annex 1).

Els resultats obtinguts en aquesta pràctica es poden agrupar a la següent taula:

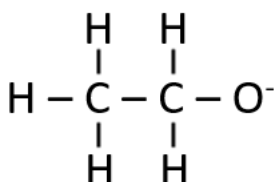
Prova	A) etanol	B) fenol	C) àcid acètic	D) àcid salicílic
1. Valor de pH	7	5-6	3	3-4
2. Carbonat de sodi	No hi ha cap reacció	El sòlid es dissol	Despreniment de gasos (CO ₂)	Despreniment de gasos (CO ₂)

3. Clorur de ferro (III)	Cap canvi de color	Lila fosc	Cap canvi de color	Lila fosc
4. Dicromat de potassi	Es torna verd	Marró fosc	Cap canvi de color	Marró claret
5. Metanol + H₂SO₄ (esterificació)	Roman l'olor d'alcohol (metanol-etanol)	Roman l'olor del fenol	Olor a vinagre dolç (o pega) (Acetat de metil)	Olor de <i>Wintergreen</i> (salicilat de metil)

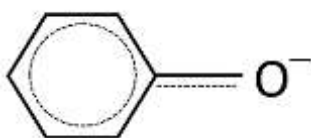
3.3.1. Comparativa de pHs

La primera prova consisteix a tirar sobre cada substància que s'investiga unes gotes de la dissolució d'indicador universal, per poder veure quin és el seu valor de pH. Ens adonem que cada substància té un pH diferent. Anotem el seu pH aproximat utilitzant l'escala de pH del paper indicador.

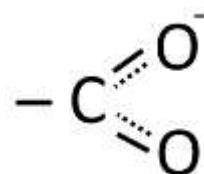
El factor que decideix el grau d'acidesa és l'estabilitat de l'anió que es forma a partir de l'àcid. Si la càrrega negativa sobre l'oxigen pot ser compartida amb altres àtoms, l'anió seria més estable i es formarà en major proporció. En l'anió derivat dels alcohols no és possible compartir la càrrega. En canvi, en els fenols i àcids carboxílics, la càrrega es dissemina en el procés anomenat *deslocalització*. Això implica un moviment d'electrons per l'anió:



Molt inestable, la càrrega està totalment localitzada sobre l'oxigen; per tant l'etanol és neutre (pH=7)



Més estable, la càrrega es dissemina per l'anell aromàtic, per això el fenol és un àcid molt feble (pH=5-6)



Més estable, la càrrega es reparteix pel grup -COO⁻, per tant, els àcids carboxílics són àcids febles (pH= 3-4)

Els fenols i els àcids carboxílics són capaços de reaccionar amb bases fortes, com l'hidròxid de sodi (NaOH), per tal de formar sals. Exemple: àcid acètic + hidròxid de sodi = acetat de sodi + aigua.

Per tant, si ordenem els reactius en funció de la seva acidesa:

ÀCID ACÈTIC > ÀCID SALICÍLIC > FENOL > ETANOL

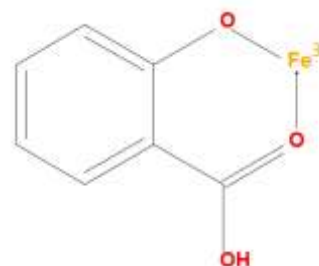
[On l'Àcid acètic seria el compost més àcid (pH més petit) i l'etanol seria el menys àcid (pH més elevat)]

3.3.2. Comportament amb l'addició de carbonat de sodi

El carbonat de sodi, Na_2CO_3 , és un compost derivat de l'àcid carbònic (H_2CO_3). Només els àcids carboxílics (-COOH) d'aquesta pràctica són capaços de reaccionar amb carbonats. Així doncs, els àcids carboxílics produeixen efervescència, però no els fenols ni els alcohols. En aquest assaig reaccionen l'Àcid acètic (CH_3COOH) i l'Àcid salicílic.

3.3.3. Reactivitat amb el clorur de ferro (III)

Algunes agrupacions d'àtoms poden actuar conjuntament amb ions metàl·lics i formar complexos. El grup $\begin{matrix} R_1 \\ \diagdown \\ C=C \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix} \begin{matrix} \diagup \\ OH \\ \diagdown \\ R_3 \end{matrix}$ (grup 'enol') pot formar complexos de color púrpura/lila fosc amb ions Fe^{3+} en dissolució neutra. Només el fenol i els seus derivats posseeixen aquesta disposició i són els únics en donar coloració amb el clorur de ferro (III). Per aquest motiu, només reaccionen en aquesta prova el fenol i l'Àcid salicílic.



Complex que forma l'àcid salicílic amb el Fe^{3+}

Per veure el colorament del tricolor de ferro sobre diferents concentracions d'aspirina vaig fer 3 vasos de precipitats de diferents concentracions d'àcid acetilsalicílic: en el primer vas posava 0,2 g d'àcid salicílic dissolts en 50 ml d'aigua; en el segon, 0,02 grams en la mateixa quantitat d'aigua i en el tercer 0,002 g dissolts en la mateixa quantitat de líquid.

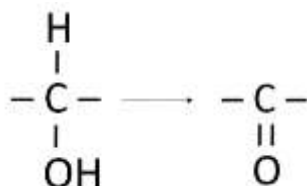
El resultat després d'afegir-ne tricolor de ferro a uns tubs d'assaig que contenien aquestes 3 dissolucions va ser el següent:



Es pot apreciar que com més petita és la concentració, menys intens és el lila que apareix en reaccionar amb el FeCl_3 .

3.3.4. Comportament amb el dicromat de potassi

El grup $-\text{OH}$ pot ser oxidat per agents oxidants forts tals com una dissolució acidificada de dicromat de potassi. La reacció és la següent:



L'ió dicromat, $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$, de color ataronjat, és reduït a Cr^{3+} , de color verd.



etanol, fenol, àcid acètic, àcid salicílic

Aquesta oxidació del grup $-\text{OH}$ es dona només en alcohols, com l'etanol. Per tant, l'**etanol** serà l'únic que donarà positiu en aquesta prova: veurem un canvi de color a blau claret. S'oxida per formar etanal.

Passa també amb el **fenol** i l'**àcid salicílic**, però es tornen marrons en comptes de blaus perquè no són el mateix tipus d'alcohol, tenen un anell aromàtic.

3.3.5. Esterificació amb metanol. Obtenció del salicilat de metil

L'addició de metanol en medi àcid en un àcid produeix un èster. Aquest procés s'anomena esterificació de Fischer (o esterificació de Fischer-Speier). Es trenca l'enllaç entre l'hidrogen i l'oxigen de l'alcohol i s'adhereix una cadena alifàtica (hidrocarbonada). En aquest cas només tenim 2 àcids i, per tant, obtenim 2 èsters: acetat de metil (des de l'àcid acètic) i salicilat de metil (des de l'àcid salicílic).

4. SALICILAT DE METIL. ESSÈNCIA DE WINTERGREEN / GAULTÈRIA

4.1. Component del Reflex i Listerine®

Col·lutori bucal que conté Salicilat de Metil (Methyl Salicylate)

El salicilat de metil és present en molts medicaments analgèsics com el Reflex, en col·lutoris dentals com el Listerine® (per les seves propietats antisèptiques) i en altres productes relacionats amb l'odontologia com per exemple gels bucal per les llagues o pasta dental. També es troba en altres productes relacionats amb la higiene com xampús i gels de bany.

És molt utilitzat en la indústria de la higiene perquè té una olor agradable i estimula el flux sanguini dels capil·lars sanguinis.

Avui dia s'acostuma a seguir la reacció de l'esterificació de Fischer per a produir aquest compost però antigament el salicilat de metil es destil·lava a partir de les branques de l'arbre *Betula lenta*, que vindria a ser el bedoll americà, i de l'arbust *Gaultheria procumbens*.

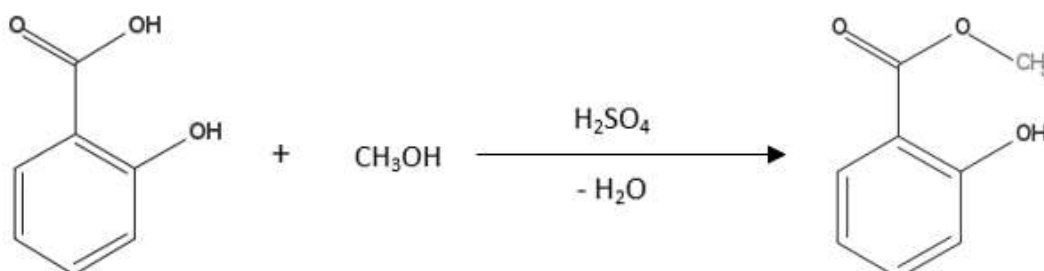
4.2. Mecanisme de la reacció de síntesi. Esterificació de Fischer

El salicilat de metil es forma mitjançant l'esterificació de l'àcid salicílic amb metanol, produint salicilat de metil i aigua. El que passa durant la reacció en medi àcid és que el carboni de l'etanol s'uneix a l'àcid salicílic alliberant un hidrogen sobrant que després queda adherit al -OH pertanyent al metanol per formar una molècula d'aigua. Aquí, l'àcid sulfúric (H₂SO₄) és el reactiu que provoca l'inici de la reacció, ja que només es pot realitzar en medi àcid.



Hermann Emil Fischer

Aquest tipus d'esterificació s'anomena **esterificació de Fischer**, degut al químic alemany Hermann Emil Fischer, qui va descobrir aquest tipus d'esterificació a més de la Projectió de Fischer de les molècules orgàniques, una manera de representar les molècules en dues dimensions, encara utilitzada avui dia.



4.3. Obtenció al laboratori del salicilat de metil

Després d'haver fet l'esterificació de Fischer en la pràctica de "La química del grup -OH" (3.3.5.) amb àcid salicílic i metanol, vaig tornar-la a fer per poder analitzar posteriorment alguns aspectes com l'índex de refracció o la prova del clorur de ferro (III).

Reactius:

- Àcid salicílic
- Metanol, CH_3OH
- Aigua destil·lada
- Àcid sulfúric concentrat, H_2SO_4

Material:

- 2 Pipetes de 10 ml
- Tub d'assaig i gradeta
- Placa calefactora
- Vas de precipitats
- Bany d'aigua (vas de precipitats amb aigua)

Procediment:

1. Inserir una punta d'espàtula d'àcid salicílic dins el tub d'assaig.
2. Pipetejar 2 mil·lilitres de metanol (mai directament des de l'ampolla) i afegir-los al tub d'assaig.
3. Afegir 2 ml d'àcid sulfúric al tub.
4. Escalfar el tub d'assaig al bany maria.
5. Quan bulli, treure-ho del bany i abocar en un vas de precipitats amb aigua destil·lada.

Resultat:

Vaig obtenir un líquid incolor, amb olor d'essència de Gaultèria (Wintergreen).

4.3.1. Índex de refracció. Banc òptic.

L'índex de refracció d'una substància és específic per a cadascuna, és a dir, cada una en té un de diferent i tabulat. Es calcula amb ajut d'un banc òptic que, amb un conjunt d'instruments ens permeten determinar l'índex de refracció del líquid que es vol conèixer.



Jo ja estava una mica familiaritzat amb els bancs òptics que hi ha a l'institut perquè durant el Projecte de Recerca de quart d'ESO (De la ciència a la posterioritat) ja vaig tenir l'oportunitat de manipular tot un kit d'ENOSA dels blaus.

Material:

- Banc òptic
- Cubeta semicircular
- Diafragma amb 3 escletxes
- Disc de Hartl
- Focus de llum
- Lent de $f=100$ mm. 40ϕ
- Pantalla opaca
- Suports (4)
- Líquid (en aquest cas, salicilat de metil)



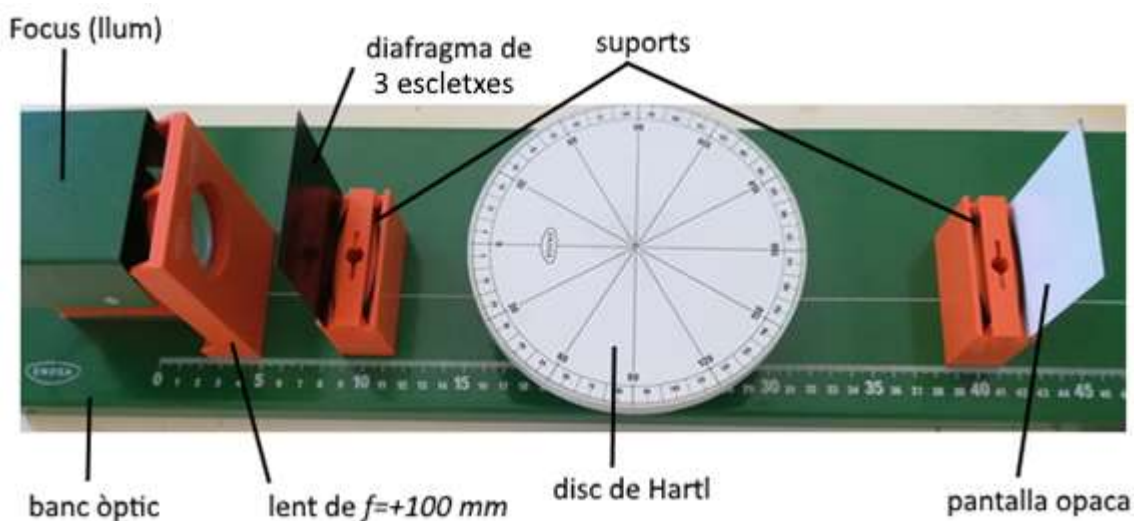
Cubeta semicircular

Muntatge:

Col·locar el focus sobre el banc i a continuació la lent de $F=+100$ mm i el diafragma amb 3 escletxes.

Al mig posar el disc de Hartl. Això farà que es vegin 3 raigs de llum paral·lels al disc.

Sobre el disc es col·loca la cubeta semicircular amb la cara oberta cap amunt, per poder inserir després el líquid. Al final del muntatge situem la pantalla opaca:



Procediment:

1. Omplir la cubeta semicilíndrica amb salicilat de metil prèviament sintetitzat.
2. Col·locar la cubeta paral·lela a l'eix del $90^\circ-90^\circ$
3. Moure la pantalla opaca endavant i endarrere fins que les 3 línies que es veuen reflectides es converteixin en una sola.
4. Mesurar la distància que hi ha entre el mig del Disc de Hartl i la pantalla opaca en mm (f).
5. Substituir a la següent equació sabent que la R de la cubeta és de $R=35$:

$$n = \frac{R}{f} + 1$$

L'índex de refracció del salicilat de metil tabulat és de **$n= 1,5343$**

Al fer el càlcul substituint amb els meus resultats vaig obtenir un índex de refracció de $n= 1,275$

Càlcul:

$$n = \frac{R}{f} + 1 = \frac{35}{127} + 1 = 1,275$$

No són valors idèntics però puc afirmar que són molt propers. La discordança entre l'índex de refracció que vaig obtenir i el tabulat es pot deure a la barreja de salicilat de metil amb la resta de productes de la reacció (H_2O , o productes que no ha acabat de reaccionar)

També s'ha de tenir en compte l'error instrumental que pot tenir un regle, de $\pm 1\text{ mm}$.

4.3.2. Prova identificadora de fenols

Per saber si hi ha presència de fenols (anell aromàtic + -OH) en un compost s'utilitza la prova del triclorur de ferro, que ens permet saber mitjançant un canvi de color si hi ha o no fenols en una mostra. Vaig comparar el salicilat de metil que jo vaig sintetitzar amb un de 99% de puresa que em va portar la meva tutora de Tuixent (vegeu Annex 4).



Prova del $FeCl_3$ en salicilats de metil

Es pot observar que el primer (el més pur) agafa un color lila fosc per la part de dalt (no tot adquireix el mateix color perquè és un oli essencial i l'oli és immiscible en $FeCl_3$). En canvi, el que jo vaig sintetitzar s'enfosqueix una mica però no arriba a tenir el color lila. Això pot ser degut al fet que el salicilat de metil estava en presència d'aigua, ja que el producte de l'esterificació era salicilat de metil i aigua.

5. SALICILAT D'ETIL

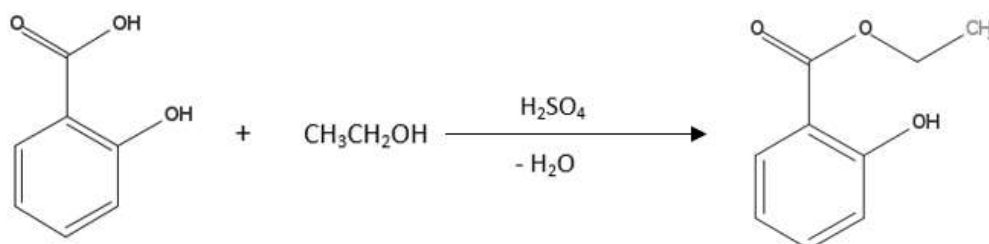
5.1. Síntesi

Mentre jo era a Itàlia, el segon any del projecte de recerca de 4t d'ESO "De la ciència a la posterioritat" estava en marxa, i van realitzar una esterificació de Fischer (pel nom de científic, que interessa pel projecte). Els alumnes, en comptes de fer salicilat de metil varen fer salicilat d'etil.

El dilluns següent els hi vaig explicar com fer l'encapsulació de refresc de cola i vam intercanviar coneixements sobre l'esterificació de Fischer i l'encapsulació. Ells em van deixar un pot amb el salicilat d'etil perquè jo l'utilitzés al meu Treball de Recerca.

5.2. Punt de fusió amb el compost incògnita sòlid

La reacció de síntesi del salicilat d'etil es produeix amb l'esterificació de Fischer. Es pesen uns grams d'àcid salicílic i se l'afegeixen uns quants mil·lilitres d'etanol. La quantitat de cada reactiu es pot calcular mitjançant càlculs estequiomètrics previs. Sempre s'ha de fer en medi àcid, que el podem produir amb àcid sulfúric concentrat (MOLT CORROSIU).



El producte que vaig rebre dels alumnes de 4rt d'ESO consistia en un sòlid de color blanc i un líquid incolor. Buscant informació per internet vaig trobar el punt de fusió del salicilat d'etil, que és d'1 °C. Per tant, volia descobrir què era el precipitat blanc que hi havia a la mostra, ja que dubtava si seria aspirina.

Llavors vaig agafar una mostra de la substància desconeguda (sòlid blanc) i vaig inserir-la dins un capil·lar per poder observar el seu punt de fusió

Vaig fer el muntatge amb un tub de Thiele i un suport, vaig afegir glicerina (1,2,3 – propantriol) al tub i vaig posar un termòmetre i el capil·lar units amb cinta adhesiva i un tap de goma foradat. Es tapa el tub de Thiele i se l'aplica calor fins que, amb ajuda d'una lupa, veiem quan es liqua el sòlid, és a dir, quan passa de ser sòlid a líquid. El resultat que vaig obtenir fou que es va fondre a una temperatura de 137°C, un punt de fusió superior al de l'aspirina. Però m'estimo més pensar que el sòlid incògnita era **àcid salicílic** que no havia reaccionat.

5.3. Prova dels fenols

Quan ja tenia el sòlid identificat, vaig voler identificar també el líquid incolor que vaig obtenir. Vaig posar una petita quantitat del sòlid i del líquid en dos tubs d'assaig separats i els hi vaig inserir una mica de dissolució de clorur de ferro (III). Ambdues substàncies van donar positiu perquè totes dues tenen un grup -OH fent de fenol. Van passar a tenir un color lila molt fosc. Tant el líquid (salicilat d'etil) com el sòlid (àcid salicílic) contenen un -OH.



FeCl₃ en salicilats d'etil

6. COMPARATIVA DE SALICILATS

6.1. Espectroscòpia IR dels salicilats. Comparativa teòrica

Des dels inicis de la química s'ha volgut analitzar i identificar els compostos. Inicialment es van determinar les propietats físiques i químiques de les substàncies: punts de fusió i ebullició, solubilitat, acidesa, basicitat, densitat, color, calor específica, viscositat, índex de refracció... Amb aquestes dades es disposa d'una base a l'hora d'identificar un compost nou. Però les substàncies noves i més complexes són força més difícils d'identificar amb aquests aspectes esmentats.

La instrumentació analítica s'ha desenvolupat molt i actualment hi ha una gran varietat de tècniques instrumentals per caracteritzar les propietats d'una substància, algunes basades en els espectres obtinguts de diferents radiacions. L'espectroscòpia se centra en l'anàlisi de les propietats de la matèria mitjançant l'estudi dels espectres.

En l'**espectroscòpia IR** s'analitzen els espectres d'infraroig que mostren la vibració dels enllaços de la molècula examinada. Els espectres s'obtenen mitjançant un aparell anomenat *espectròmetre infraroig*.

Aquest instrument consta d'una font que produeix els raigs infrarojos i fa impactar en la mostra que volem analitzar.

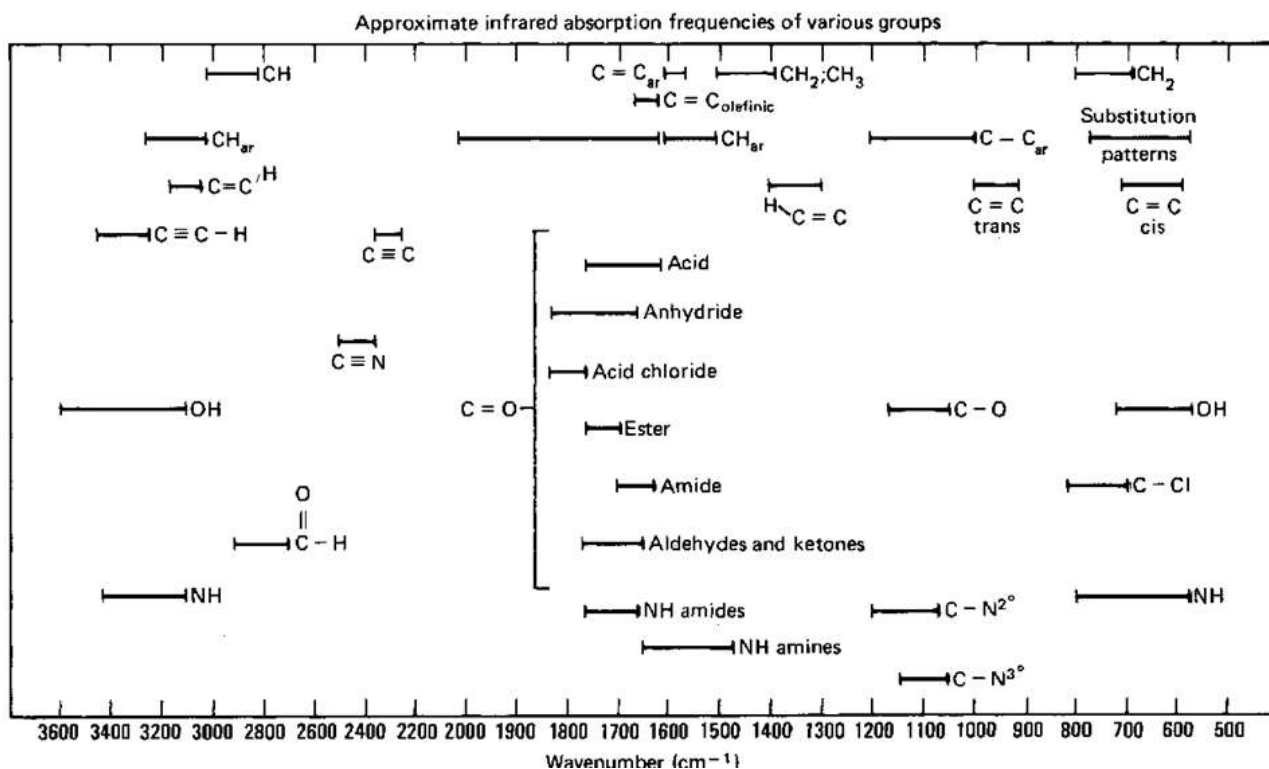
Les freqüències típiques de l'IR oscil·len entre els nombres d'ona 4000 i 660 cm^{-1} .

Si coneixem en quines freqüències de l'espectre apareixen bandes d'absorció per a un grup funcional determinat, comparat l'espectre d'una substància desconeguda amb l'espectre de la mostra, podrem identificar de quina substància es tracta.



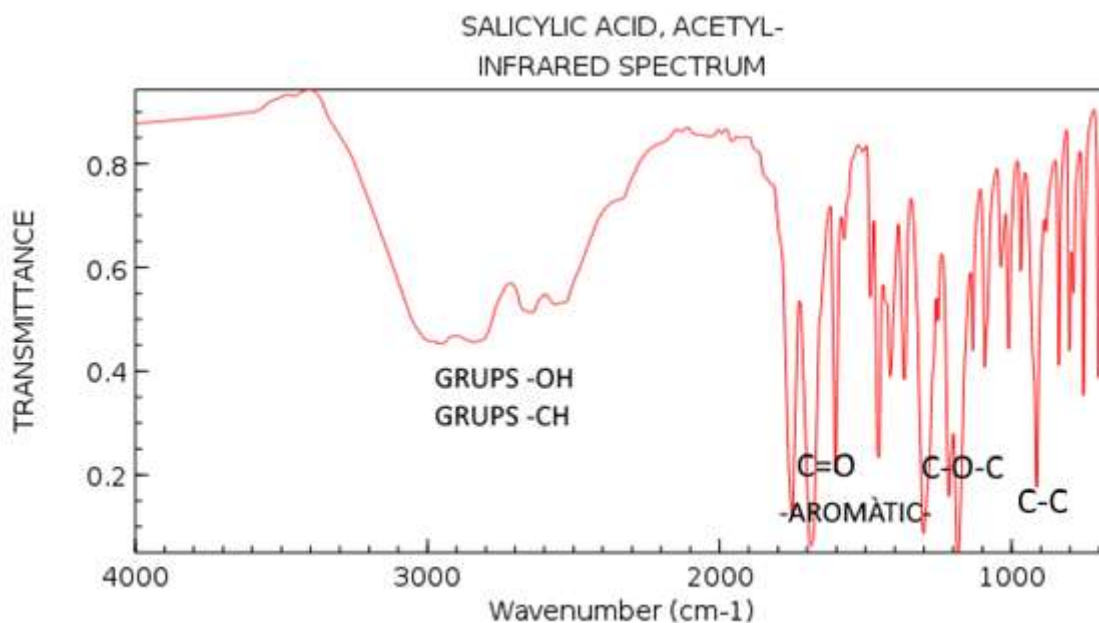
Espectròmetre IR (UPC)

Aquests valors estan tabulats segons la següent taula:



Cal dir que la comparativa de salicilats que faré serà totalment teòrica, ja que els següents gràfics són extrets del *National Institute of Standards and Technology* del departament de comerç dels Estats units.

6.1.1. Espectre IR de l'àcid acetilsalicílic



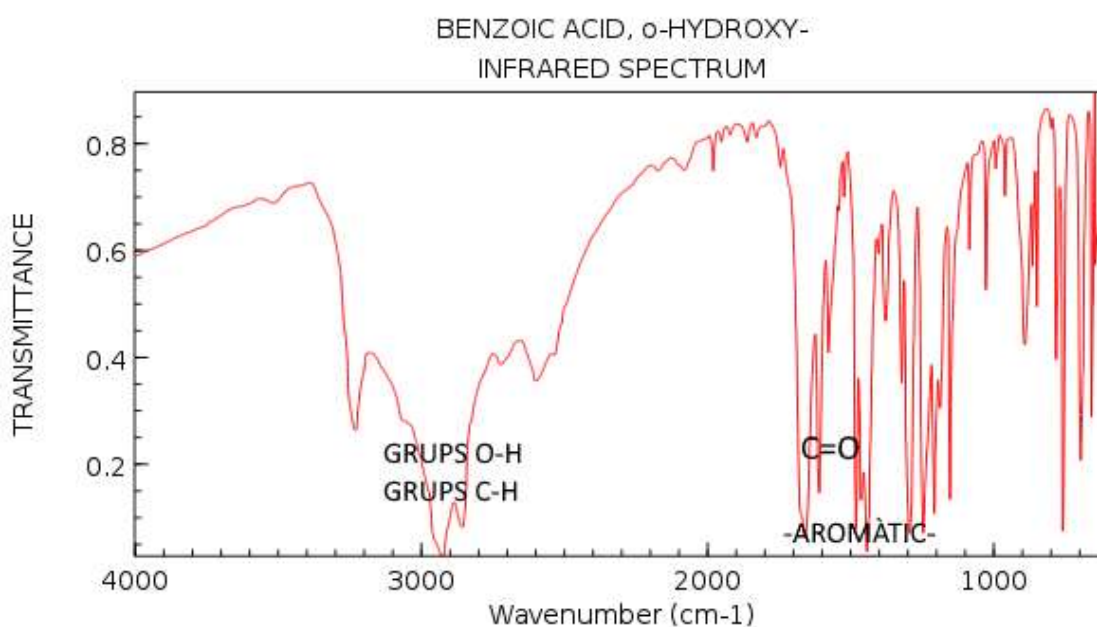
NIST Chemistry WebBook (<http://webbook.nist.gov/chemistry>)

Com es pot veure a l'espectre, els grups -CH, que seria el grup -CH₃ final, que es situaria entre els nombres d'ona 2850 i 2950 cm⁻¹. Així mateix, podem veure el -OH del grup carboxílic situat a una longitud d'ona de 2500 a 3200 cm⁻¹.

Els pics pertanyents a l'anell aromàtic són els recollits entre 1450 i 1650 cm⁻¹ d'intensitat variable. A un nombre d'ona superior, trobem el grup C=O, el qual la molècula en té 2: un pertanyent a l'àcid carboxílic i l'altre al grup carbonil. Aquests provoquen dos pics entre els nombres d'ona 1705-1725 cm⁻¹ amb una intensitat força important.

També es poden interpretar d'altres grups com el C-O-C o d'altres enllaços C-C, però els valors inferiors a 1500 cm⁻¹ no es poden determinar al 100% degut a que són espectres més complexos i no es pot determinar una absorció a enllaços concrets.

6.1.2. Espectre IR de l'àcid salicílic

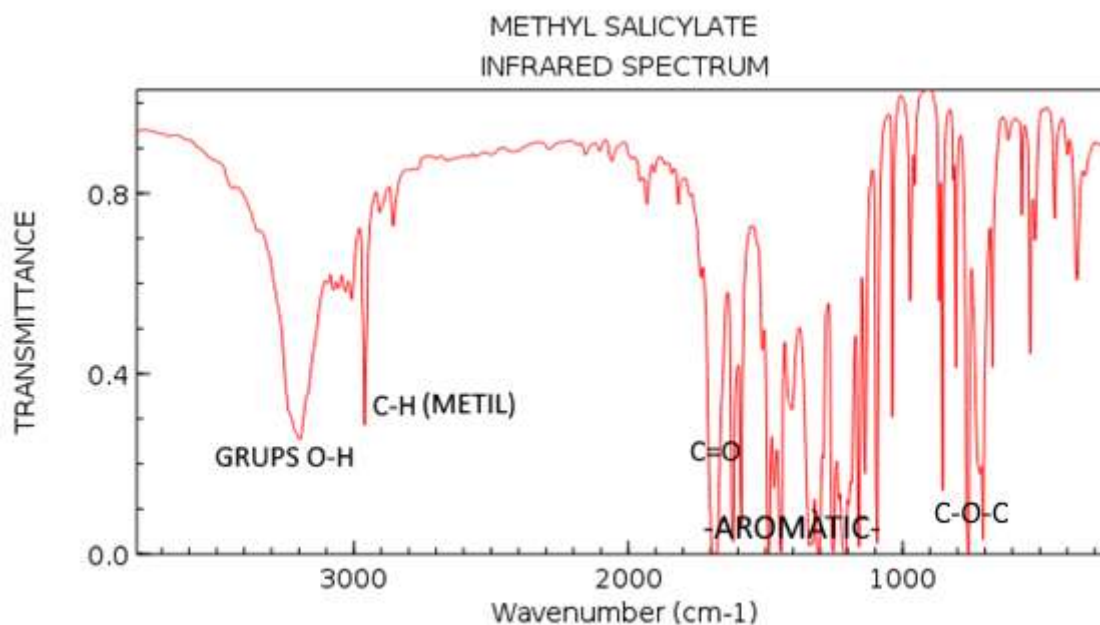


NIST Chemistry WebBook (<http://webbook.nist.gov/chemistry>)

Aquest IR és semblant al de l'aspirina, però amb 3 diferències ben diferenciades:

1. Els pics pertanyents als grups -OH ara són més intensos, degut a que ara n'hi ha dos.
2. El pic que designava el grup C-O-C ara no hi és, cosa que podem afirmar tot veient la molècula.
3. El pic pertanyent a l'enllaç C=O ara és menys intens, ja que només tenim un grup (de l'àcid carboxílic).

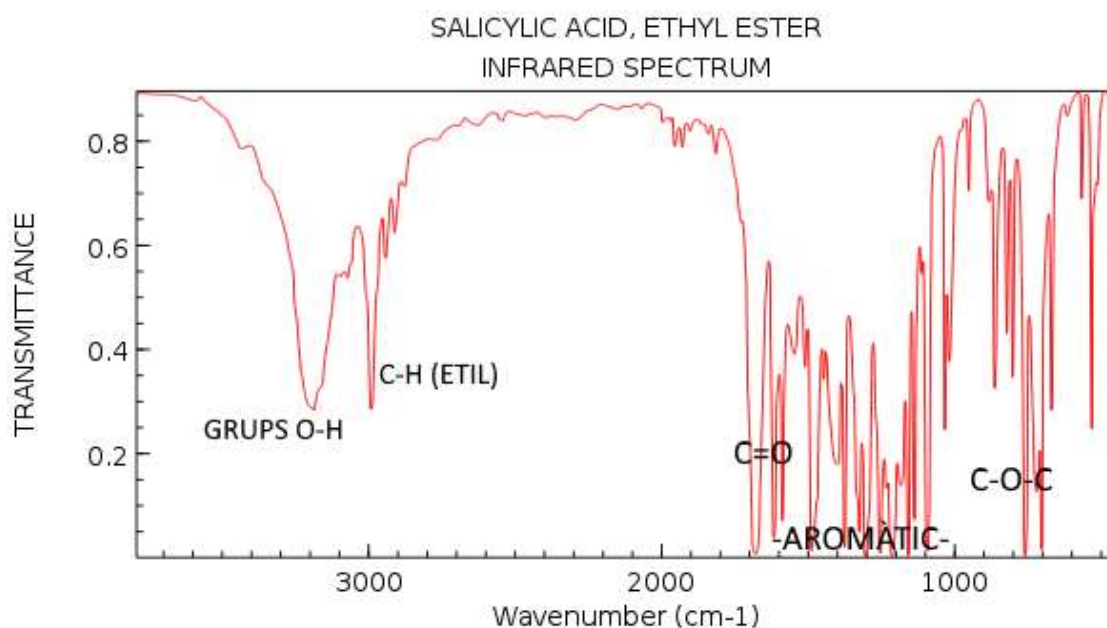
6.1.3. Espectre IR del salicilat de metil



NIST Chemistry WebBook (<http://webbook.nist.gov/chemistry>)

El que determina que aquest èster és el salicilat de metil és la intensitat del grup $-CH_3$, que es veu molt definit a l'espectre. Els altres grups romanen (pràcticament) igual que els de l'àcid salicílic. S'observa que disminueix la intensitat del grup $-OH$ (ara només n'hi ha 1) i torna a aparèixer el grup $C-O-C$.

6.1.4. Espectre IR del salicilat d'etil



NIST Chemistry WebBook (<http://webbook.nist.gov/chemistry>)

El que veiem aquí és un gràfic molt semblant al del salicilat de metil. La diferència principal (que és pràcticament imperceptible) és la intensitat del pic del $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, que és diferent del pic del grup metil. També tenim el grup C-O-C com amb l'aspirina i el salicilat de metil.

6.2. Punts de fusió. Tub de Thiele

Després d'observar el punt de fusió de l'àcid acetilsalicílic sintetitzat per mi, vaig voler comparar d'altres salicilats en estat sòlid, com són l'àcid salicílic i l'aspirina comercial.

Volia comparar el punt de fusió de la meua aspirina amb el de l'aspirina de Bayer i comparar 2 àcids salicílics de marques diferents.

Per veure els reactius, material i procediment, podeu tornar a l'apartat "2.2.2.1. Punt de fusió".

A continuació detallo els resultats obtinguts seguint el mateix procediment:

Àcid salicílic:



Àcid salicílic Panreac (esquerra) i Dalmau (dreta)

Per observar el punt de fusió de l'àcid salicílic vaig anotar quin era el punt de fusió d'aquest reactiu: $158,6^{\circ}\text{C}$.

Vaig voler comparar 2 tipus d'àcid salicílics: un procedent de *Panreac* i un altre de *Químics Dalmau*.

Els resultats que vaig obtenir van ser:

-Àcid salicílic *Panreac*: 152°C .

-Àcid salicílic *Químics Dalmau*: 148°C .

Fent aquestes observacions, afirmo que el reactiu més pur o de millor qualitat (basant-me en la proximitat a la temperatura tabulada del punt de fusió de l'àcid salicílic de $158,6^{\circ}\text{C}$) és l'àcid salicílic de *Panreac*.

Aspirina Bayer:

En aquest cas vaig utilitzar una aspirina alemanya. Volia saber si l'àcid acetilsalicílic que conté tenia una puresa elevada. Un compost s considera *pur* quan no té cap tipus d'impureses, és a dir, quan tenim el compost sol sense presència d'altres elements. Podem relacionar el punt de fusió amb la puresa de la següent manera: Com més pur és un reactiu, més proper serà el seu punt de fusió al tabulat.

Temperatura tabulada de fusió de l'aspirina: 135°C.



Resultats:

Capsa d'aspirines alemanyes

Vaig poder que als 102°C ja hi havia elements que s'estaven tornant líquids i, el prospecte cita com a excipient "*Natriumcarbonat*" (carbonat de sodi) que té un punt de fusió quan és carbonat de sodi monohidrat de 100°C. Vaig deduir que el que estava passant de sòlid a líquid a 102°C era el carbonat de sodi que conté l'aspirina com a excipient.

Mirant d'altres excipients vaig trobar la "*Carnaubawachs*", traduïda com a 'cera de carnauba' en català, que té un punt de fusió de 82 a 86°C. Potser està en tan poca quantitat que no m'hi vaig fixar.

I, la part important: l'àcid acetilsalicílic es va liquidar als 131°C, una temperatura molt propera a la tabulada de 135°C.

Àcid acetilsalicílic de producció pròpia:

Com explico a l'apartat 2.2.2.1., la meva aspirina va realitzar el canvi d'estat als 130°C, 1°C de diferència amb la de Bayer, però tenint en compte el marge d'error instrumental del termòmetre de $\pm 1^\circ\text{C}$, podem dir que els seus punts de fusió coincideixen.

Substància desconeguda, producte de la síntesi del salicilat d'etil:

A finals del curs passat, la meva tutora va proposar als alumnes de "De la ciència a la posterioritat" fer l'esterificació de Fischer, però amb etanol, per produir salicilat d'**etil**. Els hi va sortir un líquid i un sòlid. Vaig analitzar el sòlid (apartat 5.2) i es va liquidar a 137°C, temperatura superior a l'aspirina. Però fent proves del grup -OH vaig acabar deduint que es tractava d'àcid salicílic, ja que a la prova del metanol (esterificació) es va generar salicilat de metil, que vaig reconèixer per l'olor característica d'aquest compost.

6.3. Estudi cromatogràfic. TLC

Tot aprofitant que ja em sortia la cromatografia de l'aspirina, vaig decidir fer-ne dues més: una d'aspirines europees (genèrica, Bayer alemanya, Bayer catalana i Bayer italiana) i una altra cromatografia de salicilats de metil (oli essencial de Gaultèria pur, salicilat de metil sintetitzat per mi i un gel d'ortodòncia anomenat 'periokin', que contenia SM).

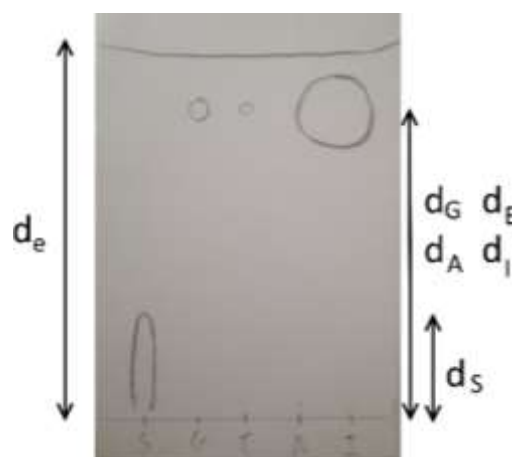
Cromatografia aspirines europees:

Per fer aquesta cromatografia vaig seguir el mateix procediment que el del punt 2.2.2.3., la cromatografia de l'aspirina. En aquest cas, però, vaig utilitzar 5 mostres: àcid salicílic, aspirina genèrica catalana, aspirina Bayer catalana, Bayer alemanya i Bayer italiana.

Quan vaig treure la placa cromatogràfica dels vapors de iode, vaig trobar el següent resultat:

L'àcid salicílic (S) fa un recorregut de 2,7 cm mentre que les aspirines en recorren 7,7 cm. Es veu que durant l'elució, les mostres d'aspirines Bayer alemanyes (A) i italianes (I) s'han barrejat, tot formant una marca grossa al mig d'ambdues lletres.

Per tant, com les 4 aspirines han quedat en el mateix pla (7,7 cm del principi) puc afirmar que totes 4 estan compostes per àcid acetilsalicílic.



Cromatografia aspirines europees

Càlcul del factor de retenció de la cromatografia d'aspirines europees:

Com ja vaig fer amb la cromatografia primera de l'àcid acetilsalicílic, el factor de retenció es calcula dividint la distància que recorre cada mostra entre la distància total que recorre l'eluent (d_e , en aquest cas):

$$R_f(\text{ÀCID SALICÍLIC}) = \frac{2,7 \text{ cm}}{9,2 \text{ cm}} = 0,293$$

$$R_f(\text{ASPIRINES}) = \frac{7,7 \text{ cm}}{9,2 \text{ cm}} = 0,837$$

Dades:

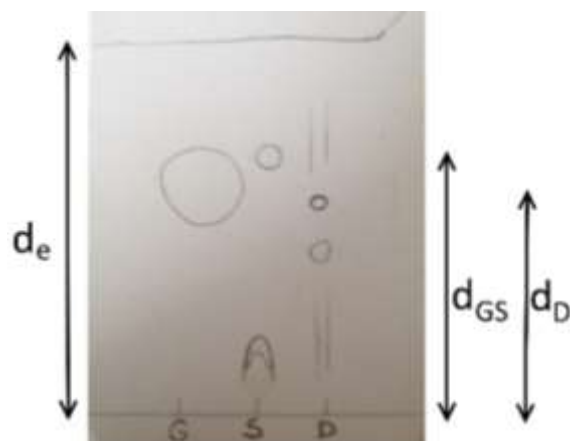
d_e : 9,2cm	d_s : 2,7 cm
d_G : 7,7 cm	d_E : 7,7 cm
d_A : 7,7 cm	d_I : 7,7 cm

Cromatografia salicilats de metil:

Aquesta última cromatografia la volia fer per comparar el salicilat de metil sintetitzat per mi al laboratori del centre amb un oli essencial de Gaultèria de Tuixent (salicilat de metil). Tot això a banda de veure si podem detectar el salicilat de metil present en un producte que vaig demanar a la meva dentista anomenat 'Periokin'.

El que vaig fer va ser agafar aquestes 3 substàncies: Essència de Gaultèria (G), Salicilat de metil (S) i el gel del dentista (D) per comparar-los i veure si tots tres tenen salicilat de metil.

El resultat que vaig obtenir seguint el mateix procediment que les altres cromatografies va ser el següent: Vaig poder observar després d'exposar la placa cromatogràfica al llum UV i als vapors del iode que hi havia taques en llocs propers però no en el mateix pla, això m'indica que tots tres tenien salicilat de metil però en diferents quantitats o concentracions.



Cromatografia salicilats de metil

Com es pot observar a la fotografia de la placa cromatogràfica, la taca que representaria el salicilat de metil en el cas de la Gaultèria (G) i el salicilat de metil sintetitzat per mi (S), seria la taca que es veu més gran entre la G i la S, és a dir, s'hauria ajuntat el salicilat de metil dels dos compostos a mesura que han pujat. En el cas del Periokin, la taca que seria més probable que fos el salicilat de metil seria la petita que hi ha més amunt, ja que és la que més s'apropa a la taca

del salicilat de metil dels altres dos components. Però potser és una altra substància i el salicilat de metil que té el gel de dentista està en una proporció tan petita que no es veu reflectit al cromatograma, ja que l'envàs no indica les quantitats de cada substància.

Càlcul del factor de retenció:

$$R_f(\text{Gaultèria}) = \frac{4 \text{ cm}}{6,45 \text{ cm}} = 0,620$$

$$R_f(\text{Salicilat metil}) = \frac{4,45 \text{ cm}}{6,45 \text{ cm}} = 0,689$$

$$R_f(\text{Periokin}) = \frac{3,6 \text{ cm}}{6,45 \text{ cm}} = 0,558$$

Dades:

d_e : 6,45 cm	d_S : 4,45 cm
d_G : 4 cm	d_D : 3,6 cm

7. CONCLUSIÓ DEL TREBALL DE RECERCA

Arribat a aquest punt del Treball de Recerca, he de reconèixer que he assolit tot els objectius que em vaig proposar en la introducció d'aquest mateix treball. Així mateix, he adquirit coneixements que no m'esperava abans de començar, com per exemple el domini d'un programari com és el *JChemPaint*, que he utilitzat per dibuixar totes les molècules que he pogut apreciar en el treball.

Quelcom que he après i m'ha quedat més és que tot i que algunes molècules vinguin d'una mateixa primitiva, poden tenir propietats diferents i reaccionar de manera diferent.

Em porto molt bons records d'aquest treball. El que pot semblar una simple recerca d'informació per a mi ha estat un procés d'aprenentatge diferent, en el que he après moltes tècniques i conceptes nous d'una altra manera.

Acabo el treball amb una sensació d'haver aportat coneixement a la meva tutora, de conceptes sobre aquest medicament que potser no coneixia del tot. També he aportat alguna idea al departament de FiQ del centre, com el fet d'utilitzar gomes per subjectar el capil·lar amb el bulb del termòmetre al treballar amb els punts de fusió, que els hi vaig proporcionar.

També he transmès els coneixements a amics i companys del centre mitjançant exposicions o reunions.

Quan es fa un treball d'aquestes característiques, jo recomanaria sobretot contrastar informació de diferents fonts, mai quedar-se amb el primer que es troba en un llibre o pàgina web. I, si cal treballar al laboratori, és molt important tenir una llibreta de laboratori en la que s'anoti tot allò que sigui rellevant per la pràctica.

Havent acabat aquest treball, el meu desig és que aquest treball no només em serveixi a mi per aprendre sobre un tema i tenir una determinada puntuació sinó que aquesta feina pugui servir per alumnes, professors, o qualsevol persona que necessitin qualsevol tipus d'informació d'aquí.

Aquest treball m'ha aportat moltíssims coneixements que desconeixia i que segurament, si no l'hagués fet en forma de treball de recerca, no hauria aprofundit tant en el tema.

7.1. Preparació de l'exposició del treball de recerca

Per preparar l'exposició de desembre, he fet diverses revisions de la memòria escrita, i també he tingut l'oportunitat de fer una exposició a l'assignatura d'anglès sobre el meu Treball de Recerca. Aquesta exposició va durar al voltant de 25 minuts i vaig explicar tota la part pràctica del meu treball de recerca així com també la síntesi de la molècula d'aspirina.



Presentació del dia 9 d'octubre (anglès)

Per poder realitzar això, he hagut de practicar en reunions prèvies, com una realitzada el 2 de maig amb companys del meu Projecte de Recerca (*De la ciència a la posterioritat* - 2SJGM_16) de quart d'ESO per explicar com anaven els nostres TRs.

També diversos intercanvis de coneixement com per exemple amb els alumnes del segon curs del mateix Projecte de Recerca que jo vaig realitzar fa 2 cursos, als qui vaig explicar com fer les encapsulacions de refresc de cola pel tribunal del seu PR. Ells em varen deixar un pot amb salicilat d'etil.

Tot això i una reunió per assajar la presentació amb la meva tutora em van ajudar a poder estar preparat per una futura exposició oral sobre el meu treball.

8. BIBLIOGRAFIA I WEBGRAFIA

Llibres:

- ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTS. *Official Methods of Analysis of the Association of Official Analytical Chemists*. Onzena edició. Washington, 1970.
- AZAUSTRE, Matilde; SÁNCHEZ, Joan; VILLALOBOS, Miquel. *Estadística al Laboratori*. Barcelona, 2003. Ediciones CEYSA (Cano Pina SL). ISBN 978-84-8610-837-3.
- CAAMAÑO, Aureli; COROMINAS, Josep i d'altres. *Adaptació del projecte "Salters Advanced Chemistry": Unitat 5. La revolució dels polímers. Catalunya*. Servei de Difusió i publicacions. Abril 2003.
- CASTELLS, Pere; RIBA, Núria; ANDREU, Francesc. *Química 1 Batxillerat*. Madrid, 2012. Mc Graw Hill Education. ISBN 978-84-4818-137-6.
- CASTELLS, Pere; RIBA, Núria; ANDREU, Francesc. *Química 2 Batxillerat*. Madrid, 2013. Mc Graw Hill Education. ISBN 978-84-481-8463-6.
- CENTELLAS MASUET, Francesc A. *Fem Química al Laboratori: Recull d'experiments*. Universitat de Barcelona, 2011. Publicacions i Edicions de la Universitat de Barcelona. ISBN 978-84-475-3872-0.
- COROMINAS, Josep; CAAMAÑO, Aureli, SEMINARI PERMANENT DE FORMACIÓ DE FORMADORS DE FÍSICA I QUÍMICA. *Batxillerat. Treballs pràctics de Química*. Servei de Difusió i publicacions. 2001.
- COROMINAS, Josep; PUIGVERT, M^a del Tura; LLAVERIA, M^a Àngels. *Adaptació del projecte "Salters Advanced Chemistry" La química dels medicaments. Catalunya*. Servei de Difusió i publicacions. Abril 2003.
- DÜNTSCH, Albert. *Alambique (nº 31). La química orgànica sin dolores de cabeza con Aspirina*. Barcelona, 2002. Editorial Graó.
- ENOSA. *Óptica*. Recull d'experiències d'òptica.
- FOX, M.A.; WHITESELL, J.K. *Química Orgànica*. Segona Edició. Mèxic, 2000. Addison Wesley Longman. ISBN 968-444-335-8.
- JIMENO, Antonio; UGEDO, Luis. *Biología 1 Batxillerat*. Barcelona, 2016. Grup promotor (Santillana Educación SL). ISBN 978-84-9047-672-7.
- THE ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY. *Aspirin*. Londres, 1998. The Education Division (The Royal Society of Chemistry). ISBN 1-870343-50-6.
- UNIVERSITY OF YORK. *Chemical Storylines AS*. York, 2009. Heinemann. ISBN 978-0-435631-47-5.

- UNIVERSITY OF YORK. *Chemical Storylines A2*. York, 2009. Heinemann. ISBN 978-0-435631-48-2.
- UNIVERSITY OF YORK. *Chemical Ideas AS & A2*. York, 2008. Heinemann. ISBN 978-0-435631-49-9.
- VIDAL FERNANDEZ, Maria del Carmen. *Química 2 Batxillerat*. Barcelona, 2009. Grup Promotor (Santillana Educación SL) ISBN 978-84-7918-354-7.
- WADE, L.G. *Química orgánica. Volumen 2*. Setena edició. Mèxic, 2012. Pearson. ISBN 978-607-32-0793-5.
- WICHTL, Max; CAÑIGUERAL I FOLCARÀ, Salvador. *Plantas medicinales y drogas vegetales para infusión y tisana : un manual de base científica para farmacéuticos y médicos*. Milà (Itàlia), 1998. OEMF International. ISBN 88-7076-216-5.

Webs:

- NADAL BALANDRAS, Lluís. Recerca en Acció. *Unes quantes valoracions*. [En línia]. <<http://www.recercaenaccio.cat/wp-content/uploads/2015/07/Valoracions.pdf>> [Consulta: 19/06/2017].
- ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY. *Aspirin*. [En línia]. <<http://www.rsc.org/learn-chemistry/content/filerepository/CMP/00/000/045/Aspirin.pdf>> [Consulta: 22/02/2017].
- CLARK, Jim. *Thin Layer Chromatography*. [En línia]. <<https://www.chemguide.co.uk/analysis/chromatography/thinlayer.html>> [Consulta: 11/04/2017].
- MILLS, Benjamin. *Salters Advanced Chemistry*. [En línia]. <<http://benjamin-mills.com/chemistry/sac/>> [Consulta: 09/03/2017].
- ROYAL SOCIETY. *An Account of the Success of the Bark of the Willow in the Cure of Agues*. [En línia]. <<https://www.jstor.org/stable/pdf/105721.pdf>> [Consulta: 29/02/2017].
- GOOGLE. *Process for extracting salicin derivatives from salix*. [En línia]. <<https://www.google.com/patents/EP1901698B1?cl=en>> [Consulta: 21/07/2017].
- CASTELLS, Pere; MANS, Claudi. *La nueva cocina científica*. [En línia]. <<http://www.investigacionyciencia.es/files/7505.pdf>> [Consulta: 03/05/2017].
- *Chemistry 104: Synthesis of Aspirin*. [En línia]. <<http://www.chem.latech.edu/~deddy/chem104/104Aspirin.htm>>

[Consulta: 23/03/2017].

- UNIVERSIDAD DE CÁDIZ. *Síntesis de la Aspirina*. [En línia] <<http://www2.uca.es/grup-invest/corrosion/integrado/P14.pdf>> [24/03/2017].
- UNIVERSIDAD DE GRANADA. *Síntesis de la Aspirina*. [En línia]. <<http://www.ugr.es/~quioired/doc/p17.pdf>> [24/03/2017].
- W. KUBRICK, James. *Reflux (Laboratory Manual)*. [En línia]. <<http://what-when-how.com/organic-chemistry-laboratory-survival-manual/reflux-laboratory-manual/>> [Consulta: 15/04/2017].
- UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS (Departament de química). *Pràctica nº 3. Valoració d'un àcid fort amb una base forta*. [En línia]. <<http://facultatciencies.uib.cat/programesantics/programes02-03/quimica01/03.pdf>> [Consulta: 22/05/2017]
- PATTERSON, Hazelyn. *TLC OF ASPIRIN AND OTHER ANALGESICS*. [En línia]. <<http://depts.gpc.edu/~dunchelb/1152L/TLC.pdf>> [Consulta: 20/04/2017].
- POLYANSKIY, Mikhail. *Refractive index database*. [En línia]. <<https://refractiveindex.info/>> [Consulta: 25/06/2017].
- KIMICA CORPORATION. *Propiedades de la solución de alginato de sodio*. <<http://www.kimica.jp/spanish/pag09.htm>> [Consulta: 07/06/2017].
- ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY. Chemspider. [En línia]. <<http://www.chemspider.com/>> [Consulta: 10/06/2017].
- NANOEDUCA. *Nanokit*. [En línia]. <<http://nanoeduca.cat/ca/nanokit/>> [Consulta: 05/06/2017].
- BENTON, John. *One molecule at a time*. [En línia]. <<http://particlesmatter.org/wp-content/uploads/2014/02/One-Molecule-at-a-Time.pdf>> [Consulta: 12/05/2017]
- COMPOUND INTEREST. *Everyday compounds: Salicylic acid*. [En línia]. <<http://www.compoundchem.com/2014/03/17/everyday-compounds-salicylic-acid/>>. [21/05/2017].
- THE OPEN UNIVERSITY. *Pain and Aspirin*. [En línia]. <<http://www.open.edu/openlearn/science-maths-technology/biology/pain-and-aspirin/content-section-0?active-tab=description-tab>>. [Consulta: 03/06/2017].
- CHAN, Christy. *Ester Synthesis and Analysis: Aspirin and Oil of Wintergreen*. [En línia]. <<http://commons.trincoll.edu/cchan/files/2014/11/Ester-Synthesis-and-Analysis.pdf>>. [19/06/2017].

- STURM, Noel. *Thin Layer Chromatography*. [En línia].
<<http://chemistry.csudh.edu/faculty/noel/CHE317L/Thin%20Layer%20Chromatography%20Experiment.htm>>. [19/06/2017].
- UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS (Departament de química). *Pràctica nº 7: Determinació de la composició d'una barreja de compostos per cromatografia de capa fina*. [En línia]. <<http://www.uib.cat/depart/dqu/dquo/dquo2/pau/OBSLQ/07-cromato.pdf>> [Consulta: 26/06/2017].
- WIKIPEDIA. History of Aspirin. [En línia].
<https://en.wikipedia.org/wiki/History_of_aspirin> [Consulta: 27/06/2017].
- VIQUIPÈDIA. *Salze blanc*. [En línia]. <https://ca.m.wikipedia.org/wiki/Salze_blanco> [Consulta: 02/07/2017].
- RAMÍREZ, Lorenzo. *Introducció a l'anàlisi espectroscòpic al Batxillerat*. [En línia].
<<https://experimentacioliure.wordpress.com/altres-materials/introduccio-a-lanalisi-espectroscopica-al-batxillerat/>>. [Consulta: 20/07/2017].
- SILVER HIGHFIELD, Ellen; J. KEMPER, Kathi. *White Willow Bark (Salix alba)*. [En línia].
<<http://longwoodherbal.org/willowbark/willow.pdf>>. [Consulta: 13/07/2017].
- SNEADER, Walter. *The discovery of aspirin: a reappraisal*. [En línia].
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1119266/>> [Consulta: 13/07/2017].
- CUADROS, Jordi. *Química amb dades*. [En línia].
<<https://drive.google.com/drive/folders/0B5ln9gFZnHD4b1JUeURER1pQYk0?usp=sharing>>. [Consulta: 11/11/2017].
- UPC. *Espectrofotòmetre de infrarrojo (FTIR)*. [En línia].
<<https://www.upc.edu/sct/es/equip/49/espectrofotometro-infrarrojo-ftir.html>>. [Consulta: 03/12/2017].

Vídeos:

- NCSSM (North Carolina School of Science and Mathematics). *Synthesis of Aspirin Lab*. [Vídeo a youtube]. 2011.
<<https://www.youtube.com/watch?v=Y4NMP01xI8U>>.
- SHERIDAN CENTER. *Why does scratching the glass with a glass rod or metal spatula induce crystallization?*. [Vídeo a Vimeo]. 2015. <<https://vimeo.com/138891501>>.
- NANOEDUCA. *NanoEduca 10 - Nanoencapsulació (Biotecnologia 4)*. [Vídeo a Youtube]. 2016. <https://www.youtube.com/watch?v=OknsRYZU_r4>.

- CHEMISTRYRUSELL. *TLC of Aspirin 2014*. [Vídeo a Youtube]. 2014.
<https://www.youtube.com/watch?v=m3_-BVdoS9s>.

9. AGRAÏMENTS

M'agradaria fer una llista de persones i institucions que m'han ajudat en algun punt del meu Treball de Recerca o m'han proporcionat algun tipus d'informació:

En primer lloc, agrair a la meva tutora del Treball de Recerca, **Marta Balletbó** per la seva dedicació i pel seu interès. M'ha ajudat moltíssim des del primer dia donant-me idees, recomanant-me llibres i d'altres recursos. Aprecio molt la seva confiança en aquest projecte i sobretot el temps que li ha dedicat a observacions al laboratori, revisions de feina feta que, al ser una persona molt propera han estat molt ràpides. De veritat que estic molt agraït per tot el que ha fet per mi i pel meu Treball. Ha estat un plaer treballar amb una professional com ella.

Així mateix, donar les gràcies a persones com la **Julia Lorenzo Rivera**, professora del Departament de Bioquímica i Biologia Molecular de la Universitat de Barcelona, que m'ha facilitat informació sobre la encapsulació de l'aspirina molt útil.

I agrair la recomanació d'en **Josep Corominas**, professor de Química, d'utilitzar 500 g d'escorça de salze.

Cal mencionar la **Montserrat Llauredó**, professora de la UB, per proporcionar-nos tires cromatogràfiques de gel de sílice, donant-s'ho a la **Lurdes Bañón**

També cal agrair al **Centre de Recursos** (CDEC) el préstec d'una làmpada d'UV i de petites quantitats d'àcid salicílic i de fenol cristal·litzat. També a **Núria Gavalda**, experta en cosmètica natural.

Al departament de **Biologia i Geologia** del centre per deixar-me fer ús d'un microscopi i aconsellar-me per observar els cristalls de la meva aspirina.

Al departament de **Física i Química**, per deixar-me fer ús del seu laboratori de química i els materials que necessités per realitzar les diferents pràctiques, així com el coneixement que m'han aportat durant els darrers anys per poder realitzar aquest TR.

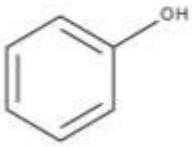
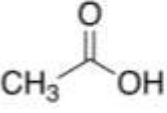
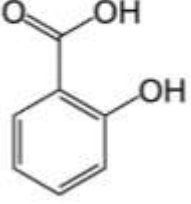

A la meva família i amitats per interessar-se pel meu Treball de Recerca i donar-me suport per continuar amb ell.

“Estudi dels salicilats : l'aspirina i compostos relacionats” no seria el mateix sense tots vosaltres.

ANNEXOS

Annex 1. Pràctica de "La química del grup -OH"

A partir dels experiments duts a terme en aquest TR, he elaborat la següent pràctica per al Batxillerat:

Departament de física i química		Institut Salvador Dalí	
LA QUÍMICA DEL GRUP -OH EN DIVERSES FUNCIONS ORGÀNIQUES			
<i>El grup -OH es troba en tres tipus de compostos orgànics: els alcohols, els fenols i els àcids carboxílics. Exemples:</i>			
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$			
<i>Etanol</i>	<i>Fenol</i>	<i>Àcid acètic</i>	<i>Àcid salicilic</i>
L'objectiu d'aquesta activitat és investigar el comportament del grup -OH en aquests tres compostos, tot comparant-lo amb el de l'àcid 2-hidroxibenzoic (àcid salicilic)			
Material i reactius			
<ul style="list-style-type: none"> • Petites quantitats de: <ul style="list-style-type: none"> → Etanol (substància A) → Fenol, dissolució saturada (substància B) → Àcid acètic, dissolució 2 M (substància C) → Àcid acètic glacial (per al pas 6) → Àcid salicilic (sòlid), (substància D) • Dissolució d'indicador universal • Clorur de ferro (III), sòlid • 2 mL de dissolució de dicromat de potassi 0,1 M • 5 mL de metanol • Àcid sulfúric concentrat • 5 mL de dissolució d'àcid sulfúric, 2 M • 200 mL de dissolució de carbonat de sodi 0,5 M • Tubs d'assaig • Vas de precipitats 			
			
Precaució: el fenol pot causar dolors i butllofes si cau sobre la pell. Cal aplicar glicerina (1,2,3-propantriol), en cas de cremades per contacte amb fenol.			
(Ulleres de seguretat)			
Introducció			
<ul style="list-style-type: none"> • La substància A és l'alcohol etanol (PRECAUCIÓ: inflamable) • La substància B és una dissolució de fenol (PRECAUCIÓ: irritant i corrosiu. Eviteu el contacte amb la pell) • La substància C és una dissolució d'àcid acètic. Demana al professor l'àcid concentrat ("glacial") per fer el pas 6 (PRECAUCIÓ: l'àcid concentrat és corrosiu i els seus vapors són irritants. Cal evitar inhalat-ho i el contacte amb la pell) • La substància D és l'àcid salicilic, àcid 2-hidroxibenzoic. Els assaigs amb la substància D es poden fer indiferentment amb el sòlid o amb una dissolució concentrada. 			

Departament de física i química

Institut Salvador Dalí

Fes les observacions de cada assaig i presenta els teus resultats en forma de taula de dades.

Per cada prova, fes servir un volum d'aproximadament 1 dit de líquid en el tub d'assaig o una espàtula petita si és un sòlid.

Procediment

1. Afegeix unes gotes de dissolució d'indicador universal a cada substància i pren nota del valor del pH.
2. Afegeix a cada substància un volum igual de dissolució de carbonat de sodi i escalfar. Comprova si hi ha desprendiment de gasos.
3. Dissol una punta d'espàtula de clorur de ferro (III) (PRECAUCIÓ: irritant. Taca la pell i la roba) en mig tub d'assaig amb aigua destil·lada. Distribueix-la en quatre tubs d'assaig. A cada tub, afegeix una de les substàncies que investigues. Pren notes si hi ha canvis de color.
4. Prepara un tub d'assaig amb un dit aproximadament, de dissolució de dicromat de potassi 0,1 M i omple'l fins la meitat amb dissolució d'àcid sulfúric 2 M. Fes-ne quatre parts, que distribuiràs en tubs d'assaig. A cada tub, afegeix una de les substàncies que investigues. Escalfa els tubs d'assaig al bany maria fent servir un vas de precipitats. Pren nota si hi ha canvis de color. Guarda els banys d'aigua per la prova 6.
5. Olorar amb precaució les mostres A, B, C i D. Pren-ne nota.
6. Posa 1 ml de cada substància en tubs d'assaig. Usa l'àcid acètic concentrat o àcid acètic "glacial". (PRECAUCIÓ: l'àcid concentrat és corrosiu). Afegeix a cada tub un volum igual de metanol i unes gotes d'àcid sulfúric concentrat (PRECAUCIÓ: corrosiu). Escalfa cada tub en el bany d'aigua durant uns minuts. Posa les dissolucions calentes de cada tub en diferent vasos de precipitats que continguin dissolució de carbonat de sodi. Això neutralitzarà qualsevol resta d'àcid que quedi i també farà desaparèixer la seva olor. Ara torna a olorar amb precaució el contingut dels quatre vasos i pren nota dels possibles canvis d'olor.

Preguntes:

1. Observa els resultats anotats de les proves fetes amb la substància D. Quines similituds trobes entre la substància D i les altres?
2. Quina conclusió treus respecte als grups -OH en l'àcid salicílic?
3. Realitza una taula com la següent tot empenant-la amb els resultats que obtinguis experimentalment:

Prova	A etanol	B fenol	C àcid acètic	D àcid salicílic
Valor de pH				
Carbonat de sodi				
Clorur de ferro (III)				
Dicromat de potassi				
Metanol i àcid sulfúric concentrat				

Així mateix, també he elaborat una guia per al professorat, per poder corregir aquesta pràctica amb mes facilitat, que teniu a continuació:

GUIA PER AL PROFESSORAT: EL GRUP -OH.

***L' ÚS DE DICROMAT DE POTASSI ESTÀ ACTUALMENT
DESACONSELLAT PER RISC DE SER CANCERÍGEN, TÒXIC I
MUTAGÈNIC***

Reactius necessaris:

Etanol (alcohol etílic): $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	Carbonat de sodi: Na_2CO_3 0,5 M
Fenol: $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$	Metanol: CH_3OH
Àcid acètic: CH_3COOH 2 M i concentrat	Aigua destil·lada
Àcid salicílic: $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$	
Solució d'indicador universal	
Clorur de ferro (III): FeCl_3	
Dicromat de potassi: $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 0,1 M	
Àcid sulfúric: H_2SO_4 2 M i concentrat	

Si no es disposa de les concentracions que es necessiten de cada reactiu, s'hauran de preparar a partir de dissolucions concentrades unes dissolucions diluïdes mitjançant uns càlculs estequiomètrics previs. (P.ex. si no es té la dissolució de dicromat de potassi 0,1 M, haurem d'agafar dicromat de potassi i fer-ne una dissolució 0,1 M. Amb materials com provetes, matrassos aforats o volumètrics i pipetes per enrasar).

Material:

Tubs d'assaig	Gradeta
Vasos de precipitat	Espàtules
Paper indicador de pH	Altres materials que puguin sorgir mentre es realitza la pràctica.
Ulleres de seguretat	
Pipetes (per pipetejar els diferents reactius)	Per als banys d'aigua dels passos 2, 4 i 6, haurem d'utilitzar aigua (de l'aixeta mateix, no cal que sigui destil·lada)
Placa calefactora	

Procediment detallat:

0. En quatre tubs d'assaig diferents posem aproximadament el volum d'un dit de cada reactiu líquid. En cas de tenir el reactiu sòlid (p.ex.: àcid salicílic) afegir la mesura d'una punta d'espàtula o una espàtula petita.

El contingut dels quatre tubs ha de ser: ETANOL, FENOL (UNA DISSOLUCIÓ SATURADA), ÀCID ACÈTIC 2 M I ÀCID SALICÍLIC.

Tot seguit, escrivim a cada tub la lletra que li correspon. (es poden posar etiquetes/papers):

Etanol=A, Fenol=B, Àcid acètic=C, Àcid salicílic=D

1. Quan ja tenim això, afegim unes gotes de dissolució d'indicador universal. Veiem que hi ha un canvi de color. Amb ajuda dels papers d'indicador de pH podem veure quins són més àcids i quins menys (neutres o bàsics).
2. En tubs d'assaig diferents, tornem a fer el pas 0 i els afegim una quantitat igual de carbonat de sodi i, a continuació, els fem en un bany d'aigua que anteriorment hem preparat i ja té suficient temperatura. Quan els deixem al bany, podem observar quins desprenen gasos (P.ex: l'àcid acètic i el salicílic sembla que fan un tipus d'efervescència, desprenent CO₂).

3. Dissoldre una punta d'espàtula de clorur de ferro (III) en mig tub d'assaig amb aigua destil·lada. Després, reparteix la nova dissolució de clorur de ferro+aigua en 4 tubs d'assaig nous. Afegeix als tubs les substàncies que es treballen (etanol, acètic, fenol i salicílic). Observar canvis de color.
4. Posem la mesura d'un dit aproximadament de la dissolució de dicromat de potassi 0,1 M. en un tub d'assaig nou i omple'l fins a la meitat aproximadament d'àcid sulfúric 2 M. (COMPTE AMB EL SULFÚRIC!). Quan tenim la mescla que ocupa mig tub d'assaig, la distribuïm en 4 tubs d'assaig, en els que un pot ser el que contenia la mescla. Tornem a afegir les substàncies que investiguem (etanol, fenol, acètic i salicílic) i continuadament posem tots 4 tubs, sempre etiquetats amb les lletres, al bany maria (bany d'aigua). Es veuen despreniments de gasos?
5. Tornar a fer el pas 0: inserim a 4 tubs d'assaig les substàncies principals (etanol, fenol, acètic (aquesta vegada el GLACIAL) i el salicílic.
6. En aquests tubs afegir la mateixa quantitat de metanol i unes gotes d'àcid sulfúric CONCENTRAT. Els posem al bany maria i mentrestant preparem 4 vasos de precipitat que continguin un volum petit de dissolució de carbonat de sodi. Traiem els tubs d'assaig del bany i els avoquem a cadascun dels vasos de precipitat. (quan s'acaba aquest punt, desendol·leu les plaques calefactores!)
7. Olorem els diferents vasos de precipitats. El que a succeït químicament ha sigut que els grups OH dels compostos han canviat, i ara s'han creat èsters. Ens podem adonar que algunes olors ens resultaran familiars (p.ex: el vas de l'acètic ara olora a pegament i el del salicílic a col·lutori bucal, anomenat salicilat de metil o *oil of Wintergreen* en anglès).

Respostes a les qüestions dels alumnes:

1. l'àcid salicílic té propietats similars a l'àcid acètic, i reacciona com el fenol a la prova del clorur de ferro (III) i la del dicromat de potassi.
2. Tot apunta a que, sense saber l'estructura de l'àcid salicílic podem deduir que té un grup -COOH i un -OH enllaçats directament a un anell aromàtic (benzènic).

3. Taula:

Prova	A etanol	B fenol	C àcid acètic	D àcid salicílic
Valor de pH	7	5-6	3	3-4
Carbonat de sodi	No hi ha cap reacció	El sòlid es dissol	Despreniment de gasos	Despreniment de gasos
Clorur de ferro (III)	Cap canvi de color	Color violat	Cap canvi de color	Color lila
Dicromat de potassi	Es torna verd	Es torna marró fosc	Cap canvi de color	Es torna marró fosc
Metanol i àcid sulfúric concentrat (esterificació)	Roman l'olor d'etanol/metanol	Roman l'olor del fenol	olor a vinagre dolç	olor de <i>wintergreen</i> (col·lutori bucal) salicilat de metil

Annex 2. Tècniques de laboratori

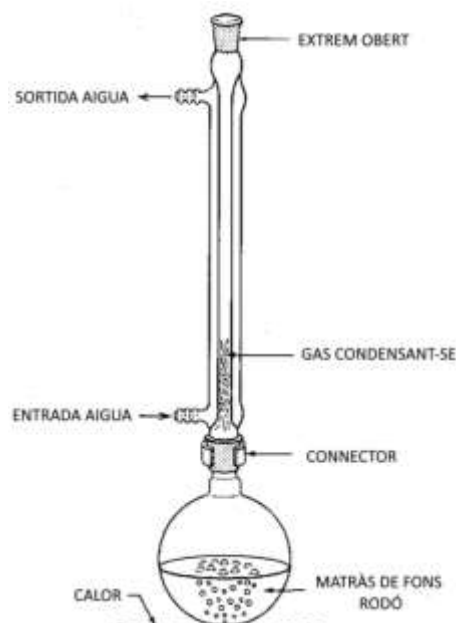
1. Reflux:

Aquesta tècnica s'utilitza per reaccions amb líquids volàtils. Assegura que els reactius i/o productes no escapin mentre la reacció té lloc.

Això és un problema perquè molts líquids orgànics són inflamables.

El procediment seria:

- a) Inserir els reactius en un matràs de fons rodó o en forma de pera i afegir unes quantes boles de porcellana per afavorir una ebullició suau.
 - b) Connectar un tub refrigerant tipus Liebig a la sortida del matràs d'ebullició. Connectar-ho a una entrada i sortida d'aigua corrent (de l'aixeta, temperatura freda), això augmentarà l'eficiència del reflux.
- MOLT IMPORTANT:** NO TAPAR EL TUB REFRIGERANT AMB TAPS, CAL DEIXAR-HO DESTAPAT, PER EVITAR UN AUGMENT DE PRESSIÓ, QUE PODEN REVENTAR EL VIDRE.
- c) Escalfar utilitzant un Bec de Bunsen o una manta calefactors. Els vapors pujaran amunt, però al trobar-se amb les parets fredes del Liebig, es condensa i torna a caure al matràs.



2. Cromatografia en capa fina (CCF o TLC):

Aquesta tècnica serveix per separar petites quantitats de compostos orgànics, i també per purificar algunes substàncies orgàniques. També pot ser utilitzat per seguir el transcurs d'algunes reaccions al llarg del temps. S'ha de triar un solvent adequat per cada substància. El fet que cada compost tingui un diferent afinitat per cada solvent, fa que la cromatografia sigui una tècnica efectiva, ja que permet que tots els compostos orgànics es puguin dissoldre en dissolvents com ara benzè, acetat d'etil, acetona, hexà... Per fer la cromatografia s'utilitza també una placa de gel de sílice, perquè el solvent pugui per capil·laritat.

Procediment:

- a) Traçar una línia recta horitzontal a 1 cm de marge AMB LLAPIS.
- b) Col·locar una petita quantitat del líquid a analitzar amb ajut d'un capil·lar.

c) Deixar el cromatograma (placa de gel de sílice) vertical dins el vas de precipitats.

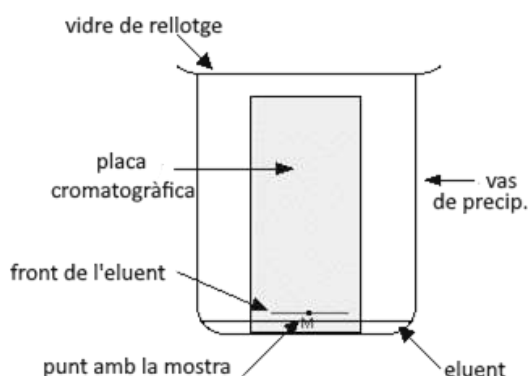
El vas ha de contenir menys d'un cm de fase mòbil (solvent). Cobrir el vas de

precipitats amb un vidre de rellotge.

d) Treure el cromatograma quan el solvent ascendeixi fins a un cm del marge superior.

e) Localitzar punts amb llum UV o vapor de iode. Aquests dos procediments mostraran les taques més marcades per poder localitzar-les millor.

f) Calcular factors de retenció (R_f).

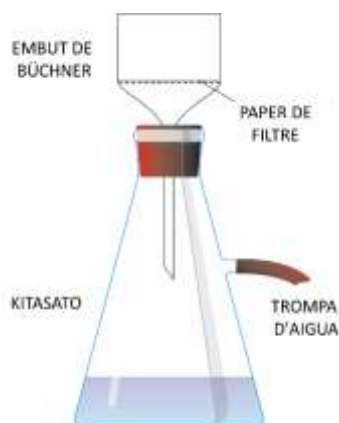


3. Filtració al buit:

Mètode per separar un sòlid d'un filtrat ràpidament.

Procediment:

- Connectar un Kitasato a una bomba de buit o trompa d'aigua.
- Retallar un tros circular de paper de filtre i posar-lo sobre un embut de Büchner, assegurant-nos que tapi tots els forats.
- Encendre la bomba de buit/obrir l'aixeta i avocar els producte a filtrar sobre el paper de filtre.
- Desconnectar el tub i després apagar la bomba de buit (SEMPRE EN AQUEST ORDRE).



Annex 3. Alambique 31 (castellà)

Al departament de Física i Química del centre hi ha uns llibres titulats "Alambique", una col·lecció dels anys 90 al 2000 que contenen diverses experiències. En el número 31, trobem activitats relacionades amb l'àcid acetilsalicílic. Les adjunto per si algun lector pot estar interessat en aquest article:

Monografía
La enseñanza de las ciencias en Europa

La química orgánica sin dolores de cabeza - con aspirina®

Albrecht Düntsch
Mathematischen und Naturwissenschaftlichen Unterrichts (MNU)

A partir de la aspirina, queremos tratar los puntos básicos del programa de química orgánica del bachillerato, prestando especial atención a las prácticas llevadas a cabo por el alumnado. El objetivo es explicar la estructura del ácido acetilsalicílico. En una primera fase, se extrae de la mezcla la sustancia pura, posteriormente se determina la fórmula empírica y después, los elementos estructurales de la molécula. El análisis instrumental se realiza mediante la utilización de la espectroscopia IR y la RMN del protón. Para terminar, damos pistas sobre la preparación de la aspirina.

Organic chemistry without headaches—with aspirin®
Beginning with aspirin we wish to treat the basic points of an organic chemistry programme in the Secondary School giving special attention to the practices carried out by the students. The aim is to explain the structure of acetylsalicylic acid. In the first phase, we extract the pure substance from the mixture and later determine the empirical formula and then the structural elements of the molecule. The instrumental analysis is carried out through the use of the IR spectroscope and the RMN of the proton.

Introducción

Las medidas de seguridad y protección del medio ambiente son cada vez mayores y complican cada vez más la realización de prácticas por parte de los alumnos y las alumnas, especialmente en cuanto a química orgánica se refiere.

Con la ayuda de un medicamento muy conocido como la aspirina, queremos demostrar que es posible trabajar los contenidos básicos y los métodos de trabajo de la química orgánica del instituto, sin peligro alguno y con un mínimo de dificultad experimental.

Este trabajo sobre la aspirina debería resultar especialmente interesante a los alumnos, chicos y chicas, ya que se trata sin duda del medicamento más conocido y que se encuentra en la práctica totalidad de los botiquines.

La aspirina viene utilizándose sin ninguna modificación desde hace más de un siglo, y por consiguiente se trata, de lejos, del medicamento de síntesis más antiguo disponible todavía hoy en el mercado.

Además, la aspirina todavía da mucho que hablar en la actualidad; efectivamente, aparte de su utilización clásica como analgésico, ahora se utiliza en todo el mundo en la prevención del infarto cardiaco. Y se cree que tiene un efecto positivo sobre la reducción del riesgo de cáncer de intestino.

La sustancia vegetal de partida, el ácido salicílico, ataca la mucosa estomacal debido a su acción queratolítica, y como consecuencia no puede usarse terapéuticamente por vía oral. Para obtener el producto

73 | Alambique Didáctica de las Ciencias Experimentales • n. 31 • pp. 73-81 • enero 2002

farmacéutico, relativamente inofensivo, hay que efectuar un cambio en su estructura orgánica.

Aquí, la tan utilizada expresión generalizadora «Lo natural es bueno, lo químico es malo» puede relativizarse, y determinados prejuicios pueden ser severamente criticados.

El tema de la aspirina presenta igualmente los siguientes aspectos positivos, que deben ser tratados en clase:

- No se trata de un producto tóxico. Durante las prácticas propuestas no se produce ningún vapor molesto. En cuanto a la seguridad de las manipulaciones, es muy interesante. Casi todas las experiencias pueden realizarse mediante trabajos prácticos. En este caso, el hecho de que haya pocas campanas extractoras en la sala no supone ningún problema.
- Es un medicamento fácil de conseguir (sin receta) y es barato.
- La aspirina contiene sólo una sustancia activa. La separación de la aspirina y del excipiente pueden hacerla los alumnos y las alumnas sin problema.
- La estructura molecular del producto activo es realmente sencilla y clara. Lo importante es enlazarlo con los contenidos del programa.

Parte práctica

En primer lugar, hay que extraer de la mezcla la sustancia pura, el ácido acetilsalicílico (AAS) (figura 1); a continuación, determinamos su estructura a través de a las reacciones químicas.

Experiencia 1: Estudio de la solubilidad de la aspirina

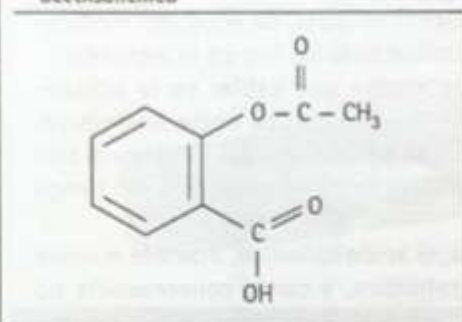
Procedimiento: Reducir a polvo fino dos comprimidos de aspirina en un mortero. Cada grupo de estudiantes dispone de tres tubos de ensayo. En cada tubo, deben introducir una punta de espátula de polvo. En el primer tubo hay que verter agua destilada, en el segundo, etanol (si es posible, absoluto), y en el tercero, éter de petróleo (temperatura de ebullición: 50°C-70°C).

Resultados: La aspirina se disuelve moderadamente en el agua, bien en el etanol y es prácticamente insoluble en el éter de petróleo.

Los pequeños problemas provocados por el excipiente son inevitables, pero las diferencias de solubilidad se observan claramente.

Indicaciones sobre la solubilidad: Una parte

Figura 1. Fórmula estructural del ácido acetilsalicílico



de aspirina (AAS) se disuelve en aproximadamente 300 partes de agua a 25°C, en 5 partes de etanol, en 17 partes de cloroformo y en 10-15 partes de dietiléter (etoxietano). No se proporcionan datos sobre la solubilidad del AAS en el éter de petróleo.

En caliente, la aspirina se disuelve también de forma notable en el agua, mientras que en el éter de petróleo es prácticamente insoluble.

Podemos deducir pues que la aspirina posee grupos polares y grupos no polares. Si tenemos en cuenta su electronegatividad, los átomos de oxígeno, halógeno o nitrógeno pueden ser responsables de la polaridad de los grupos.

Ahora que disponemos de un solvente compatible con el etanol, podemos separar la sustancia activa del excipiente. También se puede utilizar alcohol de quemar como disolvente.

Experiencia 2: Extracción de la aspirina pura a partir de los comprimidos de aspirina

Procedimiento: En un pequeño vaso de precipitados, introducir un comprimido reducido a polvo y disolverlo en frío en 10 ml de etanol. Filtrar la solución sobre un papel de filtro previamente pesado. Lavar varias veces con etanol el residuo y, posteriormente, dejar el filtro con el residuo en la estufa a unos 70°C, durante un día, y calcular finalmente la masa del residuo.

Resultado: Si la manipulación se hace con cuidado, se obtienen prácticamente 500 mg de sustancia activa en el resultado de la filtración y 100 mg de residuo encima del filtro; se trata del excipiente, que podemos identificar como almidón gracias al agua yodada.

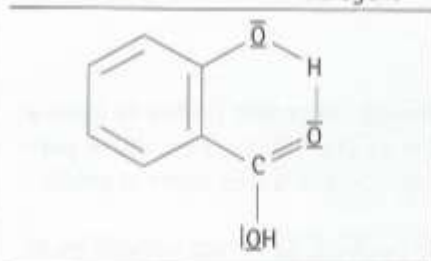
Experiencia 3: Cálculo del pH de la solución de ácido acetilsalicílico

Procedimiento: En dos pequeños vasos de precipitados, disolver en la misma cantidad de agua destilada un comprimido de aspirina (solución saturada en frío) y a continuación filtrarla. Llevar a ebullición una de las muestras durante unos 3 minutos; para obtener resultados comparables, hay que sustituir el agua evaporada por el mismo volumen de agua destilada, y a continuación calcular el pH con el pHmetro. Un papel indicador de pH adecuado proporciona también resultados correctos.

Resultado: La solución saturada en frío tiene un pH de 3 aproximadamente, y el de la solución llevada a ebullición es de 2,3 aproximadamente. Por lo tanto, aparentemente la aspirina no es estable: los productos de la reacción que ha tenido lugar con el calor poseen una acidez claramente superior.

Interpretación: El ácido salicílico (Fig. 2), que se obtiene al calen-

Figura 2. Estructura del ácido salicílico mostrando el enlace de hidrógeno



tar por hidrólisis del AAS, tiene una acidez más elevada a causa de la presencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares.

pKa de los distintos ácidos: AAS = 3,5; ácido salicílico = 2,98; ácido acético = 4,76

Experiencia 4: Hidrólisis del ácido acetilsalicílico y reacción coloreada con la solución de cloruro de hierro (III)

- **Procedimiento A:** Añadir a las dos soluciones de la experiencia 3 un poco de solución de cloruro de hierro (III) en 0,1% en masa. La solución saturada en frío no reacciona, mientras que en la solución llevada a ebullición se observa claramente la aparición de una coloración violeta.

El ácido salicílico forma con los iones de hierro (III) un compuesto quelado en el que el ion Fe^{3+} ocupa la posición central (Fig. 3). Con el ácido acetilsalicílico no puede formar un complejo a causa del grupo funcional éster. En este punto, podemos aprovechar para efectuar una corta digresión sobre los compuestos metálicos de estructuras comparables, como la clorofila o la hemoglobina.

- **Procedimiento B:** Si tomamos con la pipeta una muestra cada 30 s mientras se calienta la solución llevada a ebullición, y la depositamos cada vez en un pocillo de una placa de porcelana, podemos seguir la evolución de la reacción gracias al cambio de color que se observa al añadir una gota de solución de cloruro de hierro (III).

Experiencia 5: Identificación del ácido acético

Procedimiento: Introducir una punta de espátula de ácido acetilsalicílico en un pequeño vaso de precipitados con aproximadamente 5 ml de solución de sosa a 3 mol/L y llevarlo a ebullición, agitándolo durante unos 3 minutos.

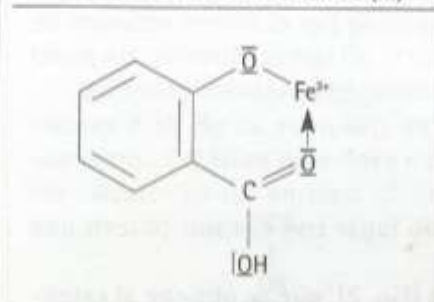
Una vez enfriado, acidificar la solución con ácido sulfúrico diluido.

Resultado: Desprende el olor característico del ácido acético. El precipitado blanco puede identificarse como ácido salicílico gracias al cloruro de hierro III (ver más arriba).

Experiencia 6: Análisis elemental cualitativo del ácido acetilsalicílico

- **Identificación del carbono y el hidrógeno por oxidación con óxido de cobre (II)**

Figura 3. El complejo quelato del ácido acetilsalicílico con el ion Fe^{3+}



Procedimiento: Mezclar una punta de espátula de ácido acetilsalicílico previamente secada en un tubo de ensayo con el doble de cantidad de CuO. Colocar sobre el tubo de ensayo un tapón con un tubo de vidrio acodado cuyo otro extremo se sumerja en un vaso de precipitados de agua de cal.

A continuación, calentar suavemente el tubo de ensayo.

Resultado: En la parte superior del tubo de ensayo se observan gotas de agua (identificación: papel de cloruro de cobalto) y en el agua de cal aparece una turbidez blanca.

Así pues, hemos demostrado la presencia de hidrógeno y de carbono en el ácido acetilsalicílico.

• *Identificación de otros elementos*

Debido a la polaridad de la molécula (ver Experiencia 1), también debe de haber átomos electronegativos. Las pruebas efectuadas con las muestras para buscar los halógenos, el nitrógeno y el azufre dan, efectivamente, resultados negativos, pero aun así hay que efectuarlas, por un lado para demostrar el método empleado, y por el otro para descartar con certeza estos elementos. Las reacciones de identificación deben efectuarse bajo la campana.

Identificación de halógenos: Poner al rojo un hilo de cobre (no demasiado pequeño) y luego introducirlo en la solución y colocarlo nuevamente en la llama del mechero Bunsen. La llama de color azul verdoso indica la presencia de halógenos (Test de Beilstein).

Identificación del nitrógeno: Se añade carbonato de sodio y se calienta con fuerza en un tubo. Los vapores de amoniaco que se desprenden se identifican con el papel indicador, que se vuelve azul.

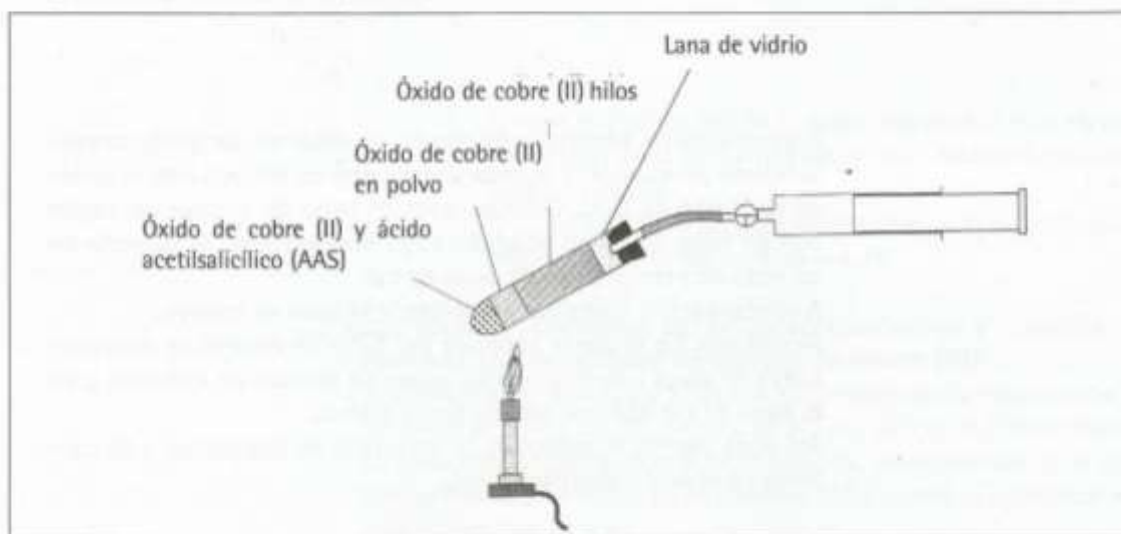
Identificación del azufre: Calentar una pequeña muestra de la sustancia que quiere probarse sobre una lámina de plata. La coloración negra de ésta (sulfuro de plata) indica la presencia de azufre.

Como los elementos anteriores no se encuentran en el ácido acetilsalicílico, la polaridad sólo puede ser debida a la presencia del oxígeno. Éste, por lo tanto, se identifica indirectamente.

Experiencia 7: Determinación cuantitativa del carbono del ácido acetilsalicílico

Procedimiento: En un tubo de ensayo tarado previamente y muy resistente al calor, introducir entre 35 y 40 mg de ácido acetilsalicílico mezclado por agitación con 2 g de polvo fino de óxido de cobre (II). A continuación, recubrir la mezcla con la misma cantidad (2 g) de polvo de óxido de cobre (II). Para terminar, llenar el tubo con el óxido de cobre

Figura 4. Esquema del montaje del experimento 7



(en forma de gránulos o pequeños hilos) y finalizar con una capa de lana de vidrio para proteger el tapón del calor (Fig. 4). Conectar el tubo de ensayo con una jeringa graduada.

Antes de calentar la mezcla, comprobar la hermeticidad de la instalación tirando del émbolo.

Calentar de entrada el tubo por su zona media, hasta conseguir la incandescencia del óxido de cobre (II), y una vez conseguido calentar el fondo del tubo con una llama suave.

Durante el proceso de calentamiento, girar progresivamente el tubo para evitar cualquier tipo de sobrepresión.

Una vez finalizada la reacción, llevar nuevamente el tubo a incandescencia hasta que la jeringa indique un volumen constante.

Durante todo el proceso de calentamiento, vigilar que el tapón no esté sometido a un calor demasiado fuerte.

Una vez enfriado, extraer el volumen de la jeringa. El equilibrio de presión puede comprobarse si se ha colocado un manómetro tal y como indica la Figura 4, pero en mi opinión se puede pasar sin él, ya que el resultado es completamente interpretable.

Resultado e interpretación (ejemplo de cálculo)

Masa de ácido acetilsalicílico = 40 mg, volumen de dióxido de carbono (saturado de vapor de agua) = 48,2 ml.

Según la ecuación de reacción: $C + 2 CuO \rightarrow CO_2 + 2 Cu$, un mol de dióxido de carbono corresponde a un mol de carbono.

$m_C / 48,2 \text{ ml} = 12 \text{ mg} / 24 \text{ ml}$, de donde $m_C = 24,1 \text{ mg}$

El porcentaje de carbono en peso $w = 24,1 \text{ mg} / 40 \text{ mg} = 60\%$.

Si se quieren obtener valores más exactos hay que tener en cuenta la presión parcial del vapor de agua; los valores correspondientes aparecen en las tablas habituales.

A continuación, se puede pasar todo a condiciones normales; pero la desviación resultante de la simplificación tiene una influencia muy pequeña sobre el valor del resultado. A pesar de todo, es indispensable introducir aquí una evaluación de los errores.

Experiencia 8: Determinación de la masa molecular del ácido acetilsalicílico mediante análisis cuantitativo (valoración)

Procedimiento: Disolver un comprimido de aspirina (o bien 500 mg de ácido acetilsalicílico) colocado en un vaso de precipitados, en una mezcla de agua/etanol.

La solución obtenida se valora mediante una solución de sosa a 0,1 mol/L.

Como indicador coloreado se puede utilizar, por ejemplo, el tornasol, pero resulta más exacto determinar el salto de pH con un pHmetro.

Resultado e interpretación: El punto de equivalencia se obtiene con 27,7 ml de solución de sosa. Tal y como lo demuestra la curva de valoración, el ácido acetilsalicílico es un monoácido.

$$\begin{aligned} n(\text{H}^+) &= c(\text{NaOH}) \times V(\text{NaOH}_{\text{aq}}) \\ &= 0,1 \text{ mol/L} \times 27,7 \times 10^{-3} \text{ L} \\ &= 2,77 \text{ mmol} \end{aligned}$$

$$M(\text{AAS}) = 500 \text{ mg} / 2,77 \text{ mmol} = 180,5 \text{ g/mol}; \text{ en teoría } M(\text{AAS}) = 180,2 \text{ g/mol}$$

Búsqueda de la fórmula empírica y de elementos estructurales

La aspirina está compuesta por los elementos C, H y O. El carbono representa el 60%, y el 60% de 180 g son 108 g. Por consiguiente, en una molécula hay 9 átomos de carbono.

En los 72 g restantes debe haber 4 átomos de oxígeno, ya que si no, no se pueden colocar los átomos de hidrógeno.

La fórmula empírica es, pues, $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$.

El compuesto debe estar muy insaturado (pocos átomos de hidrógeno), pero no muestra ninguna reacción de adición (el agua de bromo no se decolora).

Por lo tanto, debe tratarse de un compuesto aromático. El carácter ácido indica la presencia de un grupo carboxílico, y la reacción de hidrólisis permite reconocer un éster.

La posición orto de los grupos funcionales no puede deducirse directamente de los resultados experimentales. Sin embargo, si examinamos las distintas constituciones teóricamente posibles del producto formado durante la saponificación (Experiencia 5), la posición orto es la más probable. Si los grupos funcionales se encuentran en posición orto en el AAS, el producto de la saponificación (el ácido salicílico) también

tiene configuración orto, y es así como la reacción coloreada con el cloruro de hierro (III) (Experiencia 4) se comprende mejor.

Así se explica la estructura química del ácido acetilsalicílico.

Posibles experiencias complementarias

Experiencia 9: Cromatografía de Cefa Fina (CLF) del ácido acetilsalicílico y del ácido salicílico

Productos: Absorbente = gel de sílice 60F254 (secado al aire).

Eluyente = pentano/ácido acético (en proporción 8/2).

También pueden utilizarse: cloruro de metileno/acetona/ácido fórmico (90/5/5) o Acetato de etilo/metanol/amoniaco concentrado (80/19/1).

Descripción rápida: Disolver una punta de espátula de cada uno de los elementos que quieren estudiarse en 4 ml de metanol; a continuación, colocar sobre la placa un poco de cada solución con un capilar. Se recomienda dejar la placa en contacto con el aire 15 min antes de su utilización, para activarla. Para saturar la cubeta, forrar las paredes con papel de filtro embebido en eluyente. Efectuar el revelado bajo UV. La identificación con la ayuda de una pulverización de una solución al 1% en masa de cloruro de hierro (III) como revelador es elegante, y enlaza con la experiencia 4. La mancha de ácido salicílico se reconoce al instante por su color violeta. Al pasar rápidamente la placa por la llama del mechero Bunsen, o al calentarla con un secador de pelo, la mancha de AAA también se tiñe de violeta, a causa de la hidrólisis.

Valores de R_f :

Pentano/ácido acético: ácido salicílico = 0,45; AAS = 0,25.

Cloruro de metileno/acetona/ácido fórmico: ácido salicílico = 0,42; AAS = 0,33.

Acetato de etilo/metanol/amoniaco conc.: ácido salicílico = 0,20; AAS = 0,05.

En una aspirina vieja, es posible demostrar claramente a través de una cromatografía la presencia conjunta de AAS y ácido salicílico, y acercarnos así al significado de la fecha de caducidad de los medicamentos.

Tras el análisis, se puede efectuar una síntesis del AAS. Se pueden utilizar el ácido salicílico y el anhídrido acético como reactivos.

El resultado depende básicamente del cuidado con que se efectúa el trabajo. Las operaciones finales de purificación (recristalización) y la búsqueda de la pureza mediante la determinación del punto de fusión dan una idea clara de los métodos de la química de síntesis.

Al fabricar la aspirina, el ácido salicílico interviene a través de su

grupo funcional alcohol, pero también puede utilizarse en reacciones que intervenga la función carboxílica.

Experiencia 10: Preparación del éster metílico del ácido salicílico

Descripción rápida: Mezclar en un tubo de ensayo 2 ml de metanol con una punta de espátula de ácido salicílico; añadir, a continuación y con precaución, 2 ml de ácido sulfúrico concentrado. Llevar a ebullición lentamente la mezcla. Introducir el contenido del tubo de ensayo en un vaso de agua fría. El éster (esencia de Wintergreen) se identifica por su olor característico y agradable.

Siempre y cuando se disponga del tiempo necesario, también se puede extraer el ácido salicílico de la corteza de sauge. De este modo se utiliza el método antiguo de obtención de la materia prima para la preparación de la aspirina.

Conclusión

Hay otros temas que pueden tratarse, también en forma de exposición oral. He aquí algunas sugerencias:

- El descubrimiento de la aspirina y reseña histórica de los métodos de síntesis.
- La historia de un medicamento desde su concepción hasta su aparición en el mercado.
- Las propiedades farmacológicas de la aspirina.
- La preparación industrial del ácido salicílico.

Alrededor del tema de la aspirina puede tratarse toda la química aromática. A partir de la reacción coloreada con el cloruro de hierro III, se puede hablar de la química de los colorantes. En referencia a la reacción 8, se puede revisar la técnica de las valoraciones ácido-base y la teoría de los ácidos y las bases.

Referencias bibliográficas

PUCHERT, C.J.; BEHNKE, J. (1993): «The Aldrich Library of C and H FT NMR Spectra». Ed. 1, vol. 2 en *Spectrum* n. 1293 B.

PUCHERT, C.J.; BEHNKE, J. (1993): «The Aldrich Library of C and H FT NMR Spectra». Ed. 1, vol. 2 en *Spectrum* n. 1065 C.

Dirección de contacto

Albrecht Dürsch. MNU (Mathematischen und Naturwissenschaftlicher Unterrichts). <http://www.mnu.de>

Annex 4. Fitxa gaultèria

La meva tutora va estar a la botiga d'Essències de Tuixent i em va portar salicilat de metil pur, essència de gaultèria, i li van proporcionar la següent informació:



Gaultheria procumbens oil - Lot OEGPLM54911 - 1/2

FITXA ANALÍTICA

<i>INCI</i>	GAULTHERIA PROCUMBENS OIL
<i>Lot</i>	OEGPLM54911
<i>Nom comú</i>	GAULTÈRIA
<i>Nom botànic</i>	GAULTHERIA PROCUMBENS
<i>Quimiotip</i>	NO DIFERENCIAL (Salicilat de metil)
<i>Grau</i>	100% pur
<i>País d'origen</i>	XINA
<i>Òrgan destil·lat</i>	FULLES
<i>Caducitat</i>	02/2021

DADES FACILITADES PEL NOSTRE PROVEÏDOR

CARACTERÍSTIQUES ANALÍTQUES

CPG 5890 / MS 5970 - Colonne : HP INNOWAX polaire : 60 m x 0,25 mm x 0,5 µm
 CPG 5890 FID - Colonne : HP INNOWAX polaire : 60 m x 0,25 mm x 0,5 µm
 Programmation de température : 6 min à 60 °C - 2 °C/min → 80 °C - 1 °C/min → 120 °C - 4 °C/min → 250 °C
 Gaz vecteur He : 30 psis FID, 23 psis MS. Injecteur : split. Echantillon : 1 µl de 5% de solution dans l'Hexane.
 Gamme de masse : 30 à 350. Les composés des huiles essentielles sont identifiés par une recherche combinée des spectres de masse (bibliothèque NIST 75 KL et bibliothèque personnelle) et des temps de rétention.
 Les % sont calculés à partir des surfaces de pics donnés par le GC/FID sans l'utilisation de facteur de correction.

CARACTERÍSTIQUES FÍSQUES

Densitat a 20 °C	1,184
Índex de refracció a 20°	1,535



TAULA DE RESULTATS

COMPONENTS	%	NORMA
Salicilate de Methyle	99,63	
Salicilate d'ethyle	0,16	
Eugenol	0,05	
Cineol	0,05	
linalol	0,04	
Geraniol	0,02	
Limonene	0,01	
a-pinene	0,01	
TOTAL	99,97	

Annex 5. Altre mètode encapsulació (anglès)

Un contacte de la meua tutora, Julia Lozano Rivera, una reconeguda conferenciant de Nanoeduca (Programa de la UAB i la UB sobre nanotecnologia), després de contactar amb ella em va facilitar aquest document que explica un altre mètode per encapsular aspirina, més complex.

The Open Biomaterials Journal, 2010, 2, 9-17

9

Open Access

Physical Characterization of Drug Loaded Microcapsules and Controlled *In Vitro* Release Study

S. Jaya*, T.D. Durance and R. Wang

University of British Columbia, 2205, East Mall, Vancouver BC, V6T 1Z4, Canada

Abstract: Microencapsulation of model drug, acetylsalicylic acid into bio-based polymer, alginate- pectin matrix and chitosan had been undertaken in this work to characterize the microcapsules based on their composition. Alginate-pectin with the proportion of 40:60 solution was prepared with 0.3 g of drug. This mix was homogenized and atomized using nitrogen gas into 1.0M calcium chloride solution to form sol-gel microcapsules. 0.3 g concentration of the drug solution was prepared with 2% glacial acetic acid and 2 g of chitosan was mixed into that and homogenized using sonicator. Microcapsules were prepared after crosslinking the drug encapsulated chitosan using glutaraldehyde. Drug loaded microcapsules were dried using microwave energy under vacuum at low temperature. Scanning electron microscopy graphs showed that microcapsules have porous and rough surfaces. Fourier Transform Infrared Spectroscopy analysis on the microcapsules confirmed the presence of drug in the polymer matrix. X- ray diffraction pattern showed that the microstructure was more like an amorphous pattern. Drug release of the microcapsules was tested in three different pH levels of 1.2, 7.4 and 8.2. Slow and controlled release of drug was observed at all the pH levels. Over all, the drug release percentage was higher in acidic pH and lower in alkali pH.

Keywords: Microcapsule, drug release, alginate, pectin, chitosan, acetyl salicylic acid.

INTRODUCTION

Natural polymers provide great advantages in biomedical applications such as drug delivery and tissue engineering (scaffolding). They are biocompatible, non toxic and biodegradable materials. Also, they have good potential to incorporate drugs, enzymes, bioactive components etc. [1, 2]. Alginate has been used by many researchers for controlled delivery of incorporated materials [3-5]. Alginate is a naturally occurring polysaccharide obtained from marine brown algae. It is composed of linear copolymers of 1, 4-linked β -D mannuronic acid and α -L gulcuronic acid. It gels in the presence of divalent cation like calcium. Microspheres produced using alginate has been used for the encapsulation of wide varieties of bioactive materials, proteins, enzymes, micronutrients, antibodies etc. [6-8]. It was proved that calcium-alginate microsphere encapsulated with insulin by extrusion process gave 65% encapsulation efficiency [9]. Bio-adhesive nature of alginate with mucosal membrane will help to get intimate contact between intestinal mucosa and lower sized microspheres [5, 10, 11].

Pectin is another polymer (polysaccharide) found in the cell wall of plants. It has high molecular weight heteropolymers containing a 65% (by weight) of D-galacturonic acid units which is joined to one another in chains by means of α (1 \rightarrow 4) glycosidic linkages. Galacturonic acid is structurally similar to gulcuronic and mannuronic acids of alginate [12]. Crosslinking of pectin with calcium ions gives gel formation, as in the case of

alginate [13-15]. Microcapsules containing only alginate, cross-lined with calcium may not be sufficient to give better drug encapsulation. Therefore, incorporating low methoxy pectin in the polymer matrix is expected to increase the efficiency of encapsulation [16].

Chitosan is a cationic linear polysaccharide. It is non toxic and biodegradable. It is β (1 \rightarrow 4) linked biopolymer composed of 2-amino-2-deoxy- β -D glucan combined by glycosidic linkages. Chitosan consists of large number of amine groups which are corresponds with the interaction between chitosan and many other substances. Chitosan gives unique functional, nutritional, and biomedical properties [17-19]. Chitosan has been used for many biomedical and pharmaceutical applications to improve drug delivery as well as for controlled delivery [20, 21]. In case of drug delivery applications chitosan has been employed for preparation of drug loaded microcapsules/microspheres and are used to provide controlled drug release and improve bioavailability of the drugs [22]. Cross linking of chitosan with glutaraldehyde gives three dimensional network and increases the internal surface area for absorption. Glutaraldehyde has been commonly used in many cross linking process of chitosan. In general aldehyde groups are highly active and readily form Schiff bases with amino groups [23].

Several oncology-related experimental studies showed that non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) could be used as cancer chemo-preventive agents [24]. It is soluble in both water and alcohol. Long term use of aspirin, which is metabolized into salicylic acid, has been shown to reduce the risk of colon, breast, prostate, lung and skin cancer [24]. It enables better for prevention and treatment. Research conducted on aspirin, related to cardiovascular disease,

*Address correspondence to this author at the University of British Columbia, 2205, East Mall, Vancouver BC, V6T 1Z4, Canada; Tel: 1 (604) 822- 4707; Fax: 1 (604) 822 5143; E-mail: jundaram1@gmail.com

proved that it reduced the risk of cardiovascular diseases for women, when it was used as pain relief medicine [25]. Anti-inflammatory nature of salicylates reduces tumour cell proliferation by inhibiting thymine dimer formation required for DNA replication [26, 27]. Other recent research literatures said that the use of salicylates could prevent skin cancer due to UV exposure in addition to its well known activity as a keratolytic agent [28,29].

Encapsulation techniques have been used extensively to entrap drugs and bioactive compounds and control their release into the gastrointestinal tract [1]. Several techniques were developed to produce encapsulated microspheres. Drug delivery system developed with microsphere might increase the life span of the active ingredients encapsulated inside and control the release. Because of its small size, that have large surface to volume ratio, which is very much suitable for controlled delivery. Microencapsulation offers many advantages that include increased stability, prolonged *in vivo* half-life, reduction of possible adverse side effects, concentration of the drug resulting in lower required doses, and ease of administration. Many techniques are available for micro encapsulation such as spray drying, spray cooling, extrusion, freeze-drying, co-crystallization etc. In this study, spraying and ultrasonic waves were used to make encapsulation and application of microwave energy under vacuum was attempted to dry the microcapsules. The objectives of this study are:

1. to develop a stable gel polymer matrix consisting of alginate-pectin and chitosan microcapsules to encapsulate the selected drug, acetyl salicylic acid (aspirin);
2. to characterize the microcapsules using scanning electron microscopy (SEM), X-ray diffraction and Fourier Transform Infra Red Spectroscopy (FTIR) techniques;
3. to study the *In vitro* drug release characterization of the microcapsules at different pH levels of releasing media.

MATERIALS AND METHODS

Materials

Samples of sodium alginate (TICA- algin HG 400) and Pectin (LM 35) in powdered form were received from TIC GUMS, USA. Acetyl salicylic acid (aspirin), chitosan (powder), glutaraldehyde, acetic acid and calcium chloride were purchased from Sigma (USA). Sodium phosphate monobasic (NaH_2PO_4), Sodium Phosphate Dibasic (Na_2HPO_4), Sodium Chloride (NaCl), Potassium Chloride (KCl), Potassium Phosphate Monobasic (KH_2PO_4) and Hydrochloric acid (HCl) were purchased from Fisher chemicals, Canada.

Preparation of Drug Encapsulated Microspheres

Preparation of drug encapsulated microcapsule has been given in Fig. (1a, b) as process flow diagrams for alginate-pectin and chitosan respectively. About 0.3 g of acetyl salicylic acid was dissolved in 100 mL double distilled water. After the complete dissolution, 2 g of sodium alginate and 3 g of pectin were mixed and homogenized thoroughly to get alginate-pectin composition of 40:60 on dry basis

using rotary type laboratory mixer (Ultra Turrax, T25 basis; IKA Labor technic.). To get chitosan drug loaded microcapsules, about 0.3g of acetyl salicylic acid (aspirin) was dissolved in 100 mL 2% glacial acetic acid solution. After the complete dissolution, 2 g of chitosan was mixed thoroughly using ultrasonic wave sonicator to get encapsulated drug emulsion with chitosan. After mixing the polymer-drug mixture was kept under vacuum to remove all the entrapped air bubbles. Then alginate- pectin-drug mix was atomized through nozzle using nitrogen gas at a pressure of 300 kPa into gently agitated 1.0M calcium chloride solution to ensure covalent cross link among calcium chloride ion, alginate and pectin. It forms discrete aspirin encapsulated microcapsules upon contact with calcium chloride solution. After completing the atomization process, encapsulated particles were allowed to stay inside the calcium chloride solution for 3-4 hours to harden the encapsulated and gelled microcapsules. Into the chitosan-drug emulsion mix 150 mL of 5% glutaraldehyde solution was poured slowly. Glutaraldehyde was acted as a cross linker for chitosan. While pouring, the emulsion mix was stirred using magnetic stirrer at its maximum speed. After pouring all the glutaraldehyde solution the whole mix was continuously stirred for 24 hours to harden the encapsulated and gelled microcapsules. It forms discrete aspirin encapsulated microcapsules upon contact with glutaraldehyde solution. Then the microcapsules were harvested by centrifuging the solution at 5000 rpm for 10 minutes and washed thoroughly using distilled water. Finally the microcapsules were dried using microwave vacuum drying method.

Microwave Vacuum Drying

Drying of microcapsules was conducted at 300 watts microwave power in a vacuum microwave dehydrator (Model 1.8, EnWave Corporation, Vancouver, Canada). About 30 g of drug encapsulated microcapsules were spread evenly in a glass Petri dish of diameter 14 cm. This was placed inside the drying chamber. The absolute pressure maintained during the process was 3.3 kPa. After creating this vacuum level, microwave energy was supplied to the sample to assist the drying process. Drying was continued until the sample reached less than 1-2 % (w.b) moisture content. In between, the drying process was stopped and the microcapsules were mixed gently to get even drying. The temperature was maintained below 40°C throughout the drying process.

Morphology Analysis of Dry Microcapsule

Scanning electron microscopic (SEM) graphs of dried microcapsules were obtained using Hitachi S4700 Field emission SEM (Japan) for morphology analysis. The dried sample was placed in an air tight desiccator, which had silica gel to remove moisture. The sample was kept in this condition until they attained a constant weight. Small amount of dried microcapsules were dispersed into alcohol to separate individual particle on previously fixed glass plates on iron stub. The alcohol was allowed to evaporate and then the microcapsules were made electrically conductive by coating, in a vacuum, with a thin layer of gold for 40 s. Images were obtained at an excitation voltage of 20 kV at different magnifications varying from 350 to 6000.

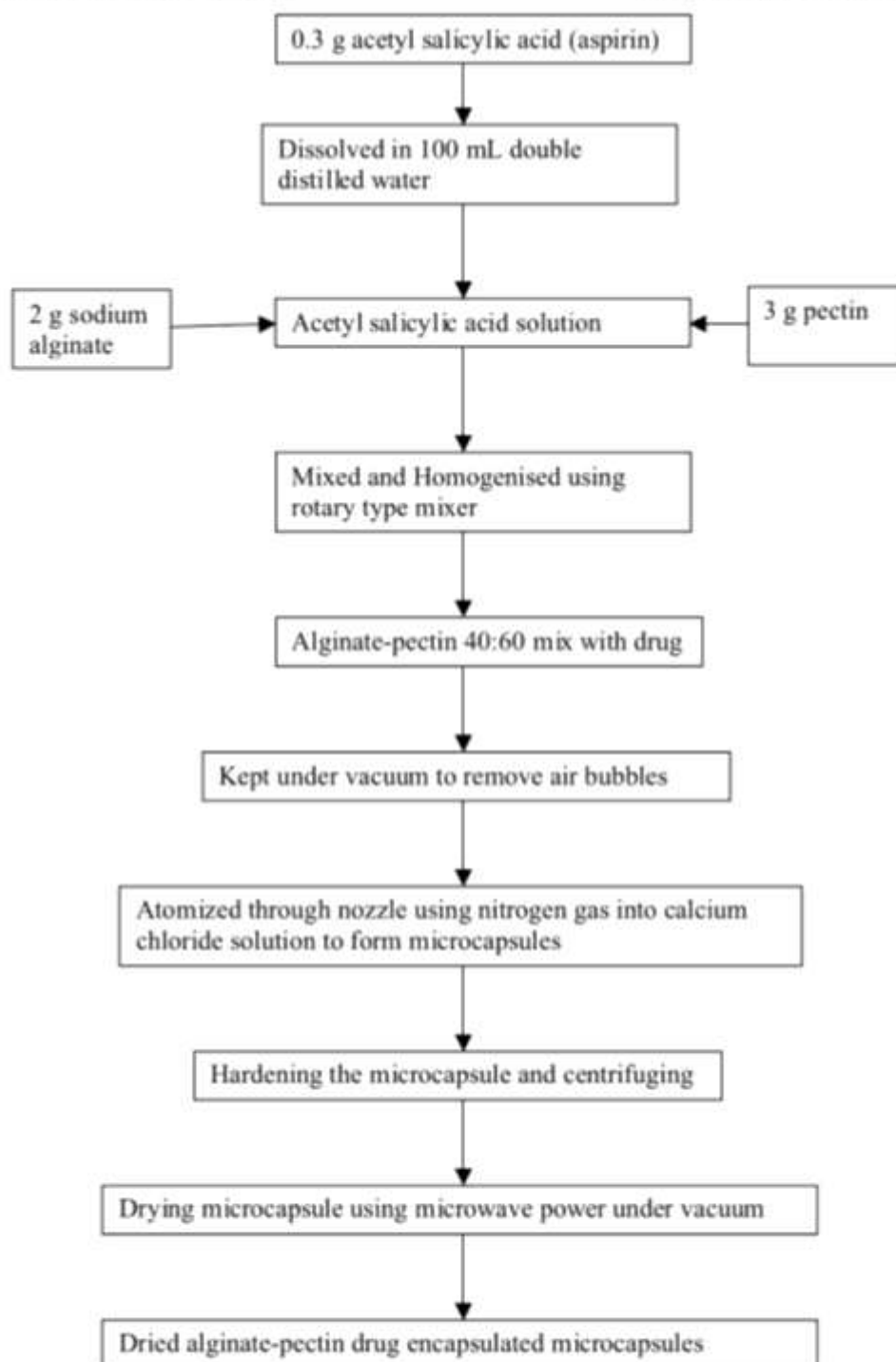


Fig. (1a). Process flow diagram of alginate-pectin microcapsule preparation.

X-Ray Diffraction Analysis

X-ray diffraction patterns of dried alginate-pectin and chitosan microcapsules were obtained at room temperature using a Rigaku Multiflex powder diffractometer (CuK α radiation generator) operated at a voltage of 40 kV. Finely ground microcapsules were analyzed in two theta angle

range of 6-60 and the process parameters were set as: scan step size of 0.02 (2θ) and scan step time of 0.05 s. It was found that there were no peaks below and above the angles 6 and 60 respectively. So this range was selected for scanning. Same way pure alginate, pectin, chitosan and aspirin samples were also analyzed.

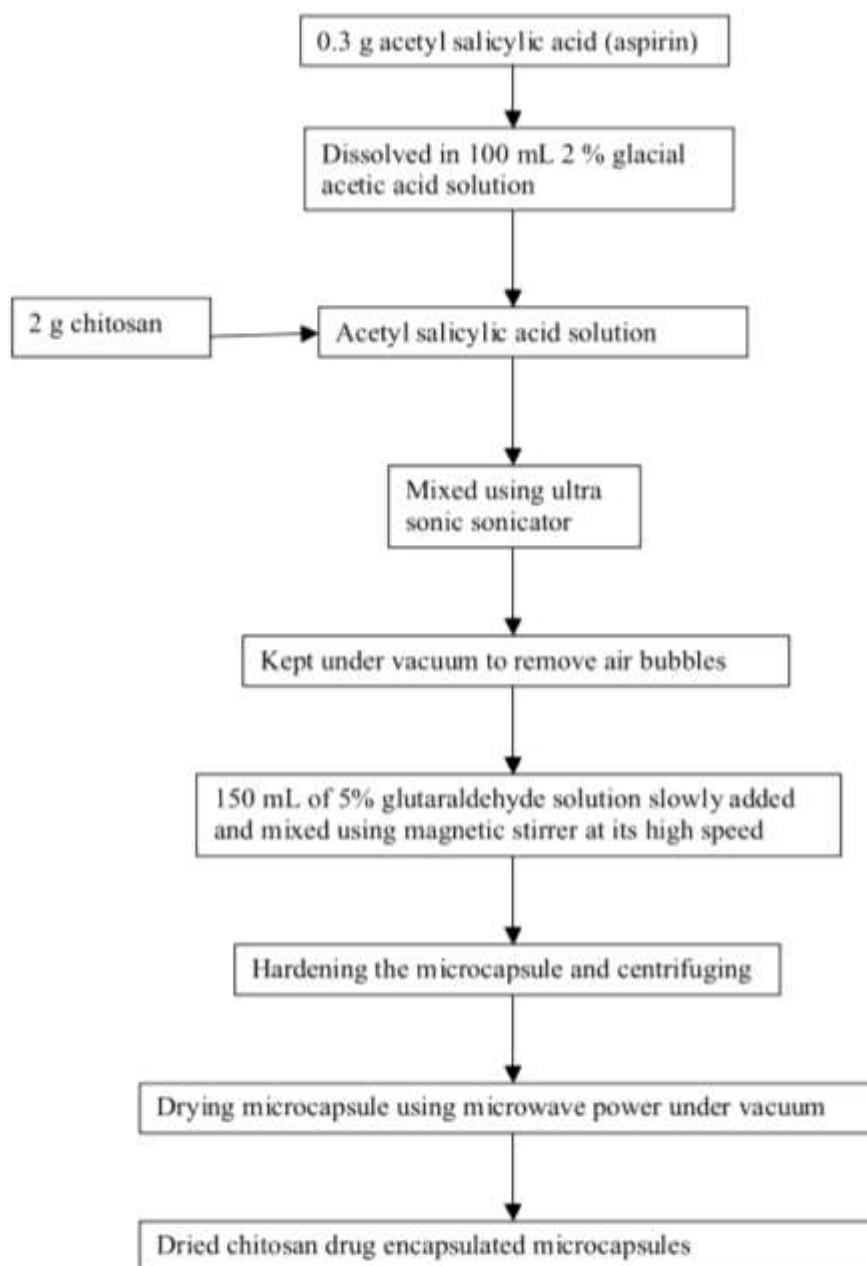


Fig. (1b). Process flow diagram of chitosan microcapsule preparation.

FTIR Spectroscopy Analysis

FTIR spectra of dried alginate-pectin and chitosan microcapsules were obtained using a FTIR spectrometer (Perkin Elmer 2000 Infrared Spectrophotometer). Dried microcapsules and pure raw materials were previously ground and mixed thoroughly with potassium bromide at 1:5 (sample: KBr) ratio, respectively. The transparent KBr discs were prepared by compressing the powders, under the force of 2.8-3 MPa for 3-5 min in a hydraulic press. Fifty scans were obtained at a resolution of 2 cm^{-1} from $4000 - 400\text{ cm}^{-1}$ wave number.

Drug Release Study

Drug release pattern of each alginate-pectin and chitosan microcapsules were studied at three different pH levels to identify where it could release maximum amount of drug. The aim of this work at this point was focused on to get maximum release. Therefore the buffers with 1.2 (stimulating the gastric pH), 8.2 (stimulating the intestinal pH) and 7.4 pH (neutral pH) levels were prepared to create different release conditions. For pH 1.2: 0.1 M HCl buffer, pH 7.4: PBS (phosphate buffer saline) and pH 8.2: phosphate buffer were used. 0.5 g of dried microcapsules of each

composition was taken in 100 mL beaker. About 50 mL of respective buffer solution was added to each of the capsules. The drug release was carried at 37°C for all the buffers. After soaking the microcapsules in respective buffer solutions, at every 30 minutes, 1mL of sample was withdrawn from each and it was replaced with 1mL of respective buffer solutions. The samples were taken for up to 6 hours. To each 1mL of the samples, 10 mL of 1N sodium hydroxide was added. This mixture was heated just to boil and then cooled before reading for the aspirin amount that released from each microcapsules composition. The concentration of aspirin in the sample was read using UV spectrophotometer at 293nm. Each drug release study was repeated for 5 times and the average was presented in the result.

RESULTS AND DISCUSSION

Morphology Analysis of Dried Microcapsule

Fig. (2) shows the morphology of acetyl salicylic acid encapsulated dried alginate – pectin microcapsule. This figure shows both the surface (upper figure) and inner view (bottom figure) of the microcapsule at x3.0k and x450 magnification respectively. It can be observed that inner view shows the encapsulated drug crystals present inside the microcapsule and one such crystal has been shown by arrow mark in the figure. Also it shows that the internal structure of the microcapsule is porous and the pores are interconnected. This kind of structure is helpful for the drug delivery. The surfaces of the microcapsules (upper figure) are appeared to be rough and the particles are not in perfect spherical shape. Pectin contains other neutral sugars of xylose, galactose and arbinose in the structural side chains. These structures lead the pectin molecules with smooth hairy regions. This nature of the pectin molecular structure might be the reason for getting elongated shape microcapsules instead of spherical shape.

Fig. (3) shows a sample of SEM micrographs of acetyl salicylic acid encapsulated dried chitosan microcapsules. These micrographs were obtained to investigate the surface morphology of the microcapsules. Chitosan microcapsules were prepared in the size ranges 40 -100 micrometers. Both upper and bottom figure show the surface features of the chitosan microcapsules at 1.5k and 600 magnifications. The surfaces of the microcapsules are appeared to be rough. Also they are not in perfect spherical shape like alginate-pectin microcapsules. Sphericity and surface smoothness of chitosan capsules might be affected by stirring rate of the dispersion medium during cross linking and mixing during the drying process to obtain uniform drying. In general covalently cross-linked chitosan gives porous structure [30]. Due to this porous nature they are considered for drug delivery by means of drug diffusion. When aqueous solution diffuses into interior of the microcapsules by capillary, the drug might be dissolved and released through the same path. Presence of drug crystals inside the chitosan microcapsules could not be confirmed from this surface morphology. However, cross section of the alginate-pectin microcapsule shows the presence of drug crystals of 1- 3 micron in Fig. (1, bottom) with arrow mark. All the microcapsules both chitosan and alginate-pectin exhibit a folded structure, wrinkle type of crevices and crack like porous structure on

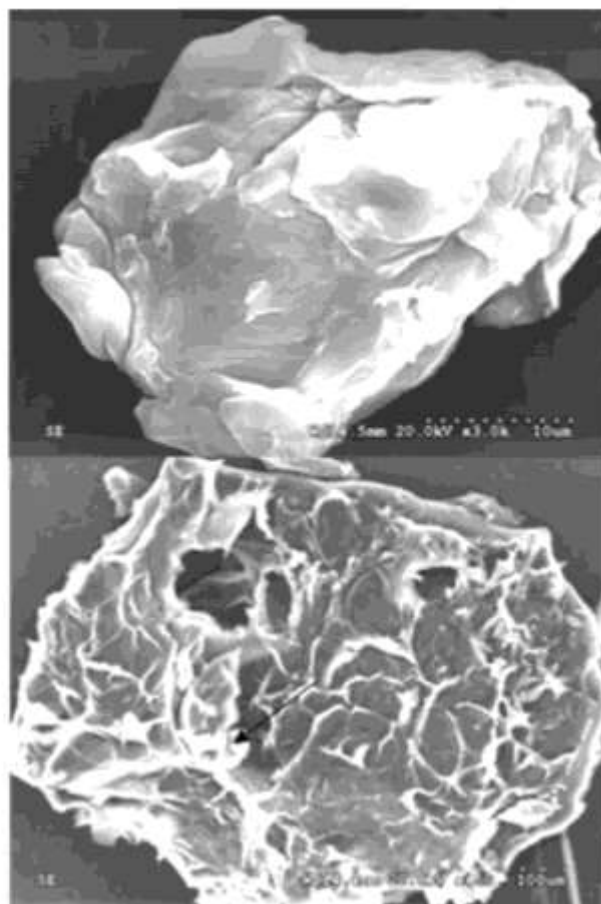


Fig. (2). Scanning electron microscopic view of drug loaded Alginate-pectin (40:60) microcapsule.

its surface. Since the sphericity of microcapsules was lost during gelation and drying, microcapsules with holes could be formed; it could not be seen by SEM. This may allow the encapsulated drug to leak.

X-Ray Diffraction Analysis

Fig. (4) shows the X-ray diffraction pattern of drug encapsulated microcapsules with alginate – pectin and chitosan also pure pectin, alginate, chitosan and acetyl salicylic acid. Drug loaded microcapsules show the mix of crystalline and amorphous pattern. Pure sodium alginate has crystalline peaks at 13 and 21° two theta angle. Pure chitosan has characteristic peaks at 20° two theta angle. Pure aspirin has strong peaks at 8° and 16° two theta angles. However, the microcapsules with both chitosan and alginate-pectin show more like amorphous pattern than like crystalline. Alginate-pectin patterns show the crystallinity of pectin but there is a marked reduction compared to the parent pectin peaks. Similarly salicylic acid also shows reduction in crystallinity. Characteristic peak of chitosan became wider. Since the percentage of chitosan was very high compared to the drug percentage encapsulated, the crystalline nature of the drug was diminished in the X-ray diffraction pattern. However the presence of drug was proved by conducting FT-IR analysis. Overall the microcapsules showed the amorphous nature



Fig. (3). Scanning electron microscopic view of drug loaded chitosan microcapsule.

after processing. This might reduce the stability of the drug. Further in depth study on this regard is necessary.

FTIR Spectroscopy Analysis

Fig. (5) shows the FTIR spectroscopy spectrum of drug loaded alginate-pectin and chitosan microcapsules. The bands at 1620 and 1420 cm^{-1} present in the IR spectrum of sodium alginate are assigned to symmetric and asymmetric stretching peaks of carboxylate salt groups. In addition, the bands around 1320 cm^{-1} (C-O stretching), 1120 cm^{-1} (C-C stretching), 1090 cm^{-1} (C-O stretching), 1020 cm^{-1} (C-O-C stretching), and 950 cm^{-1} (C-O stretching) are attributed to its saccharide structure [31]. In the FTIR spectrum of pectin, bands related to C-O stretching of carboxyl group could be observed at 1619 cm^{-1} [32]. FTIR spectrum of drug loaded microsphere confirms the presence of acetyl salicylic acid. Several strong vibrations are presented at 1770 (C=O stretch), 1600 (C=C stretch), 1580 (OCO anti symmetric stretch), 1400 (OCO symmetric stretch) and 1238, 1212, and 1184 cm^{-1} (C-O and C-C stretching modes) in the spectrum of the pure aspirin. Similar peaks are appeared in the spectrum of drug loaded-microcapsules.

The main characteristic bands of chitosan amine groups are at 1540 cm^{-1} and the carbonyl groups are at 1650 cm^{-1} . Amines are bases, and their corresponding conjugate acid "onium" salts are often formed. These derivatives show strong, broad N-H stretching absorptions in the 2250 to 3000 cm^{-1} region. The aldehyde groups form covalent imine bonds with the amino groups of chitosan *via* a Schiff reaction. The broad band at 3500-3400 cm^{-1} was due to the stretching vibration of -NH₂ and -OH groups. Also -NH₂ (scissoring)

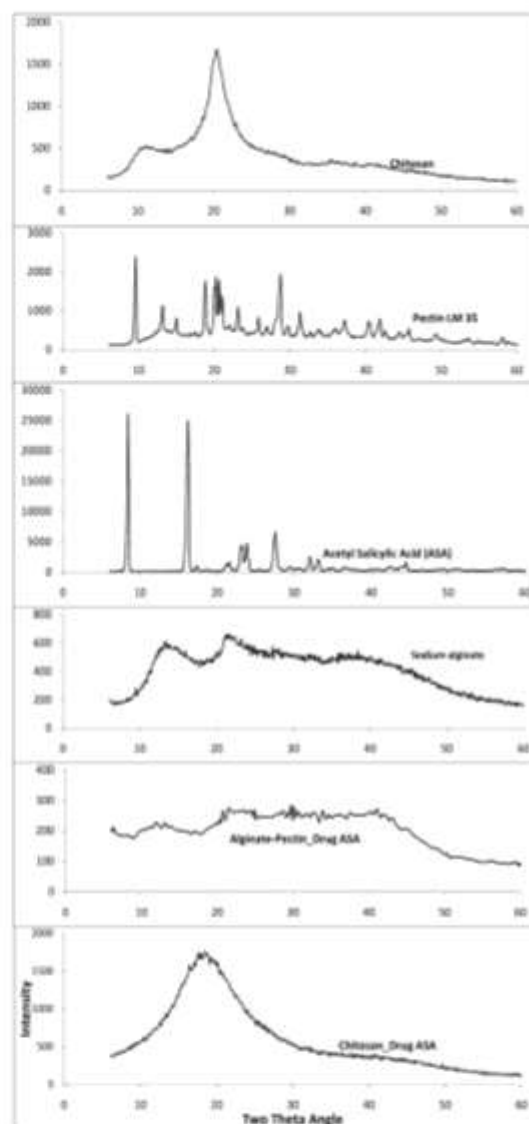


Fig. (4). X-ray diffraction analysis of drug loaded chitosan and alginate-pectin microcapsules.

N-H (wagging) of amine groups present in the chitosan are occurred at 1550-1650 cm^{-1} and 900-660 cm^{-1} . The bands at 1100-1000 cm^{-1} are due to the saccharide structure of the chitosan. The aldehyde bond of C=O is appeared at 1700 cm^{-1} . Also the broad absorption band between 4000-3000 cm^{-1} is obtained due to the glutaraldehyde cross linking solution. Several strong vibrations at 1600 (C=C stretch), 1580 (OCO anti symmetric stretch), 1210-1320 cm^{-1} (O-C) and 1184 cm^{-1} (C-C stretching modes) are the characteristics spectrum of the pure aspirin.

Drug Release Study

Fig. (6) shows the percentage of drug released from the chitosan and alginate pectin microcapsules at pH 7.4 in PBS buffer. The data in this figure representing the average of the release performed for 5 times. The standard deviations

Physical Characterization of Drug Loaded Microcapsules

obtained for the alginate-pectin and chitosan release study were 0.42 and 0.26 respectively. It shows that maximum release of 40% was obtained from the alginate pectin and 38 % from chitosan microcapsules. In general both the microcapsules showed controlled release of drug and it increased gradually with the time.

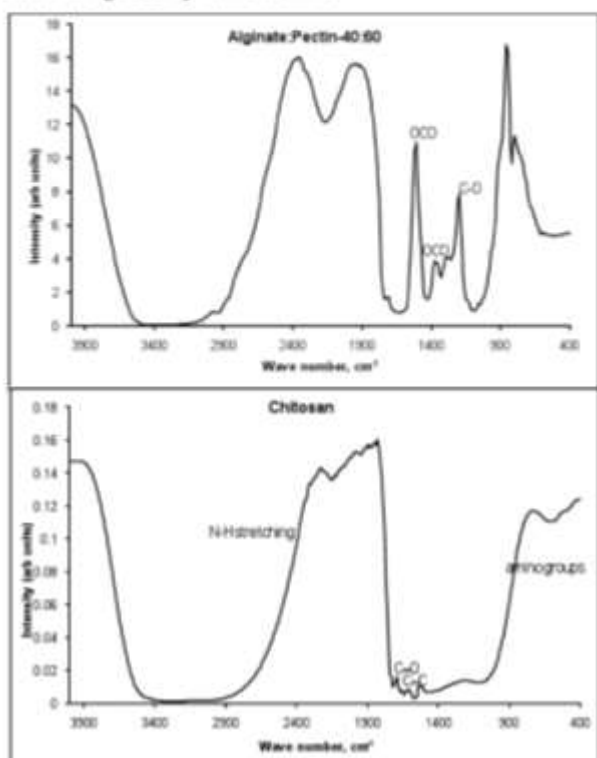


Fig. (5). FTIR spectra of drug loaded chitosan and alginate-pectin microcapsules.

Fig. (7) shows the percentage of drug released from the microcapsules at pH 8.2 (intestinal pH) in phosphate buffer. The standard deviations of five times repeated release study were 0.51 and 0.36 for the alginate-pectin and chitosan microcapsules respectively. Alginate pectin combination shows 44 % of drug released in 360 minutes, where as chitosan shows only 20 %. The overall drug release process was influenced by the physical and mechanical properties of the gel barrier that formed around the capsules. Increased in amount of pectin caused the gel barrier poor and increased the drug release percentage. To get more control over the drug delivery the current polymer matrix could be improved in such way by increasing its gelation time and then the gel strength. Overall, compared to pH 7.4 the percentage of drug released in alkaline pH is less for chitosan and more for alginate-pectin microcapsules. It showed that the chitosan has strong gel barrier against alkaline pH. Fig. (7) also shows that the release profile of chitosan microcapsule in alkaline pH was very irregular. In practical the drug release from covalently cross linked chitosan is controlled by cross-linking density. Higher the density, lower the release rate and vice versa. Inter chains formed during cross-linking and gave more interactions and inhibited swelling. Thus, cross-linked chitosan exhibits pH sensitive nature for its swelling and drug release. Poor drug release profile could also be

The Open Biomaterials Journal, 2010, Volume 2 15

obtained if most of the amino groups involved in the cross-linking. When the chitosan microcapsules were soaked in the alkali pH there might be a chance of further cross-linking of amino groups present in the chitosan. This might be the reason for lower drug release rate at alkaline pH.

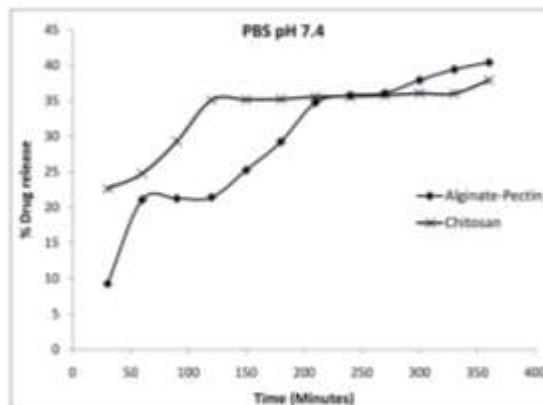


Fig. (6). Drug release profile of alginate-pectin and chitosan microcapsules in PBS solution at pH 7.4.

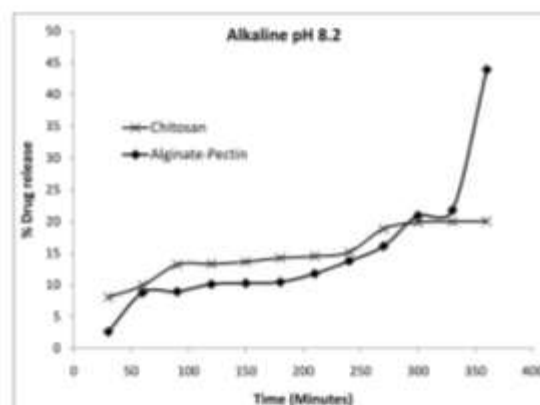


Fig. (7). Drug release profile of alginate-pectin and chitosan microcapsules in alkaline solution at pH 8.2.

Fig. (8) shows the percentage of drug released from microcapsules at pH 1.2 (gastric pH) in 0.1 M HCl buffer. The data plotted were an average of 5 sets of release obtained with standard deviation of 0.23 and 0.57 for the alginate-pectin and chitosan microcapsules respectively. Here the maximum 60 % of drug release was obtained for alginate: pectin and 56 % for chitosan microcapsule. Both the microcapsules showed more release percentage in acidic pH than in alkaline and neutral pH. This result is inconsistent with the results of slower release from alginate-pectin capsules in acidic solution than in alkaline reported by Liu and Krishnan [33] and Bodmeier and Paeratakul [34]. However Østberg and others [35] reported that faster release in acidic solution, which is similar to this report. This kind of variation could be possible due to the difference in chemical composition of commercially available alginate and pectin in terms of guluronic/mannuronic acid ratios and the level of free acid groups. In general the drug release process was influenced by the physical and mechanical properties of the gel barrier that formed around the capsules and its interaction

with the drug. Stronger the interaction slower the drug release. At neutral and alkaline pH, drug release from hard capsules containing alginate-pectin was controlled by the formation of a hydrated viscous layer around the capsules, which acted as a barrier to drug release by opposing the penetration of water into the matrices and the movement of dissolved solutes out of the matrices. Chitosan and its formulations have the property to float and swell gradually in acid medium [36]. Therefore, at acidic pH the chitosan microcapsules had more swelling than in alkali pH, and released more drugs. If the drug delivery system has sensitive swelling in an acidic environment it controls the delivery and can able to make the system more useful to deliver in the gastrointestinal track. It could be possible by changing the cross linking density by introducing additional polymer in the inter chain between the chitosan and cross-linker. The results suggested that the structure of the capsules in different pH levels was varying each other to give different release percentage. The percentage of drug released from the microcapsules was dependent on the summative effect of the physicochemical properties of the drug and the composition of microcapsule matrix.

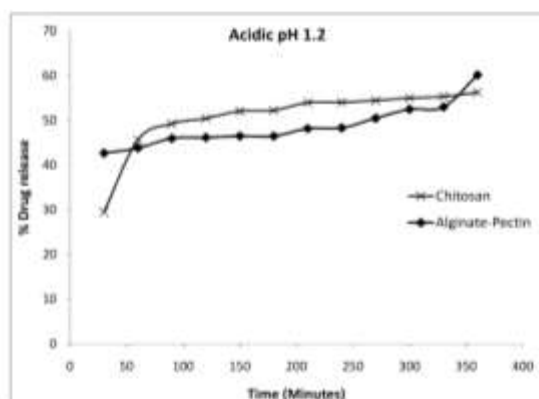


Fig. (8). Drug release profile of alginate-pectin and chitosan microcapsules in acidic solution at pH 1.2.

CONCLUSIONS

Alginate-pectin and chitosan microcapsules were successfully prepared using internal gelation method. The drug release was affected by release medium condition as well as the properties of the polymer, polymer cross-linking density and drug. This work showed that more drug release was obtained for acidic pH environment. The contribution of each release mechanism to the overall drug release process was influenced by the physical and mechanical properties of the gel barrier that formed around the capsules. Morphology of alginate-pectin and chitosan microcapsules showed folded structure, wrinkle type of crevices and crack like porous structure on its surface. Micrographs confirmed the presence of drug crystals. FTIR spectrum result also confirmed the same. Overall, the molecular structures of the microcapsules were amorphous. In this study, controlled release of drug was achieved up to 360 minutes by the gradual increase from time to time for three pH levels. The structure of the microcapsules in different pH levels was varying each other to give different drug release percentage. Based on the above results, it may be concluded that alginate-pectin is more

suitable for targeted drug release at intestine than chitosan. Over all alginate-pectin gave more release percentage in all tested release medium compared to chitosan.

ACKNOWLEDGEMENT

The financial support provided by Natural Science and Engineering Research Council of Canada (NSERC) for conducting this research is gratefully acknowledged.

REFERENCES

- [1] Polk A, Amsden B, Deyao K, Peng T, Goosen MFA. Controlled-release of albumin from chitosan alginate microcapsules. *J Pharm Sci* 1994; 83: 178-85.
- [2] Iannuccelli V, Coppi Vandelli MA, Leo E, Bernabei MT. Bead coating process *via* an excess of cross-linking agent. *Drug Dev Ind Pharm* 1995; 21: 307-2322.
- [3] Hodsdon AC, Mitchell JR, Davies MC, Melia CD. Structure and behavior in hydrophilic matrix sustained release dosage forms. 3. The influence of pH on the sustained release performance and internal gel structure of sodium alginate matrix. *J Control Release* 1995; 33: 143-52.
- [4] Simon LD, Ruizcardona L, Topp EM, Stella VJ. Effect on pH on theophylline release from partially esterified alginic acid matrices. *Drug Dev Ind Pharm* 1995; 20: 2341-51.
- [5] Park HY, Choi CR, Kim JH, Kim WS. Effect of pH on drug delivery from polysaccharide tablets. *Drug Deliv* 1998; 5: 13-18.
- [6] Coppi G, Iannuccelli V, Leo E, Bernabei MT, Cameroni R. Protein immobilization in crosslinked alginate microparticles. *J Microencapsul* 2002; 19: 37-44.
- [7] Boadi DK, Neufeld RJ. Encapsulation of tannase for the hydrolysis of tea tannins. *Enzyme Microb Technol* 2001; 28: 590-95.
- [8] Albarghouthi M, Fara DA, Saleem M, El-Thaher T, Matalka K, Badwan A. Immobilization of antibodies on alginate-chitosan beads. *Int J Pharm* 2000; 206: 23-34.
- [9] Gray CJ, Dowsett J. Retention of insulin in alginate gel beads. *Biotechnol Bioeng* 1988; 31: 607-12.
- [10] Miyazaki S, Nakayama A, Oda M, Takada M, Attwood D. Drug release from mucosal adhesive tablets of chitosan and sodium alginate. *Int J Pharm* 1995; 118: 257-64.
- [11] Chickering DE, Jacob JS, Desai TA, et al. Bioadhesive microspheres: III. "In vivo" transit and bioavailability study of drug-loaded alginate and poly(fumaric-co-sebacic anhydride) microspheres. *J Control Release* 1997; 48: 35-46.
- [12] Wong TW, Chan LW, Lee HY, Heng PWS. Release characteristics of pectin microspheres prepared by an emulsification technique. *J Microencapsul* 2002; 19(4): 511-22.
- [13] Wan LSC, Heng PWS, Chan LW. Influence of hydrophile-lipophile balance on alginate microspheres. *Int J Pharm* 1993; 95: 77-83.
- [14] Wan LSC, Heng PWS, Chan LW. Surfactant effects on alginate microspheres. *Int J Pharm* 1994; 103: 267-75.
- [15] Chan LW, Heng PWS, Wan LSC. Effect of cellulose derivatives on alginate microspheres prepared by emulsification. *J Microencapsul* 1997; 14: 545-55.
- [16] Madziva H, Kailasapathy K, Phillips M. Alginate-pectin microcapsules as a potential for folic acid delivery in foods. *J Microencapsul* 2005; 22(4): 343-51.
- [17] Kas HS. Chitosan: properties, preparation and application to microparticulate systems. *J Microencapsul* 1997; 14: 689-711.
- [18] Singla AK, Chawla M. Chitosan: some pharmaceutical and biological aspects—an update. *J Pharm Pharmacol* 2001; 53: 1047-67.
- [19] Kato Y, Onishi H, Machida Y. Application of chitin and chitosan derivatives in the pharmaceutical field. *Curr Pharm Biotechnol* 2003; 4: 303-9.
- [20] Chandy T, Wilson RF, Rao GH, Das GS. Changes in cisplatin delivery due to surface-coated poly(lactic acid)-poly(epsilon-caprolactone) microspheres. *J Biomater Appl* 2002; 16: 275-91.
- [21] Illum L, Jabbal-Gill I, Hinchcliffe M, Fisher AN, Davis SS. Chitosan as a novel nasal delivery system for vaccines. *Adv Drug Deliv Rev* 2001; 51: 81-96.
- [22] Sinha VR, Singla AK, Wadhawan S, Kaushik R, Kumria R, Bansal K, Dhawan S. Review: Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs. *Int J Pharm* 2004; 274: 1-33.

*Physical Characterization of Drug Loaded Microcapsules**The Open Biomaterials Journal, 2010, Volume 2 17*

- [23] Yan-Fei L, Ke-Long H, Dong-Ming P, Ding P, Gui-Yin L. Preparation and characterization of glutaraldehyde cross-linked O-carboxymethylchitosan microspheres for controlled delivery of pazufloxacin mesilate. *Int J Biol Macromol* 2007; 41: 87-93.
- [24] Janne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 1960-8.
- [25] Charles HH, Mark LD, Fuster V. Aspirin as a Therapeutic Agent in Cardiovascular Disease: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997; 96: 2751-3.
- [26] Bair WB, Hart N, Einspahr J, Liu G, Dong Z, Alberts D. Inhibitory effects of sodium salicylate and acetylsalicylic acid on UVB-induced mouse skin carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11(12): 1645-52.
- [27] Morgan G. An aspirin a day. *New Sci* 2004; 36-9.
- [28] Muroso S, Yoshizaki T, Sato H, Takeshita H, Furukawa M, Pagano JS. Aspirin inhibits tumor cell invasiveness by epstein- barr virus latent membrane protein through suppression of matrix metalloproteinase-9 expression. *Cancer Res* 2000; 60(9): 2555-61.
- [29] Tsai J, Chuang S, Hsu M, Sheu H. Distribution of salicylic acid in human stratum corneum following topical application *in vivo*: a comparison of six different formulations. *Int J Pharm* 1999; 188(3): 145-53.
- [30] Thacharodi D, Rao KP. Propranolol hydrochloride release behaviour of crosslinked chitosan membranes. *J Chem Technol Biotechnol* 1993; 58: 177-81.
- [31] Sartori C, Finch DS, Ralph B, Gilding K. Determination of the cation content of alginate thin films by FTIR. spectroscopy. *Polymer* 1997; 38: 43.
- [32] Takahashi T, Takayama K, Machida Y, Nagai T. Characteristics of polyion complexes of chitosan with sodium alginate and sodium polyacrylate. *Int J Pharm* 1990; 61: 35-41.
- [33] Liu P, Krishnan TR. Alginate-pectin-poly-L-lysine particulate as a potential controlled release formulation. *J Pharm Pharmacol* 1990; 51: 141-9.
- [34] Bodmeier R, Paeratakul O. Spherical agglomerates of water-insoluble drugs. *J Pharm Sci* 1989; 78: 964-7.
- [35] Østberg T, Lund ME, Graffner C. Calcium alginate matrices for oral multiple unit administration: IV. Release characteristics in different media. *Int J Pharm* 1994; 112: 241-8.
- [36] Miyazaki S, Ishii K, Nadai T. The use of chitin and chitosan as drug carriers. *Chem Pharm Bull* 1981; 29: 3067-9.

Received: November 21, 2008

Revised: August 21, 2009

Accepted: August 22, 2009

© Jaya *et al.*; Licensee Bentham Open.This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non-commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

Annex 6. Estandardització de NaOH amb hidrogenftalat de potassi i de HCl amb carbonat de sodi

Per assegurar-me de quina era la molaritat real de les dissolucions de sosa i d'àcid clorhídric, vaig decidir estandarditzar les dissolucions que havia preparat de NaOH i HCl. Així aconseguiria un patró primari per valorar les aspirines més endavant.

Això ho vaig poder realitzar gràcies a uns documents del Clarck College (*Standardization of NaOH*) i un altre de la universitat de les Illes Balears (*Valoració d'un àcid fort amb una base forta*) per estandarditzar NaOH i un informe de pràctiques de la Universidad Central de Venezuela (*Estandarización de disoluciones valorantes*) per estandarditzar HCl. També vaig utilitzar un document de Lluís Nadal titulat *Unes quantes valoracions*.

Estandardització de NaOH

Reactius:

- Dissolució aproximadament 2 M NaOH
- Hidrogenftalat de potassi (KHF)
- Aigua destil·lada
- Fenolftaleïna

Material:

- Vidre de rellotge
- Espàtula
- Vareta de vidre
- Vas de precipitats de 250 cm³
- Matràs aforat de 100 cm³
- Suport
- Bureta de 25 cm³
- Erlenmeyer de 250 cm³
- Balança

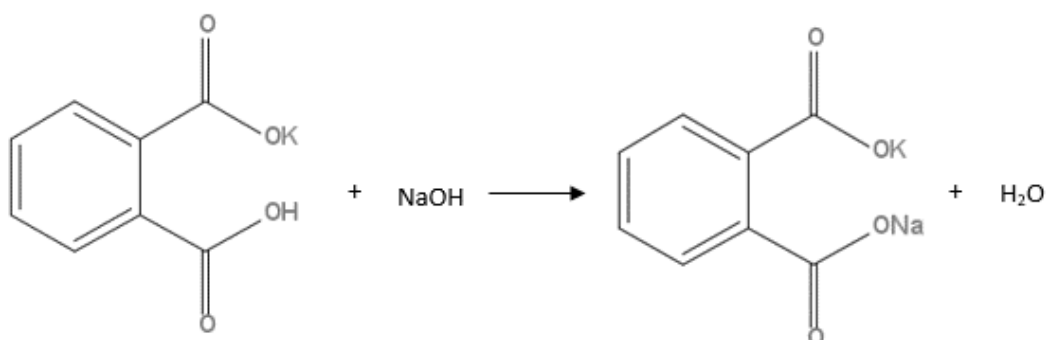
Procediment:

1. Pesar 8,16 g d'hidrogenftalat de potassi en un vidre de rellotge i inserir-los al matràs Erlenmeyer.
2. Afegir aigua destil·lada fins que el KHF es dissolgui (uns 100 ml).
3. Omplir la bureta amb la dissolució de NaOH.
4. Afegir unes gotes de fenolftaleïna a l'Erlenmeyer.
5. Valorar fins que l'indicador viri d' incolor a rosa i romanguí rosat uns 30 segons. (Col·locar un paper blanc sota el matràs ens ajudarà a veure el viratge de l'indicador)
6. Anotar la quantitat de NaOH consumit.



Interval de viratge de la FENOLFTALEÏNA. Quan es troba en medi àcid o neutre té l'aspecte que es veu al vas de precipitats de l'esquerra. En canvi, quan és en un medi bàsic, aquest adquireix color rosa.

La reacció que es produeix és la següent:



Com es pot observar a la figura anterior per l'absència de coeficients estequiomètrics, la reacció que es produeix és mol a mol (equimolar). Això servirà per calcular la quantitat de KHF que es requereix per estandarditzar 20 ml d'hidròxid de sodi.

Càlculs:

Per calcular quina era la quantitat de KHF que calia afegir al matràs, vaig pel següent càlcul, començant amb 20 ml de NaOH, els que volia gastar a cada valoració.

$$20 \text{ ml} \cdot \frac{2 \text{ mol NaOH}}{1000 \text{ ml}} \cdot \frac{1 \text{ mol KHF}}{1 \text{ mol NaOH}} \cdot \frac{204,23 \text{ g}}{1 \text{ mol KHF}} = 8,16 \text{ g KHF}$$

Una vegada realitzada la valoració tres vegades, utilitzem el volum de NaOH consumit per calcular la molaritat:

Primer calculem quants mol son 8,16 g de KHF.

$$8,16 \text{ g KHF} \cdot \frac{1 \text{ mol KHF}}{204,23 \text{ g KHF}} = 0,04 \text{ mol KHF}$$

Aquests 0,04 mol de KHF ens indiquen que també hi haurà 0,04 mol de NaOH.

Taula volum NaOH consumit a cada valoració:

Valoració	Volum NaOH (ml)
1	21,3
2	21,0
3	20,8

I dividint els mol de NaOH entre el volum consumit a cada valoració, s'obté la molaritat real:

$$M_1 = \frac{0,04 \text{ mol NaOH}}{0,0213 \text{ L dissolució}} = 1,877 \text{ M}$$

$$M_2 = \frac{0,04 \text{ mol NaOH}}{0,0210 \text{ L dissolució}} = 1,904 \text{ M}$$

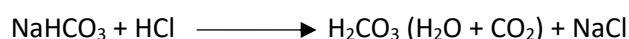
$$M_3 = \frac{0,04 \text{ mol NaOH}}{0,0208 \text{ L dissolució}} = 1,923 \text{ M}$$

I fent la mitjana aritmètica dels resultats obtenim que la dissolució de NaOH realitzada és d'**1,901 M**.

Estandardització de HCl

Per estandarditzar l'àcid clorhídric s'utilitza un reactiu inorgànic, el carbonat de sodi i es fa ús de 2 indicadors visuals: fenolftaleïna i Roig Congo.

En aquest assaig es produeixen dues reaccions:



Reactius:

- Dissolució d'àcid clorhídric
- Fenolftaleïna
- aproximadament 2 M
- Roig Congo (o taronja de metil)
- Carbonat de sodi, Na_2CO_3
- Solució de calibratge pH-metre
- Aigua destil·lada

Material:

- Bureta
- pH-metre
- Espàtula
- Balança
- Erlenmeyer de 250 ml
- Vidre de rellotge

— Vas de precipitats

— Suport

Procediment:

1. Pesar 4,26 g de carbonat de sodi i abocar-los al matràs d'Erlenmeyer.
2. Tot seguit, afegir aigua fins a dissoldre el Na_2CO_3
3. Seguidament, afegir unes gotes de fenolftaleïna dins l'Erlenmeyer. Això provocarà un canvi de color a rosa.
4. Omplir la bureta, rentada prèviament amb l'HCl, amb l'àcid clorhídric fins a ajustar a la línia del zero.
5. Obrir la bureta i procedir a valorar. (Obrim i tanquem la bureta segons calgui mentre amb l'altra mà agitem l'Erlenmeyer).
6. Tancar la bureta quan el contingut del matràs viri de color rosa a incolor i afegir-ne unes gotes de l'indicador Roig Congo. Ara el contingut del matràs adquireix un color vermell-taronjós.
7. Continuar amb la valoració.
8. Aturar quan l'indicador Roig Congo viri de vermell a blau.



Indicador Roig Congo en medi àcid (blau-esquerra) i en medi bàsic (taronja-dreta)

Si es vol fer amb un pH-metre, seguir el mateix procediment anotant el valor del pH de la dissolució després de l'addició de cada 5 o 10 ml d'àcid. Es recomana fer-ho en un vas de precipitats en lloc d'un Erlenmeyer per no tocar les parets amb el pH-metre, tal com es veu a la imatge següent:



Valoració amb pH-metre

Càlculs:

Després d'anotar els volums que es consumeixen al final de la valoració es calcula la molaritat real de la dissolució suposadament 2M d'HCl:

Valoració	Volum HCl (ml)
1	32,0
2	34,0
3	33,8

Ara es calcula els mol d'àcid clorhídric que hi ha a partir dels grams de carbonat de sodi:

$$4,26 \text{ g Na}_2\text{CO}_3 \cdot \frac{99,5 \text{ g purs}}{100 \text{ g}} \cdot \frac{1 \text{ mol Na}_2\text{CO}_3}{105,988 \text{ g}} \cdot \frac{2 \text{ mol HCl}}{1 \text{ mol Na}_2\text{CO}_3} = 0,079 \text{ mol HCl}$$

Un cop tenim els mol d'HCl, els dividim entre els 3 valors que tenim de volum d'HCl.

$$M_1 = \frac{0,079 \text{ mol HCl}}{0,032 \text{ L dissolució}} = 2,46 \text{ M}$$

$$M_2 = \frac{0,079 \text{ mol HCl}}{0,034 \text{ L dissolució}} = 2,32 \text{ M}$$

$$M_3 = \frac{0,079 \text{ mol HCl}}{0,0338 \text{ L dissolució}} = 2,33 \text{ M}$$

I, tot fent la mitjana aritmètica de les tres diferents concentracions, la molaritat aproximada de la mostra és de **2,37 M**.

