

# KHẢO SÁT CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG TỚI PHẢN ỨNG ESTE HOÁ TRONG TỔNG HỢP HAI ESTE CỦA ACID SALICYLIC (SALOL VÀ ASPIRIN)

Ngô Mai Anh, Phạm Thị Minh Thủy, Trần Tuấn Hùng  
Trường Đại học Dược Hà Nội

## Abstract:

*The authors have performed the esterification of salicylic acid with anhydrid acetic and phenol. Two derivatives have been synthesized. Some factors such as the molecular ratio of reagents, temperature, time, catalyst were examined. The results indicated that the yield of the synthesized of salol was higher when using 0.06mol salicylic acid, 0.065mol phenol, 3ml POCl<sub>3</sub>, at 120°C in 1.5 hours. The yield of the synthesis of aspirin was higher when using H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> catalyst.*

## I. Đặt vấn đề.

Thuốc sử dụng trong công tác phòng bệnh và chữa bệnh có nhiều nguồn gốc khác nhau, trong đó các thuốc thu được bằng cách tổng hợp và bán tổng hợp đã và đang giữ vai trò quan trọng.

Trong lĩnh vực tổng hợp thuốc để tạo ra thuốc mới có hiệu quả điều trị cao, các nhà tổng hợp hoá dược đã tìm cách thay đổi cấu trúc chất có tác dụng dược lý đã biết để thu được chất mới có tác dụng tương tự nhưng mạnh hơn và ít độc hoặc kinh tế hơn.

Một trong nhiều dẫn chất hữu cơ đã được nghiên cứu có hệ thống về mặt hoá học và tác dụng dược lý là các dẫn chất este. Trong những năm qua, nhiều công trình nghiên cứu đã tổng hợp và thử tác dụng dược lý của một số este đã cho thấy tác dụng phong phú của các dẫn chất este. Este tác dụng điều trị bệnh tim mạch (acetylcholin, pilocarpin); bệnh thần kinh (meprobamat, loflazepat); tác dụng chống viêm (aspirin, salophen); tác dụng chống ung thư (vinblastin, vincristin)... Ngoài mục đích dùng làm thuốc, trong công nghiệp thực phẩm người ta còn sử dụng este làm tăng vẻ đẹp hình thức cho sản phẩm, làm hương liệu trong hoá mỹ phẩm, làm dầu mỡ cho nhu cầu hàng ngày cũng như là nguyên liệu cho ngành hoá chất.

Trong đề tài này chúng tôi đi sâu nghiên cứu dẫn chất este của acid salicylic với các mục tiêu sau:

- Khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng este hoá trong tổng hợp 2 este của acid salicylic là Salol và Aspirin.
- Tổng hợp được Salol và Aspirin tinh khiết với hiệu suất cao.

## 2. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu.

### 2.1. Nguyên liệu:

- Acid salixylic và một số hoá chất thông thường đạt tiêu chuẩn P.P.A.
- Sắc ký bản mỏng kieselgel 60 F254 (Merck).
- Phổ tử ngoại ghi trên máy Cary 1E UV - Visibec spectrophometer varian.
- Phổ hồng ngoại ghi trên máy Perkin Elmer với kỹ thuật làm viên nén KBr trong vùng 4000 - 500cm<sup>-1</sup>.
- Đèn tử ngoại Vilber Lourmat bước sóng 254 n.m.

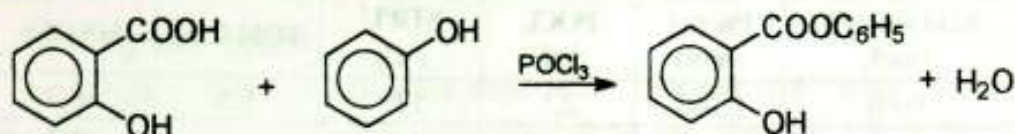
### 2.2. Phương pháp nghiên cứu.

- Nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng este hoá acid salixylic như: nhiệt độ, thời gian, dung môi, xúc tác và tỉ lệ cá chất tham gia phản ứng.
- Kiểm tra độ tinh khiết bằng nhiệt độ nóng chảy và sắc ký bản mỏng.

### 3. Thực nghiệm và kết quả.

#### 3.1. Tổng hợp Salol (Phenyl Salicylat)

Có nhiều phương pháp để tổng hợp salol nhưng chúng tôi đã chọn phương pháp đi từ Acid Salicylic và Phenol với sự có mặt của tác nhân  $\text{POCl}_3$ , vì đó là những chất dễ kiếm và điều kiện phản ứng phù hợp với phòng thí nghiệm ở Việt Nam. Phương trình phản ứng như sau:



- Phản ứng tổng hợp Salol được tiến hành 3 lần ở nhiệt độ  $120^\circ\text{C}$ , kết quả thu được sản phẩm với hiệu suất từ  $68,3 \div 72,0\%$  so với lý thuyết.

- Salol thu được là chất kết tinh, màu trắng.

- Sắc ký trên bản mỏng silicagen với hệ dung môi  $\text{CHCl}_3$ : metanol (9:1) cho vết rõ ràng.

- Đo nhiệt độ nóng chảy trên máy, Salol điều chế được có  $t^\circ\text{nc}$ :  $42 \div 43^\circ\text{C}$ .

#### *Thay đổi nhiệt độ phản ứng:*

- Chúng tôi tiến hành phản ứng tổng hợp Salol ở nhiệt độ  $80 \div 85^\circ\text{C}$  và thu được sản phẩm có hiệu suất trung bình là  $56,32\%$  so với lý thuyết.

- Tiến hành phản ứng tổng hợp Salol 3 lần ở nhiệt độ  $100 \div 105^\circ\text{C}$  và thu được sản phẩm có hiệu suất trung bình là  $66,34\%$ .

- Tiến hành phản ứng tổng hợp Salol 3 lần ở nhiệt độ  $140 \div 145^\circ\text{C}$  và thu được sản phẩm có hiệu suất trung bình là  $37,51\%$ .

Vậy nhiệt độ phản ứng để thu được Salol với hiệu suất cao nhất là  $120^\circ\text{C}$ . Khi giảm nhiệt độ xuống  $80^\circ\text{C}$  hoặc khi tăng nhiệt độ lên  $140 \div 145^\circ\text{C}$  thì hiệu suất phản ứng giảm đi rõ rệt.

Có thể do khi tiến hành phản ứng ở nhiệt độ thấp thì tốc độ phản ứng giảm đi vì các chất ban đầu vẫn chưa tham gia phản ứng hết được trong thời gian 1,5h. Điều đó làm giảm hiệu suất phản ứng.

- Khi tăng nhiệt độ phản ứng cao hơn nhiệt độ  $120^\circ\text{C}$  đến khoảng  $140 \div 145^\circ\text{C}$  thì hiệu suất phản ứng giảm. Có thể là ở nhiệt độ quá cao gây phân huỷ chất tham gia phản ứng làm giảm hiệu suất phản ứng.

#### *Thay đổi thời gian phản ứng*

- Phản ứng tổng hợp Salol được tiến hành 3 lần với thời gian phản ứng là 2h đã thu được sản phẩm có hiệu suất trung bình là  $72,04\%$ .

- Tiến hành phản ứng tổng hợp salol 3 lần với thời gian phản ứng sau khi nhỏ  $\text{POCl}_3$  là 3h, thu sản phẩm có hiệu suất trung bình là  $65,69\%$ .

- Tiến hành phản ứng tổng hợp Salol 3 lần với thời gian phản ứng là 4h, thu được sản phẩm có hiệu suất trung bình là  $34,74\%$ .

Vậy khi tăng thời gian của phản ứng (1,5h  $\rightarrow$  2h) thì hiệu suất của phản ứng tăng nhưng khi tăng thời gian của phản ứng lên 3h hoặc 4h thì lại làm giảm hiệu suất của phản ứng, có thể là do kéo dài thời gian phân huỷ các chất tạo thành.

#### *Thay đổi lượng tác nhân phản ứng: $\text{POCl}_3$*

Khi tiến hành phản ứng 3 lần với lượng  $\text{POCl}_3$  là 3ml, thu được sản phẩm với hiệu suất trung bình là  $72,41\%$ .

Với sự tăng lượng  $\text{POCl}_3$  từ 2,1ml đến 3ml thì hiệu suất phản ứng tăng rất ít so với hiệu suất tổng hợp Salol ban đầu, mà ngược lại thì tổn gấp rưỡi lượng  $\text{POCl}_3$ .

Với lượng  $\text{POCl}_3$  là 1,5ml thì phản ứng rất khó thực hiện được. Về lý thuyết mà nói thì vẫn có một lượng nào đó Salol được tạo thành. Tuy nhiên, nó quá ít so với lượng acid salicylic và phenol còn dư lại cho nên khó tách được sản phẩm ra. Chúng tôi có nhận xét là khi giảm lượng  $\text{POCl}_3$  xuống một mức độ nào đó thì hiệu suất phản ứng giảm xuống rõ rệt đôi khi không thực hiện được nếu tiến hành theo phương pháp đã trình bày.

**Bảng 1: Các yếu tố ảnh hưởng tới hiệu suất tổng hợp Salol**

Số thí nghiệm	Acid salicylic (mol)	Phenol (mol)	$\text{POCl}_3$ (ml)	NDPƯ (°C)	TGPƯ (h)	HS (%)
1.	0,06	0,065	2,1	120	1,5	68,3
2.	0,06	0,065	2,1	120	1,5	72,0
3.	0,06	0,065	2,1	120	1,5	71,16
4.	0,06	0,065	2,1	80+85	1,5	56,76
5.	0,06	0,065	2,1	80+85	1,5	54,62
6.	0,06	0,065	2,1	80+85	1,5	57,59
7.	0,06	0,065	2,1	100+105	1,5	66,60
8.	0,06	0,065	2,1	100+105	1,5	68,60
9.	0,06	0,065	2,1	100+105	1,5	65,63
10.	0,06	0,065	2,1	140+145	1,5	39,4
11.	0,06	0,065	2,1	140+145	1,5	39,0
12.	0,06	0,065	2,1	140+145	1,5	34,14
13.	0,06	0,065	2,1	120	2	71,90
14.	0,06	0,065	2,1	120	2	71,93
15.	0,06	0,065	2,1	120	2	72,30
16.	0,06	0,065	2,1	120	3	65,63
17.	0,06	0,065	2,1	120	3	65,96
18.	0,06	0,065	2,1	120	3	65,48
19.	0,06	0,065	2,1	120	4	34,60
20.	0,06	0,065	2,1	120	4	34,90
21.	0,06	0,065	3,0	120	4	34,72
22.	0,06	0,065	3,0	120	1,5	72,67
23.	0,06	0,065	3,0	120	1,5	72,08
24.	0,06	0,065	2,1	120	1,5	72,46
25.	0,06	0,04	2,1	120	1,5	66,03
26.	0,06	0,04	2,1	120	1,5	66,53
27.	0,06	0,04	2,1	120	1,5	66,53
28.	0,06	0,05	2,1	120	1,5	69,38
29.	0,06	0,05	2,1	120	1,5	68,82
30.	0,06	0,05	2,1	120	1,5	70,37
31.	0,06	0,07	2,1	120	1,5	72,30
32.	0,06	0,07	2,1	120	1,5	72,15
33.	0,06	0,07	2,1	120	1,5	72,40

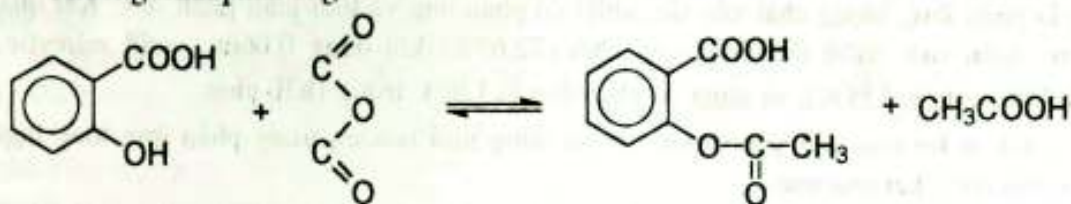
### Nhận xét:

Chúng tôi đã nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng tổng hợp Salol như: Tỷ lệ chất tham gia phản ứng, nhiệt độ phản ứng nhằm nâng cao hiệu suất phản ứng, kết quả như sau: Hiệu suất Salol thu được cao nhất (72,67%) là dùng 0,06mol acid salicylic, 0,065mol Phenol, 3ml POCl<sub>3</sub> và nhiệt độ phản ứng là 120°C trong 1h30 phút.

### 3.2. Tổng hợp Aspirin

Aspirin được sử dụng trong ngành dược để làm thuốc hạ nhiệt, giảm đau. Có nhiều phương pháp điều chế Aspirin nhưng trong đề tài này, chúng tôi chỉ xét đến phương pháp đi từ acid salicylic và anhydric cetic.

Phương trình phản ứng:



**Bảng 2:** Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu suất tổng hợp Aspirin

STT	Acid Salicylic (mol)	Anhydrit acetic (mol)	DM benzen (ml)	Xúc tác (giọt)		HS (%)
				Pyridin	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	
1.	0,036	0,04	6			78,0
2.	0,036	0,04	6			78,0
3.	0,036	0,04	6			85,75
4.	0,036	0,04	6			87,14
5.	0,036	0,04	6			78,87
6.	0,036	0,075			2	63,7
7.	0,036	0,075			2	69,1
8.	0,036	0,075			2	63,8
9.	0,036	0,075			2	64,78
10.	0,036	0,075			2	69,03
11.	0,036	0,075		2		60,49
12.	0,036	0,075		2		64,32
13.	0,036	0,075		2		63,91
14.	0,036	0,075		2		61,25
15.	0,036	0,075		2		64,22

Chúng tôi đã tiến hành tổng hợp Aspirin bằng cách cho acid salicylic tác dụng với anhydrit acetic khi không có xúc tác và khi sử dụng xúc tác là H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> đặc hoặc Pyridin. Mỗi phản ứng, chúng tôi làm 5 lần và thu được kết quả sau:

- Hiệu suất của Aspirin thu được khi không dùng chất xúc tác và phản ứng tiến hành trong dung môi benzen là 81,55%.

- Hiệu suất của Aspirin thu được khi sử dụng xúc tác  $H_2SO_4$  đặc là 66,08%.

- Hiệu suất Aspirin thu được khi sử dụng xúc tác pyridin là 62,84%.

Khi sử dụng cùng lượng số mol chất tham gia phản ứng, chỉ thay đổi xúc tác và không có xúc tác, chúng tôi thấy rằng hiệu suất Aspirin thu được cao nhất khi không sử dụng chất xúc tác và dùng dung môi benzen là 81,55%. Nhưng với phương pháp này đòi hỏi thời gian phản ứng quá dài, tình chế khó hơn, hơn nữa benzen lại độc.

#### 4. Kết luận.

1. Đã tổng hợp được 2 este của acid salicylic có tác dụng làm thuốc là: salol và Aspirin, hai este thu được đều tinh khiết có nhiệt độ nóng chảy xác định phù hợp với tài liệu.

2. Đã nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng tổng hợp Salol như: tỷ lệ chất tham gia phản ứng, lượng chất xúc tác, nhiệt độ phản ứng và thời gian phản ứng. Kết quả như sau: hiệu suất Salol thu được cao nhất (72,67%) khi dùng 0,06mol acid salicylic, 0,065ml Phenol, 3ml  $POCl_3$  và nhiệt độ phản ứng là  $120^\circ C$  trong 1h30 phút.

3. Đã sơ bộ khảo sát yếu tố xúc tác và dung môi benzen trong phản ứng tổng hợp Aspirin thu được kết quả sau:

- Hiệu suất Aspirin cao nhất (81,55%), khi dùng 0,036mol acid salicylic và 0,04mol anhydrid acetic với dung môi là 6ml benzen.

- Khi sử dụng xúc tác là  $H_2SO_4$  đặc cho hiệu suất cao hơn (66,08%) khi sử dụng chất xúc tác là pyridin, thời gian phản ứng ngắn, dễ tinh chế.

- Chúng tôi có nhận xét là khi không có mặt xúc tác, với dung môi benzen phản ứng đạt được hiệu suất cao nhưng thời gian phản ứng lâu hơn, cách tiến hành điều chế, tinh chế cũng phức tạp hơn, và điều đáng chú ý là benzen rất độc.

#### Tài liệu tham khảo

1. Bộ môn Hoá hữu cơ, Thực tập Hoá hữu cơ, trường Đại học Dược Hà Nội, trang 12, 13, 1998.
2. Drug information, Vol I, 1994.
3. Organic syntheses, vol 32, trang 25, 1950.