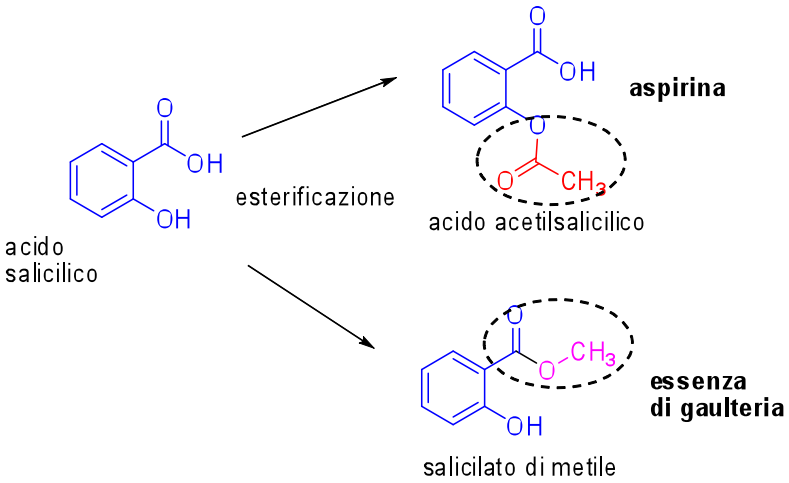
I “FANS” dell’acido salicilico

L’acido salicilico (acido *o*-idrossibenzoico) è un composto bifunzionale. Si tratta contemporaneamente di un fenolo (idrossibenzene) e di un acido carbossilico. Per questo motivo può subire due diverse reazioni di esterificazione, comportandosi come alcol oppure come acido. In presenza di anidride acetica si forma l’acido acetil salicilico (aspirina), mentre in presenza di un eccesso di metanolo il prodotto è il salicilato di metile (essenza di gaulteria).



Un po’ di storia

Fin dal tempo degli Egizi era noto una forma di preparazione erboristica con proprietà antipiretiche e antireumatiche. La preparazione riportata nel papiro Ebers riguarda l’infuso grezzo di corteccia di mirto. Cento anni più tardi Ippocrate da Kos, il padre di tutti i dottori, prescrisse l’uso di estratto da corteccia di salice per il dolore, la febbre e il parto. Il salice da allora in poi rimase l’unica fonte naturale e la sostanza responsabile di queste proprietà fu chiamata salicina, dal nome latino della famiglia del salice *Salicacae.*

L’effetto benefico della salicin si diffuse in europa, asia (Cina), nord-america e sud-africa.

Nel **1763**, fu pubblicato a Londra dalla Royal Society un report del chierico Edward Stone in cui si descriveva come lui amministrava gli estratti polverizzati e asciutti di corteccia di salice in acqua, nel tea o nella birra a 50 pazienti affetti da febbre (primo esempio di uso clinico).

Nel **1828**, Johann Andreas Buckner, riuscì ad isolare meticolosamente da tannini e altre impurezze la specie quasi pura di una sostanza gialla, che lui denominò **salicina**.

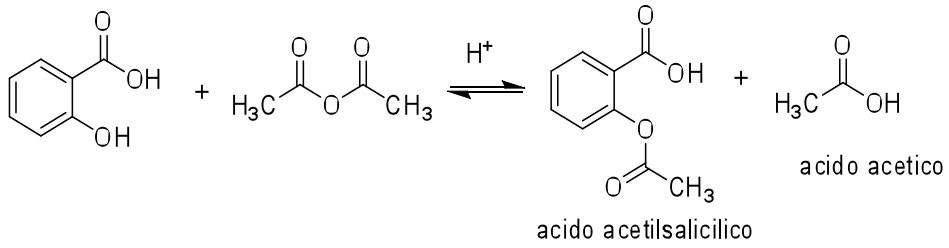
Nel **1838**, l’italiano Raffaele Piria, alla sorbonne di Parigi, riuscì a idrolizzare la salicina, separandola in due componenti, uno zucchero e un composto fenolico, e più tardi lui ossidò il gruppo idrossimetilenico di questo composto ad acido carbossilico, per ottenere l’acido salicilico.

Nel **1853**, Charles Fréderich Gerhardt fu la prima persona a preparare l’acido acetilsalicilico, poi chiamato e commercializzato dalla Bayer con il nome di Aspirin®.

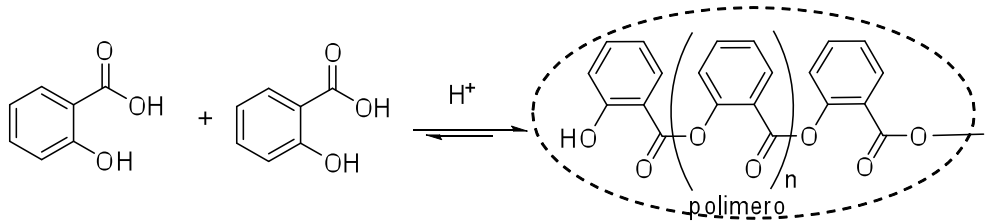
Negli anni che seguirono per opera di Hermann Kolbe furono messe a punto le tecniche di sintesi e purificazione di tale composto e fu compreso il meccanismo d’azione di tale importante molecola.

Preparazione dell'acido acetilsalicilico (aspirina)

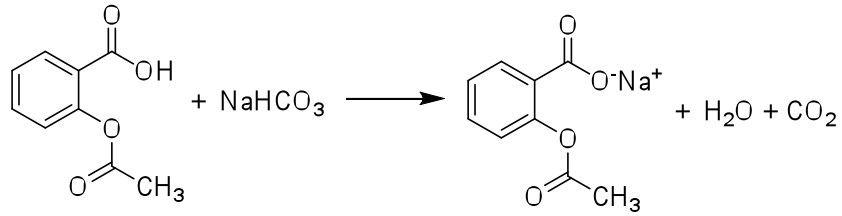
In questo esperimento verrà utilizzata la prima reazione allo scopo di preparare l'aspirina.



La reazione è complicata dal fatto che l'acido salicilico possiede un gruppo carbossilico e un gruppo ossidrilico fenolico e conseguentemente si può formare anche una piccola quantità di un sottoprodotto polimero.



L'acido acetilsalicilico reagisce con il bicarbonato di sodio formando un sale sodico idrosolubile, mentre il sottoprodotto polimero è insolubile in bicarbonato.



Questo diverso comportamento servirà per purificare l'aspirina che costituisce il prodotto principale: L'impurezza più probabile nel prodotto finale è l' acido salicilico stesso il quale può avere origine dal fatto che l'acetilazione si è svolta in modo incompleto oppure che una parte del prodotto si è idrolizzata durante le operazioni di isolamento. Questo componente viene eliminato durante le varie fasi della purificazione e nella cristallizzazione finale del prodotto.

Materiale occorrente:

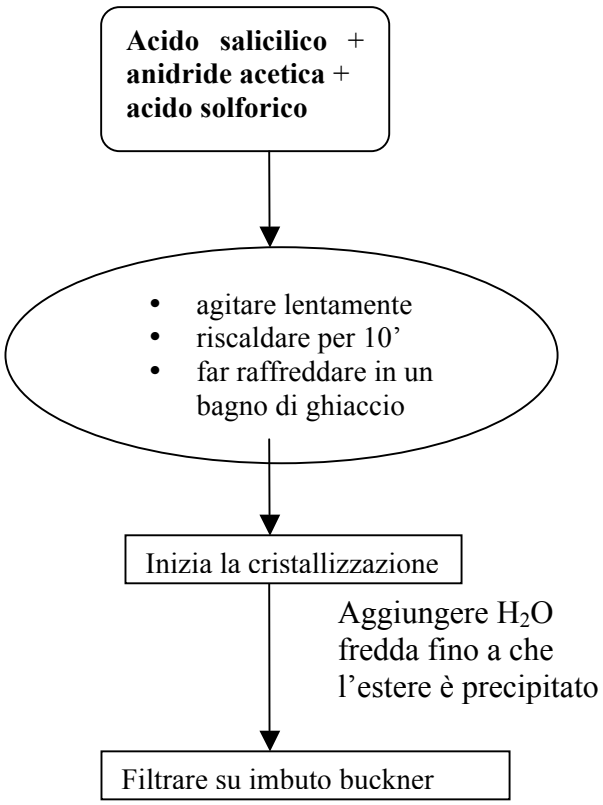
- Acido salicilico 2.0 g (0,015 moli);
- Anidride acetica 5 mL (0.05 mol)
- H_2SO_4 conc.5 goccie;
- 50 mL di acqua fredda
- 1 pallone ad un collo da 100 mL;
- agitatore magnetico e magnetino;
- 1 pinza,
- 1 cilindro da 10 mL
- piastra riscaldante e bagnetto di acqua
- imbuto di Büchner.;
- carta da filtro
- vetrino.

Procedimento

Pesare 2,0 g (0,015 moli) di cristalli di acido salicilico e metterli in un pallone da 100 ml. Aggiungere 5 ml (0,05 moli) di anidride acetica e successivamente 5 gocce di acido solforico concentrato per mezzo di un contagocce.

> **ATTENZIONE**: evitare con estrema cura qualsiasi contatto con l'acido solforico concentrato, che può causare gravi bruciature sulla pelle. Qualora esso sia venuto a contatto con la pelle o con gli abiti, lavare con molta acqua, aggiungendo eventualmente bicarbonato sodico per neutralizzare l'acido.

Agitare delicatamente il contenitore fino a che l' acido salicilico si scioglie. Scaldare delicatamente il recipiente su bagno di vapore per almeno 10 minuti. Lasciar raffreddare a temperatura ambiente. Durante questo periodo l'acido acetilsalicilico può cominciare a cristallizzare dalla miscela di reazione. Se questo non avviene, grattare le pareti della beuta con una bacchetta di vetro e raffreddare leggermente la miscela in un bagno di ghiaccio fino a che la cristallizzazione si verifica. Dopo la formazione dei cristalli aggiungere 50 ml di acqua e raffreddare la miscela in un bagno di ghiaccio. Non aggiungere acqua fino a che la formazione dei cristalli non sia finita. Di regola il prodotto si presenterà sotto forma di una massa solida quando la cristallizzazione si sia completata. Raccogliere il prodotto per filtrazione sotto vuoto su un imbuto di Büchner. Il filtrato può essere utilizzato per sciacquare ripetutamente la beuta fino a che tutti i cristalli siano stati trasferiti sul filtro. Lavare i cristalli più volte con porzioni di acqua fredda. Continuare a aspirare aria attraverso i cristalli contenuti nell'imbuto di Büchner lasciando in funzione la pompa fino a che i cristalli siano completamente privi di solvente. Toglierli dall'imbuto e asciugarli all'aria. Pesare il prodotto grezzo che può contenere un po' di acido salicilico non reagito e calcolare la resa percentuale dell'acido salicilico grezzo.



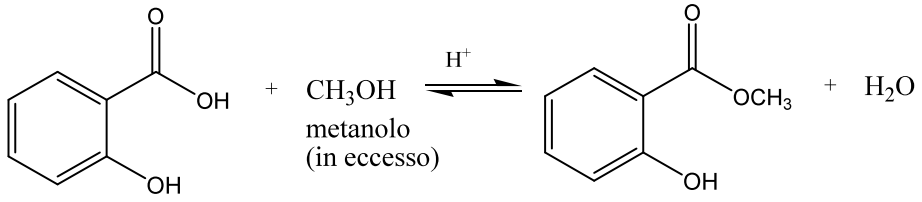
Purificazione

Trasferire il solido grezzo in un becker da 100 mL e aggiungere 25 mL di una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio. Agitare fino a che tutti i segni di reazione siano scomparsi (schiumeggiamento). Filtrare la soluzione attraverso l'imbuto di Büchner. Tutto il polimero resta sul filtro. Lavare il bicchiere e l'imbuto con 5-10 mL di acqua. Preparare una miscela di 3.5 mL di acido cloridrico concentrato e 10 mL di acqua in un bicchiere da 150 ml. Versare cautamente il filtrato, poco alla volta, in questa miscela sotto agitazione. L'aspirina precipita. Se questo non avviene si controlli se la soluzione è acida impiegando la cartina al tornasole. Si deve aggiungere acido cloridrico in quantità sufficiente per garantire che la soluzione sia nettamente acida. Raffreddare la miscela in un bagno di ghiaccio, filtrare il solido alla pompa usando un imbuto di Büchner e lavare bene i cristalli con acqua fredda. È essenziale che l'acqua usata per questa operazione sia ghiacciata. Mettere i cristalli su un vetro di orologio e lasciarli asciugare. Pesare il prodotto e calcolare la resa percentuale.

Preparazione del salicilato di metile (essenza di gaulteria)

Nel presente esperimento prepareremo un estere organico dall'odore familiare: il **salicilato di metile**, detto anche **essenza di gaulteria o di Wintergreen** (gaulteria del canada). Venne estratto la prima volta nel 1843 dalla gaulteria, pianta arbustiva, sempreverde, rustica, la cui altezza varia dai 10 cm. a 1,5 m. Si constatò ben presto che esso ha proprietà analgesiche e antipiretiche quasi equali a quelle dell'acido salicilico, se preso per uso interno. Queste proprietà medicinali sono probabilmente dovute al fatto che il salicilato di metile viene idrolizzato ad acido salicilico nell'ambiente alcalino dominante nel tratto intestinale, e l'acido salicilico ha notoriamente proprietà analgesiche ed antipiretiche.
Il salicilato di metile oltre che per uso interno, può venire assorbito attraverso la pelle ed è quindi usato per preparare pomate. L'estere ha anche un profumo gradevole ed è usato in profumeria per ottenere certe particolari sfumature nelle tonalità di gaggia e di fieno o di felce. Viene anche impiegata nella composizione di profumi per saponi.

Il **salicilato di metile** verrà preparato dall'acido salicilico per esterificazione del suo gruppo carbossilico con metanolo. Lo studente dovrebbe ricordare che l'esterificazione è una reazione di equilibrio catalizzata dagli acidi e che l'equilibrio non è abbastanza spostato verso destra per garantire una buona resa in estere. Si deve allora aumentare la concentrazione di uno dei reagenti per favorire la formazione dell'estere; in questo esperimento si userà un largo eccesso di metanolo.



acido salicilico salicilato di metile

Materiale occorrente:

- Metanolo 12 ml (densità 0.8 g/ mL);
- acido salicilico 4.8 g (0.035 mol);
- H_2SO_4 conc. 5 ml;
- Soluzione 5% di $NaHCO_3$
- H_2O;
- Na_2SO_4;
- Cloruro di metilene (CH_2Cl_2)
- 2 cilindri da 25 mL;
- 1 cilindro da 10 mL;
- 2 palloni ad un collo da 100 e da 50 mL;
- agitatore magnetico;
- refrigerante a ricadere;
- piastra riscaldante e bagnetto di acqua
- due pinze;
- anello per imbuto;
- imbuto separatore da 100 mL e tappo
- beute da 100 ml;
- imbuto;
- carta da filtro

Procedimento

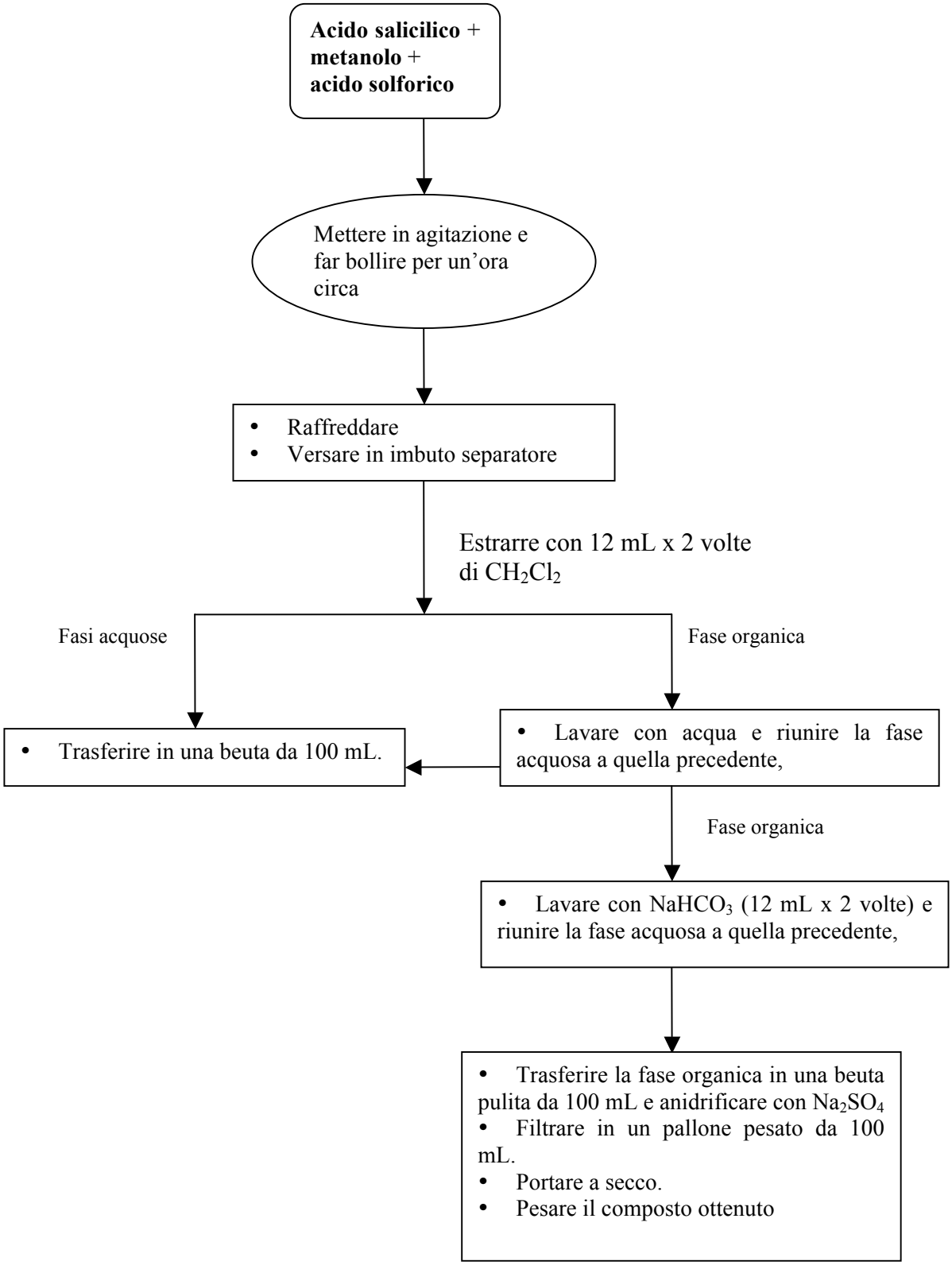
In un apparecchio di distillazione a ricadere, comprendente un pallone a fondo tondo da 50 mL, mettere 4,8 g (0.035 moli) di **acido salicilico** e 12 mL (densità 0.8 g/mL) di **metanolo**.

Agitare il pallone con movimento rotatorio e scaldare debolmente il contenuto su bagnomaria fino a disciogliere completamente l'acido salicilico. Addizionare cautamente alla miscela 5 mL di **acido solforico concentrato** a piccole porzioni.

> **ATTENZIONE**: evitare con estrema cura qualsiasi contatto con l'acido solforico concentrato, che può causare gravi bruciature sulla pelle. Qualora esso sia venuto a contatto con la pelle o con gli abiti, lavare con molta acqua, aggiungendo eventualmente bicarbonato sodico per neutralizzare l'acido. Lavare immediatamente ogni goccia

Si può formare talvolta un precipitato, che tuttavia si scioglierà durante il riscaldamento. Scaldare la miscela su bagno maria ad ebollizione per circa un'ora, la miscela deve bollire appena appena. Durante il riscaldamento la soluzione si intorbida e alla sommità si separa uno strato. Togliere il riscaldamento e lasciar raffreddare a temperatura ambiente.

Versare la miscela in un imbuto separatore da 100 mL ed estrarre con 12 mL di cloruro di metilene; separare e mettere da parte lo strato inferiore. Riestrarre il liquido rimasto nell'imbuto con altri 12 mL di cloruro di metilene, riunire lo strato inferiore con l'estratto precedente e rimettere gli estratti riuniti nell'imbuto separatore lavandoli con 12 mL di acqua. Separare lo strato inferiore organico, eliminare le acque di lavaggio, rimettere lo strato organico nell'imbuto e lavarlo con 12 mL di una soluzione di bicarbonato di sodio al 5%. Dopo aver separato lo strato organico, ripetere il lavaggio con altri 12 ml di soluzione di bicarbonato. Infine versare lo strato inferiore organico in una beuta asciutta, aggiungervi una spatola colma di solfato di sodio anidro e agitare dolcemente con movimento rotatorio per seccare il liquido. Decantare dall'essiccatore il liquido trasferendolo in un pallone asciutto ed evaporare il solvente.


Acido salicilico +
metanolo +
acido solforico
Mettere in agitazione e far bollire per un'ora circa
• Raffreddare
• Versare in imbuto separatore
Estrarre con 12 mL x 2 volte di CH_2Cl_2
Fasi acquose
Fase organica
• Trasferire in una beuta da 100 mL.
• Lavare con acqua e riunire la fase acquosa a quella precedente,
Fase organica
• Lavare con $NaHCO_3$ (12 mL x 2 volte) e riunire la fase acquosa a quella precedente,
• Trasferire la fase organica in una beuta pulita da 100 mL e anidrificare con Na_2SO_4
• Filtrare in un pallone pesato da 100 mL.
• Portare a secco.
• Pesare il composto ottenuto

Oggi parliamo dell'**olio essenziale di Wintergreen**, un olio essenziale amato e "odiato" da tanti praticanti di massaggio. Perchè? L'olio essenziale di Wintergreen è composto quasi solamente da salicilato di metile; in poche parole, la componente principale dell'aspirina. Questo componente, che dà al Wintergreen ottime proprietà antidolorifiche nel massaggio, ha anche un certo livello di tossicità. Non deve assolutamente essere ingerito, e se usato nel massaggio, ne va utilizzata massimo una o due gocce. Non va usato per i bambini e per le donne in gravidanza. Alcuni testi ne sconsigliano l'uso in generale; in realtà l'olio di Wintergreen fa spesso parte di miscele per massaggi e frizioni per lenire reumatismi, dolori lombari e articolari. Nella tradizione degli indiani d'America il Wintergreen era utilizzato per migliorare le condizioni respiratorie; ad ogni modo, per precauzione, è meglio utilizzarlo in dosi bassissime nei massaggi. La capacità antidolorifica è pressochè immediata. Non va usato su persone allergiche all'aspirina.

Farmacocinetica

Visto che la componente attiva è il metilsalicilato (salicilato metilico) che viene trasformato nei tessuti in acido salicilico l'effetto è esattamente quello dell'aspirina:

- anticoagulante delle piastrine
- antiinfiammatorio e per cui
    - antidolorifico
    - antipiretico
    - antiedematico

tramite l'inibizione delle cicloossigenasi COX 1 e COX 2.

La grande differenza terapeutica tra l'aspirina (acido acetilsalicilico) e il metilsalicilato è che quest'ultimo è lipofilo e penetra facilmente nella pelle mentre l'aspirina è idrosolubile e non penetra.
Questo determina l'applicazione del metilsalicilato come rimedio topico. Di solito a degli unguenti o dei gel antidolorifici, si aggiunge il 10 - 60% di olio essenziale (oppure metilsalicilato sintetico). Il vantaggio è che così si applicano localmente delle notevoli dosi che anche a lungo andare non ledono le mucose dello stomaco. Le controindicazioni sono limitati ai bimbi, alle donne incinte e a persone intolleranti ai salicilati.

Preparazione della pomata vaselina salicilata

Acido salicilico unguento
(base per emulsione cutanea)

Esempio di composizione:

acido salicilico		g 2-5-10-20
vaselina bianca (filante)	q.b.a g	100

- *Preparazione:*

triturare finemente l'acido salicilico, levigarlo con una porzione di vaselina (oppure paraffina liquida) quindi aggiungere la restante vaselina amalgamando fino ad omogeneità.

- *Conservazione*:

in contenitori ben chiusi, al riparo dal calore.

- *Data limite di utilizzazione:*

max 6 mesi dalla data di preparazione, in quanto privo di acqua.

- *Uso:*

unguento cheratolitico (lepismatico) per la rimozione delle squame, in particolare nella psoriasi e nelle ipercheratosi, in particolare palmoplantare. Applicare mattina e sera sulla zona da trattare.

- *Nota:*

evitare l'uso prolungato su superficie estese per il rischio di assorbimento sistemico di acido salicilico.