

## CORSO DI LAUREA IN SCIENZE BIOLOGICHE

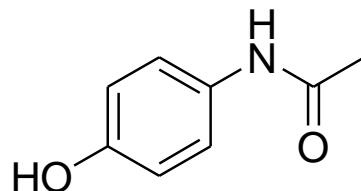
### Chimica Organica- Laboratorio

Esercitazione

### SINTESI DEL PARACETAMOLO

**Scopo dell'esperienza:**

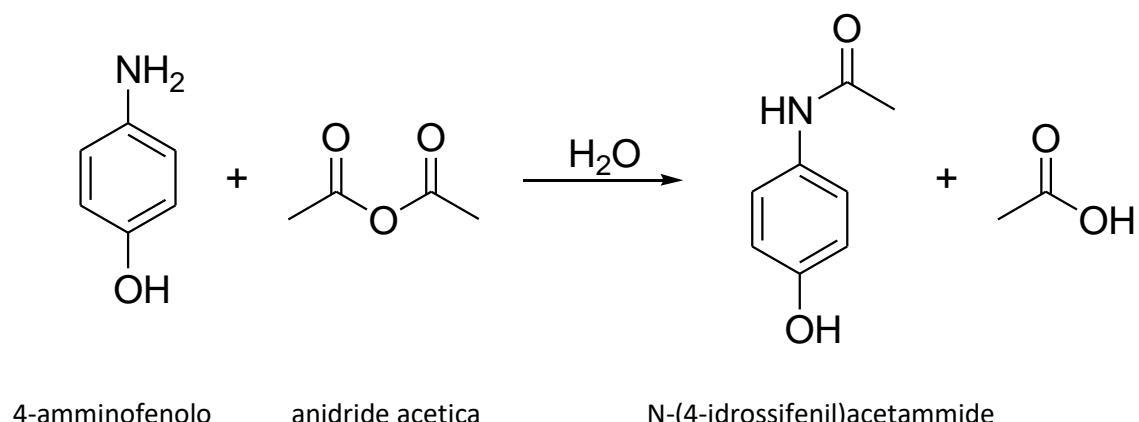
sintetizzare il paracetamolo mediante una reazione di sostituzione nucleofila acilica



### TEORIA

Il paracetamolo, N-(4-idrossifenil)acetammide, è un farmaco ad azione analgesica ed antipiretica molto utilizzato. Tachipirina ed Efferalgan sono i nomi commerciali più conosciuti dei farmaci che lo contengono.

In questa esercitazione, il paracetamolo è preparato per acetilazione selettiva del gruppo amminico del 4-amminofenolo con anidride acetica in  $\text{H}_2\text{O}$ .



La reazione è quindi una sostituzione nucleofila acilica fra l'anidride acetica e il gruppo amminico del 4-amminofenolo.

## Principi teorici delle tecniche utilizzate

### Estrazione

L'estrazione è il trasferimento selettivo di un analita da una matrice ad un solvente.

Un farmaco contiene, oltre al principio attivo responsabile dell'effetto terapeutico, una serie di eccipienti che ne consentono la somministrazione in modo idoneo e sicuro.

Il principio attivo può essere selettivamente estratto dissolvendolo in una miscela di solventi opportuna. Le diverse molecole organiche sono caratterizzate da differente solubilità, funzione delle loro caratteristiche strutturali. Per tale motivo la scelta del solvente estraente è di primaria importanza. Inoltre, l'estrazione può essere assistita da mezzi fisici, quali calore e ultrasuoni.

In base alle modalità attraverso le quali si fanno interagire la matrice da cui è necessario estrarre i composti e il solvente, è possibile distinguere differenti tecniche di estrazione:

- macerazione: la matrice è posta nel solvente (o nella miscela di solventi) a temperatura ambiente
- infusione: la matrice è posta nel solvente caldo
- decozione: il materiale da estrarre viene fatto bollire insieme con il solvente.

In questa esperienza in paracetamolo sarà estratto dal farmaco per macerazione.

### Cromatografia su strato sottile

La cromatografia è una tecnica utile nella separazione e analisi di composti puri o in miscela, basata sulla distribuzione differenziale delle sostanze attraverso due fasi: la fase stazionaria e la fase mobile. Tra le possibili applicazioni, oltre alla purificazione di sostanze organiche a partire da miscele complesse, l'utilizzo per l'identificazione di composti mediante confronto con degli standard noti.

Nella cromatografia su strato sottile (TLC: *thin layer chromatography*) la fase stazionaria di uno strato di fase solida (silice nell'esperienza in questione) che ricopre una superficie inerte di vetro o alluminio (lastra). La miscela campione è applicata alla base della lastrina che, a sua volta, è posta in un bagno di solvente (fase mobile liquida) in una camera chiusa. Il liquido risale lentamente lungo la lastrina provocando una separazione cromatografica ascendente. Quando l'eluente si avvicina alla sommità della lastra, questa è rimossa dalla camera e lasciata asciugare. Si procede quindi alla lettura della separazione cromatografica mediante sistemi (chimici o fisici) di rilevamento e al calcolo del fattore di ritenzione (Rf). Questo parametro (Rf), dato dal rapporto della distanza percorsa dall'analita con la distanza percorsa dal solvente, è caratteristico di ogni singolo composto organico in un determinato sistema cromatografico.

## Reagenti:

	mmol	Densità	PM	Massa	volume
4-amminofenolo	20	-			-
Anidride acetica	25	1,081 g/mL		-	
H <sub>2</sub> O	-	-	-	-	20 mL

## Materiale occorrente

Pallone a due colli	Lastra cromatografiche di gel di silice
Pinza	Capillari per cromatografia
Sostegno	Cilindro da 10 mL
Piastra riscaldante	Vaschetta per cromatografia
1 bottiglia a spruzzetta in polietilene	1 righello
Pipetta da 10 mL	1 matita
Cilindro da 50 mL	Acetato di etile
Beuta codata	Acido acetico
Imbuto Büchner	Etere di petrolio
Anello di Guko	Metanolo
Carta da filtro	Lampada UV
Tachipirina	Occhiali di protezione
Provetta da 10 mL	Ghiaccio
Vetrino da orologio	

## Procedura Sperimentale:

### 1. Reazione

- 1.1. Calcolare il peso del 4-amminofenolo e il volume dell'anidride acetica necessari (vedere tabella “reagenti”).
- 1.2. Pesare l'amminofenolo e sosponderlo in H<sub>2</sub>O all'interno di un pallone a 2 colli, da 100 mL.
- 1.3. Aggiungere l'anidride acetica alla miscela in agitazione e continuare ad agitare il pallone sulla piastra riscaldante (utilizzando la pinza in dotazione).
- 1.4. Intanto, preparare una lastrina per TLC da 3 punti: sulla lastra va innanzitutto tracciata finemente una riga a matita a circa 1,0 cm dall'estremità inferiore (e dai lati) e poi segnati tre punti equidistanti tra loro (che

corrisponderanno ai punti in cui si applicheranno i campioni). Siglare i punti. Appena si osserva l'assenza di precipitato o di materiale in sospensione, puntare il prodotto di reazione sul punto centrale.

1.5. A questo punto, fissare il pallone al sostegno (lontano dalla fonte di calore) ed attendere la formazione di un precipitato (NB: in questo tempo di attesa, eseguire le operazioni descritte in 1.6 e 2, ed eventualmente 3.1).

1.6. Preparare un filtro per l'imbuto Büchner.

1.7. In seguito alla formazione del precipitato, filtrarlo sotto vuoto (utilizzando il sistema costituito da pompa da vuoto, beuta codata, filtro Büchner, anello di guko) e lavare il solido ancora su filtro con poca H<sub>2</sub>O fredda.

## 2. Estrazione del paracetamolo dalla Tachipirina

2.1. In una provetta, inserire il contenuto di mezza bustina di Tachipirina utilizzando 5 mL di una soluzione acetato di etile/metanolo (1/1, v/v). In questo modo si otterrà l'estrazione selettiva del paracetamolo. È possibile estrarre il principio attivo anche da compressa, previa polverizzazione con mortaio e pestello.

2.2. Agitare la soluzione con una bacchetta di vetro e aspettare la sedimentazione del materiale insolubile. In alternativa, è possibile filtrare la soluzione utilizzando un imbuto di vetro e un filtro a pieghe.

2.3. Applicare la soluzione contenente paracetamolo sulla lastrina per TLC (su uno dei punti laterali, opportunamente siglato). Asciugare bene il punto di caricamento.

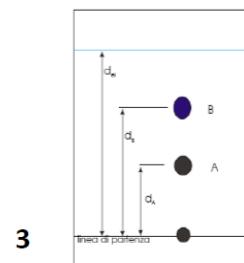
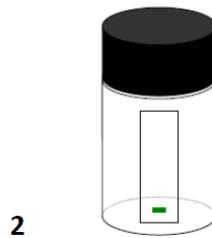
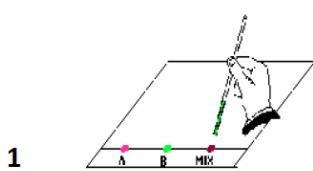
## 3. Monitoraggio della reazione mediante TLC

3.1. Preparare 10 mL di una soluzione eluente costituita da etere di petrolio: acetato di etile: acido acetico (3,5/5,5/1 v/v/v) utilizzando un cilindro graduato e aggiungendo i volumi appropriati dei due solventi. Versare il sistema eluente in una camera cromatografica e chiuderla accuratamente.

3.2. Aggiungere con il capillare il 4-amminofenolo (NB: la soluzione sarà fornita dai tutor) alla lastrina (1).

3.3. Porre la lastrina in eluizione (2).

3.4. Quando il solvente avrà raggiunto una distanza di circa 1.0 cm dal bordo superiore della lastra estrarre, asciugare ed esaminare in luce UV: cerchiare a matita le bande osservate e calcolare i valori di R<sub>f</sub> dei vari componenti (3). NB: nell'osservare la lastra alla luce UV, sarà necessario indossare gli opportuni occhiali di protezione.



#### 4. Ricristallizzazione

- 4.1. Solubilizzare il solido ottenuto in 1.6 con H<sub>2</sub>O distillata (20 mL). Utilizzare il calore per favorire la solubilizzazione.
- 4.2. Ripetere le operazioni descritte in 1.5-1.7 (nel tempo di attesa, completare le operazioni descritte in 3).
- 4.3. Tarare un vetrino da orologio.
- 4.4. Si otterranno dei cristalli che andranno posti su un vetrino da orologio opportunamente tarato e lasciati in laboratorio fino all'esercitazione successiva (punto 5).

#### 5. Calcolo della resa

Calcolare la resa pesando i cristalli essiccati sul vetrino da orologio precedentemente tarato.



IMBUTO BÜCHNER IN PORCELLANA



BEUTA CODATA



ANELLO DI GUKO



VETRINO DA OROLOGIO

## Dati raccolti in laboratorio ed osservazioni

## Risultati e discussione

## Norme di sicurezza

### ACETATO DI ETILE - Elementi dell'etichetta\*

Pittogramma	
Avvertenza	Pericolo
Indicazioni di pericolo	H225 Liquido e vapori facilmente infiammabili. H319 Provoca grave irritazione oculare. H336 Può provocare sonnolenza o vertigini.
Consigli di prudenza	P210 Tenere lontano da fonti di calore/scintille/fiamme libere/superfici riscaldate. - Non fumare. P261 Evitare di respirare la polvere/ i fumi/ i gas/ la nebbia/ i vapori/ gli aerosol. P305 + P351 + P338 IN CASO DI CONTATTO CON GLI OCCHI: sciacquare accuratamente per parecchi minuti. Togliere le eventuali lenti a contatto se è agevole farlo. Continuare a sciacquare
Descrizioni supplementari del rischio	EUH066 L'esposizione ripetuta può provocare secchezza o screpolature della pelle.

\*Etichettatura secondo il Regolamento (CE) n. 1272/2008

### 4-AMMINOFENOLO - Elementi dell'etichetta\*

Pittogramma	
Avvertenza	Attenzione
Indicazioni di pericolo	H302 + H332 Nocivo se ingerito o inalato H341 Sospettato di provocare alterazioni genetiche. H410 Molto tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata.
Consigli di prudenza	P273 Non disperdere nell'ambiente. P281 Utilizzare il dispositivo di protezione individuale richiesto.  P501 Smaltire il contenuto/ contenitore in un impianto d'eliminazione di rifiuti autorizzato.
Descrizioni supplementari del rischio	nessuna

\*Etichettatura secondo il Regolamento (CE) n. 1272/2008

Pittogramma	
Avvertenza	Pericolo
Indicazioni di pericolo	<p>H226 Liquido e vapori infiammabili.</p> <p>H302 Nocivo se ingerito.</p> <p>H314 Provoca gravi ustioni cutanee e gravi lesioni oculari.</p> <p>H331 Tossico se inalato.</p>
Consigli di prudenza	<p>P261 Evitare di respirare la polvere/ i fumi/ i gas/ la nebbia/ i vapori/ gli aerosol.</p> <p>P280 Indossare guanti/ indumenti protettivi/ Proteggere gli occhi/ il viso.</p> <p>P303 + P361 + P353 IN CASO DI CONTATTO CON LA PELLE (o con i capelli): togliere immediatamente tutti gli indumenti contaminati. Sciacquare la pelle/fare una doccia.</p> <p>P304 + P340 + P310 IN CASO DI INALAZIONE: trasportare l'infortunato all'aria aperta e mantenerlo a riposo in posizione che favorisca la respirazione. Contattare immediatamente un CENTRO ANTIVELENI o un medico.</p> <p>P305 + P351 + P338 IN CASO DI CONTATTO CON GLI OCCHI: sciacquare accuratamente per parecchi minuti. Togliere le eventuali lenti a contatto se è agevole farlo. Continuare a sciacquare.</p> <p>P370 + P378 In caso d'incendio: utilizzare sabbia secca, prodotto chimico secco o schiuma resistente all'alcool per estinguere.</p>
Descrizioni supplementari del rischio	nessuna

\*Etichettatura secondo il Regolamento (CE) n. 1272/2008

**ETERE DI PETROLIO- Elementi dell'etichetta\***

Pittogramma	
Avvertenza	Pericolo
Indicazioni di pericolo	<p>H225 Liquido e vapori facilmente infiammabili.</p> <p>H304 Può essere letale in caso di ingestione e di penetrazione nelle vie respiratorie.</p> <p>H315 Provoca irritazione cutanea.</p> <p>H336 Può provocare sonnolenza o vertigini.</p> <p>H361f Sospettato di nuocere alla fertilità.</p> <p>H411 Tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata.</p>
Consigli di prudenza	<p>P202 Non manipolare prima di avere letto e compreso tutte le avvertenze.</p> <p>P210 Tenere lontano da fonti di calore, superfici calde, scintille, fiamme libere o altre fonti di accensione. Non fumare.</p> <p>P273 Non disperdere nell'ambiente.</p>

	<p>P301 + P310 IN CASO DI INGESTIONE: contattare immediatamente un CENTRO ANTIVELENI/ un medico.</p> <p>P303 + P361 + P353 IN CASO DI CONTATTO CON LA PELLE (o con i capelli): togliersi di dosso immediatamente tutti gli indumenti contaminati. Sciacquare la pelle. P331 NON provocare il vomito.</p>
Descrizioni supplementari del rischio	nessuno(a)

\*Etichettatura secondo il Regolamento (CE) n. 1272/2008

#### METANOLO- Elementi dell'etichetta\*

Pittogramma	
Avvertenza	Pericolo
Indicazioni di pericolo	H225 Liquido e vapori facilmente infiammabili H301+H311+H331 Tossico se ingerito, a contatto con la pelle
Consigli di prudenza	<p>P210 Tenere lontano da fonti di calore, scintille, fiamme libere, superfici riscaldate.</p> <p>Non fumare</p> <p>P270 Non mangiare, né bere, né fumare durante l'uso</p> <p>P280 Indossare guanti/proteggere gli occhi</p> <p>P303+P361+P353 IN CASO DI CONTATTO CON LA PELLE (o con i capelli): togliersi di dosso immediatamente tutti gli indumenti contaminati. Sciacquare la pelle [o fare una doccia]</p> <p>P304+P340 IN CASO DI INALAZIONE: trasportare l'infortunato all'aria aperta e mantenerlo a riposo in posizione che favorisca la respirazione</p> <p>P308+P311 In caso di esposizione</p>
Descrizioni supplementari del rischio	<p>Risultati della valutazione PBT e vPvB</p> <p>In base ai risultati della sua valutazione, questa sostanza non è una PBT o una vPvB.</p> <p>Proprietà di interferenza con il sistema endocrino</p> <p>No contiene un interferente endocrino (EDC) in una concentrazione di <math>\geq 0,1\%</math>.</p>

\*Etichettatura secondo il Regolamento (CE) n. 1272/2008