

Síntesis de Aspirina. ¿Qué cantidad de principio activo nos tomamos? ¿Quién fue el auténtico artífice de su descubrimiento?

(Del sauce blanco al AAS)



**Proyecto jóvenes con investigadores
curso 2016-2017**

**Facultad de Química
Universidad de Sevilla**

**Prof. Dr. Javier Iglesias Sigüenza
Facultad de Química Universidad de Sevilla
D^a Pilar Camas Las Heras, Profesora de Física y Química
I.E.S Juan Ciudad Duarte de Bormujos (Sevilla)**

Los alumnos de primero de Bachillerato:

Angel García González IES Martín Rivero

Aida Delgado Moreno I.E.S Juan Ciudad Duarte de Bormujos (Sevilla).

Sofia Atienza Fernández IES María Galiana.

ÍNDICE

1.- Abstract (resumen y palabras claves).....	1
2.- Objetivos.....	2
3.- Planificación.....	2
4.- Introducción	3
4.1.- Breve estudio cronológico sobre el descubrimiento del AAS.....	3
4.2.- Usos terapéuticos de la aspirina.....	5
5.- Fundamento teórico	6
6.-. Desarrollo experimental y análisis de los resultados.....	8
6.1.- Síntesis y purificación del ácido acetyl salicílico.....	8
6.2.- Análisis del contenido de AAS en una aspirina comercial..	10
7.- Conclusiones.....	12
8.-. Valoración personal.....	12
9.- Agradecimientos.....	13
10.- Bibliografía.....	13

1.- Resumen (Abstract).

La aspirina es uno de los fármacos analgésicos más utilizados en la actualidad. En este proyecto se pretende mostrar el procedimiento de síntesis de este medicamento tan popular haciendo uso de reacciones orgánicas y de típicos procedimientos de purificación de compuestos orgánicos, tales como la filtración y la cristalización. Para completar este proceso formativo se incluyen técnicas analíticas como la valoración ácido-base, las cuales permiten determinar la cantidad del principio activo sintetizado presente en los comprimidos comerciales. Con esta secuencia experimental se ha pretendido conseguir una visión global del procedimiento sintético seguido para conseguir un producto orgánico de interés, así como de su evaluación, antes de proceder a su comercialización.

Palabras claves: Síntesis orgánica; Técnicas de purificación de compuestos orgánicos; Determinación analítica mediante valoración.

Aspirin is one of the most commonly used analgesic drugs. This project aims to show the synthetic procedure of this so popular drug making use of organic reactions and typical purification procedures for organic compounds, such as filtration and crystallization. To complete this training process, analytical techniques such as acid-base titration are included, which allow to determine the amount of the active ingredient synthesized in commercial tablets. With this experimental sequence it has been tried to obtain an overview of the synthetic procedure followed to obtain an organic product of interest, as well as its evaluation, before proceeding to its commercialization.

Key words: Organic synthesis, Purification procedures of organic compounds; Titration as analytical evaluation.

2.- Objetivos.

1. Poner en práctica los conocimientos teóricos adquiridos en las clases ordinarias, trabajando en los laboratorios de la Facultad de Química de la Universidad de Sevilla.
 2. Adquirir conocimientos teóricos y prácticos de síntesis orgánica.
 3. Utilizar técnicas habituales de separación y purificación de compuestos orgánicos: Sintetizar y purificar AAS.
 4. Contribuir al reconocimiento de la labor de Arthur Eichengrün en el descubrimiento y comercialización del AAS.
 5. Determinar el contenido de AAS en un comprimido comercial.
- 1.- To put into practice the theoretical knowledge acquired in ordinary classes, working in the laboratories of the Faculty of Chemistry of the University of Seville.
- 2.- Acquire theoretical and practical knowledge of organic synthesis.

3.- Use standard techniques for separating and purifying organic compounds: Synthesize and purify AAS.

4.- To contribute to the recognition of the work of Arthur Eichengrün in the discovery and commercialization of AAS.

5.- Determine the AAS content in a commercial tablet.

3.- Planificación.

Este proyecto consta de dos partes bien diferenciadas:

I.- Documentación bibliográfica previa:

I.1.- Documentación histórica: historia cronológica del AAS y de su descubrimiento por Eichengrün.

I.2.- Documentación química: formulación orgánica; reacción de sustitución nucleofílica acídica; técnicas de purificación en síntesis orgánica.

II.- Parte experimental:

II.1.- Síntesis y purificación del AAS.

II.2.- Análisis de la cantidad de dicho ácido en un comprimido de aspirina comercial.

4.- Introducción: Documentación histórica

La aspirina es un producto registrado hoy en día en más de setenta países en todo el mundo. Desde abril de 2014 la planta de la multinacional química Bayer en Langreo, Asturias, se convirtió en el único productor mundial de ácido acetilsalicílico, el principio activo de la Aspirina y de otros productos de la compañía. El asumir la totalidad de la producción de este componente, ha permitido que la planta asturiana se convierta en la única productora de una parte de las más de 200 millones de tabletas de Aspirina que se consumen anualmente en el mundo.

En 1934 Bayer solicitó la patente del procedimiento, donde reivindicaba el método industrial de fabricación y lo registró con la marca Aspirina, poniendo como único inventor a Hoffman, a pesar de ser Arthur Eichengrün el auténtico artífice del proceso de obtención. El objetivo de este estudio es contribuir al reconocimiento del trabajo fundamental de un químico de origen judío Arthur Eichengrün en la síntesis del ácido acetilsalicílico y que por razones de tipo político fue relegado al olvido, concediendo el mérito del trabajo a Felix Hoffmann.

La aspirina, o ácido acetilsalicílico (AAS), es químicamente un éster acetilado del ácido salicílico. Se trata de un principio activo cuyas primeras indicaciones lo muestran como analgésico, antipirético y antiinflamatorio, eficaz y bien tolerado.

Para conocer sus orígenes, hay que remontarse hasta los inicios de la historia, donde se sitúan los primeros hallazgos de este principio activo, dado que la humanidad siempre ha estado interesada en

descubrir remedios para las enfermedades y, sobre todo, para los dolores y la fiebre.

4.1 Breve estudio cronológico sobre el descubrimiento del AAS.

Los neandertales tenían sus propias ‘aspirinas.’ El ADN rescatado de la placa de uno de los neandertales de la cueva de El Sidrón, en Asturias, sugiere que hace 49.000 años, masticaba corteza de álamo, una fuente natural de ácido salicílico, el ingrediente analgésico de la aspirina. El individuo sufría un absceso dental, una infección con pus, según revelan sus restos fósiles. “La corteza no tiene valor nutritivo, ¿para qué iba a masticarla si no era para calmar el dolor?” Esta información se ha publicado el mes de marzo de 2017 la revista Nature,

El padre de la medicina moderna, Hipócrates, escribió acerca de los analgésicos en el siglo V a.C. Y mencionó un polvo proveniente de la corteza y las hojas del árbol de sauce blanco que utilizaba para los dolores de cabeza, el dolor y la fiebre, propiedades que ya identificadas por los egipcios.

En el año 1862, un arqueólogo y comerciante inglés Edwin Smith, adquirió unos rollos de papiro correspondientes al año 1534 a.C., los cuales constituían un tratado de medicina de la época (actualmente se conserva en Nueva York con el nombre de *Papiro de Smith*). En dicho tratado se establecen principalmente una serie de tratamientos quirúrgicos, que se acompañan con algunos métodos curativos a base de plantas medicinales. Entre ellas, se menciona a la corteza del *Tyeret*, o sauce blanco (*Salix alba L.*), que crecía salvaje en los humedales del río Nilo. En la antigua china también era conocida la actividad de la madera de sauce para tratar a los enfermos reumáticos. El libro de Dioscórides *Materia Médica* recoge en su primer tomo la actividad del sauce para tratar diversos estados patológicos relacionados con el dolor, describiendo el uso tanto de la corteza, como de las hojas, del zumo, de las semillas y del fruto. Durante la Edad Media la corteza del sauce se utiliza como febrífugo en la medicina popular, en forma de infusión.

Existe un periodo de tiempo en el que apenas hay información del uso de la salicina. Sin embargo **en 1763, Edward Stone** presentó un informe en la Real Sociedad de Medicina Inglesa referente a las propiedades terapéuticas de la corteza de sauce blanco abriéndose otra oportunidad a este extracto vegetal tan utilizado tiempo atrás. Edward realizó un estudio en cincuenta pacientes que padecían estados febriles, y en su conclusión destacó su efecto antipirético. Posteriores investigaciones sobre la corteza del sauce llevaron a otros estudiosos a dar con el principio activo que logra este efecto.

En **1828, Johann A. Buchner** logró aislar una sustancia amarillenta en forma de cristales de sabor muy amargo que llamó salicina. Esta sustancia también se encontraba en otras plantas como la *Spiraea ulmaria*, que más tarde inspiró el nombre de Aspirina.

En el año **1853**, ya en plena fiebre de la síntesis orgánica un químico de Estrasburgo, **Charles Von Gerhardt**, acetiló el grupo ácido del ácido salicílico y demostró que el ácido acetilsalicílico (AAS) presentaba la misma actividad analgésica y a la vez era mejor tolerado que cualquiera de sus precursores

u homólogos. A pesar de estos resultados, el nuevo producto quedó abandonado en el laboratorio, ya que Gerhardt no tenía interés en su comercialización.

En **1859**, **Herman Kolbe** describió el método industrial para la obtención del ácido salicílico por calefacción del fenol. Este compuesto presentaba algunos inconvenientes, como su excesivo sabor amargo y además provocaba irritación en el estómago. Esta síntesis hizo económicamente accesible al precursor de la aspirina.

En **1861**, **Friedrich Bayer** (empresario y fundador de Bayer en 1863) fundó en Barmen la primera compañía química que realizara trabajos de investigación en Alemania. En la década de los ochenta decidió crear laboratorios con este objetivo, en sus nuevas instalaciones de Leverkusen, donde contrató a **Carl Duisberg**, quien en 1891 ya disponían de una docena de químicos en su laboratorio de investigación. En 1896, Duisberg contrató a **Arthur Eichengrün** (nacido en Aachen en el año 1867, hijo de un comerciante judío de telas que estudió Química y se doctoró en Erlangen, Berlín en 1890), comenzando su trabajo en Bayer como director de la división química. Durante los doce años que permaneció en dicha compañía, dirigió la síntesis del ácido acetilsalicílico y de la diacetilmorfina o heroína. Durante su estancia en Bayer, Eichengrün conoció de que el procedimiento de la acetilación disminuye la toxicidad de algunos productos, decidió encargar a Hoffmann, su ayudante de laboratorio, la síntesis de dos fármacos de interés, con problemas de tolerancia. El primero fue el ácido salicílico, que con un sabor amargo y tendencia a producir vómitos, convertía en francamente molesta la toma del medicamento por el paciente reumático. El segundo, la morfina, la cual generaba problemas de dependencia.

El 10 de octubre de 1897, **Hoffmann** preparó el AAS, conforme a las recetas de Gerhardt y Kraut, consiguiendo mejorar la pureza del producto terminado hasta calidad farmacéutica. Dos semanas más tarde, preparó la heroína. Ambos productos fueron enviados a **H. Dreser**, jefe de farmacología, que cuando probó ambos productos quedó tan impresionado con el segundo —¡cómo remedio para el resfriado común!— que rechazó el AAS, alegando que era cardiotóxico. **Eichengrün** decidió ser el primero en probar el AAS, por lo que comenzó a suministrárselo a sí mismo. Cuando comprobó que no le había afectado el corazón, repartió muestras del fármaco a varios médicos de Berlín que evaluaron muy positivamente el resultado clínico, a pesar de lo poco ortodoxo del ensayo. Cuando Duisberg se enteró de la validez del medicamento llamó a Dreser y le convenció para iniciar la evaluación del AAS en animales de experimentación. El trabajo de laboratorio demostró el perfil farmacológico esperado y Dreser en 1899 lo publicó como único autor del descubrimiento.



Los ensayos clínicos demostraron que el AAS era tan eficaz como el ácido salicílico, pero mucho mejor tolerado, al carecer de los efectos indeseables de éste.

Anuncio publicitario en ABC, 1924

En el año 1934 Bayer decidió la comercialización del AAS patentando su síntesis a nivel industrial, registrándolo con la marca Aspirin®, nombre derivado de la A de acetilo, *spir* de la planta de la que se extrajo inicialmente el AAS, la *Spirea ulmaria*, y la terminación *in* para muchos medicamentos de la época. Bayer pone en la patente americana como único inventor a Hoffmann y como tal ha sido reconocido hasta nuestros días, aunque el auténtico artífice del proceso fue Eichengrün. Se piensa que su salida de Bayer, para montar su propia empresa, y el hecho de ser judío influyeron en la falta de reconocimiento de este hallazgo.

En 1949 Eichengrün publicó en la revista *Pharmazie* un artículo describiendo la verdadera historia del fármaco, indicando que Hoffmann se limitó a seguir sus instrucciones, sin incluso saber el objetivo del trabajo. En 1999, W. Sneader presentó la verdadera historia de la aspirina durante un mitin de la Royal Society of Chemistry.

En conclusión, el descubrimiento de la aspirina se debe a Arthur Eichengrün. Una prueba adicional de que el mismo se consideraba el autor lo demuestra el hecho de que fue el primero en ensayar el fármaco y su lucha por la comercialización.

4.2. Usos terapéuticos de la Aspirina.

La Aspirina es un producto registrado hoy día en más de setenta países en todo el mundo. La reputación de la aspirina contra el dolor y la bajada de la fiebre se incrementó durante la mundialmente conocida, epidemia de gripe española de 1918-1919.

En 1948 un médico de California notando que a los pacientes a los que él prescribió este medicamento no tuvieron ataques cardíacos comenzó a recomendarla para la salud del corazón.

En 1952 se introdujo la Aspirina masticable para niños. La popularidad del fármaco disminuye en la década de los 50 después de la introducción de paracetamol y el ibuprofeno.

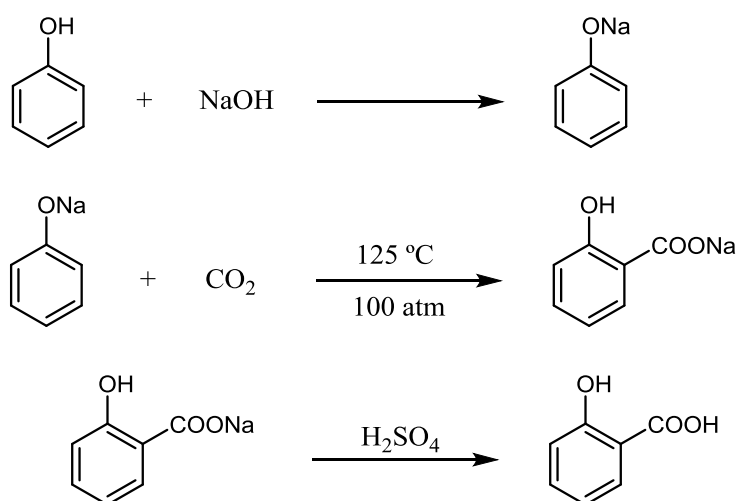
Los científicos de la década de los 70 descubrieron que la Aspirina inhibía la producción de prostaglandinas, productos químicos que causan inflamación en el cuerpo, reduciendo así el dolor. En 1971 John R. Vane, un farmacólogo inglés descubrió uno de sus mecanismos de acción y recibió el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1982. Smith y Willis, en el mismo año, demuestran que además bloquea de forma irreversible la producción de tromboxano en las plaquetas humanas, base del efecto anticangrenante. En la década de los 80 se profundiza más en sus propiedades antirombóticas y se conocen más a fondo los mecanismos por los que se produce su efecto analgésico y antiinflamatorio.

Contribución española: el Dr. Antonio López Farré, doctor en Bioquímica y Biología Molecular por la Universidad Autónoma de Madrid, entre sus estudios de investigación destaca el descubrimiento de un nuevo mecanismo de acción de la Aspirina por el que previene la activación de las plaquetas previniendo el infarto de miocardio. Este hallazgo, referencia internacional, le valió la concesión del premio Nacional de Investigación en el año 2001 por la Real Academia Nacional de Medicina.

5.- Fundamento teórico.

El ácido acetilsalicílico se produce mediante una reacción de sustitución nucleofílica acílica entre anhídrido acético y ácido salicílico en un medio ácido.

Ácido salicílico: es conocido desde la más remota antigüedad y se obtenía de la corteza del sauce. Industrialmente, se obtiene mediante la siguiente secuencia de reacciones, descritas en el esquema 1: fenol con exceso de hidróxido de sodio para producir fenóxido sódico (C_6H_5ONa); el cual se hace reaccionar con dióxido de carbono (CO_2) a $125\text{ }^\circ C$ y a 100 atm, para dar salicilato sódico (C_7HO_3Na), que finalmente en medio ácido da como producto el ácido salicílico ($C_7H_6O_3$).

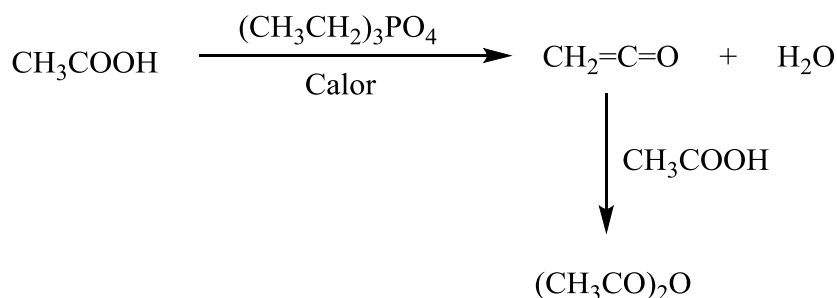


Esquema 1

El ácido salicílico se utiliza actualmente como agente queratolítico tópico, es el aditivo clave en muchos productos para el cuidado de la piel diseñados para tratar acné, psoriasis, callosidades, piel de gallina y verrugas, ya que actúa provocando la descamación de la capa córnea de la piel, realizando un "peeling" químico. Este efecto en las células de la piel hace que el ácido salicílico sea además un ingrediente activo en varios champús diseñados para tratar la caspa, y que se emplee en tratamientos de belleza para eliminar la hiperpigmentación y el exceso de melanina en la cara.

Anhídrido acético: es un líquido incoloro que se caracteriza por el fuerte olor a vinagre que desprende, corrosivo para la mayoría de los metales en presencia de humedad e inflamable cuando se calienta por encima de $50\text{ }^\circ C$. En forma de vapor es muy irritante para los ojos y para las mucosas. En la actualidad, el anhídrido acético se obtiene prácticamente por el proceso ceteno o por oxidación del acetaldehído. El proceso ceteno conlleva dos pasos: transformación del ácido acético a ceteno y agua con

calor en presencia de un catalizador, trietilfosfato; seguido de la reacción de la cetena con ácido acético para la obtención de anhídrido acético (Esquema 2).



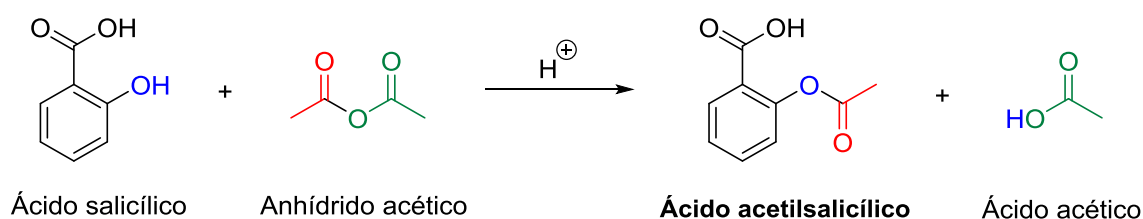
Esquema 2

La producción vía cetena no tiene problemas medioambientales significativos, puesto que los gases que se generan pueden ser quemados en el horno para aprovechamiento energético.

Este reactivo se usa habitualmente en la química como agente acetilante de alcoholes generando ésteres acéticos. También se emplea para hacer acetato de celulosa, es decir, plásticos y fibras textiles. Otras aplicaciones son la síntesis de la tetraacetililenodiamina (TAED) en la industria de detergentes y la síntesis de fármacos tales como el ácido acetilsalicílico (aspirina) o el paracetamol.

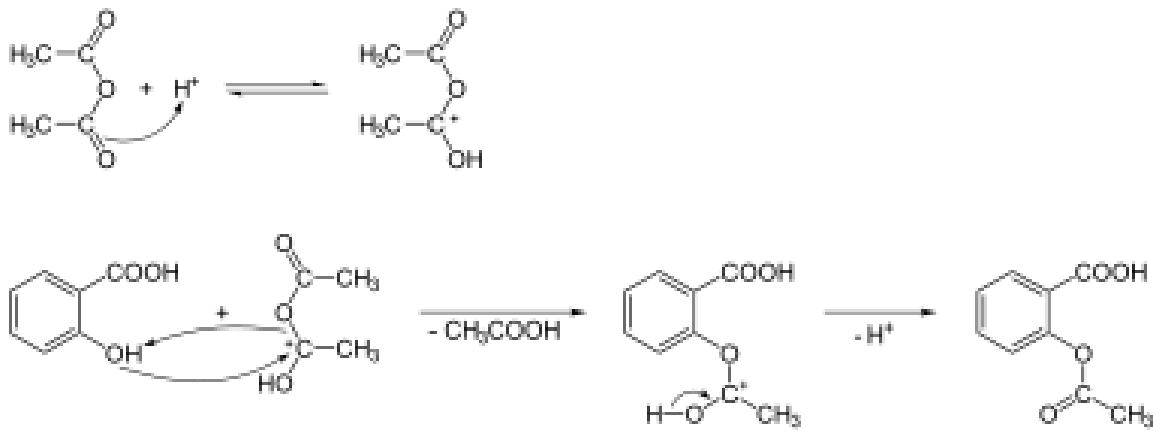
Síntesis de la Aspirina: reacción de sustitución nucleofílica acílica.

El ácido *O*-acetilsalicílico se prepara por acetilación del grupo hidroxilofenólico del ácido salicílico, mediante una reacción de sustitución nucleofílica acílica (Esquema 3).



Esquema 3: Reacción global

El mecanismo, descrito en el Esquema 4, sería el siguiente: los protones provenientes del ácido sulfúrico son atraídos hacia unos de los carbonos del grupo carboxilo, generándose un carbocatión que será muy favorablemente atacado por el grupo hidroxilo del ácido salicílico, el cual actúa como nucleófilo.



Esquema 4

6.- Desarrollo experimental y análisis de los resultados.

6.1.- Síntesis y purificación del ácido acetilsalicílico.

Explicación por parte del profesor investigador de la Universidad de Sevilla de la reacción a realizar. La síntesis del ácido acetilsalicílico se lleva a cabo mediante una reacción de sustitución nucleofílica acílica entre el anhídrido acético y el ácido salicílico en un medio con ácido sulfúrico, el cual actúa como catalizador.



Para realizar dicha síntesis se emplearon bata, guantes y gafas como material de seguridad y se requirió el siguiente material de laboratorio: Erlenmeyer de 100 mL, espátula, termómetro, agitador magnético, bomba de vacío, matraz kitasato, embudo Büchner y embudo alemán. Como reactivos se usaron ácido salicílico, anhídrido acético, ácido sulfúrico, etanol y agua destilada.

Procedimiento experimental:



Se pesan 4 g de ácido salicílico en un matraz Erlenmeyer de 100 mL, a los cuales se le añaden, en una campana extractora, 10 mL de anhídrido acético (actúa como reactivo y disolvente de la reacción) haciendo uso de un dispensador automático y unas 4 gotas de ácido sulfúrico. Esta mezcla se calienta durante 20 minutos a una temperatura de 45 °C. A continuación, se deja enfriar a temperatura ambiente y



empieza a aparecer un precipitado. Para favorecer esta precipitación se introduce el matraz en un baño de hielo durante media hora aproximadamente. Durante este tiempo, se prepara un papel de filtro para el embudo Büchner, y seguidamente se filtra a vacío, lavando con agua destilada fría. De esta manera se consigue aislar los productos sólidos y eliminar el ácido sulfúrico, el exceso de anhídrido acético y el ácido acético generado como subproducto de la reacción. En este paso de la síntesis utilizamos la filtración a vacío ya que sólo interesa recuperar el sólido. Tal y como se aprecia en las siguientes imágenes, se consigue aislar un sólido de aspecto amorfo y de color blanco, el ácido acetilsalicílico:



Filtración a vacío



Producto filtrado

Para purificar completamente el producto de la reacción se lleva a cabo una cristalización del compuesto. Para ello, el sólido amorfo obtenido se disuelve en 20 mL de etanol y 20 mL de agua destilada y se calienta en un baño de arena hasta disolución completa. Dicha disolución se filtra a gravedad haciendo uso de un embudo alemán. El filtrado se deja enfriar lentamente y al cabo de unos 10 minutos comienzan a aparecer unos cristales de color blanco, es el ácido acetilsalicílico completamente puro:

Estos cristales se recuperan nuevamente mediante una filtración a vacío, procedimiento ya descrito anteriormente.



Cálculo del rendimiento de la reacción de síntesis del AAS:

Se pesaron los cristales obtenidos de ASS ($C_9H_8O_4$): 2.2 g, y se calculan los moles:

$$\text{Moles de } C_9H_8O_4 = 2.2 \text{ g} \times (1 \text{ mol } C_9H_8O_4 / 180 \text{ g}) = 0.012 \text{ mol de } C_9H_8O_4$$

Según la estequiometría de la reacción, un mol de ácido salicílico produce un mol de ácido acetilsalicílico. Como se partió de 0.03 mol de ácido salicílico, se debería obtener 0.03 mol de producto.

Por tanto,

$$\text{Rendimiento} = (0.012 \text{ mol de } C_9H_8O_4 / 0.03 \text{ } C_9H_8O_4) \times 100 = 40\%$$

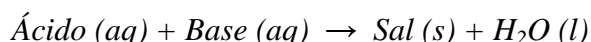
Análisis de los resultados.

Uno de los problemas encontrados en el procedimiento experimental ha sido el volver a disolver el precipitado de AAS para proceder a su cristalización. Normalmente con esta técnica se consigue obtener cristales de forma rápida, sin embargo se observa pérdida de producto por disolución en la mezcla usada o en el proceso de filtración a vacío.

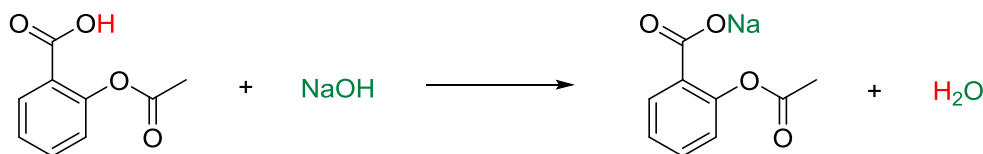
6.2.- Análisis del contenido de AAS en una aspirina comercial.

Fundamento teórico:

Para poder determinar el contenido de AAS en un comprimido de Aspirina comercial se realiza una valoración ácido base o **reacción de neutralización**:



Una valoración ácido-base es la determinación de la concentración de un ácido en disolución a partir de la concentración conocida de una base, o viceversa, basándose en dicha reacción de neutralización. En nuestro caso particular:



Fue necesario el siguiente material de laboratorio: mortero, matraz Erlenmeyer, matraz aforado de 500 mL, embudo alemán, bureta, balanza.

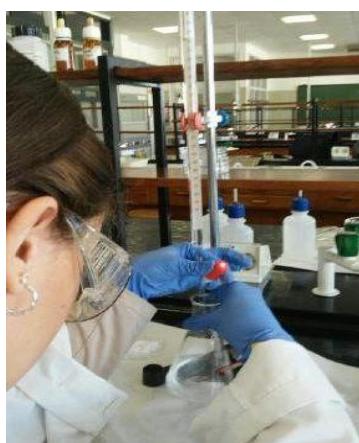
Procedimiento experimental:

Se tritura la Aspirina, se pesan 100 mg en un matraz Erlenmeyer y se añaden 15 mL de etanol. Por otro lado se preparan 500 mL de una disolución de NaOH 0,015 M. Para ello se calculan los gramos de NaOH necesarios, mediante la expresión: $M = n^\circ \text{ mol} / V \text{ (L)}$:

cantidad de NaOH = $0.015 \text{ mol NaOH /L} \times 0,5\text{L} \times 40 \text{ g/mol NaOH} = 0.3 \text{ g NaOH}$

Se pesan los 0,3 g de sosa en un Erlenmeyer se añade agua destilada para disolverla y después con ayuda de un embudo alemán se vierte en el matraz aforado y se enrasa con agua destilada.

Se llena la bureta con la disolución de sosa (primero se vacía un poco para expulsar en aire atrapado y una vez expulsado se enrasa a cero). En el Erlenmeyer con el ácido acetilsalicílico a valorar se añaden unas gotas de fenolftaleína, que actuará como indicador del punto final de la valoración ácido-base. Finalmente, se inicia el proceso de valoración hasta que la disolución torna de color rosa:



Cálculos:

El volumen de NaOH gastado ha sido de 36.8 mL.

En esta valoración ácido-base (estequiometría 1:1) se cumple que el número de moles de ácido es igual al número de moles de base al producirse la neutralización, luego:

$$M_A \times V_A = M_B \times V_B$$

$$\text{moles de AAS} = \text{moles de NaOH} = 0,0365 \text{ L} \times 0.015 \text{ mol/L} = 0,0005475 \text{ moles}$$

$$\text{Masa de AAS} = 0,0005475 \text{ mol} \times 180 \text{ g/mol} = \mathbf{0,0985 \text{ g AAS}}$$

Análisis del resultado.

El principal problema que nos encontramos en este procedimiento fue la disolución de la Aspirina. Para ello se hicieron varias pruebas, empleando como disolvente agua; etanol y una mezcla de agua y etanol. En cualquier caso cuesta mucho su disolución en cualquiera de los disolventes empleados.

Se partió de 100 mg de Aspirina comercial y se han obtenido mediante la valoración que había

98,5 mg. Se ha cometido un error de 1,5%, asumiéndose que este error es debido a los problemas de disolución anteriormente comentados o a la no estandarización de la disolución de NaOH preparada.

7.- Conclusiones.

- El control de la temperatura de reacción es clave tanto para la disolución del ácido salicílico como para su reacción con el anhídrido acético en el proceso de síntesis. También en el proceso de purificación y cristalización, ya que se puede producir reversibilidad de la reacción.
- Comprobamos cual complejos son los procesos químicos, pues intervienen una serie de variables que se pueden controlar, pero que pequeñas variaciones en las mismas complican mucho el trabajo.
- En la valoración del ácido acetilsalicílico no hay influencia por parte del disolvente, puesto que con el uso de un disolvente orgánico, como el etanol, o de agua se obtuvieron prácticamente los mismos resultados.
- La importancia de la atención y de la pulcritud con la que se realiza el trabajo experimental en un laboratorio.
- Obtuvimos un rendimiento del 40% en la síntesis de la aspirina, que se considera un buen resultado, siendo la primera vez que realizamos este trabajo

8.- Valoración personal.

Ha sido un trabajo muy interesante y completo en el que hemos aplicado los conceptos teóricos estudiados, en un laboratorio bien equipado: cálculos en reacciones químicas, con determinación del reactivo limitante, síntesis de AAS y rendimiento de la reacción. La aplicación de técnicas experimentales como filtración a vacío, recristalización y valoración de una aspirina comercial para determinar su contenido en AAS. Nos ha parecido una experiencia increíble y la repetiríamos sin dudarlo.

9.- Agradecimientos.

Queremos agradecer a todas aquellas personas que han hecho posible que este trabajo se haya podido realizar, y especialmente a nuestros profesores en los institutos; Marcos Naz, Ana María de los Santos; al profesor e investigador de la Facultad de Químicas, Javier Zigüenza y nuestra profesora y tutora de este trabajo de investigación Pilar Camas,

10.- Bibliografía.

<http://www.abc.es/sociedad/20130606/abci-aspirina-historia-investigacion-bayer-201306051131.htm>

http://www.teinteresa.es/blogs/historia_de_la_biomedicina/como_se_descubrio/aspirina_7_643805615.html

http://www.aspirina-ca.com/scripts/pages/es/historia/la_historia_de_aspirina/index.php

http://www.teinteresa.es/blogs/historia_de_la_biomedicina/como_se_descubrio/aspirina_7_643805615.html

http://www.aspirina-ca.com/scripts/pages/es/historia/la_historia_de_aspirina/index.php

<http://www.abc.es/sociedad/20130606/abci-aspirina-historia-investigacion-bayer-201306051131.htm>

www.analesranf.com/index.php/aranf/article/download/215/246 : la verdadera historia de la aspirina

<http://www.enbuenasmanos.com/corteza-de-sauce-blanco>

Descripción <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/s005.htm> Held, H., Rengstl, A. and Mayer, D. 2000. Acetic Anhydride and Mixed Fatty Acid Anhydrides. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry.

- Wagner, F. S. 2002. Acetic Anhydride. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology.

<http://bibing.us.es/proyectos/abreproy/20401/fichero/PLANTA+DE+PRODUCCION+DE+ANHIDRIDO+ACETICO+A+PARTIR+DE+BIOMASA+LIGNOCELULOSICA>.
