

EXPERIMENTO 3

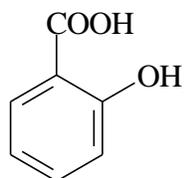
SÍNTESE DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (ASPIRINA)

Introdução:

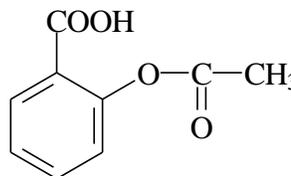
A aspirina não é uma substância de ocorrência natural e não fazia parte da lista original de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais. O reconhecimento das atividades biológicas era atribuído a salicina (glicosídeo do álcool salicílico) que foi originalmente isolado das cascas do salgueiro (*Salix sp.*) pelo farmacêutico francês H. Leroux em 1829. A primeira referência moderna do uso das cascas do salgueiro no tratamento de condições febris é de 1763, contudo sabe-se que ambos Hipócrates e Celsus já eram familiares com as propriedades curativas desta planta. Após o seu isolamento, a salicina foi identificada como sendo, na realidade, um pró-fármaco que era convertido no princípio ativo, o ácido salicílico, no trato intestinal e fígado. O ácido salicílico teve comprovada suas excelentes atividades anti-inflamatória, analgésica e antipirética, mas mesmo seu sal sódico provou ser de difícil consumo por períodos mais prolongados devido às irritações e danos causados na boca, esôfago, e particularmente no estômago. Em torno de 1899, um químico chamado Felix Hoffman, empregado da Bayer Co. na Alemanha, pegou de sua bancada um frasco contendo ácido acetilsalicílico e administrou uma certa quantidade a seu pai sofrendo de dores reumáticas que não podia mais consumir o salicilato de sódio devido a seus efeitos colaterais. Desta experiência resultou a comprovação que o éster do ácido salicílico era bem tolerado pelo organismo e efetivo. Desta maneira a aspirina foi introduzida na terapêutica. O nome aspirina é derivado da denominação alemã *spirsäure*, atribuída ao ácido salicílico isolado da espécie *Spiraea ulmaria* L. [atualmente reconhecida como *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.], com o sufixo referente ao grupamento acetila (acetil *spirsäure*).

O ácido salicílico (ácido *o*-hidroxibenzóico) é uma molécula bifuncional, podendo sofrer dois tipos de esterificação. Na presença de anidrido acético

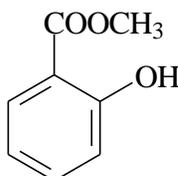
forma-se a aspirina, enquanto que na presença de um excesso de metanol o produto obtido é o salicilato de metila (Óleo de Wintergreen).



Ácido Salicílico



Ácido Acetilsalicílico



Salicilato de metila

A presença dos grupos carboxila e fenólico leva a formação de polímeros. O ácido acetilsalicílico reage com o bicarbonato de sódio formando um sal sódico solúvel, já o polímero é insolúvel na solução de bicarbonato. Esta diferença de solubilidade é empregada na purificação do produto.

Efeito de Catalisadores de Acetilação:

Serão testados como catalisadores duas bases (acetato de sódio e piridina) e um ácido mineral (ácido sulfúrico).

Técnica:

A três tubos de ensaios médios, contendo 2 g de ácido salicílico, acrescentam-se 4 ml de anidrido acético. Ao primeiro tubo adiciona-se 0,4 g de acetato de sódio anidro sob agitação com termômetro. Anota-se o tempo necessário para um aumento de 4°C na temperatura, e após é avaliada a proporção de sólido dissolvido. Retira-se o termômetro e continua-se a reação com agitação ocasional. Ao segundo tubo adicionam-se 10 gotas de piridina, agitando com termômetro limpo. Proceder-se como anteriormente anotando o resultado. Ao

terceiro tubo adicionam-se 10 gotas de ácido sulfúrico procedendo como descrito acima.

Qual a ordem de atividade dos três catalisadores na velocidade das reações?

Síntese do Ácido Acetilsalicílico

Siga o procedimento abaixo para cada série de catalisadores separadamente com a finalidade de comparação de rendimentos.

Após a dissolução de todo o material sólido (ácido salicílico) coloca-se os tubos em um bequer com água quente (50-60°C) durante cinco minutos para completar a reação. Resfria-se o conteúdo dos tubos a temperatura ambiente e transfere-se para um erlenmeyer de 250 mL contendo 100 mL de água. Lava-se os tubos com água. Agita-se com movimentos giratórios para completar a hidrólise do excesso de anidrido acético. Resfria-se o conteúdo dos erlenmeyers em banho de gelo, arranhando as paredes do frasco com bastão de vidro para induzir a cristalização. Filtra-se em funil de büchner, lavando-se o erlenmeyer com o filtrado. Lava-se os cristais com água gelada. Determina-se o rendimento.

Purificação

Antes de iniciar o processo de purificação, testa-se a presença de ácido salicílico com uma solução 1% de FeCl_3 . A formação de um complexo de ferro-fenol com Fe III apresenta uma coloração vermelho violácea, dependendo do fenol. No final do processo de purificação faça novo teste.

Transfira o sólido bruto para um bequer de 150 mL, adiciona-se 25 ml de um a solução saturada de bicarbonato de sódio, agitando até não haver mais sinal de reação. Filtrar em funil de Büchner. Os polímeros formados durante a reação devem ficar retidos. Lava-se o bequer com 5-10 mL de água. Adicione lentamente e sob agitação o líquido filtrado a uma solução composta de 3,5 ml de HCl concentrado e 10 ml de água em um bequer de 150 ml. O ácido acetilsalicílico deve precipitar. Resfria-se a mistura em banho de gelo, para completar a cristalização do produto. Filtra-se a vácuo e lava-se os cristais com

água gelada. Determina-se o rendimento e o PF do produto e testar novamente para a presença de ácido salicílico.

Recristalização:

A água não é um bom solvente de recristalização pois a aspirina pode hidrolisar parcialmente quando aquecida em meio aquoso. O solvente mais adequado para a recristalização é o tolueno. Dissolve-se o produto no menor volume possível de tolueno aquecendo-se levemente a mistura em banho-maria. Caso algum sólido ainda permaneça, filtra-se a solução a quente. O filtrado deve permanecer em repouso até resfriamento a temperatura ambiente, devendo então cristalizar a aspirina. Se nenhum cristal for formado, adiciona-se uma pequena quantidade de éter e resfria-se em banho de gelo arranhado as paredes com bastão de vidro. Coleta-se o produto por filtração a vácuo, e determina-se o PF. Detecta-se a presença de fenol com FeCl_3 .