

REAÇÃO DE SUBSTITUIÇÃO ACÍLICA NUCLEOFÍLICA – ESTERIFICAÇÃO

META

Vivenciar na prática os mecanismos envolvidos nas reações de substituição acílica nucleofílica.

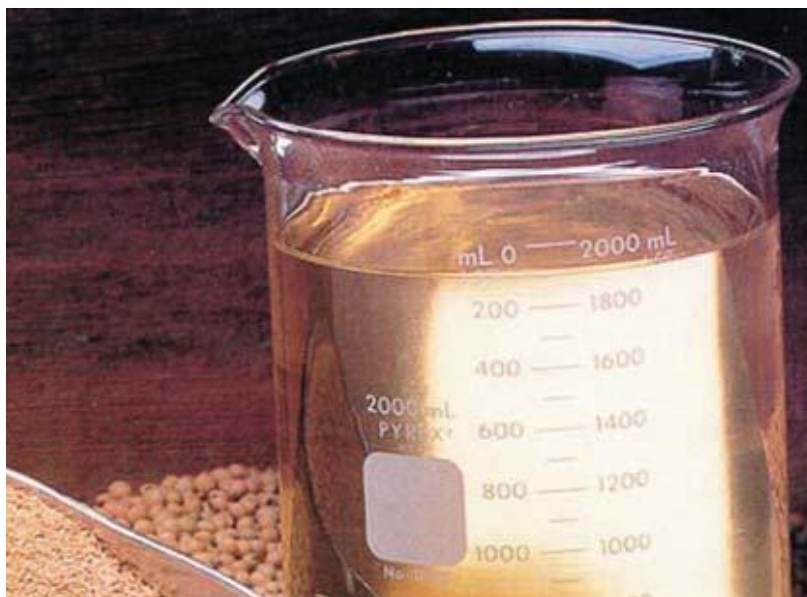
OBJETIVOS

Ao final desta aula, o aluno deverá:

Conhecer a metodologia de obtenção do Ácido Acetilsalicílico (AAS)

PRÉ-REQUISITOS

Nomenclatura de compostos orgânicos, teoria envolvida nas reações de substituição acílica nucleofílica, recristalização, ponto de fusão.



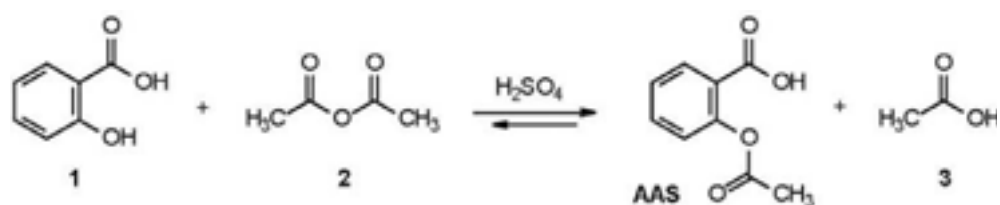
Biodiesel é um combustível biodegradável derivado de fontes renováveis, que pode ser obtido por diferentes processos tais como o craqueamento, a esterificação ou pela transesterificação. (Fontes: <http://www2.objetivo.br>)

INTRODUÇÃO

Os analgésicos são as drogas mais comumente usadas no nosso dia a dia. Certamente você já ouviu falar do Ácido Acetilsalicílico (AAS), também conhecido como aspirina. Este é um dos fármacos mais populares mundialmente. Milhares de toneladas de AAS são produzidas anualmente, somente nos Estados Unidos. O AAS foi desenvolvido na Alemanha há mais de cem anos por Felix Hoffmann, um pesquisador das indústrias Bayer. Este fármaco de estrutura relativamente simples atua no corpo humano como um poderoso analgésico (alivia a dor), antipirético (reduz a febre) e antiinflamatório. Tem sido empregado também na prevenção de problemas cardiovasculares, devido à sua ação vasodilatadora. Um comprimido de aspirina é composto de aproximadamente 0,32 g de ácido acetilsalicílico.

A síntese da aspirina é possível através de uma reação de acetilação do ácido salicílico 1, um composto aromático bifuncional (ou seja, possui dois grupos funcionais: fenol e ácido carboxílico). Apesar de possuir propriedades medicinais similares ao do AAS, o emprego do ácido salicílico como um fármaco é severamente limitado por seus efeitos colaterais, ocasionando severa irritação na mucosa da boca, garganta e estômago.

A reação de acetilação do ácido salicílico 1 ocorre através do ataque nucleofílico do grupo -OH fenólico sobre o carbono carbonílico do anidrido acético 2, seguido de eliminação de ácido acético 3, formado como um subproduto da reação. É importante notar a utilização de ácido sulfúrico como um catalisador desta reação de esterificação, tornando-a mais rápida e prática do ponto de vista comercial.



Grande parte das reações químicas realizadas em laboratório necessita de uma etapa posterior para a separação e purificação adequadas do produto sintetizado. A purificação de compostos cristalinos impuros é geralmente feita por cristalização a partir de um solvente ou de misturas de solventes. Esta técnica é conhecida por recristalização, e baseia-se na diferença de solubilidade que pode existir entre um composto cristalino e as impurezas presentes no produto da reação (releia a aula de recristalização).

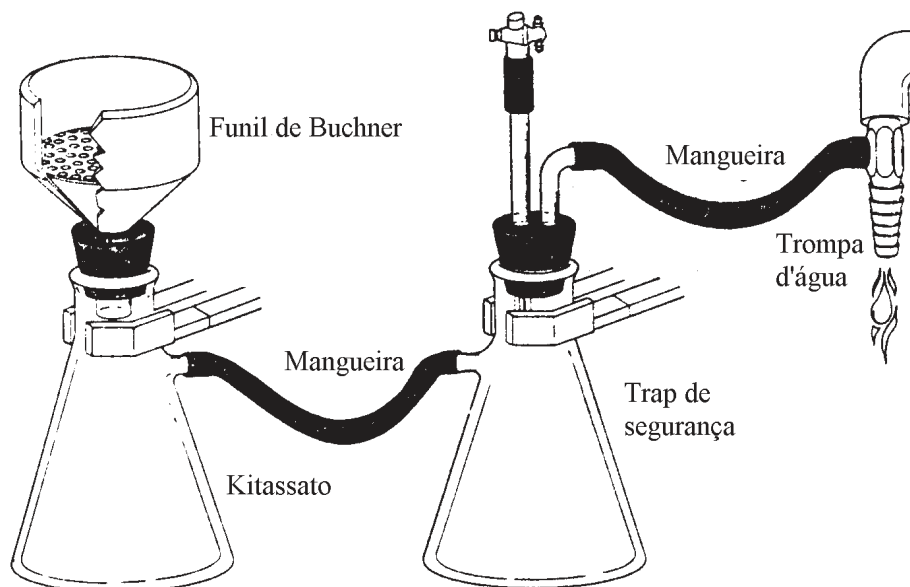
Lembre-se, também, que, caso se descubra que a substância é muito solúvel em um dado solvente para permitir uma recristalização satisfatória, mas é insolúvel em um outro, combinações de solventes podem ser empregadas. Os pares de solventes devem ser completamente miscíveis (exemplos: metanol e água, etanol e clorofórmio, clorofórmio e hexano etc.).

O ácido acetilsalicílico será preparado, neste experimento, através da reação de acetilação do ácido salicílico 1 utilizando-se anidrido acético como agente acilante e ácido sulfúrico como catalisador. A maior impureza no produto final é o próprio ácido salicílico, que pode estar presente devido à acetilação incompleta ou a partir da hidrólise do produto durante o processo de isolamento. Este material é removido durante as várias etapas de purificação e na recristalização do produto.

O ácido acetilsalicílico é solúvel em etanol e em água quente, mas pouco solúvel em água fria. Por diferença de solubilidade em um mesmo solvente (ou em misturas de solventes), é possível purificar o ácido acetilsalicílico eficientemente através da técnica de recristalização.

Procedimento

Coloque 3,0 g de ácido salicílico seco e 5,0 mL de anidrido acético em um erlenmeyer de 50 mL (ou um balão de 100 mL). Adicione 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado (ou ácido fosfórico 85%). Agite o frasco para assegurar uma mistura completa. Aqueça a reação em banho-maria (por volta de 50-60°C), mantendo a agitação durante 10-15 minutos. Deixe a mistura esfriar. Adicione 50 mL de água gelada. Espere formar os cristais para filtrar no funil de Büchner (Figura 1), lavando com água gelada (2 x 5,0 mL). Determine o ponto de fusão.



Filtração a vácuo com funil de Büchner.

(Fonte: EATON, D. C. Laboratory Investigations in Organic chemistry. McGraw-Hill, 1976, pg. 88).

PURIFICAÇÃO DO PRODUTO

Com EtOH/H₂O: dissolva o sólido obtido em cerca de 10 mL de álcool etílico, levando a mistura a ebulição. Despeje esta solução em 22 mL de água previamente aquecida. Caso haja formação de precipitado neste ponto, aqueça a mistura até dissolução completa. Deixe esfriar lentamente. Pode-se observar a formação de cristais sob a forma de agulhas. Filtre usando funil de Büchner (lavar com alguns mililitros de água gelada seguido de etanol gelado), seque e determine o ponto de fusão do produto obtido. Calcule o rendimento percentual.

Com AcOEt: alternativamente, dissolva o sólido obtido em cerca de 5 mL de acetato de etila, aquecendo a mistura em banho-maria (CUIDADO). Caso o sólido não se dissolva completamente, acrescente mais 1-2 mL de acetato de etila. Deixe a solução esfriar lentamente à temperatura ambiente. Provoque a cristalização com bastão de vidro. Caso não cristalize, concentre um pouco a solução. Deixe esfriar lentamente. Filtre usando funil de Büchner e lave o béquer com um pouco de acetato de etila. Seque o produto, determine o ponto de fusão do produto obtido e calcule o rendimento percentual.

Com Acetona: Utilizar o procedimento descrito no item 3.2.2, empregando acetona no lugar de acetato de etila.

TESTE DE PUREZA DO PRODUTO

O ácido acetilsalicílico deve ser mantido em lugar seco. Em presença de umidade é lentamente hidrolisado, liberando ácido salicílico e ácido acético. A decomposição é detectada pelo aparecimento de uma coloração violeta quando o produto é tratado com cloreto férrico (FeCl₃). O ácido salicílico, como a maioria dos fenóis, forma um complexo altamente colorido com FeCl₃.

Para determinar se há algum ácido salicílico remanescente em seu produto, realize o procedimento apresentado na tabela abaixo. A formação de um complexo ferro-fenol com Fe(III) fornece uma coloração indo de vermelho a violeta, dependendo da quantidade de fenol presente.

Solução de FeCl ₃	<i>Controle Positivo</i>	<i>Controle Negativo</i>	Produto Sintetizado
	cristais de fenol	-	cristais de AAS
2 mL de Etanol + FeCl ₃ 1%	5 gotas	5 gotas	5 gotas

Você deverá estar atento durante todo o experimento para observar e anotar possíveis mudanças que podem ocorrer durante uma reação química, tais como: coloração, odor, desprendimento de gás, temperatura etc.

Lembre que a ciência nasce da observação.

CONCLUSÃO

Nesta aula foi sintetizada a aspirina por uma reação de acetilação do ácido salicílico com anidrido acético catalisada por ácido. A síntese deste analgésico foi de muita importância por nos mostrar um procedimento simples da síntese de um dos medicamentos mais vendidos no mundo e, portanto, mais usados atualmente. Nesta reação o mecanismo envolvido foi a substituição acílica nucleofílica, uma vez que o nucleófilo da reação foi o grupo fenol do ácido salicílico o qual atacou o grupo carbonílico do anidrido acético.

RESUMO

Os analgésicos são as drogas mais comumente usadas no nosso dia a dia. O Ácido Acetilsalicílico (AAS), também conhecido como aspirina, é um dos fármacos mais populares conhecidos mundialmente. Milhares de toneladas de AAS são produzidas, anualmente, somente nos Estados Unidos. O AAS foi desenvolvido na Alemanha há mais de cem anos por Felix Hoffmann, um pesquisador das indústrias Bayer. Este fármaco de estrutura relativamente simples atua no corpo humano como um poderoso analgésico (alivia a dor), antipirético (reduz a febre) e antiinflamatório e também tem sido empregado na prevenção de problemas cardiovasculares, devido à sua ação vasodilatadora. Neste experimento o AAS ou aspirina foi obtido pela reação de acetilação do ácido salicílico utilizando-se anidrido acético como agente acilante e ácido sulfúrico como catalisador.



PRÓXIMA AULA

Na próxima aula você verá reações envolvendo os Sais de Diazônio.





AUTOAVALIAÇÃO

1. Proponha outros reagentes para sintetizar a aspirina e outros solventes que poderiam ser utilizados na sua purificação.
2. Qual é o mecanismo da reação entre o ácido salicílico e o anidrido acético, em meio ácido?
3. O H^+ atua, na reação de preparação do AAS, como um reagente ou como um catalisador? Justifique sua resposta.
4. Qual é a função do "trap" (kitassato) no aparato para filtração a vácuo?
5. Qual o reagente limitante usado nesta experiência? Justifique calculando o número de mols de cada reagente.
6. Ao purificar um composto por recristalização, é aconselhável esfriar a solução lenta ou rapidamente? Explique. Cite outra(s) técnica(s) utilizada(s) para iniciar a formação de cristais.
7. Por que é recomendável utilizar apenas uma quantidade mínima de solvente na etapa de recristalização e quais critérios deverão ser levados em consideração para que um solvente possa ser empregado neste processo?
8. Na etapa de filtração a vácuo, os cristais formados são lavados com água gelada. Por quê?
9. Três alunos (João, Maria e Ana) formavam uma equipe, na preparação do AAS. Um deles derrubou, acidentalmente, grande quantidade de ácido sulfúrico concentrado no chão do laboratório. Cada um dos três teve uma idéia para resolver o problema:
 - João sugeriu que jogassem água sobre o ácido;
 - Maria achou que, para a neutralização do ácido, nada melhor do que se jogar uma solução concentrada de NaOH;
 - Ana achou conveniente se jogar bicarbonato de sódio em pó sobre o ácido.Qual dos procedimentos seria o mais correto? Explique detalhadamente.
10. O ácido salicílico, quando tratado com excesso de metanol em meio ácido, forma o salicilato de metila (óleo de Wintergreen). Mostre como esta reação ocorre:
11. Os compostos descritos a seguir possuem propriedades analgésicas e antipiréticas semelhantes às da aspirina. Proponha reações para sua síntese:
 - a) Salicilato de sódio.
 - b) Salicilamida.
 - c) Salicilato de fenila.
12. Justifique o fato do analgésico comercial Aspirina® ser mais solúvel em água do que o ácido acetilsalicílico.
13. Pesquise sobre a ação farmacológica do ácido acetilsalicílico e seus efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS

Journal of Chemical Education 1979, 56, 331.

QMCWEB: <http://www.qmc.ufsc.br/qmcweb/exemplar10.html>