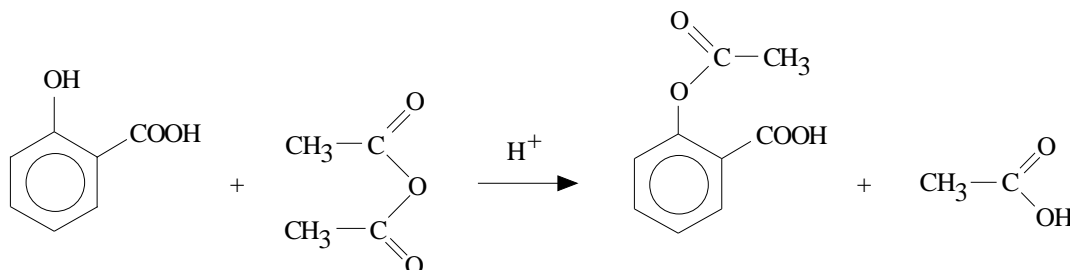


## Acetilazione dell'acido salicilico: sintesi dell'ASPIRINA

**Introduzione:**

L'esterificazione del fenolo avviene facilmente solo con i derivati più reattivi degli acidi carbossilici come i cloruri acilici e le anidridi. È più difficile, invece, la reazione diretta tra fenolo e acido carbossilico infatti la reattività del fenolo come nucleofilo è più bassa di quella di un alcol a causa della risonanza che rende meno disponibili gli elettroni di non legame dell'ossigeno.

**Reazione:**

**Reagenti:** 2 g acido salicilico (PM 138) 14,5 mmoli  
 6 ml anidride acetica (PM 102, d 1,08) 6,48 g 64 mmoli  
 H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 85%, etanolo 95%  
 eluente per TLC: cicloesano - diossano - acido acetico 4 : 16 : 1

**Apparecchiature:** pallone a tre colli da 250 ml, condensatore a bolle, imbuto Buchner, beuta codata, beuta da 250 ml.

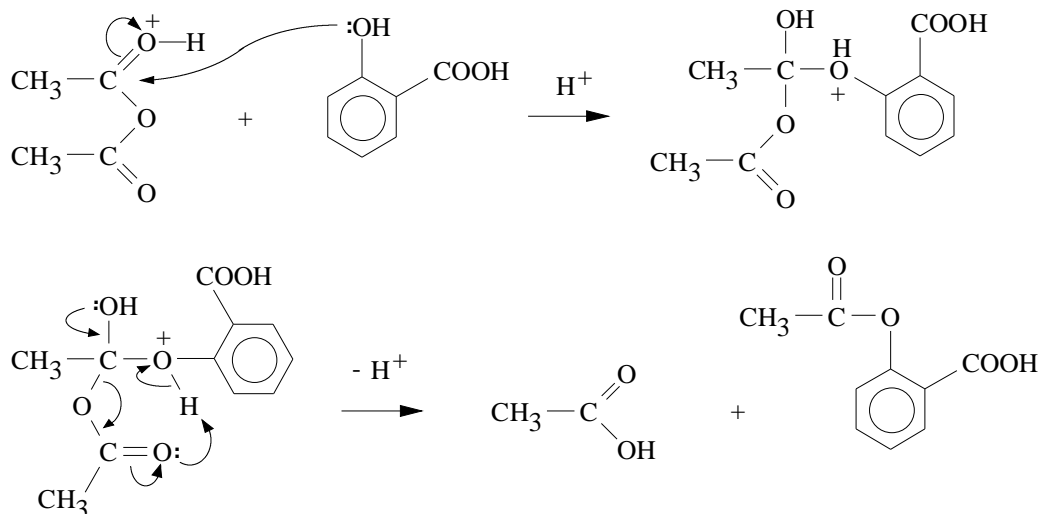
**Controlli:** si può seguire la cinetica della reazione con TLC procedendo come segue. Si predispongono 6 provette contenenti 0.5 ml di acetone ciascuna e contrassegnate da una etichetta sulla quale sarà indicato il momento del prelievo. Dalla soluzione di reazione, si eseguono prelievi di 2 µl ai minuti 0, 2, 5, 10, 30 e di 8 µl alla fine della reazione che vanno posti nelle rispettive provette. Si seminano 5 µl di queste soluzioni su una lastra di gel di silice 7×10 cm e si esegue una **TLC** eluendo per circa 20 minuti. Per sapere subito, senza attendere 20 minuti, se la reazione è terminata alla fine dei 30 minuti previsti, si può eseguire una **TLC veloce** eluendo per solo 2 minuti una lastra 4×10 cm sulla quale si sono seminati due prelievi dalle provette 0' e 30': nel prelievo eseguito ai 30 minuti, deve essere scomparsa la macchia dell'acido salicilico.

**Procedimento:**

- 1) Si predispongono un bagnomaria bollente. Si versano 2 g di acido salicilico, 6 ml di anidride acetica e 5 gocce di acido fosforico 85% in un pallone asciutto a tre colli da 250 ml. Si agita leggermente per sciogliere l'acido salicilico. Si esegue il primo prelievo (t = 0).
- 2) Si monta il condensatore a bolle e si scalda a bagnomaria a 80-90°C per 30 minuti. Ai tempi stabiliti si eseguono i prelievi attraverso il secondo collo.
- 3) Dopo il prelievo dei 30 minuti, si esegue la TLC veloce per controllare che la reazione sia finita. Se tutto l'acido salicilico ha reagito, si aggiungono alla soluzione calda 20 ml di acqua a 60°C. Si continua a scaldare per altri 3 minuti per idrolizzare l'anidride acetica in eccesso che altrimenti impedirebbe la precipitazione dell'acido acetilsalicilico (aspirina) al punto successivo. A questo punto si esegue il prelievo di fine reazione per verificare che l'aspirina non sia stata idrolizzata dall'acqua ad acido salicilico.
- 4) Si raffredda il pallone in un bagno di acqua e ghiaccio. L'aspirina precipita formando cristalli bianchi.
- 5) Si filtra l'aspirina sotto vuoto con imbuto di Buchner e beuta codata, il prodotto contiene ancora tracce di acido salicilico. Si mettono da parte le acque madri sulle quali andrà fatta un'analisi TLC. Si lava il precipitato con 4 ml di acqua fredda per due volte.

- 6) Si ricristallizza con la minima quantità di soluzione acqua-etanolo 4:1. Si procede così: si pone l'aspirina in una beuta da 250 ml con la minima quantità (circa 20 ml) di soluzione acqua-etanolo 4:1, si monta il condensatore a bolle e si scalda a ricadere fino a quando la soluzione diventa limpida.. Si raffredda a temperatura ambiente per ottenere cristalli più grossi, si pone poi in bagno a ghiaccio.
- 7) Si filtra sotto vuoto con imbuto di porcellana. Si mettono da parte le acque madri sulle quali andrà fatta un'analisi TLC. Si secca all'aria, si versa l'aspirina in un contenitore tarato.
- 8) Si determina la resa, il punto di fusione (138 -140°C), lo spettro IR, la purezza e l'Rf in TLC.

**Meccanismo:**



**Esercizi:**

- 1) Utilizzando le forme di risonanza, illustra i motivi per cui il fenolo è meno reattivo come nucleofilo di un alcol.
- 2) Quale reazione collaterale potrebbe verificarsi se la reazione fosse condotta a 100°C usando acido solforico come catalizzatore acido?
- 3) Scrivi la reazione di idrolisi acida dell'estere sull'aspirina che produce acido salicilico. In quali momenti potrebbe verificarsi?.
- 4) Discuti le differenze tra gli spettri IR dell'acido salicilico e dell'aspirina.

**Spettro IR:**