

PROCESSO IRRADIADO POR MICRO-ONDAS PARA PRODUÇÃO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (2^a FASE)

Karla Renée Mello Vidal¹; Luiz Alberto Jermolovicius²; José Thomaz Senise².

¹ Aluna de Iniciação Científica da Escola de Engenharia Mauá (EEM/CEUN-IMT);

² Professor da Escola de Engenharia Mauá (EEM/CEUN-IMT).

Resumo. O presente trabalho descreve a evolução do sistema analítico de dosagem concomitante de ácido acetilsalicílico e ácido salicílico por titulometria para cromatografia líquida de alto desempenho e o aprimoramento do reator irradiado por micro-ondas de 2,45 GHz para otimizar sua operação em baixa potência de micro-ondas e em campos predominantemente elétricos ou magnéticos. Foram realizados testes iniciais com a nova configuração do reator de síntese de aspirina incentivada por micro-ondas. Não se obtiveram resultados esperados devido a problemas de metodologia analítica.

Introdução

No século V a.C, Hipócrates, pai da medicina, escreveu sobre um pó ácido obtido da casca do salgueiro que aliviava dores e diminuia a febre. Este pó foi muito citado em textos do Oriente Médio, Suméria, Egito e Assiria. Em 1828 os farmacêuticos franceses Henri Leroux e Raffaele Piria conseguiram isolar o princípio ativo da casca, a salicilina ou ácido salicílico. A síntese foi atribuída a Felix Hofmann e Arthur Eichengrun em 1897, na Alemanha. Hofmann trabalhava na empresa alemã Bayer, e isso fez com que a Aspirina (ácido acetilsalicílico) fosse o primeiro fármaco a ser sintetizado e comercializado em forma de tabletes. Hoje em dia é um dos remédios mais produzidos no mundo, devido a sua grande versatilidade de aplicação terapêutica. O nome Aspirina vem de ‘A’ acetil e a segunda silaba ‘SPIR’ faz uma alusão a *Spiraea ulmaria* nome científico da planta de onde pode ser obtido o ácido salicílico e por fim ‘IN’ é um sufixo comumente utilizado naquela época (About.com, 2012).

A Aspirina (ácido acetilsalicílico) é produzida por meio da acilação do ácido salicílico com o anidrido acético como descrito na figura 1 a seguir:

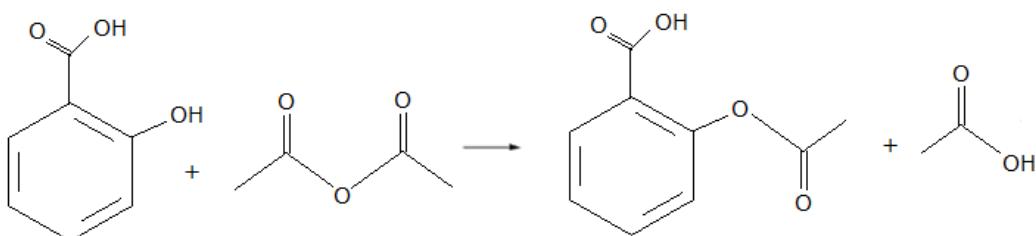


Figura 1 Acilação do ácido salicílico com anidrido acético.

Em pleno século XXI, continua-se produzindo aspirina do mesmo modo que em suas primeiras patentes, que por sua vez são a repetição do procedimento de sua descoberta. Atualmente existem dezoito patentes sobre o processo de fabricação do ácido acetilsalicílico e a mesma formulação aquecimento elétrico e o mesmo catalisador, ácido sulfúrico (Aspirina, 2012).

A utilização efetiva das micro-ondas iniciou-se durante a Segunda Guerra Mundial, em sistemas de radar. A grande necessidade do desenvolvimento de sistemas de radar durante a guerra contribuiu para o acúmulo de muitos conhecimentos sobre as micro-ondas. A sua utilidade para o aquecimento de materiais foi descoberta em 1946. Engenheiros que

trabalhavam com transmissores de ondas curtas tinham febres durante os experimentos. Percebeu-se que as febres eram causadas pela exposição às micro-ondas. Existe outra versão desta descoberta, em que a barra de chocolate, que se encontrava no bolso do engenheiro, derreteu assim que ele ativou o gerador de ondas curtas (Gallawa, J. C, 2011). Pela figura 2 podemos perceber que, os campos trabalham perpendicularmente. Ou seja, quando chegamos ao maior campo elétrico, atingimos assim o menor campo magnético.

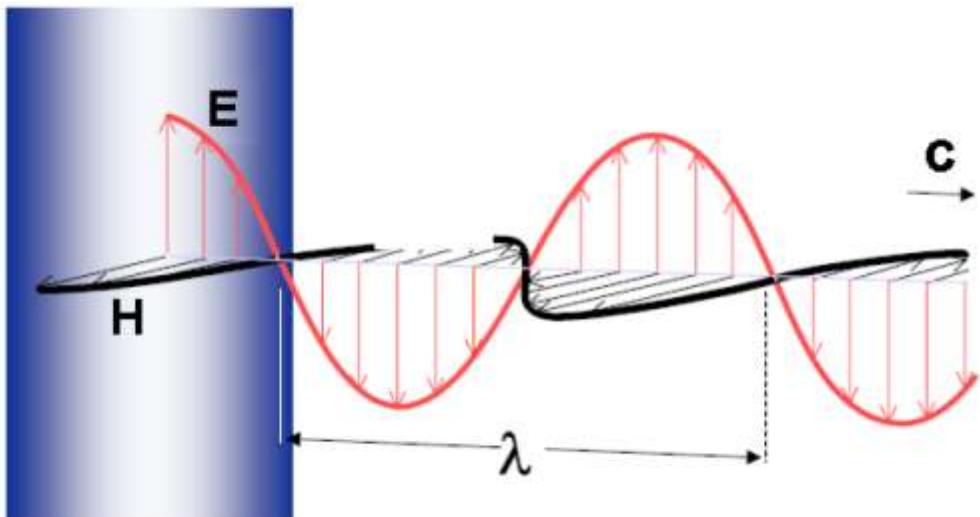


Figura 2 Representação gráfica de uma onda eletromagnética polarizada linearmente propagando-se num plano perpendicular a esta folha.

Algumas publicações vem demonstrando que as reações realizadas por micro-ondas processam-se em menor tempo (Senise e Jermolovicius, 2004). As principais vantagens da utilização de energia de micro-ondas sobre o aquecimento convencional são que as substâncias em uma reação podem absorver energia sem a necessidade de gradientes térmicos com relação a uma fonte quente, pois o aquecimento pelas micro-ondas é volumétrico. Isto é, o calor é gerado no volume em que as micro-ondas penetraram. O aquecimento em micro-ondas segundo alguns autores pode também resultar em maiores rendimentos, maiores seletividades e menor decomposição térmica do que no processamento convencional (Sanseverino, 2002). Isto pode ser atribuído a um aquecimento mais efetivo e homogêneo, como também ao efeito não térmico de desemparelhamento de spins de átomos das moléculas reagentes.

Quando o campo elétrico é aplicado, as moléculas que possuem momento de dipolo elétrico, tendem a se alinhar com o campo, figura 3. Quando o campo que provocou a orientação dos dipolos é removido, ocorre uma relaxação dielétrica, ou seja, as moléculas voltam para seu estado normal dissipando a energia absorvida em forma de calor. Quanto maior for o dipolo mais intensa deve ser a orientação molecular sob a ação do campo elétrico e maior é este efeito (Barboza, et al, 2001).

Já o campo magnético, consegue desemparelhar os spins das moléculas, criando assim novas regras de mecanismos, via de regra mais rápidas que as convencionais. Mas este campo não tende a aumentar a temperatura da mesma. Assim resolveu-se comparar o processo de produção de ácido acetilsalicílico irradiado por micro-ondas com maior intensidade de campo elétrico com o de maior intensidade de campo magnético.

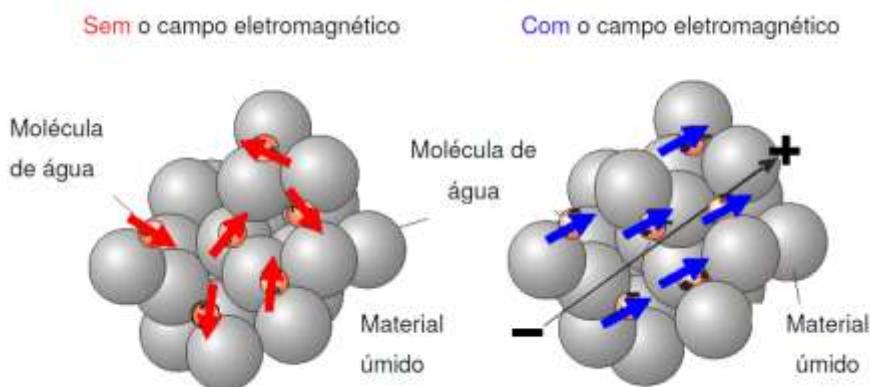


Figura 3 Indução do campo eletromagnético nas moléculas de água.

Materiais e Métodos

Nesta seção serão descritos os materiais e métodos utilizados para a acilação proposta.

- **Dosagem de anidrido acético.**

Tratou-se de determinar a quantidade de anidrido puro presente no frasco a ser utilizado para a análise. Pesou-se de 1 a 3 g de anidrido acético e completou-se com 50 ml de reagente de morfolina. Este reagente foi feito diluindo-se 22 ml de morfolina destilada em 500 ml de metanol. Essa solução resultante foi titulada com uma mistura de ácido clorídrico e metanol. Empregando-se 21 ml de ácido clorídrico concentrado e 500 ml de metanol. O indicador usado foi constituído de uma mistura de 1,0 g de amarelo de metila com 0,1g de azul de metíleno em 125 ml de metanol (Vogel, 1958).

- **Processo convencional para produção de ácido acetilsalicílico.**

Um balão de fundo redondo 250 mL foi carregado com 10 g de ácido salicílico P.A. (procedência: Rhodia), 15 mL de anidrido acético, previamente dosado, e 4 gotas de ácido sulfúrico, (procedência: Casa Americana). A temperatura foi mantida entre 50 e 60 °C, por 15 minutos, sob agitação constante (Jermolovicius e Castro, 1998). Foi utilizado um banho de água com aquecimento elétrico, onde a temperatura foi mantida por meio de um termostato. Utilizou-se um condensador de refluxo total para evitar a perda de voláteis. A figura 4 apresenta uma vista do equipamento utilizado na síntese convencional.



Figura 4 Equipamento para o método Convencional

- **Processo com micro-ondas para produção de ácido acetilsalicílico.**

O equipamento utilizado para a síntese sob campo de micro-ondas foi alterado com relação ao utilizado no trabalho do ano anterior (Vidal, 2012), visando obter melhor controle sobre o valor da frequência de micro-ondas e da potencia aplicada a reação. O grande problema constatado na operação do modelo anterior foi a baixa reproducibilidade das condições de irradiação por micro-ondas, fato que levava a resultados desconexos.

O novo equipamento foi constituído por um balão de fundo redondo em Pyrex de 250 mL ao qual se conectou um condensador de refluxo total. Este balão foi encerrado em uma cavidade em alumínio, conectada, em uma extremidade, a um gerador de micro-ondas de 2,45 GHz com potência regulável até 3 kW e a um curto móvel na outra extremidade. Este curto móvel pode ser posicionado de forma a se obter uma distribuição de campo predominantemente elétrico ou de predominantemente magnético. Entre esta cavidade e o gerador foram intercalados dois circuladores de micro-ondas com a função de reabajar a potencia alimentada a cavidade, por meio de um casador de impedância que descasa o sinal permitindo que um feixe de micro-ondas de baixa potência seja dirigido a cavidade-reactor. Tambem, duas cargas de dissipação para descarte da energia acima necessária para irradiação da reação e a refletida pela cavidade, dois acopladores direcionais para a conexão de medidor de potencia de micro-ondas para medir o valor da potencia alimentada ao reator e refletida durante o processamento. A figura 5 apresenta uma visão desta montagem

A temperatura do meio reagente foi monitorada por meio de um sensor de temperatura infravermelho.

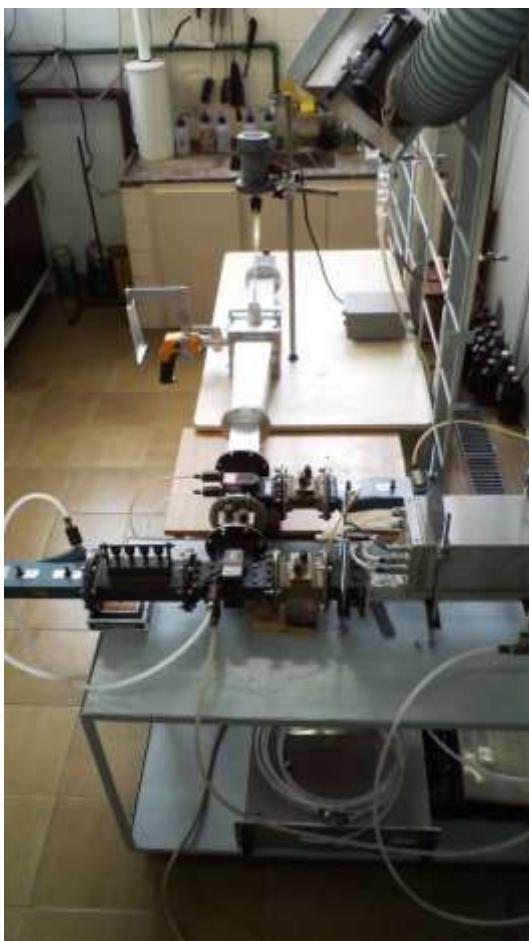


Figura 5 Reator de baixa potencia irradiado por micro-ondas de 2,45 GHz.

Nesta síntese o balão Pyrex de 250 ml foi carregado 1g de ácido salicílico (procedência: Rhodia), 1,5 ml de anidrido acético, 4 gotas de ácido sulfúrico concentrado 98%, e completados até 100 ml com ácido acético (procedência Casa Americana). A temperatura do processo foi controlada por um sensor de temperatura infra-vermelho acoplado ao reator irradiado por micro-ondas e mantida entre 50 e 60 °C, por variação da potência de micro-ondas irradiada. O produto de reação foi analisado por HPLC (Kumar e Sawyer, 2003).

- **Dosagem de mistura de Ácido Acetilsalicílico e Ácido Salicílico com HPLC (Kumar e Sawyer, 2003).**

Tratou-se de analisar o produto obtido por ambas as sínteses em equipamento de HPLC. As concentrações de ácido acetilsalicílico (AAS) e ácido salicílico (AS) foram monitoradas por meio de cromatografia líquida de alta eficiência em amostras previamente filtradas em PTFE (0,45 µm) por meio de padronização externa (Agilent 1260 infinity constituído de bomba quaternária, sistema de injeção automático, compartimento de coluna termostatizado e sistema de detecção por rede de diodos). Empregou-se uma coluna de fase reversa C-18 (Agilent Nucleosil - 100-5 C18 - 4,0 x 125 mm) e como fases móveis metanol grau CLAE e água deionizada contendo 0,2% de ácido fosfórico (V/V) filtrada em membrana de celulose (0,45 µm). O fluxo empregado foi de 0,5 mL min⁻¹. e a coluna foi termostatizada em 30,0 °C. A análise foi efetuada em modo de eluição em gradiente empregando-se uma mistura inicial de 65% de metanol e 35% de água deionizada contendo 0,2% de ácido fosfórico; variando-se a composição da fase móvel para 100% de metanol em 5 minutos, mantendo-se 100% de metanol por 1 minuto, retornando à composição inicial de análise em 7 minutos de análise e mantendo se essa composição por mais 3 minutos totalizando 10 minutos.

Para isso, o HPLC foi padronizado, um padrão de 0,05 g de ácido acetilsalicílico. Este foi transferido para um balão volumétrico de 50 ml, dissolvido em solução de metanol, avolumado e homogeneizado. Analogamente, fez-se o mesmo procedimento para o padrão de ácido salicílico.

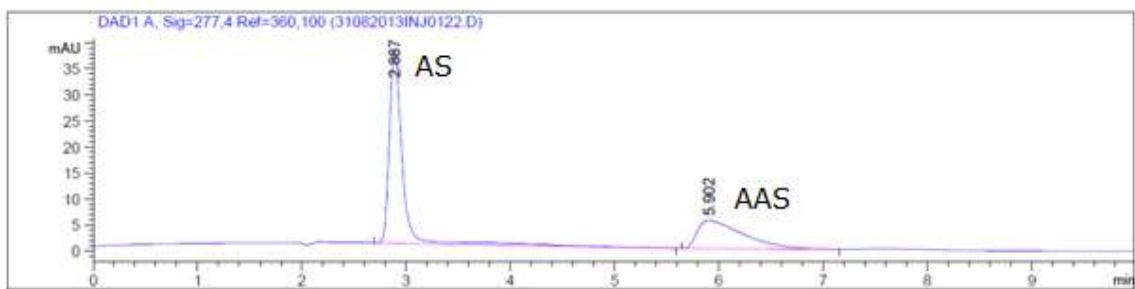


Figura 6 Curva dos padrões das amostras de AS e AAS respectivamente.

- **Preparo das amostras para análise em CLAE.**

De tempos em tempos houve a coleta de amostras saídas do reator. Em um balão volumétrico de 50 mL adicionou-se o produto da acilação proposta e avolumou-se com metanol.

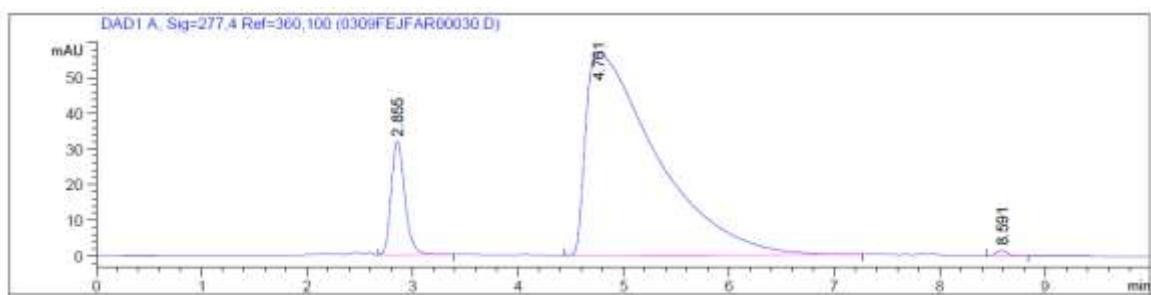


Figura 7 Curva da amostra em $t = 14$ min da acilação proposta.

- **Cálculo do rendimento.**

O cálculo do rendimento é feito a partir das massas molares e da quantidade utilizada dos reagentes, como descrito na equação 3:

$$M_T = \frac{MM_{AAS}G_{AAS}}{MM_{AS}} \quad (3)$$

Onde: MM_{AAS} : massa molar do ácido acetilsalicílico ($180\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$); G_{AAS} : massa de ácido acetilsalicílico experimental (10 g); MM_{AS} : massa molar do ácido salicílico ($138,12\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

$$\% = \frac{M_T}{M_{Final}} \cdot 100 \quad (4)$$

Onde: R: rendimento (%), M_T : massa de ácido acetilsalicílico (g); M_{Final} : massa da amostra produzida (g).

Resultados e Discussão

O resultado inicial, não esperado foi que com o reator do trabalho anterior (Vidal, 2012) os resultados se deram desconexos. O campo magnético, que via de regra deveria esquentar menos que o campo elétrico obteve uma temperatura superior ao elétrico, figura 8. Por isso, fez-se necessário a troca do formato do reator.

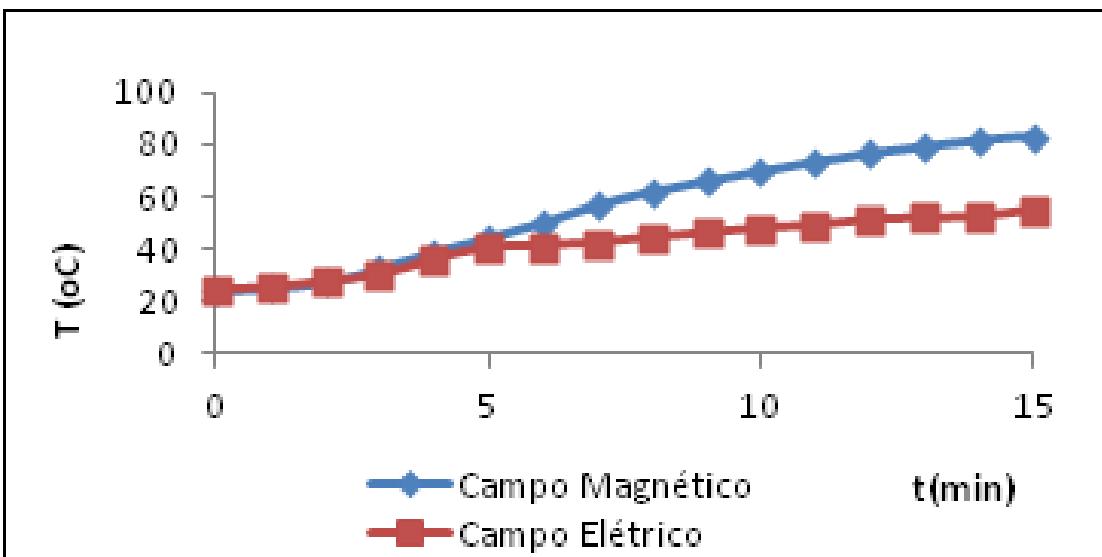


Figura 8 Gráfico da evolução do campo elétrico e magnético em cavidade monomodal

Outro resultado obtido foi a implantação de um método analítico instrumental, a cromatografia líquida de alto desempenho, para dosagem concomitante de AAS e AS. Este método é muito mais prático de se realizar que o método via úmida adotado antes da disponibilização deste cromatógrafo. Isto facilita o trabalho de estudo cinético que se fará em continuidade a este trabalho.

Outro resultado, e este muito importante, foi a alteração do reator irradiado por micro-ondas introduzindo um artifício para possibilitar a operação em baixas potências sem a perda de equalidade da irradiação por micro-ondas. Esta alteração permite obter uma boa reprodutibilidade das condições de processamento, e, consequentemente, dos resultados.

Conclusões

As inovações introduzidas, o uso do HPLC e o novo conceito do reator de baixa potência permitirão a realização de estudos cinéticos da reação de acilação de ácido salicílico por anidrido acético, pois, respectivamente, facilitaram a operação de análise das amostras e permitiram trabalhar com alta reprodutibilidade.

Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio do Instituto Mauá de Tecnologia – IMT e da Fundação de Amparo à pesquisa do Estado de São Paulo- FAPESP e a colaboração do professor J.L. Feijfar, I. A. Santana, E. R. de Castro, R. B. do Nascimento e D. Z. Passeti.

Referências Bibliográficas

- About.com. Aspirin. Disponível em <http://inventor.about.com/library/inventors/blaspirin.htm>. Acesso em: março. 2012
- Aspirina. Disponível em <<http://www.aspirina.com.br>> Acessado em agosto 2012.
- Council of scientific and industrial research. Green Catalytic Process for the Synthesis of Acetylsalicylic Acid. US 0082592, 2009.
- Gallawa, J.C., A Brief story of the microwave oven. Disponivel em: em <http://www.gallawa.com/microtech/history.html>. Acesso em setembro, 2012.
- Barboza, A. C. R. N.; Cruz, C. V. M. S.; Graziani, M. B.; Lorenzetti, M. C. F.; Sabadini, E.; *Aquecimento em forno de micro-ondas/ desenvolvimento de alguns conceitos fundamentais*. Quimica Nova, Vol. 24, No 6, 901-904, 2001.
- Sanseverino, A. M., *Microondas em síntese orgânica*. 2002. pg 662. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/qn/v25n4/10542.pdf>>. Acesso em agosto 2012.
- European patent office. Disponível em <http://worldwide.espacenet.com/> Acesso em: 04 agosto. 2012.
- Senise, J. T.; Jermolovicius, L. A., 2004. *Microwave Chemistry – A Fertile Field for Scientific Research and Industrial Applications*. *J. Microwave and Optoelectronics*, 3, pp 97-112.
- Vogel, A.I.- *Elementary Practical Organic Chemistry. Part III: Quantitative Organic Analysis*. London: Longmans Green, 1958. 890 p.
- Ruiz, A. F. A. *Método de Dosagem Simultânea de Ácido Acetilsalicílico e Ácido Salicílico*. Relatório de Estágio. São Caetano do Sul, Escola de Engenharia Mauá, 2009.
- Jermolovicius, L. A.; Schneiderman, B.; Senise, J. T. *Alteration of Esterification Kinetics Under Microwaves Irradiation*. in: *Advances in Microwave & Radio Frequency Processing*. Willert-Porada, M. ed, Springer, Alemanha, 2006 (ISBN 3-540-43252-3), cap.5, pp 377-385
- Jermolovicius, L. A. e de Castro, E. R. *Material de Suporte das Aulas de Laboratório de Química Orgânica I e II*. São Caetano do Sul, Escola de Engenharia Mauá, 1998, pp134
- Vidal, K. R. M. *Processos irradiados por micro-ondas para a produção de ácido acetilsalicílico*. Relatório de Estágio. São Caetano do Sul, Escola de Engenharia Mauá, 2012.
- Jermolovicius, L. A., Schneiderman, B., Senise, J. T., Castro, E. R. de. *Microwave Synergic Effect on Maleic Anhydride Catalytic Esterification with 2-Ethylhexanol-1*. Anais do *2003 International Microwave and Optoelectronics Conference – IMOC, setembro de 2003, Foz do Iguaçu – PR, Brasil*
- Jermolovicius, L. A. e de Castro, E. R. *Material de Suporte das Aulas de Laboratório de Química Orgânica I e II*. São Caetano do Sul, Escola de Engenharia Mauá, 1998, pp134.
- Kumar, V e Sawyer M. *A Rapid high-perfomance liquid chromatographic method for the simultaneous quantitation of aspirin, salicylic acid and caffeine in effervescent tablets*. Journal of Chromatographic Science, Vol. 41, September 2003.