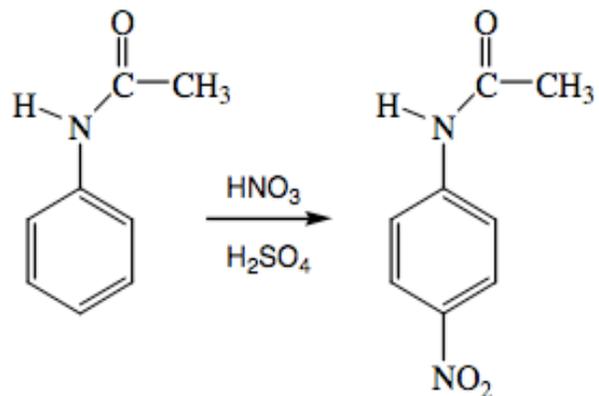


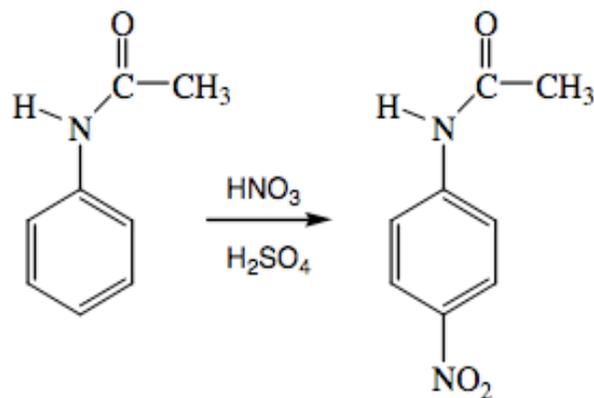
La 4-nitroacetanilide



Considerazioni preliminari: La reazione di nitratura dell'acetanilide è una reazione esotermica, la temperatura deve essere accuratamente mantenuta sotto controllo compresa la corretta aggiunta dei reagenti. L'acetanilide è disciolta a caldo in acido acetico glaciale che è scelto perché solvente polare in cui lo ione acetato con scarso potere nucleofilo è incapace di operare una reazione di sostituzione. Successivamente la soluzione è raffreddata e aggiunta di acido solforico, nonostante il raffreddamento la temperatura tende a rimanere intorno ai 40°C! Sia la soluzione dell'acetanilide che la soluzione della miscela di HNO₃ e H₂SO₄ preparata per la nitratura devono essere raffreddate intorno ai 10°C prima di dare inizio alla reazione.

Per prevenire la dinitrazione dell'acetanilide la miscela di nitratura è aggiunta a piccole porzioni alla soluzione contenente l'acetanilide e non il contrario cosicché la concentrazione dell'HNO₃ sia sempre minima; dopo che la miscela solfonitrica è stata aggiunta la reazione viene lentamente fatta arrivare a T ambiente; tuttavia se la reazione è tenuta a T eccessivamente bassa rimane una porzione di HNO₃ che non reagendo non compie l'opportuna nitratura! Le successive operazioni consistono nell'eliminazione degli acidi e nella cristallizzazione del prodotto grezzo. Ogni traccia degli acidi deve essere rimossa perché gli ioni H⁺ catalizzano la reazione di idrolisi dell'amide, 4-nitroacetanilide, alla corrispondente anilina, la 4-nitroanilina! Le tracce dell'ac. acetico sono eliminate per neutralizzazione. Il prodotto grezzo deve essere di colore giallo (beige la 4-nitroacetanilide, gialla la 2-nitroacetanilide), la presenza di un colore tendente all'arancione indica la presenza della 4-nitroanilina prodotto di idrolisi che purtroppo è difficilmente allontanabile per ricristallizzazione della 4-nitroacetanilide ottenuta!

Preparazione della 4-nitroacetanilide



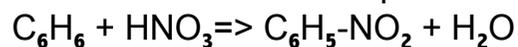
In 10 mL di acido acetico glaciale contenuto in un becker da 250 mL si mettono 6 g. di acetanilide (44,4 m. moli). Sotto agitazione magnetica si versano 12 mL di acido solforico concentrato. La miscela diviene calda e si ottiene una soluzione limpida. Si immerge il becker in un bagno di ghiaccio e, quando la temperatura è scesa intorno a 0°- 2° C, per mezzo di una pipetta è aggiunta goccia a goccia la miscela solfonitrica (4.5 ml) previamente preparata e costituita da 1,8 mL di acido solforico concentrato e 2,7 mL di acido nitrico concentrato, facendo attenzione che la temperatura rimanga sotto i 10°C . Dopo l'aggiunta della miscela solfonitrica, il becker è tolto dal bagno di ghiaccio e lasciato a temperatura ambiente per 30' . La soluzione è quindi versata in circa 100 g. di ghiaccio, lentamente (“a filo“ in gergo chimico) agitando velocemente con una bacchetta di vetro.

Si separa un solido giallo chiaro che è filtrato su imbuto di Buchner e lavato più volte con acqua per ridurre la forte acidità. A questo scopo conviene, dopo alcuni lavaggi preliminari, trasferire il prodotto grezzo ottenuto in un becker da 600 mL e trattarlo sotto agitazione con una soluzione di acetato di sodio in acqua, quindi filtrare di nuovo su imbuto di Buchner e continuare a lavare fino a reazione neutra (o quasi) delle acque di lavaggio.

La 4-nitroacetanilide grezza è purificata per ricristallizzazione da etanolo. Il prodotto ricristallizzato e filtrato è lavato sul filtro con poco etanolo e seccato in stufa. Le acque madri di ricristallizzazione contengono l'isomero orto, di colore giallo più intenso, mentre la 4-nitroacetanilide pura ha un colore bianco avorio, con punto di fusione 214°C. La resa teorica sarebbe di 8,4 g., in pratica si ottengono circa 6 g. di prodotto.

Commenti alla reazione di nitrurazione:

Dal lato preparativo la nitrurazione (sostituzione aromatica) viene più spesso condotta con una miscela di acido nitrico e acido solforico concentrati. Secondo la teoria classica, la presenza dell'acido solforico è giustificata dal fatto che esso dovrebbe assorbire l'acqua formata nel corso della nitrurazione stessa secondo l'equazione



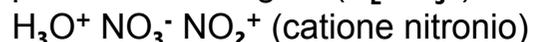
e con ciò impedirebbe il verificarsi della reazione inversa.

Questa spiegazione è insoddisfacente sotto molti aspetti, non ultimo il fatto che il nitrobenzene, una volta formato, non risulta attaccabile da parte dell'acqua nelle condizioni di reazione! È certo che la nitrurazione è un processo lento in assenza di acido solforico, e tuttavia l'acido solforico di per se stesso non ha praticamente effetto sul benzene nelle condizioni normalmente impiegate. Sembrerebbe così che nel sistema l'acido solforico agisca sull'acido nitrico piuttosto che sul benzene. Questo modo di vedere è confermato dal fatto che le soluzioni di acido nitrico in acido solforico concentrato mostrano una depressione del punto di congelamento molecolare quattro volte maggiore di quella attesa, ciò è stato interpretato come dovuto alla formazione di quattro ioni:



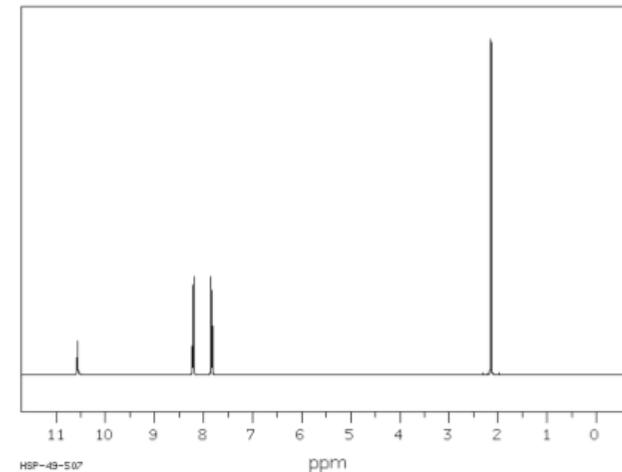
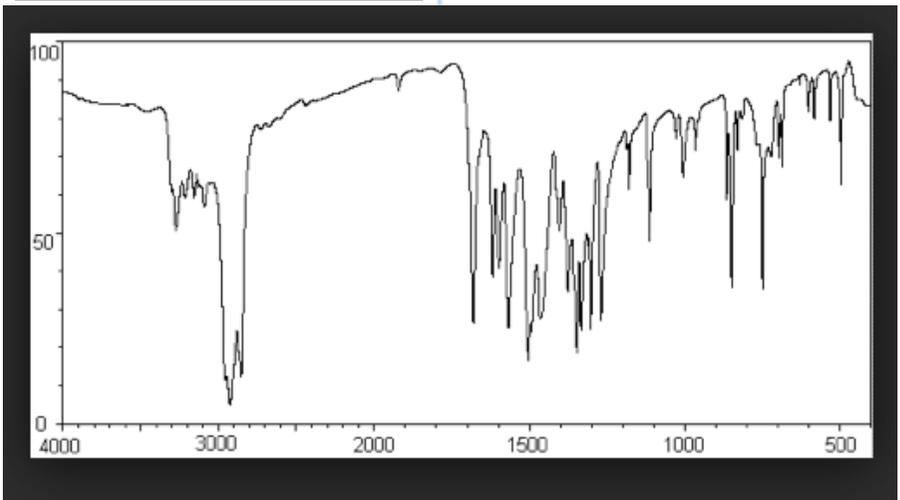
La presenza di NO_2^+ , il catione nitronio, in questa soluzione e anche in numerosi sali è stata confermata spettroscopicamente, e anzi alcuni sali sono stati realmente isolati. In acido solforico concentrato, l'acido nitrico è tutto quanto praticamente convertito in NO_2^+ , e non v'è dubbio che quest'ultimo sia il vero reagente elettrofilo nella nitrurazione. Se la funzione dell'acido solforico è essenzialmente quella di fornire un mezzo fortemente acido in cui NO_2^+ possa essere messo in libertà dall'acido nitrico, ci si dovrebbe aspettare che anche altri acidi forti, per esempio HClO_4 , siano in grado di promuovere la nitrurazione. In realtà le cose procedono proprio in questo modo, e HF e BF_3 sono ugualmente efficienti. La scarsa capacità nitrante dell'acido nitrico da solo nella nitrurazione del benzene viene spiegata nel senso che esso contiene soltanto pochi NO_2^+ , la piccola quantità presente di tale catione è ottenuta dal seguente processo in due tempi:

inizialmente (equilibrio veloce) tra due molecole di acido nitrico uno fa da base e uno da acido poi l'acido coniugato (H_2NO_3^+) formato origina, con una molecola di HNO_3 (lentamente) i seguenti ioni:



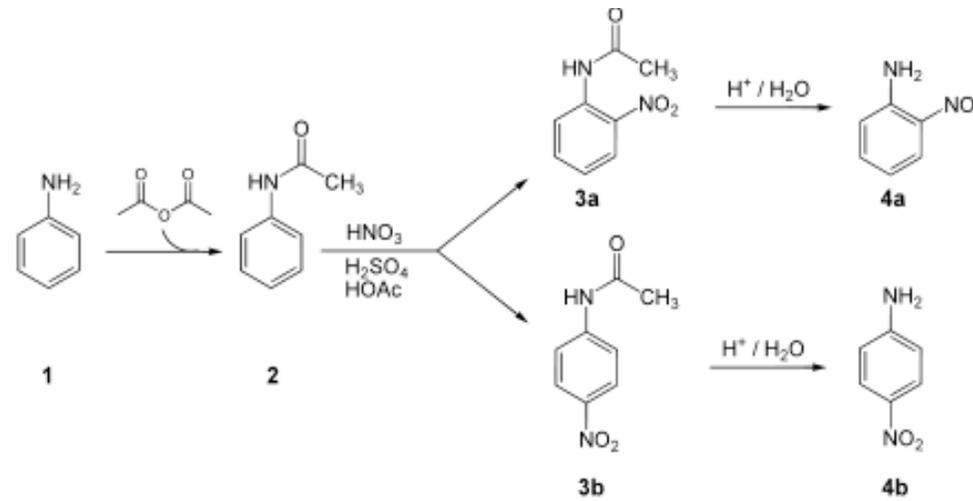
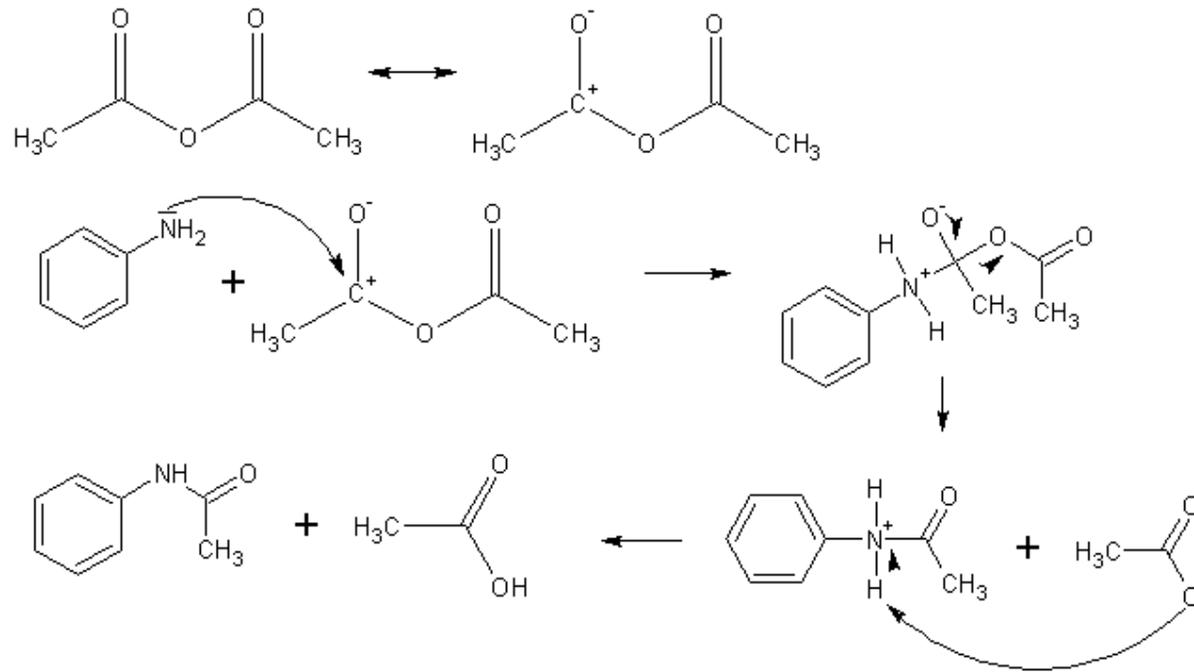
Le cinetiche delle reazioni di nitrurazione non sono facili da seguire nelle normali condizioni preparative: infatti la solubilità per esempio del benzene nella miscela nitrante è bassa perché la velocità della nitrurazione risulti dipendente dalla velocità con la quale l'idrocarburo immiscibile si scioglie nella miscela. Prescindendo da questo fatto, il passaggio che controlla l'intera reazione e quasi certamente l'attacco iniziale da parte di NO_2^+ e non la successiva rimozione del protone dall'anello benzenico da parte di HSO_4^- . Che quest'ultimo passaggio non costituisca lo stadio che determina la velocità globale della reazione è stato confermato dagli studi sulla nitrurazione di un nitrobenzene in cui gli atomi di idrogeno erano stati sostituiti dal deuterio.

1.96 g di cristalli di acetanilide (pari a 0.014 moli) vengono posti in un becker da 40ml, insieme a 1.86 ml di acido acetico glaciale. Si sciolgono i cristalli, a caldo e sotto cappa: si ottiene quindi una soluzione limpida ma viscosa, la quale va successivamente raffreddata finchè inizia la precipitazione (cristalli rosati). Si aggiungono 4.0 ml di acido solforico, sempre sotto cappa, il quale dà sviluppo di calore. I cristalli, sotto agitazione, si sciolgono e si ottiene nuovamente una soluzione limpida e viscosa. Si pone la soluzione in un becker in un bagno di ghiaccio e sale, sempre sotto agitazione e sotto cappa, finché la temperatura interna al becker raggiunge un valore di circa 1°C. Entrati in tale range di temperatura si aggiungono, goccia a goccia (sempre in bagno di ghiaccio & sale) 2.06 ml di miscela solfonitrica (1.47 ml di acido nitrico conc. + 0.59 ml di acido solforico conc.), prestando attenzione che la temperatura della soluzione non superi i +10°C. Si ha la nitratura in posizione para della acetanilide, con sviluppo di acqua in rapporto stechiometrico 1:1 con le molecole di para-nitro-acetanilide. Infatti l'idrogeno in para viene rimosso (sottoforma di ione H⁺) e si somma formalmente al gruppo "HO-" che è ciò che rimane dell'acido nitrico HNO₃ dopo che è avvenuta la reazione di nitratura. Dopo aver terminato l'aggiunta della miscela solfonitrica si lascia la soluzione sotto mescolamento per circa 2h, a T ambiente, sotto cappa. Man mano che il tempo passa la soluzione acquista un aspetto viscoso e giallastro. Trascorso il tempo su indicato si trasferisce con cautela il contenuto del becker in un altro becker contenente 29.4 grammi di acqua e ghiaccio. Si lascia a riposo per 15 minuti. Si ha ppt della p- nitro acetanilide grezza. I cristalli vengono filtrati sottovuoto (buchner) e poi vengono lavati ripetutamente finchè l'acqua di lavaggio non diviene neutra. Visivamente l'acqua di lavaggio dei cristalli appare man mano più trasparente quanto più il pH si avvicina a 7. Infine si opera una ricristallizzazione della para-nitroacetanilide in etanolo.



¹H NMR of 4-Nitroacetanilide

Sintesi del pp acetanilide

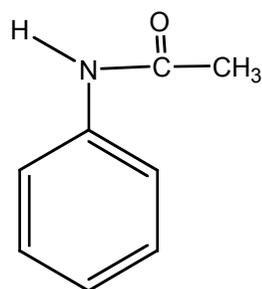


Le ammine aromatiche acilate sono importanti componenti dei farmaci contro il mal di testa; spesso sono contenute in medicinali da banco. Fenacetina, Acetanilide, Acetaminofene sono blandi analgesici e sono ingredienti in associazione con aspirina e altri farmaci.

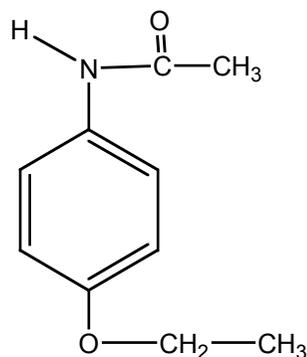
La scoperta che l'acetanilide è un efficace antipiretico fu casuale (serendipity) e avvenne nel 1886, quando due medici Cahn e Depp pensando di provare su pazienti il naftalene come vermifugo, somministrarono ai loro pazienti l'acetanilide, scoprendone le proprietà antalgiche e antipiretiche.

L'incauto assistente chimico dei due medici aveva consegnato loro una preparazione con un'etichetta quasi illeggibile, e i medici rendendosi conto dell'assenza del classico odore aromatico del naftalene, fecero analizzare al cugino di Hepp chimico-farmacista la sostanza ignota, che si rivelò essere l'**Acetanilide!** Ancora una volta, in barba a tutte le ferree regole del farmaceutico, venne fatta una scoperta sensazionale! Sempre per caso un chimico direttore della ricerca in Bayer, certo Carl Duisberg, lesse il lavoro dei due medici e vide immediatamente la possibilità di trasformare il p-amminofenolo, un composto secondario della sintesi industriale nell'acetanilide, miracoloso nuovo antalgico, antipiretico. Infatti poiché si ritenevano i fenoli, potenti tossici per la salute dell'uomo, escogitò non solo di acetylare il raggruppamento amminico ma di trasformare il fenolo nell'etere etilico corrispondente: nacque la **Fenacetina**, che si dimostrò analgesico e antipiretico di efficacia maggiore!!! La preparazione allora particolarmente in voga fu l'associazione ternaria: aspirina, fenacetina, caffeina.

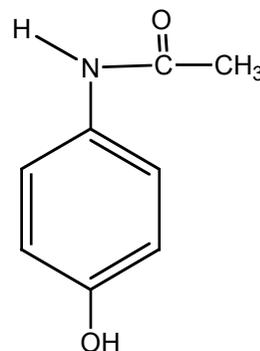
Più tardi si scoprì che sia l'acetanilide che la fenacetina in vivo vengono trasformate nell'acetaminofene, che perciò è il metabolita attivo, responsabile dell'effetto: nacque così il **Paracetamolo!**



Acetanilide



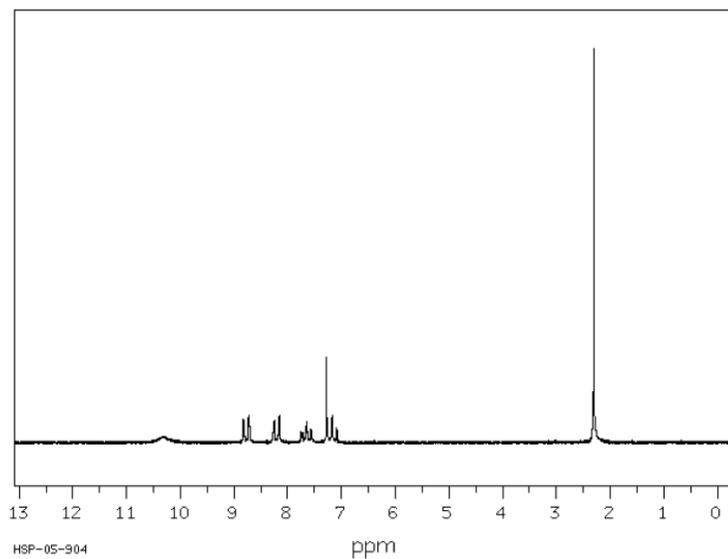
Fenacetina



Acetaminofene



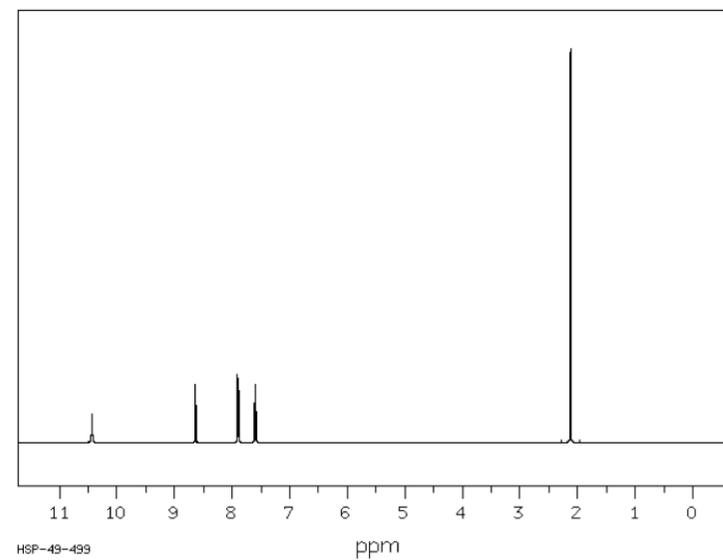
Spettri H¹-NMR delle nitroacetanilidi (2, 3, 4-nitroacetanilidi)



HSP-05-904

ppm

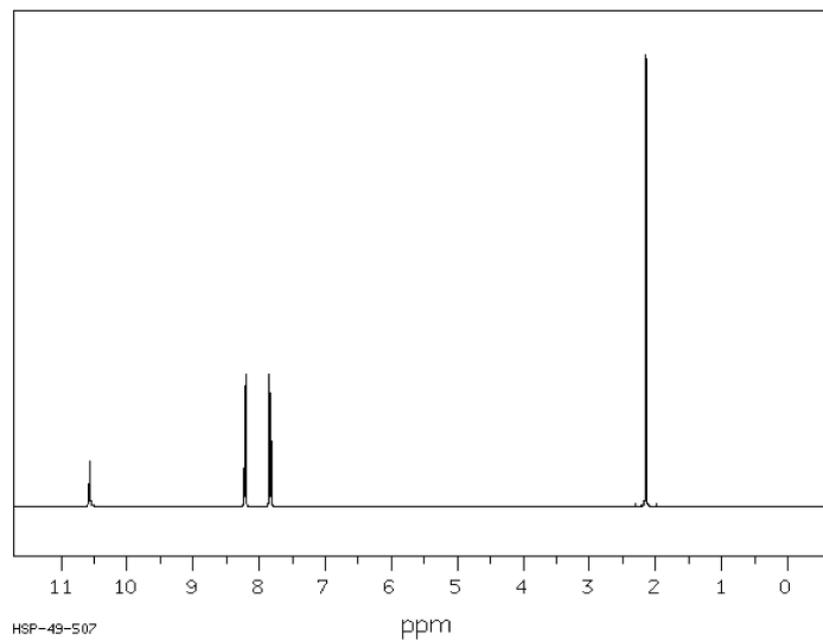
¹H NMR Spectrum of 2-Nitroacetanilide



HSP-49-499

ppm

¹H NMR Spectrum of 3-Nitroacetanilide



HSP-49-507

ppm

¹H NMR of 4-Nitroacetanilide