**Objetivos**

- Sintetizar e purificar um composto orgânico de importância farmacológica;

- Caracterizar este composto medindo seu ponto de fusão;

- Determinar a constante de dissociação dos ácidos acetilsalicílico e salicílico.

##### Introdução

O ácido salicílico foi originalmente descoberto devido a sua ação antitérmica e analgésica. Desde 400 a.C, sabia-se que a casca do salgueiro possuía estas propriedades. Em 1827, o seu principio ativo, a Salicina, foi isolado. Dele se extrai o álcool salicílico, que pode ser oxidado a **ácido salicílico**.



Em 1853 foi descoberto que trocando o átomo de hidrogênio no grupo hidroxila (-OH) por um grupo acetila (-COCH3) há um enfraquecimento da acidez do ácido carboxílico (-COOH), originando o ácido acetilsacilicílico que é um ácido mais fraco do que ácido salicílico. Em 1893 um químico da empresa Bayer, na Alemanha, descobriu uma forma de síntese do ácido acetilsalicílico. Algum tempo depois, um químico da mesma empresa mostrou que o ácido acetilsalicílico no organismo humano decompõe-se rapidamente a ácido salicílico. Desta forma, o grupo acetil mascara a acidez da droga durante a ingestão, decompondo-se no composto terapêutico quando na corrente sanguínea.

Em 1899, dois médicos reportaram os valores terapêuticos do ácido acetilsalicílico. A empresa Bayer começou então a comercializar a droga sob o nome ASPIRINA ("A-" para acetil, "-SPIR-" para *Spiraea* *ulmaria*, planta da qual o ácido salicílico foi extraído pela primeira vez). Atualmente, a aspirina é principalmente utilizada como analgésico e antipirético, sendo que existe o produto tamponado para reduzir os efeitos gástricos da droga. Nesta prática será sintetizado o ácido acetilsalicílico com um catalisador ácido, segundo a seguinte reação:



ácido salicílico + anidrido acético = ácido acetilsalicílico + ácido acético

O detalhe principal da reação acima é que se trata de uma reação de esterificação: a reação de um fenol com um ácido orgânico para formar um éster. Na reação, o ácido salicílico funciona como um fenol e o anidrido acético como um ácido.

**Procedimento Experimental**

Materiais Necessários:

Béqueres de 100, 250 e 1000 mL; Erlenmeyer de 125 mL; Provetas de 10, 25 e 50 mL; Pipeta graduada de 10 mL; Pipetador; Vidro de relógio; Bastão de vidro; Funil; Kitassato; Papel de filtro; Garra; Suporte em anel; Tela de amianto; Suporte universal; Bico de Bunsen; Trompa de vácuo; Sistema de medida de ponto de fusão; Bureta; pHmetro.

Reagentes:

Ácido salicílico; Anidrido acético; Ácido sulfúrico concentrado; Álcool etílico; Água gelada; Solução 0,10 mol L-1 de NaOH; Ácido benzóico.

**Segurança:**

* Anidrido acético causa irritação em contato com os olhos e a pele. Devido a sua volatilidade o seu manuseio deve ser feito com cuidado e em ambiente ventilado;
* Acido sulfúrico concentrado reage violentamente com água, irrita a pele, os olhos, além de estragar os tecidos das roupas;
* Álcool etílico (etanol) é um líquido inflamável. Manipule este reagente longe do fogo.

**Parte A: Síntese e Recristalização de Ácido Acetilsalicílico**

Apesar de a aspirina poder ser sintetizada a partir do produto natural (salicilato de metila), você partirá do ácido salicílico.

O anidrido acético é um agente acetilante eficiente, além de se tratar de um produto relativamente não perigoso, de baixo preço, e sofre hidrólise em reação exotérmica.

1) Montar um banho de água, como mostrado na **Figura 1**;

2) Colocar 10,0 ± 0,1 g de ácido salicílico em um erlenmeyer de 125 mL seco;

3) Devagar, adicionar 16 mL de anidrido acético ao frasco;

4) Cuidadosamente, adicionar 10 gotas de ácido sulfúrico concentrado à mistura, agitar gentilmente, e colocar o frasco no béquer com água em ebulição, como na montagem da **Figura 1**, por 15 minutos (ou até dissolver o ácido por completo – neste ponto a reação se completou, tendo-se o desaparecimento do sólido);

5) Uma agitação adicional pode ser necessária com um bastão de vidro;

6) Parar o aquecimento depois que todo sólido se tenha dissolvido;

7) Remover o frasco do banho de água quente, esperar esfriar um pouco e adicionar cerca de 50 mL de água gelada;

8) Deixe o frasco em repouso na bancada para cristalização. Se não houver a formação de cristais, colocar o frasco em um banho de água com gelo e deixar o sistema em repouso até que os cristais comecem a crescer;



**Figura 1.** Sistema para a acetilação do ácido salicílico.

9) Separar os cristais formados por filtração a vácuo (não esquecer de pesar o papel de filtro antes da filtração), lavá-los várias vezes com cerca de 20 mL de água gelada até sair todo cheiro de ácido acético (pH ≈ 4,0) e secá-los em seguida na estufa (T< 40 0C);

10) Após a secagem, deixar o produto resfriar por cerca de 30 minutos e pesá-lo em seguida;

11) Calcular o rendimento da síntese;

12) Separar uma pequena quantidade do sólido para a determinação do ponto de fusão. O restante do sólido pode então ser recristalizado convencionalmente para purificação;

13) Pesar cerca de 6 gramas do sólido e dissolvê-los em 30 mL de álcool etílico em um frasco de 125 mL e aquecer a solução alcoólica em um banho de água usando uma chapa de aquecimento (NÃO USAR BICO DE BUNSEN);

14) Quando a aspirina tiver dissolvido completamente adicionar 50 mL de água destilada morna (50 ºC);

15) Se houver formação de cristais neste ponto, aquecer levemente o frasco até que eles se dissolvam;

16) Deixar então a solução esfriar vagarosamente com a boca do frasco coberta com um vidro de relógio;

17) Remover os cristais por filtração a vácuo, lavá-los várias vezes com 20 mL de água gelada e secá-los em seguida na estufa;

18) Pesar o produto recristalizado e calcular o rendimento da recristalização (purificação).

**Parte B:Ponto de Fusão do Ácido Acetilsalicílico**

O ponto de fusão de um composto é um meio qualitativo e rápido de estimar a sua pureza. Quando a pureza de um sólido é aumentada, ele usualmente funde a uma temperatura bem determinada. Assim, as medidas de ponto de fusão servem tanto para caracterizar quanto para obter uma estimativa da pureza de um composto.

1) Usar o equipamento para medidas de ponto de fusão em capilares.

2) Determinar o ponto de fusão da sua amostra sem purificação (não recristalizada) e da amostra recristalizada.

**Parte C: Determinação de Ka dos ácidos salicílico e acetilsalicílico**

Apesar de o ácido salicílico ter sido descrito na Introdução como um ácido levemente forte, ele é um ácido de Brönsted fraco. Abreviando-se o ácido salicílico como HSa, o equilíbrio tende predominantemente para a esquerda:

HSa + H2O → Sa‑ + H3O+



A acetilação de ácido salicílico produz um ácido mais fraco, o que significa que o Ka para o ácido acetilsalicílico é menor do que o Ka para o ácido salicílico.

Se uma solução contém uma quantidade conhecida de um ácido fraco como o HSa, a adição de metade desta quantidade de íons OH- converte metade do ácido fraco em sua base conjugada (isto é, Sa-), então:

[Sa-] = [HSa] e Ka = [H3O+]

ou, de forma equivalente:

pKa = pH

Uma dificuldade nesta determinação de Ka é que o ácido acetilsalicílico é pouco solúvel em água. Desta forma, uma mistura de solventes (etanol e água) deve ser utilizada. Por outro lado, esta diferença de solvente gera um potencial de junção com o eletrodo de pH e por isso, o medidor de pH deve ser calibrado com um tampão com a mesma composição do solvente.

**Segurança:**

* Ácido benzóico quando ingerido pode causar distúrbios gástricos;
* Álcool etílico é inflamável, portanto, cuidado use chapa no aquecimento;
* Hidróxido de sódio causa irritação na pele. Em caso de contato lave bem a região atingida com água em abundância;

1) Pesar cuidadosamente 0,5 g de sua amostra mais pura de ácido acetilsalicílico, preferencialmente da mesma qualidade que teve seu ponto de fusão determinado;

2) Dissolver o ácido em 30 mL de álcool etílico;

3) Calcular o número de mols de ácido acetilsalicílico presentes na sua amostra e anotar o valor;

4) Adicionar metade desse número de mols de NaOH, utilizando a bureta com solução 0,10 mol L-1 de NaOH (i.e. calcular o volume correspondente de solução de NaOH)

5) Adicionar 25 mL de água destilada e agitar para misturar;

5) Em um segundo frasco, repetir este procedimento usando cerca de 0,4 g de ácido salicílico pesado cuidadosamente (recalcular o volume necessário de solução de NaOH);

6) Em um terceiro frasco repetir o procedimento com cerca de 0,3 g de ácido benzóico (recalcular o volume necessário de solução de NaOH)

7) Padronizar o medidor de pH com os dois tampões no intervalo de pH de 3 a 7;

8) Os três frascos contém soluções tamponadas nos quais o solvente é um mistura água-etanol ao invés de água pura. A medida do pH no tampão de ácido benzóico-benzoato deve ser 4,2 (KA = 6,6 x 10-5 para o ácido benzóico). Se o pH diferir muito de 4,2 compare suas medidas com as de outros estudantes. Se suas medidas estiverem próximas, a variação é causada pelos potenciais de junção e você deve calibrar o medidor para dar uma leitura de 4,2 neste tampão.

9) Sem mexer no medidor faça a medida do pH dos seus dois outros tampões.

10) Determinar o Ka do ácido salicílico e o do ácido acetilsalicílico.

Referências bibliográficas:

1. FELÍSSIMO, A. M. P.; TOMA, H. E.; PRADO, J. C.; ZINNER, L. B.; MARCONDES, M. E. R.; CONSTANTINO; M. G.; KUYA, M. K.; ISUYAMA, R.; NAJJAR, R.; OSÓRIO, V. K. L.; DE OLIVEIRA, W. Experiências de química: técnicas e conceitos básicos. 1. ed. São Paulo: Editora Moderna, 1982, 241 p. (Procedimento experimental)

2. CONSTANTINO, M. G.; DA SILVA, G. V. J.; DONATE, P. M. Fundamentos de Química Experimental. 1. ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2004, 272 p. (Introdução e Procedimento experimental)