

PRÁCTICA 10:

SÍNTESIS DEL ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO

1. INTRODUCCIÓN

En esta práctica llevaremos a cabo un proceso sencillo de síntesis de un fármaco: la síntesis del ácido acetilsalicílico.

El extracto de hojas y corteza de sauce se utilizaba en la antigüedad por sus propiedades analgésicas y antipiréticas. A finales del siglo XIX se descubrió que el principio activo en estos extractos era el **ácido salicílico** (ácido ortohidroxibenzoico). Esta sustancia, que puede ser producida de forma sintética con bajo coste y en grandes cantidades, presenta limitaciones en su aplicación farmacológica debido a su carácter ácido (irrita la membrana gástrica). En 1893 el químico alemán Felix Hofmann sintetizó el derivado acetilado del ácido salicílico, que demostró poseer las mismas propiedades medicinales con un menor grado de irritación de las membranas gástricas. El **ácido acetilsalicílico** fue comercializado por Bayer con el nombre de Aspirina, llegando a ser uno de los medicamentos más consumidos en el mundo. Además del ácido acetilsalicílico se han sintetizado otros muchos derivados del ácido salicílico, familia de los salicilatos, que presentan propiedades farmacológicas similares (antiinflamatorio, analgésico, antipirético).

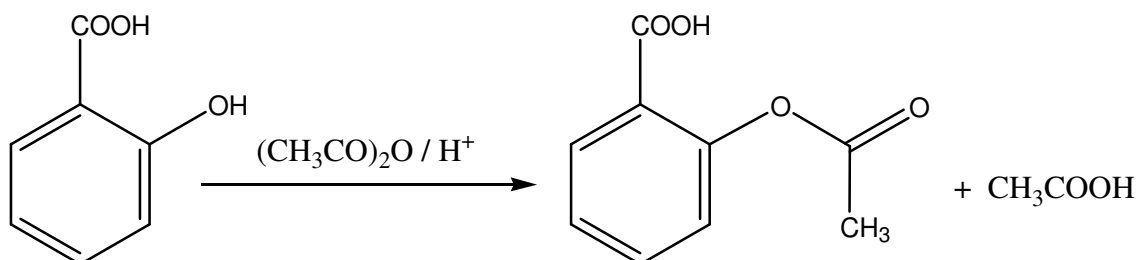
Como antipirético el ácido acetilsalicílico ejerce su efecto a dos niveles: aumenta la disipación térmica mediante vasodilatación (acción poco significativa) y actúa sobre el termostato hipotalámico, que es el centro regulador de la temperatura del organismo. Como antiinflamatorio posee efecto inhibitor de la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. El efecto analgésico del ácido acetilsalicílico parece deberse a efectos indirectos sobre el sistema nervioso central, al disminuir la síntesis de prostaglandinas, la aspirina reduce la percepción del dolor. También posee propiedades antitrombóticas, al bloquear de forma irreversible la síntesis de tromboxano en las plaquetas humanas.

Su vía de administración es oral, ya que se absorbe bien por el tracto gastrointestinal. Sus principales efectos secundarios son:

- 1) Irritación de la mucosa gástrica, por lo que está contraindicado en pacientes con úlcera.
- 2) Disminución de la capacidad de coagulación de la sangre.

2. SÍNTESIS DEL ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO

El **ácido acetilsalicílico** se prepara por acetilación del ácido salicílico mediante un proceso denominado *esterificación*. La esterificación consiste en la reacción de un grupo carboxilo (-COOH) y un grupo hidroxilo (-OH) para formar un grupo éster (-COOR). En este caso la fuente del grupo -OH es el fenol del ácido salicílico, y el grupo acetilo (-COCH₃) proviene del anhídrido acético. La reacción requiere catálisis ácida:



Durante la acetilación se forma también una pequeña cantidad de producto polimerizado, debido a la presencia de un grupo carboxilo y de un grupo hidroxilo en la misma molécula. El ácido acetilsalicílico reacciona con el bicarbonato de sodio (es decir, hidrogenocarbonato sódico, NaHCO_3) para dar la sal sódica soluble en agua, mientras que el producto polimerizado no reacciona. Gracias a esta diferencia de comportamiento entre el producto polimerizado y el ácido acetilsalicílico, podremos purificar la “aspirina” obtenida. La impureza más común será, sin embargo, el propio ácido salicílico que provendrá de una acetilación incompleta o de la hidrólisis del producto durante su aislamiento. La presencia de producto hidrolizado se detecta fácilmente por el olor a ácido acético y se puede analizar mediante ensayo con FeCl_3 , ensayo de fenoles¹. El producto hidrolizado se eliminará a lo largo del proceso de purificación y en la recristalización final del producto.

¹ La mayoría de los fenoles dan disoluciones vivamente coloreadas (azul, verde, violeta, etc) al tratarlos con FeCl_3 (si el color resultante es amarillo débil, el mismo que el del FeCl_3 , la reacción se considera negativa)

3. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

Materiales:

- Matraz Erlenmeyer (100 mL)
- Vaso de precipitados (3 x 100 ml)
- Büchner y Kitasatos
- Baño de agua
- Baño de hielo
- Soporte metálico
- Pinza
- Nuez
- Trompa de vacío
- Varilla de vidrio
- Pipeta de 10 mL
- Probeta de 50 mL
- Aspirador de pipeta
- Tres tubos de ensayo y gradilla
- Espátula
- Tijeras
- Rotulador para vidrio

Reactivos/disolventes:

- Ácido salicílico
- Anhídrido acético
- Ácido sulfúrico
- Agua destilada
- Hidrogenocarbonato sódico
- Etanol

Precauciones

- El ácido salicílico es tóxico y un irritante de la piel, ojos, mucosas y tracto respiratorio superior. Evitar respirar el polvo. Evitar el contacto con la piel, ojos y ropa.
- El anhídrido acético es tóxico, corrosivo y lacrimógeno. Manipular en campana, usar guantes y evitar el contacto con la piel, ojos y ropa. El anhídrido acético reacciona violentamente con el agua.
- El ácido sulfúrico es corrosivo y provoca quemaduras. Evitar el contacto con la piel, ojos y ropa.

Síntesis

Pesar 2,0 g (0,015 moles) de ácido salicílico cristalizado y ponerlos en un matraz Erlenmeyer de 100 ml. Añadir 5 mL (0,05 moles) de anhídrido acético (**en la campana extractora**), seguidos de **2 gotas** de ácido sulfúrico concentrado (**la adición de un exceso de ácido hace que la aspirina no precipite**), y agitar despacio hasta que el ácido salicílico se disuelva. La reacción es exotérmica por lo que la mezcla puede calentarse. Dejar que la reacción proceda durante 10 minutos. Para completar la reacción calentar suavemente en un baño de agua a 45-50°C durante 5 ó 10 minutos. Dejar enfriar a temperatura ambiente y enfriar la mezcla en baño de hielo hasta que se produzca la cristalización. Añadir lentamente y con precaución 1 mL de agua fría (previamente enfriada en baño de hielo) (**Nota: el anhídrido acético reacciona violentamente con el agua y la mezcla puede salpicar**), una vez finalizada esta adición añadir 49 mL más de agua fría y enfriar a 0°C en baño de hielo. Separar el producto por filtración a vacío en Büchner. El filtrado se puede usar para enjuagar el Erlenmeyer tantas veces como sea necesario para recoger los cristales (adicionando cada vez pequeñas cantidades de dicho filtrado). Lavar el filtrado con pequeñas porciones de agua fría. Continuar el paso de aire por succión a través de los cristales. Dejarlos luego secar al aire sobre papel de filtro. Pesar el producto, que puede contener algo de ácido sin reaccionar, y calcular el rendimiento bruto. Guardar una pequeña fracción para llevar a cabo el ensayo de fenoles.

Purificación

Pasar el producto bruto a un vaso de precipitados de 100 mL y añadir 25 mL de una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Agitar hasta que cese el burbujeo de CO₂ (acercar el vaso al oído). Filtrar por succión a través de un embudo Büchner. Así habremos eliminado los polímeros que se puedan haber formado.

Verter cuidadosamente el filtrado en un vaso de precipitados y a continuación adicionar gota a gota HCl concentrado (en campana extractora de gases) sin dejar de agitar hasta que no se observe mas precipitación de aspirina. Enfriar en un baño de hielo, recoger el sólido por filtración a vacío en Büchner y lavarlo bien con el líquido resultante de la filtración. Poner los cristales a secar sobre un papel de filtro. Pesar el producto y calcular el rendimiento del proceso de purificación. Guardar una pequeña fracción para llevar a cabo el ensayo de fenoles.

Recristalización

El ácido acetilsalicílico obtenido se puede recrystalizar en una mezcla de disolventes, por ejemplo, etanol/agua. Para ello, poner el producto obtenido en un matraz Erlenmeyer de 100 mL, añadir 6mL de etanol y calentar en baño de agua (45-50°C) hasta que el sólido se disuelva. Añadir lentamente 17 mL de agua caliente (45-50°C) y filtrar. Dejar enfriar la solución a temperatura ambiente durante 10-15 minutos. Enfriar en baño de hielo durante 10 minutos para completar la cristalización y filtrar a vacío en Büchner. Lavar el filtrado con agua previamente enfriada en baño de hielo y poner los cristales a secar sobre un papel de filtro. Pesar el producto y calcular el rendimiento del proceso de recrystalización.

Ensayo cualitativo

Disolver en tres tubos de ensayo que contengan 5 mL de agua, algunos cristales de ácido salicílico, producto bruto y producto purificado. Añadir una o dos gotas de solución de tricloruro de hierro al 1% a cada uno de ellos, observar y explicar la coloración que toman.

4. RESULTADOS

Rendimiento:

Crudo de reacción: _____

Producto puro: _____

	ácido salicílico	producto bruto	producto purificado	Producto recristalizado
color de la muestra				
color con tricloruro de hierro				

Explicar las diferencias de coloración observadas.

5. EJERCICIOS

1. Escribir la reacción ácido-base que tiene lugar al tratar el ácido acetilsalicílico con bicarbonato sódico.
2. Escribir la estructura del subproducto polimerizado que se obtiene en el proceso de síntesis de la aspirina.