

EXPERIMENTO 12

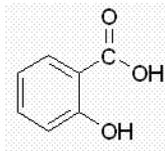
SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA ASPIRINA

OBJETIVOS

- Sintetizar e purificar um composto orgânico de importância farmacológica;
- Caracterizar este composto medindo seu ponto de fusão;
- Determinar as constantes de dissociação dos ácidos acetilsalicílico e salicílico.

INTRODUÇÃO

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



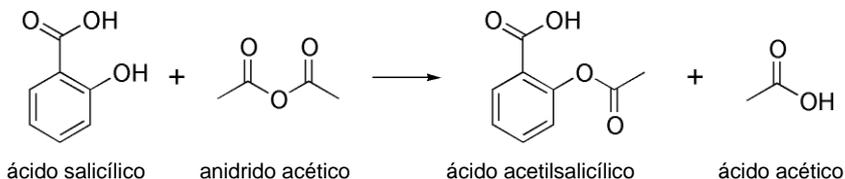
Em 1853 foi descoberto que trocando o átomo de hidrogênio no grupo hidroxila (-OH) por um grupo acetila (-COCH₃) há um enfraquecimento da acidez do grupo carboxílico (-COOH), originando o ácido acetilsalicílico que é um ácido mais fraco do que ácido salicílico. Em 1893 um químico da empresa Bayer, na Alemanha, descobriu uma forma de síntese do ácido acetilsalicílico. Algum tempo depois, um outro químico da mesma empresa mostrou que o ácido acetilsalicílico no organismo humano decompõe-se rapidamente a ácido salicílico. Desta forma, o grupo acetyl 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 acetyl, "-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. Recentemente, cientistas americanos reportaram a eficácia da aspirina na

dissolução das placas de gordura nos vasos sanguíneos estendendo assim o uso da droga na prevenção de ataques cardíacos.

Você irá sintetizar o ácido acetilsalicílico com um catalisador ácido –

PARTE A.



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; Óleo mineral; 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;
- ÁCIDO 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.

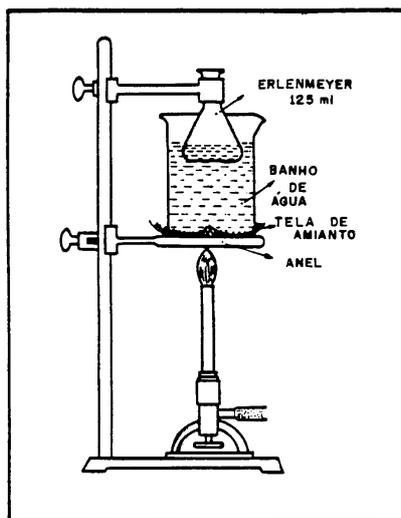


FIGURA 1. Sistema para a acetilação do ácido salicílico.

PARTE A: SÍNTESE E RECRISTALIZAÇÃO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Apesar da 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 que adsorve uma molécula de água, com a qual ele reage (de forma exotérmica).

1. Montar um banho de água, como mostrado na **FIGURA 1**;
2. Colocar $10,0 \pm 0,1$ g de ácido salicílico em um erlenmeyer seco de 125 mL;
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 e adicionar cerca de 50 mL de água gelada;
8. Se os cristais começarem a crescer, deixar o frasco em repouso na bancada. 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;

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 ($\text{pH} \approx 4,0$) e secá-los em seguida na estufa;
10. Após a secagem, deixar o produto resfriar por cerca de 30 minutos e pesá-lo em seguida;
11. Separar uma pequena quantidade do sólido para a determinação do ponto de fusão. O restante do sólido pode então ser recristalizado de uma forma convencional;
12. Dissolver cerca de 6 gramas do sólido em 20 mL de álcool etílico em um frasco de 125 mL e aquecer a solução alcoólica em um banho de água (CUIDADO COM A CHAMA!);
13. Quando a aspirina tiver dissolvido completamente adicionar 50 mL de água destilada morna ($50\text{ }^\circ\text{C}$);
14. Se houver formação de cristais neste ponto, aquecer levemente o frasco até que eles se dissolvam;
15. Deixar então a solução esfriar vagarosamente com a boca do frasco coberta com um vidro de relógio;
16. Remover os cristais por filtração a vácuo, lavá-los várias vezes com 20 mL de água gelada e secá-los em seguida na estufa;
17. Pesar o produto recristalizado.

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. Se o ponto de fusão de substâncias desconhecidas são medidas à pressão (constante) atmosférica, seus pontos de fusão podem ser usados para determinar que substâncias se tratam (análise qualitativa).

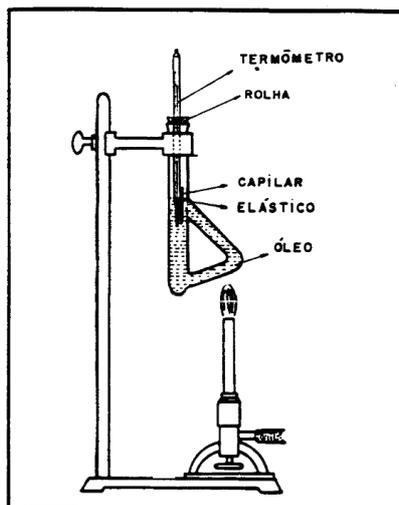


FIGURA 2. Sistema para a determinação do ponto de fusão.

Mesmo quando a composição de uma amostra é conhecida, as medidas de seus pontos de fusão são ainda importantes porque amostras impuras da substância fundem a temperaturas diferentes daquelas do ponto de fusão de cristais muito puros. Assim, neste caso, as medidas de ponto de fusão servem tanto para caracterizar quanto para obter uma estimativa relativa da aspirina

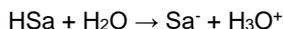
1. Montar o sistema para medidas de ponto de fusão como mostrado na FIGURA 2;
2. Usar um banho de óleo mineral devido ao ponto de fusão do ácido acetilsalicílico puro ser maior do que 100 °C;
3. Determinar o ponto de fusão da sua amostra sem purificação e da amostra recristalizada.

SEGURANÇA:

- CUIDADO COM AS QUEIMADURAS PROVENIENTES DE CONTATO COM ÓLEO QUENTE;
- Em caso de queimaduras, aplique pomada a base de picrato de butezina sobre a região atingida.

PARTE C: DETERMINAÇÃO DE K_a 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 Brønsted fraco. Abreviando-se o ácido salicílico como H_{Sa}, o equilíbrio tende predominantemente para a esquerda:



$$K_a = \frac{[\text{Sa}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{HSa}]}$$

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

Se uma solução contém uma quantidade conhecida de um ácido fraco como o H_{Sa}, 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 $K_a = [\text{H}_3\text{O}^+]$, ou de forma equivalente, $\text{p}K_a = \text{pH}$.

Uma dificuldade nesta determinação de K_a 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 com a chama do bico de Bunsen;
- 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 25 mL de álcool etílico;
3. Calcular o número de mols de ácido acetilsalicílico presentes na sua amostra;

4. Adicionar metade desse número de mols de NaOH, utilizando a bureta com solução $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ de NaOH; 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;
6. Em um terceiro frasco repetir o procedimento com cerca de 0,3 g de ácido benzóico (as pesagens devem ser feitas com cuidado pois as medidas de pH das soluções servirão para calibração do medidor de pH);
7. Padronizar o medidor de pH com os dois tampões no intervalo de pH de 3 a 7. Seus 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 ($K_A = 6,6 \times 10^{-5}$ 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. Sem mexer no medidor faça a medida do pH dos seus dois outros tampões.