

UNIVERSIDADE DO SAGRADO CORAÇÃO

ALINE BASSAN

**ESTUDO SOBRE A SÍNTESE DO ÁCIDO
ACETILSALICÍLICO**

**BAURU
2015**

ALINE BASSAN

**ESTUDO SOBRE A SÍNTESE DO ÁCIDO
ACETILSALICÍLICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências Exatas e Sociais Aplicadas da Universidade do Sagrado Coração, como parte dos requisitos para Administração, sob orientação do Prof. Me. Carlos Henrique Conte.

BAURU
2015

B317e

Bassan, Aline

Estudo sobre a síntese do ácido acetilsalicílico/ Aline Bassan. --
2015.

27f. : il.

Orientador: Prof. Me. Carlos Henrique Conte.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em
Química) – Universidade do Sagrado Coração – Bauru – SP.

1. Ácido acetilsalicílico. 2. Síntese. 3. Grupos funcionais. 4.
Acetilação. 5. Controle de qualidade. I. Conte, Carlos Henrique. II.
Título.

ALINE BASSAN

ESTUDO SOBRE A SÍNTESE DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências Exatas e Sociais Aplicadas da Universidade Sagrado Coração como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Química, sob orientação do Professor Mestre Carlos Henrique Conte.

Banca examinadora

Prof. Me Carlos Henrique Conte
Universidade do Sagrado Coração

Profa. Dra Ana Paula Cerino Coutinho
Universidade do Sagrado Coração

Prof. Dr. Marcelo Telascrea
Universidade do Sagrado Coração

Bauru, 16 de dezembro de 2015.

A meus pais, minha irmã e meu namorado que foram companheiro sem todas as horas por estarem sempre comigo nos bons e maus momentos e meus amigos que me apoiaram sempre.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que me apoiaram e de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho e da conclusão de mais essa etapa de minha vida.

A meu pai, Altair Bassan, que esteve ao meu lado me apoiando, e incentivando todos esses anos, sempre me ajudando a lutar pelos meus objetivos e a vencer todos os obstáculos.

À minha mãe, Maria Ângela Perez Bassan, pelo amor e tempo que dedicou a mim, e por sempre torcer por minhas realizações e felicidade.

À minha irmã Débora Bassan, pelos momentos que passamos juntas e por ter estado ao meu lado, sendo uma grande amiga.

A Carlos Eduardo Marsiglio Schwarz, Keila Cristina Gomes e toda Família Schwarz por estar ao meu lado em todos os momentos e me ajudarem quando eu precisei de minha vida.

A minha avó Nair Chacon Bassan, a minha tia Marilda Bassan Sebastião e seu marido Gilson Sebastião por me acolherem em sua casa

Às minhas, amigas Melissa Matsuzaki Carneiro, Daiane Pacheco e Alana Figueiredo e o meu amigo Rafael da Silva Silveira, por terem sido fieis amigos para todas as horas, por me proporcionarem momentos de descontração, de confidências, pela ajuda, pelo carinho demonstrado e pelo apoio tão importante.

Ao Professor Carlos Henrique Conte, pelo apoio demonstrado no decorrer deste trabalho, pela orientação e por ter me auxiliado em todas as minhas dúvidas.

A professora Dra. Ana Paula Coutinho Cerino por me ajudar sempre que necessitei e por ter se tornado, além de uma ótima professora, uma grande amiga.

Ao professor Dr. Marcelo Telascrea pelo empenho em transformar as aulas maçantes e aulas dinâmicas e cheias de conteúdo.

RESUMO

O desenvolvimento da química orgânica permitiu a construção de moléculas mais complexas, tornando-a extremamente importante para a sobrevivência do ser humano. Desenvolvido comercialmente há mais de 100 anos, em 1897, por Felix Hoffman o medicamento ácido acetilsalicílico é um ácido orgânico conhecido com três grupos funcionais presentes: grupo carboxílico, o éster e o anel benzênico, que era utilizado desde a antiguidade para fins terapêuticos através de chás feitos pela árvore do gênero *Salix Alba*. É um importante antiinflamatório, antitérmico, analgésico e antiplaquetário e seu principal nome comercial é Aspirina. Sua síntese pôde ser obtida em dois tipos de escala, inicialmente a de bancada e a posteriormente a industrial que possibilitou o aumento na produção, atualmente feita principalmente através da acetilação do ácido salicílico através do ataque nucleofílico do grupo-OH fenólico sobre o carbono do anidrido acético utilizando como catalisador o ácido sulfúrico para deixar a reação mais rápida e viável financeiramente.

Palavras-chave: Ácido Acetilsalicílico; Síntese; Grupos Funcionais; Acetilação; Controle de Qualidade.

ABSTRACT

The knowledge of organic chemistry, allows the construction of molecules becoming important for the survival of mankind. Developed commercially for more than 100 years ago in 1897 by Felix Hoffman acetylsalicylic acid product is an organic acid known as three presents functional groups: carboxylic acid group, ester and benzene ring, which was used since antiquity for therapeutic purposes by Teas made by the genus Salix Alba tree. It is an important anti-inflammatory, antipyretic, analgesic and anti-platelet and its main brand name is Aspirin. Its synthesis can be obtained from two types of scale, initially the bench and subsequently industrial it possible to increase the production currently made mainly by acetylation of salicylic acid through nucleophilic attack of the phenolic group -OH about anhydride Carbon acetic acid using sulfuric acid as catalyst to make the reaction faster and financially feasible.

Keywords: Acetylsalicylic Acid; Synthesis; Functional Groups; Acetylation; Quality Control.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1-	Estrutura básica dos Ácidos Carboxílicos.....	09
Figura 2-	Grupamentos do ácido acetilsalicílico.....	09
Figura 3	Síntese do ácido acetilsalicílico.....	10
Figura 4-	Cascas do tronco (à esquerda) e salgueiro (à direita).....	12
Figura5-	Cadeia industrial envolvida na produção de ácido acetilsalicílico.....	14
Figura 6-	Fórmula estrutural do ácido salicílico.....	15
Figura 7-	Síntese de Kolbe-Schmitt.....	16
Figura 8-	Substituições orto e para na formação do ácido salicílico.....	16
Figura 9-	Reação de obtenção do ácido salicílico.....	17
Figura 10-	Posição orto.....	17
Figura 11-	Representação simplificada da produção de ácido salicílico pelo método de Kolbe-Schmitt.....	18
Figura 12-	Fórmula estrutural do anidrido acético.....	19
Figura 13-	Desidratação do ácido acético para formação do anidrido acetico.	20
Figura 14-	Produção do ácido acetilsalicílico (aspirina) por acetilação.....	21
Figura 15-	Curva TG do ácido acetilsalicílico.....	22
Figura 15-	Curva DSC do ácido acetilsalicílico.....	23

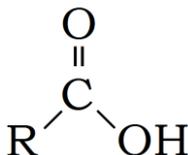
SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	09
2.	OBJETIVO.....	11
2.1	OBJETIVO GERAL.....	11
2.2	OBJETIVO ESPECÍFICO.. ..	11
3.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	12
3.1.	HISTÓRICO.....	12
3.2	PRODUÇÃO DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO A PARTIR DA REAÇÃO DO ÁCIDO SALICÍLICO COM ANIDRIDO ACÉTICO.....	13
3.2.1	O Ácido Salicílico.....	15
3.2.2	O Anidrido Acético.....	19
3.2.3	A síntese do ácido acetilsalicílico.....	
3.2.3.1	Técnicas de controle de qualidade do ácido acetilsalicílico.....	21
4.	CONCLUSÃO.....	24
5.	REFERÊNCIAS.....	25

1. INTRODUÇÃO

De acordo com Ferreira et al. (2007) a química orgânica é a química dos produtos naturais de origem animal e vegetal que trata de compostos de carbono, como por exemplo, os ácidos carboxílicos (Figura 01).

Figura 1: Estrutura básica dos Ácidos Carboxílicos.



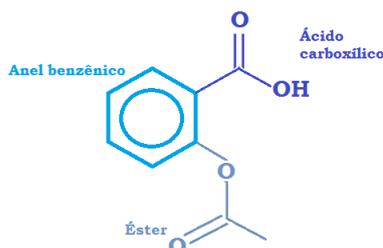
Fonte: Elaborado pelo autor

Os ácidos carboxílicos são os ácidos fracos caracterizados pela presença do grupo funcional carboxílico que em meio aquoso apresentam elevados pontos de ebulição devido à facilidade com que formam interações intermoleculares do tipo ligações de hidrogênio, como por exemplo, o ácido salicílico (SOLOMONS, 1996). O princípio ativo salicina ou ácido salicílico foi isolado na sua forma cristalina em 1828, por Henri Leroux farmacêutico francês, e Raffaele Piria, químico italiano, porém seu sabor amargo não foi bem aceito na sociedade, levando pesquisadores a procurar meios de sintetizar essas propriedades, levando ao desenvolvimento o ácido acetilsalicílico.

O ácido acetilsalicílico é o princípio ativo de um grande número de analgésicos antipiréticos e anti-inflamatórios, é muito conhecido, pois foi o primeiro fármaco de produção industrial sintetizado e porque é utilizado de maneira indireta desde a antiguidade a partir do uso de chá feito por meio de cascas do salgueiro (*Salix alba*, Salicaceae). (VIEGAS, BOLZANI, BARREIRO, 2006).

O ácido acetilsalicílico com fórmula molecular $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$, é um ácido orgânico, que tem o grupo carboxílico e o grupo éster e um anel benzênico presente em sua molécula como mostra a Figura 02. (PAZINATO, et al., 2010)

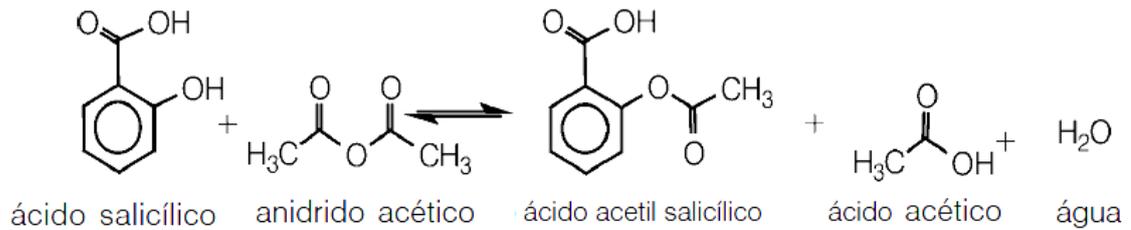
Figura 02: Grupamentos do ácido acetilsalicílico.



Fonte: Elaborado pelo autor

Foi pela primeira vez, desenvolvido comercialmente há mais de 100 anos, em 1897, por Felix Hoffman, e foi registrado com o nome de "Aspirina®". (JACK, 1997). Sua fabricação se dá pela acetilação do ácido salicílico com o ácido acético como Menegatti, Fraga e Barreiro (2001) descrevem na Figura 03.

Figura 3: Síntese do ácido acetilsalicílico



Fonte: Menegatti, Fraga e Barreiro, 2001.

No processo de produção ácido acetilsalicílico análises térmicas são feitas para avaliar a compatibilidade entre o princípio ativo e os excipientes e para desenvolvimento e controle de qualidade deste medicamento com o objetivo de ter conhecimento básico para o desenvolvimento das formulações com estabilidade química e física (SOUZA et al., 2002) .

2. OBJETIVO

Discutir sobre a obtenção e característica do ácido acetilsalicílico analisando sua estrutura.

2.1.1 OBJETIVO GERAL

Possibilitar a compreensão de como é obtido o ácido acetilsalicílico, mostrando a composição de seus grupos funcionais, dando suas estruturas e o processo de produção.

2.1.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Apresentar a síntese do ácido acetilsalicílico, descrever o seu histórico, mostrar o processo de produção a partir da reação do ácido salicílico com anidrido acético, descrevendo o processo de produção do ácido salicílico e do anidrido acético. Mostrar técnicas de desenvolvimento e controle de qualidade do ácido acetilsalicílico dando seus picos de decomposição.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 HISTÓRICO

A síntese de fármacos que ajudam na cura de doenças é uma arte secular que foi se desenvolvendo a partir de mecanismos de construção de moléculas. Essas sínteses orgânicas atualmente são realizadas em laboratórios e, racionalizam uma sequência de etapas sintéticas visando obter os melhores rendimentos com maior grau de pureza. (MENEGATTI, FRAGA E BARREIRO, 2001).

Essas sínteses podem ser obtidas em dois tipos de escala, a de bancada e a semi-industrial, sendo que a primeira é empregada na pesquisa e definição da rota sintética, para terem acesso ao composto planejado, em pequenas quantidades, mas suficientes para investigar o seu perfil farmacológico, e a segunda uma adaptação da primeira rota para uma maior escala. (BARREIRO, 1991).

No caso do ácido acetilsalicílico sua etapa de desenvolvimento procedeu através de estudos da planta *S. alba*, de onde se extraía o ácido salicílico. A história do ácido acetilsalicílico pode ser traçada desde o antigo Egito, onde o extrato da casca do salgueiro (*S. Alba*, Silicaceae) ilustrada na Figura 04 era utilizado no tratamento de doenças. (VANIO; MORGAN, 1997)

Figura 04 Cascas do tronco (à esquerda) e salgueiro (à direita)



Fonte: Fogaça (Acessado em 13 de maio de 2015).

Apesar da grande importância desde a antiguidade foi apenas em 1763, que Stone, presidente da *Royal Society* que era uma instituição incentivadora do conhecimento científico, colocou o salgueiro em evidência. Por causa do uso de um pó branco de gosto amargo extraído da casca do salgueiro que foi administrado em pacientes tendo sua eficácia sido observada. (LOPES, 2011).

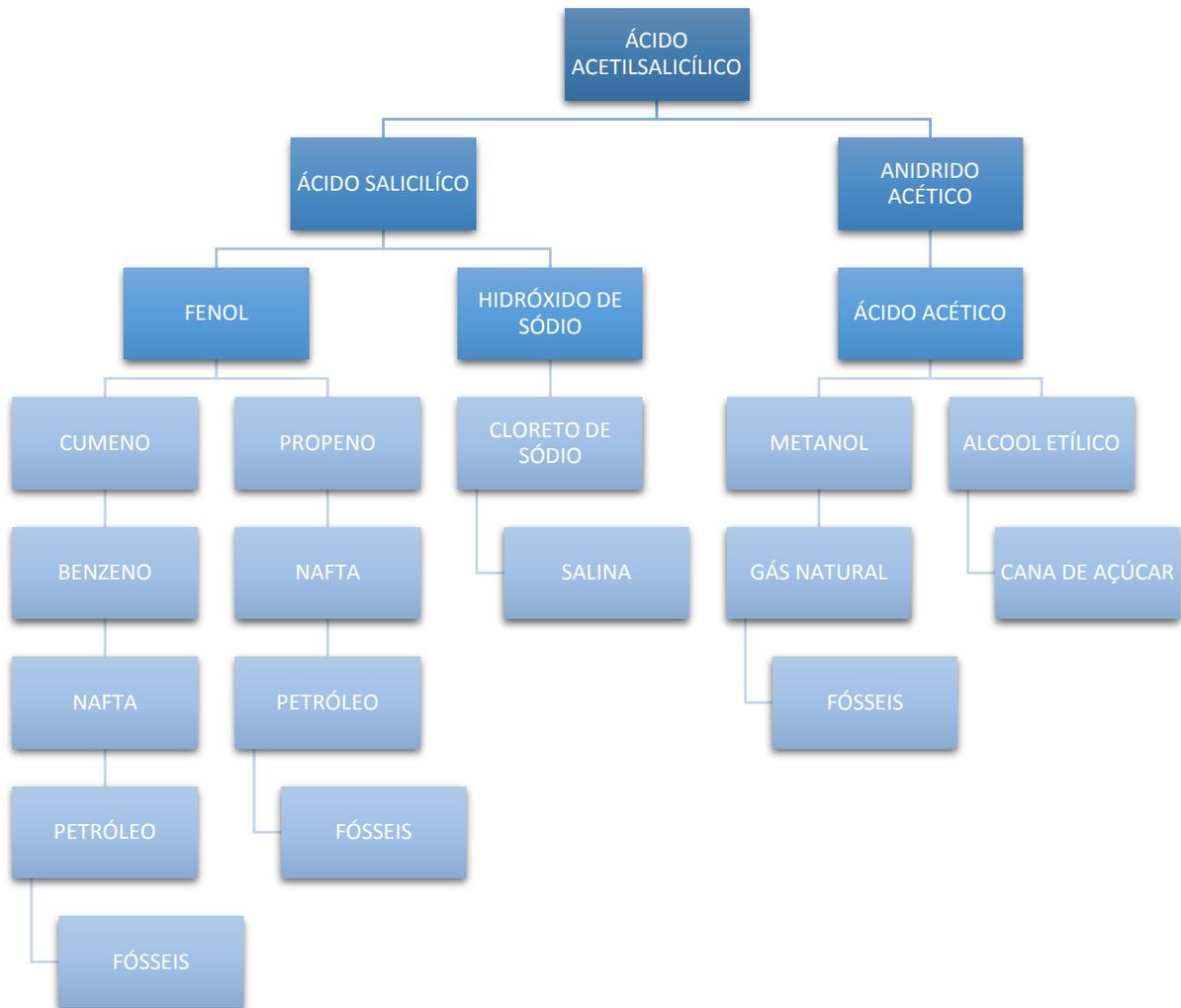
Esse pó branco de gosto ruim chamado de salicina foi isolada apenas em 1829, pelo farmacêutico francês Henri Leroux. Mais tarde, o médico escocês Maclagan usou a salicina para tratar a febre, a dor e o processo inflamatório da febre reumática em 1874. Neste mesmo ano, a síntese orgânica do ácido salicílico foi feita pelo célebre químico alemão Kolbe-Schmitt. (VAINIO; MORGAN, 1997).

Em 1897 Felix Hoffmann trabalhando no laboratório da empresa Bayer &Co, sintetizou a Aspirina® se tornando o primeiro fármaco sintético da história. Aspirina®, nome dado pela empresa, tem origem no prefixo “A” que vem do acetil, mais o infixo “*Spir*” remetendo a planta de onde se obtém a salicilina, originadora do ácido salicílico e o sufixo “*in*” era uma comum terminação da época para se referir a medicamentos. Em português o sufixo ganhou um “a” e se tornou Aspirina. (MENEGATTI, FRAGA E BARREIRO, 2001 e STREITWEISER; HEATCOCK; KOSOVER; 1992).

3.2 PRODUÇÃO DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO A PARTIR DA REAÇÃO DO ÁCIDO SALICILICO COM ANIDRIDO ACÉTICO.

A síntese em escala industrial do ácido acetilsalicílico é de origem sintética, porém existe uma cadeia produtiva das principais matérias-primas utilizadas no processo de fabricação do ácido acetilsalicílico como mostrado na Figura 5.

Figura 5: Cadeia industrial envolvida na produção de ácido acetilsalicílico.



Fonte: Adaptada de Associação Brasileira De Indústrias Químicas, 2009.

Uma cadeia produtiva é um conjunto de etapas consecutivas pelas quais passam e vão sendo transformados e transferidos os diversos insumos. Esta definição abrangente permite incorporar diversas formas de cadeias e delimitar complexos industriais de um processo de produção não sintético passando por duas fases a partir de uma matriz de insumo-produto, constrói-se a matriz de transações e a partir daí há uma delimitação dos complexos na matriz. (HASENCLEVER, KUPFER, 2002)

Na cadeia produtiva do ácido acetilsalicílico pode-se observar que para formação do ácido acético temos uma rota principal que é iniciada pela na cana de açúcar que sofre uma destilação formando o álcool etílico que após fermentação oxidativa formando o ácido acético, e uma rota alternativa que é através da decomposição de fósseis que se obtém o petróleo que ao ser destilado forma a nafta que sofrendo pirólise com o carvão forma o benzeno que é uma das matérias primas do cumeno.

A outra matéria prima do cumeno é o propeno, o processo de produção dele se inicia também na decomposição de combustíveis fósseis que se obtém o petróleo que ao ser destilado forma a nafta que sofrendo pirólise forma o propeno que juntamente com o benzeno sofre alquilação formando o cumeno.

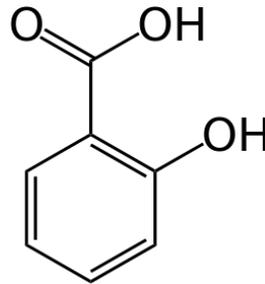
O cumeno sofre oxidação formando o fenol que por esterificação junto com o hidróxido de sódio formando o ácido salicílico. O hidróxido de sódio utilizado prove da reação de eletrolise do cloreto de sódio proveniente das salinas.

O ácido salicílico juntamente com o anidrido acético por acetilação formam o ácido acetilsalicílico.

3.2.1 O ÁCIDO SALICÍLICO

O ácido salicílico faz parte da família química dos ácidos orgânicos e tem a formula estrutural como mostra a Figura 06.

Figura 06: Fórmula estrutural do ácido salicílico.

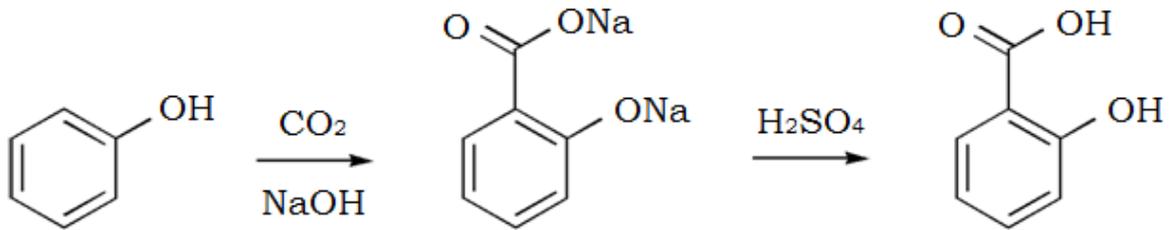


Fonte: Fogaça (Acessado em 13 de maio de 2015).

Para reações envolvendo grandes demandas para produção de ácido salicílico se faz necessário considerar aspectos tais como a disponibilidade de matéria prima, favorecimento termodinâmico, entre outros, o que refletirá no custo total da produção. A síntese de Kolbe-Schmitt utiliza o fenol para obter o ácido salicílico, precursor do ácido acetilsalicílico. (STREITWEISER, HEATCOCK, KOSOVER, 1992; CLAYDN, 2000)

A síntese de Kolbe-Schmitt (Figura 07) (processo de obtenção dos alcanos, realizando a eletrólise de solução aquosa dos sais de sódio de ácido carboxílico) possibilitou a produção em maiores quantidades e a aceitação médica do ácido salicílico para produzir e comercializar este novo remédio.

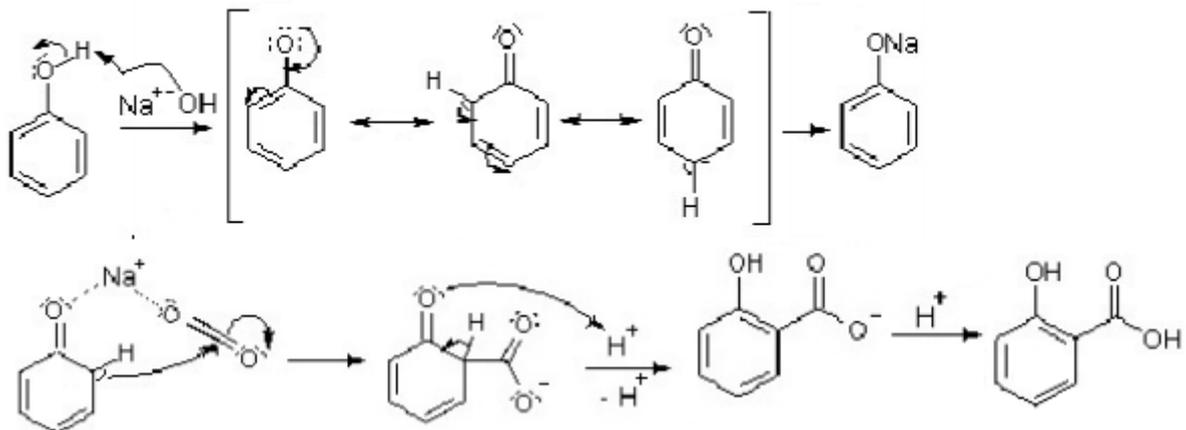
Figura 07: Síntese de Kolbe-Schmitt.



Fonte: Elaborado pelo autor.

A substituição eletrofílica com o dióxido de carbono se dá por meio de uma coordenação entre os oxigênios do CO_2 e o sódio pelo fato da maior quantidade de produtos serem de posição orto. A formação do fenóxido de sódio aumenta a reatividade comparada ao fenol, facilitando sua reação com o dióxido de carbono. A espécie O^- promove substituições orto e para, a reação produz substituintes orto, porém o controle termodinâmico induz a substituição para como mostra a Figura 8 (LOPES, 2011).

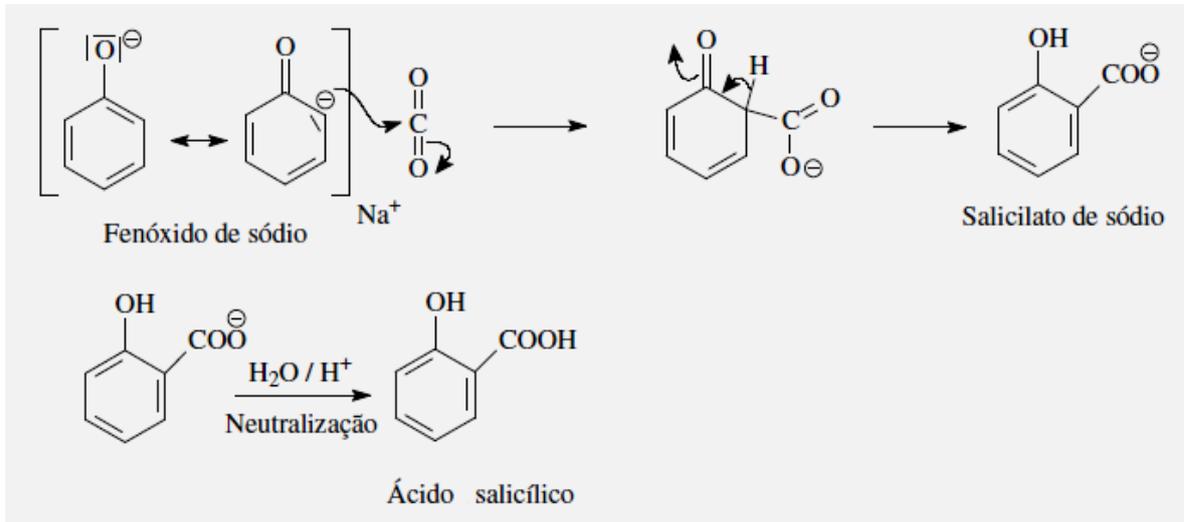
Figura 8 Substituições orto e para na formação do ácido salicílico.



Fonte: Lopes, 2011.

A Figura 09, no método de Kolbe-Schmitt primeiro, o fenol é ativado por tratamento com hidróxido de sódio, fornecendo o fenóxido de sódio. A formação do fenóxido de sódio aumenta a reatividade comparada ao fenol, facilitando sua reação com o dióxido de carbono. Este é submetido ao gás carbônico que pode reagir como eletrófilo em posição orto. Resulta o ânion do ácido salicílico. (ISENMANN, 2011)

Figura 09 Reação de obtenção do ácido salicílico.

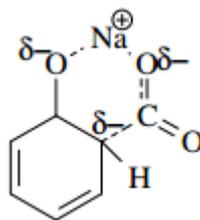


Fonte: Adaptado de Lopes, 2011.

A alta seletividade para a posição orto se inverte a favor da posição para quando o contra-íon sódio for substituído por potássio. Acredita-se em um efeito estabilizante de um ciclo intermediário que só é possível com o Na. (ISENMANN, 2013)

Como em sua maioria o produto é orto, a substituição eletrofílica com o dióxido de carbono se dá por meio de uma coordenação entre os oxigênios do dióxido de carbono e o sódio. A reação é realizada após aquecer o fenóxido de Sódio com dióxido de Carbono a elevadas pressões, cerca de 100 atm, que após ser acidificada produz o produto ácido salicílico como mostra na Figura 10. Os cristais resultantes são estabilizados por ligações de hidrogênio intramoleculares. (LOPES, 2011)

Figura 10: Posição orto.



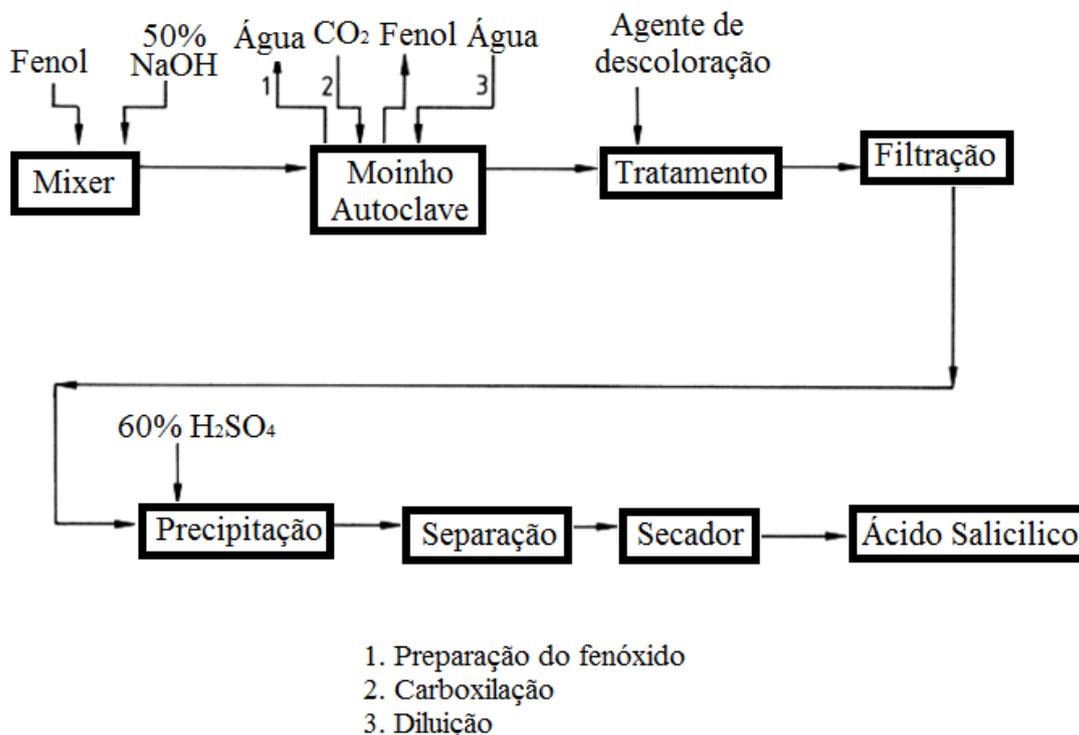
Fonte: ISENMANN, 2013

Seu processo ainda é realizado principalmente em uma forma de batelada para garantir que a reação prossiga de forma satisfatória, a massa de reação não deve estar apenas finamente dividida durante a fase de carboxilação, mas a água também deve ser

rigorosamente excluída. (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE INDÚSTRIAS QUÍMICAS, 2009).

O equipamento recomendado para produção do ácido salicílico é um moinho de bolas aquecido, em que se introduz a solução de fenolato de sódio. Com a rotação do moinho, a vácuo e a quente (130°C), o fenolato de sódio é reduzido a um pó muito seco, depois do que se injeta dióxido de carbono sob pressão (cinco bar) e a quente ($150 - 160^{\circ}\text{C}$). O uso de pressão resulta em um rendimento de cerca de 90%, enquanto que sem pressão o rendimento não excede 50% porque o salicilato de sódio e o fenol são formados em quantidades equivalentes. A presença da água reduz o rendimento por protonação do fenolato, liberando hidróxido de metal alcalino, que converte o dióxido de carbono em carbonato com a regeneração da água. A água pode também ser formada *in situ* através de uma reação esterificação secundária como mostra a Figura 11. (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE INDÚSTRIAS QUÍMICAS, 2009).

Figura 11: Representação simplificada da produção de ácido salicílico pelo método de Kolbe Schmitt.



Fonte: Adaptado de Boullard, Leblanc, Besson, 2002.

Carboxilação pode ser realizada em autoclaves aquecida com vapor ou fluidos de troca de calor. Fenóxido de sódio é preparado com 1 - 2% de excesso molar de soda cáustica;

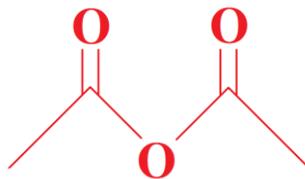
maiores quantidades de álcali levar à formação de água, como descrito acima. Fenóxido de sódio anidro pode ser preparado em autoclave por auto mistura, devida a evaporação de uma solução aquosa de fenóxido, a partir de pressão normal e então gradualmente introduzindo vácuo, ou em equipamentos de secagem especial. Para evitar a descoloração e formação de alcatrão, é importante que o dióxido de carbono que contenha pouco oxigênio possível. (BOULLARD, LEBLANC, BESSON, 2002)

A etapa de carboxilação é exotérmica. Usando um reator o fenóxido de sódio é convertido em ácido salicílico e o fenol derivado da formação de salicilato de sódio é recuperado por destilação. Forma-se primeiro o fenilcarbonato de sódio, que depois, se isomeriza a salicilato de sódio. O salicilato de sódio bruto é dissolvido em uma mistura de água e um agente de descoloração (por exemplo, carvão ativado, alumínio ou pó de zinco). O ácido salicílico é então precipitado com ácido sulfúrico, numa cuba de madeira, para evitar a presença de ferro nesta etapa. Esta síntese pode ser realizada de forma contínua, trabalhando com uma solução do fenóxido anidro em um meio adequado. Solventes recomendados é o próprio fenol, alcoóis superiores, dialquiltertonas, nitro benzeno e, como um dispersante, a gasolina. (SHREVE, BRINK JR, 1974).

3.2.2 O ANIDRIDO ACÉTICO

O anidrido acético como mostra a Figura 12 foi sintetizado pela primeira vez, em 1852, por Charles Frédéric Gerhardt (1816-1856), é um líquido incolor com massa molar $102,09 \text{ g.mol}^{-1}$ e temperatura de fusão de $-73,10 \text{ }^\circ\text{C}$ e temperatura de ebulição de $139,80 \text{ }^\circ\text{C}$. (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE INDÚSTRIAS QUÍMICAS, 2009).

Figura 12: Fórmula estrutural do Anidrido Acético.



Fonte: Elaborado pelo autor.

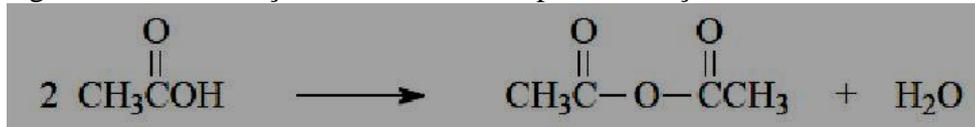
Com fórmula molecular $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ é normalmente utilizado como reagente em síntese orgânica. É um composto derivado de reações de desidratação de ácidos carboxílicos onde duas moléculas do grupamento metila reagem para originar uma molécula do anidrido logo ele pode ser classificado como um anidrido orgânico.

O anidrido acético é derivado principalmente do ácido acético o mesmo pode ser obtido por uma rota principal que é através do álcool etílico que é produzido a partir da cana de açúcar e uma rota alternativa que a do metanol, um derivado do gás natural produzido de fosséis em decomposição.

O anidrido acético age com um eletrofílico, que transfere o grupamento $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$, com a eliminação de uma ligação.

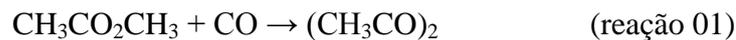
Pode ser obtido pela desidratação do ácido acético como mostra a figura 13.

Figura 13: Desidratação do ácido acético para formação do anidrido acetico.



Fonte: Celestrini, Ürményi, acessado 15 de outubro de 2015

O anidrido acético pode também ser sintetizado via carbonilação do acetato de metila como mostra a reação 01 abaixo:



O anidrido acético não é estável em água, a conversão é conduzida sob condições anidras.

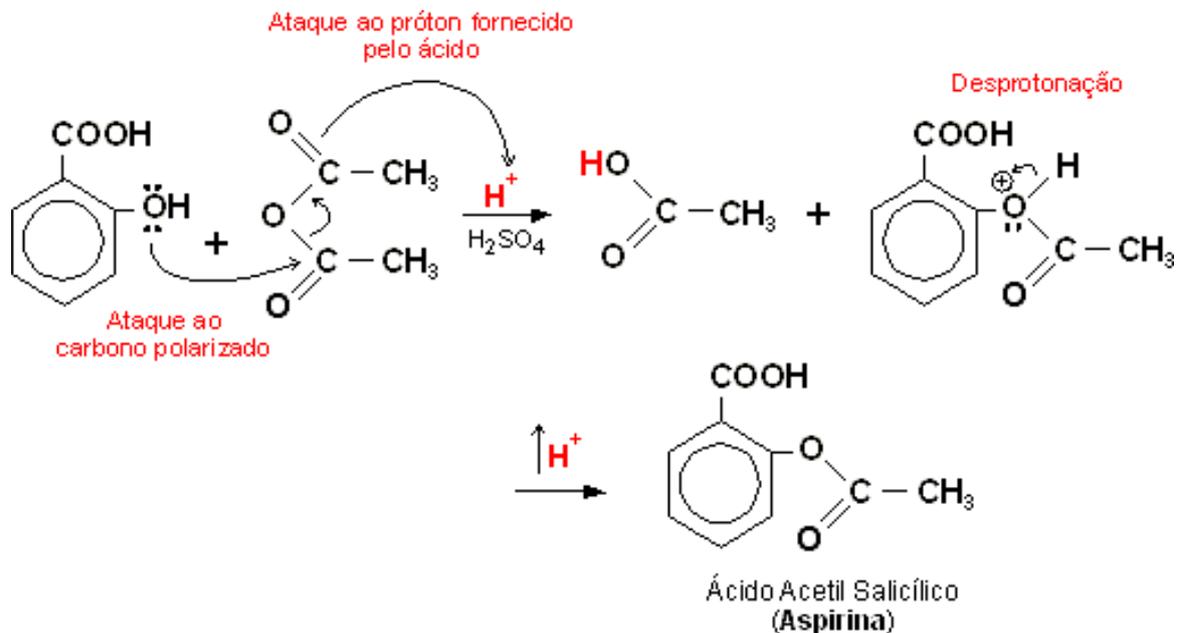
3.2.3 A SÍNTESE DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO.

A síntese do ácido acetilsalicílico é realizada a partir de uma reação de acetilação do ácido salicílico através do ataque nucleofílico do grupo-OH fenólico sobre o carbono do anidrido acético, como catalisador é utilizado o ácido sulfúrico (H_2SO_4) para deixar a reação mais rápida.

A reação de acetilação (Figura 14) ocorre porque é introduzido um grupo funcional acetila contendo um grupo metila (CH_3-) ligado por ligação simples a um carbonila. O carbono da carbonila tem um único elétron disponível, com o qual forma uma ligação química com o radical da molécula

Essa reação de acetilação se dá por meio de uma catálise ácida, forma-se um carbono com carga formal positiva ligado a uma O oxigênio com três ligações desprotona restabelecendo as duas ligações e também restabelecendo a acidez do meio, caracterizando um mecanismo de substituição eletrofílica. (LOPES, 2011).

Figura 14: Produção do ácido acetilsalicílico (aspirina) por acetilação.



Fonte: Lopes, 2011

A reação de obtenção do ácido acetilsalicílico é preparada a partir do ácido acético com o ácido salicílico a uma temperatura de 90°C , entretanto pode utilizar outro ácido acíclico, ou hidrocarbonetos clorados, ou também adição de catalisadores, tais como ácidos ou aminas terciárias. (BOULLARD, LEBLANC, BESSON, 2002.).

3.2.3.1 TÉCNICAS DE CONTROLE DE QUALIDADE DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO.

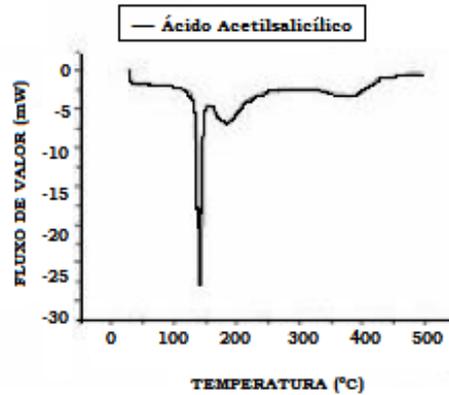
As técnicas de análise térmica podem avaliando a estabilidade térmica, polimorfismo, umidade, pureza, além de estudos de compatibilidade entre o princípio ativo e os excipientes ser usadas no desenvolvimento e controle de qualidade de medicamentos. (ARCANJO, SOUZA, SANTOS, 2006).

Em termogravimetria (TG), a análise da massa do ácido acetilsalicílico em uma atmosfera controlada é medida como uma função de temperatura ou de tempo gerando assim informação sobre a estabilidade térmica da amostra, velocidades de reação e composição. Este método é útil para determinar a pureza e a água na amostra, os conteúdos de carboneto e orgânicos e para o estudo das reações de decomposição. (UESU et al., 2000).

A Figura 15 apresenta curva TG obtida para o ácido acetilsalicílico e mostra perdas de massas em duas etapas. A primeira etapa mostra uma perda de aproximadamente 51%, e a

segunda, mostra uma perda de massa de 48%, e vai até 338 °C. A primeira etapa sugere a perda de ácido acético e na segunda, a decomposição do ácido salicílico. (UESU et al., 2000).

Figura 15: Curva TG do ácido acetilsalicílico

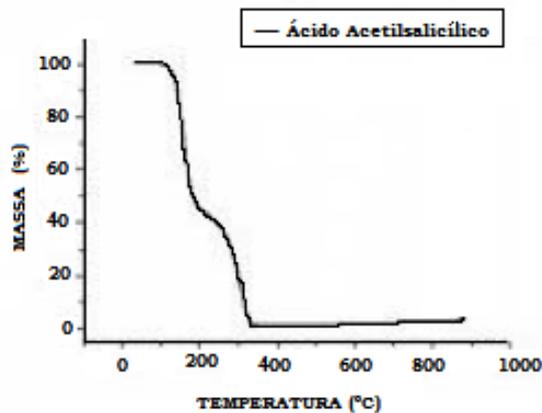


Fonte: ARCANJO, SOUZA, SANTOS, 2006

A curva de calorimetria de varrimento diferencial ou DSC que é uma técnica em que a diferença de a quantidade de calor necessária para aumentar a temperatura de uma amostra de referência e é medida como uma função da temperatura. (UESU et al., 2000).

A Figura 16 mostra um pico endotérmico em 141 °C, seguido de um segundo pico endotérmico em 185 °C, referente à fusão do ácido acetilsalicílico, seguida de picos endotérmicos que sugerem a eliminação dos ácidos: acético e salicílico. Estes de processos de evaporação dos ácidos correspondem no TG à primeira etapa da perda de massa. O terceiro pico endotérmico que aparece em 378 °C sugere à decomposição do dímero de ácido acetilsalicílico formado. A curva TG obtida para a celulose micro cristalina mostra perda de massa em duas etapas. A primeira com início por volta de 38 °C, indicando perda de 2% em massa, referente à umidade. A segunda etapa por volta de 260 °C, e refere se à decomposição do material já desprovido de umidade, com perda de aproximadamente 90% de massa, e vai até cerca de 400 °C. (UESU et al., 2000).

Figura 16: Curva DSC do ácido acetilsalicílico



Fonte: ARCANJO, SOUZA, SANTOS, 2006

Os dados térmicos evidenciaram que TG e DSC são técnicas úteis na avaliação da estabilidade térmica, processos de decomposição e avaliação das propriedades físico-químicas de drogas e excipientes. (ARCANJO, SOUZA, SANTOS, 2006).

A primeira etapa de decomposição é atribuída à eliminação do ácido acético a segunda etapa de decomposição corresponde à eliminação do ácido salicílico mostrando que medicamentos apresentam máximos de temperatura diferentes do princípio ativo, sendo que esta diferença pode ser atribuída à interação do excipiente.

O objetivo destes estudos é fornecer o conhecimento básico para o desenvolvimento racional de formulações assim como obter dados sobre a estabilidade química e física dos fármacos e da formulação (SOUZA et al., 2002).

4. CONCLUSÃO

Ao termino da revisão bibliográfica abordada nesse trabalho pode-se concluir que a relevância do ácido acetilsalicílico como medicamento. Seu surgimento sucedeu da utilização do chá feito a partir do salgueiro (*S. Alba*) e de pesquisas feitas para descobrir de onde surgiam suas propriedades farmacêuticas.

A cadeia produtiva do ácido acetilsalicílico é um conjunto diverso de etapas pelas quais passam mecanismos reacionais como os de destilação, fermentação oxidativa, decomposição, pirólise, alquilação, oxidação, esterificação, eletrolise, e principalmente a acetilação.

O ácido acetilsalicílico foi desenvolvido através ácido salicílico por uma acetilação com o anidrido acético utilizando como catalisador o ácido sulfúrico, e como suas propriedades farmacêuticas como analgésico e antitérmico foram aceitas pela sociedade farmacêutica esse medicamento se tornou popular.

Analisando as técnicas de desenvolvimento e controle de qualidade com a curva TG e a DSC obtida para o ácido acetilsalicílico podemos observar perdas de massas em duas etapas que sugerem a eliminação dos ácidos: acético e salicílico separadamente mostrando assim a estabilidade química e física do fármaco.

5. REFERÊNCIAS

ARCANJO, D. D. R.; SOUZA, C. M. L.; SANTOS, R. S., **Parâmetros físico-químicos do medicamento aas por análise térmica**, ABQ, 2006. Disponível em: <http://www.abq.org.br/cbq/2006/trabalhos2006/3/45-67-3-T1.htm>. Acesso: 01 de outubro, 2015.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE INDÚSTRIAS QUÍMICAS. **Aspirina**. Disponível em: <http://www.abiquim.org.br/deondevemaquimica/dovq.html>. 2009. Acesso em: 14 de maio 2015.

BARREIRO, E.J. **A importância da Síntese de Farmacos**, Química Nova, v.14, n. 3, p. 179-88, 1991.

BOULLARD, O.; LEBLANC, H.; BESSON, B. **Salicylic acid**. Ullmann'sencyclpedia of industrial chemistry. 6 ed. CD-ROM. Wiley-VCH, 2002.

CLAYDN, Jonathan. et al. **Organic chemistry. 1 ed.** Oxford: Oxford University Press, 2000.

FERREIRA, M.; MORAIS, L. NICHELE, T. Z.; DEL PINO, J.C. **Química Orgânica: ensino médio**. Porto Alegre: Editora Artmed, 2007.

FOGAÇA, Jennifer, **Ácido Acetilsalicílico (AAS). Aspirina® ou Ácido Acetilsalicílico**, Brasil Escola, p. 2. Disponível em: <http://www.brasilecola.com/quimica/Ácido-acetilsalicilico-aas.htm>. Acesso em: 13 maio 2015.

HASENCLEVER, L. & KUPFER, D., **FIRMA, INDÚSTRIA E MERCADOS**, Organização Industrial, Ed. Campus, 2002

IQBC PRODUTOS QUÍMICOS LTDA, **Revisão: 01 – IQBC**, 2004. Disponível em: <http://www.iqbc.com.br/pdf/msds/aC.SALICILICO.pdf>. Acesso 14 maio 2015.

ISENMANN, Armin Franz, **Princípios da síntese orgânica**. Timóteo, MG, 2011. Edição 2013.

JACK, D.B. **One hundred years of aspirin**. *Lancet*, v. 350, n. 9075, p. 437-9, 1997.

LOPES, Ricardo Oliveira Monteiro, **Aspirina: aspectos culturais, históricos e científicos**, 2011. Disponível em: http://bdm.unb.br/bitstream/10483/4095/2/2011_RicardoOliveiraMonteiroLopes.pdf. Acesso 15 maio 2015.

MENEGATTI, Ricardo; FRAGA, Carlos Alberto Manssour; BARREIRO, Eliezer J. **A importância da síntese de fármacos**. QNesc, São Paulo, caderno temático, n. 3, 2001. Disponível em: < <http://qnesc.sbq.org.br/online/cadernos/03/sintese.pdf> >. Acesso em: 13 maio 2015.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 8600 ROCKVILLE PIKE, BETHESDA, MD20894, USA ,
Aspirina | **C₉H₈O₄**. Disponível em:
<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/aspirin#section=Information-Sources>. Acesso em: 14 de maio de 2015

PANUS, Peter C. , JOBST, Erin E. ,TINSLEY, Suzanne L. , TREVOR, Anthony J., KATZUNG, Bertram G. , **Farmacologia para Fisioterapeutas**, AMGH Editora, 2009.

PAZINATO, M.S. **Retroprojeto como bancada de laboratório de Química**. Santa Maria: Palotti, 2010.

RIBEIRO, Y. A.; CAIRES, A. C. F.; BORALLE, N.; IONASHIRO, M.,**Thermal decomposition of acetylsalicylic acid (aspirin)**. *ThermochimicaActa*, p. 279, 177-181, 1996.

SHREVE, R.N. e BRINK Jr., J.A. **Indústria de processos químicos**. 4ª ed. Trad. H. Macedo. Rio de Janeiro: Guanabara Dois, p. 242, 400, 483-484, 544, 689, 1980.

SILVA, E. M. A.; MELO, D. M. A.; MOURA, M. F. V.; FARIAS, R. F., **An investigation about the solid state thermal degradation of acetylsalicylic acid: polymer formation**. *ThermochimicaActa*, p. 414, 101-104, 2004.

SOLOMONS, T.W. G. **Química Orgânica 2**, 6º ed. Trad. H. Macedo. Rio de Janeiro, LTC, p. 91-96,1996.

SOUZA FS, MACEDO R7O, VERAS JWE. **Studies of cimetidine pre-formulated and tablets for TG and DSC coupled to the photovisual system**. *Thermochim Acta* 2002; 392-393:99-106

STREITWEISER, Andrew; HEATCOCK, Clayton H.; KOSOVER, Edwar M. **Introduction to Organic Chemistr**. 4 ed. Nova York: Macmillan Publishing Company, 1992.

UESU, N. Y.; PINEDA, E. A. G.; HECHENLEITNER, A. A. W.,**Microcrystalline cellulose from soybean husk: effects of solvent treatments on its properties as acetylsalicylic acid carrier**. *International Journal of Pharmaceutics*, p. 206, 85-96, 2000.

VAINIO, H.; MORGAN, G. **Aspirin for the second hundred years: new uses for an old drug**.*Pharmacol. Toxicol.*, v. 81, p. 151-2, 1997.

VIEGAS JR., C.; BOLZANI, V. da S. e BARREIRO, E.J. **Os produtos naturais e a química medicinal moderna**. *Revista Química Nova*, v. 29, n. 2, p. 326-337, 2006.