

PROCESSO IRRADIADO POR MICRO-ONDAS PARA PRODUÇÃO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (2ª 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. *No presente trabalho realizaram-se ensaios exploratórios com o objetivo de estabelecer uma região de parâmetros operacionais que permitam a síntese de ácido acetilsalicílico, por acilação do ácido salicílico, com aquecimento por micro-ondas. Com as curvas de aquecimento levantadas, foi possível estabelecer uma primeira condição de operação, na qual o desempenho da acilação foi equivalente ao do processo convencional. Verificou-se que a substituição do catalisador tradicional, nas condições dos testes, por outro de pKa semelhante e associado com irradiação por micro-ondas não apresenta vantagem aparente.*

Introdução

No século V a.C, Hipócrates, pai da medicina, escreveu sobre um pó ácido obtido da casca do salgueiro que aliviava dores e diminuía a febre. Esse remédio foi muito citado em textos do Oriente Médio, Suméria, Egito e Assíria. Em 1828 os farmacêuticos franceses Henri Leroux e Raffaele Piria conseguiram isolar esse princípio ativo da casca, a salicilina ou ácido salicílico. Sua síntese foi atribuída a Felix Hofmann e Arthur Eichengrun em 1897. Hofmann trabalhava na empresa alemã Bayer, e isso fez com que a Aspirina fosse o primeiro fármaco a ser sintetizado e vendido 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 sílaba '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.

Desde sua descoberta a Aspirina é produzida por meio da acilação do ácido salicílico com o anidrido acético como descrito na Figura 1.

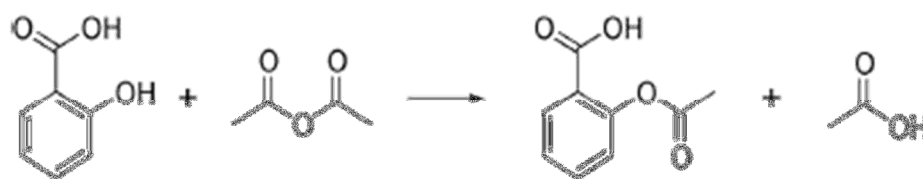


Figura 1 – Acilação do ácido salicílico com anidrido acético.

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. Hoje em dia há dezoito patentes sobre o processo de fabricação do ácido acetilsalicílico e em todas elas a formulação é a mesma, utiliza-se aquecimento elétrico e tradicionalmente o mesmo catalisador, ácido sulfúrico.

Atualmente há muitas publicações demonstrando que as reações realizadas por micro-ondas processam-se de forma mais rápida (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 as publicações do estado da arte, pode 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 rápido e homogêneo, como também ao efeito não térmico de desemparelhamento de spins de átomos das moléculas reagentes. Em vista destes fatos resolveu-se comparar o processo convencional de produção do ácido acetilsalicílico com o processo de produção irradiado por micro-ondas.

Em trabalhos anteriores foi identificada uma sinergia entre micro-ondas e catalisadores ácidos (Senise, Jermolovicius, Schneiderman e Castro, 2003). Por este motivo, também foi verificado se a substituição do catalisador convencional, ácido sulfúrico, por outro menos forte, o ácido tolueno sulfônico, associada com a irradiação por micro-ondas consegue igualar o desempenho do catalisador convencional. A vantagem buscada nesta substituição é de obter um produto de melhor cor que o produzido com ácido sulfúrico.

Materiais e Métodos

Processo convencional para produção de ácido acetilsalicílico

Um balão de 250 mL foi carregado com 10 g de ácido salicílico, 15 mL de anidrido acético e 0,4 g de ácido tolueno sulfônico. A temperatura foi mantida entre 50 °C e 60 °C, 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.

Processo com micro-ondas para produção de ácido acetilsalicílico

O equipamento utilizado para a síntese sob campo de micro-ondas foi constituído por um balão em Pyrex de 250 mL ao qual se conectou um condensador de refluxo total. Este balão foi encerrado em uma cavidade mono modal, conectada a um gerador de micro-ondas de 2,45 GHz com potência regulável até 3 kW. Entre a cavidade e o gerador foram intercalados um circulador de micro-ondas com sua respectiva carga de dissipação, para proteção do gerador contra reflexão de energia, e um acoplador direcional para conexão de medidor de potência de micro-ondas para medir o valor da potência irradiada e refletida durante o processamento. A cavidade está conectada a um curto móvel que permite localizar o máximo do campo elétrico na região do balão.

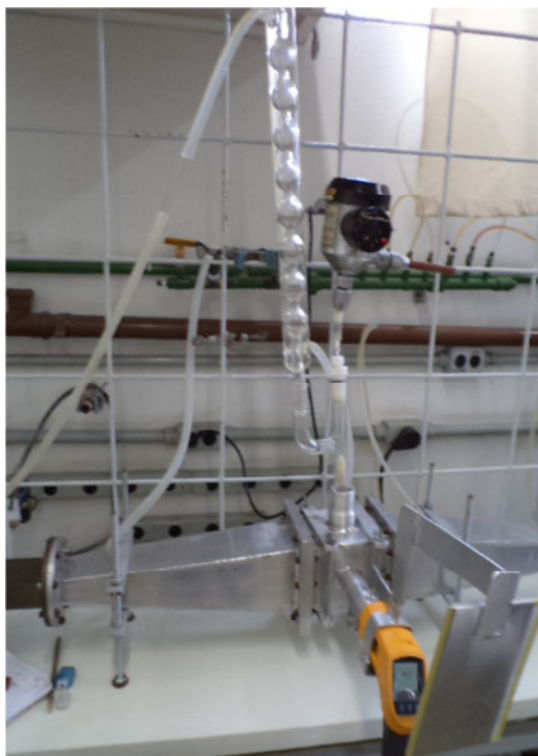


Figura 2 – Reator com irradiação por micro-ondas de 2,45 GHz.

Nesta síntese o balão Pyrex de 250 ml foi carregado com a mesma quantidade de reagentes descrita na maneira convencional. A temperatura do processo foi controlada por um termômetro acoplado ao reator micro-ondas e mantida entre 50 °C e 60 °C, por variação da potência de micro-ondas irradiada.

Determinação da região de operação com micro-ondas

Seguindo o procedimento acima descrito, aplicaram-se sucessivos valores de potência de micro-ondas e monitorou-se a elevação da temperatura do meio reagente. Este valor foi comparado com a faixa de 50 a 60 °C usualmente adotada para temperatura de processo desta acilação. A correção do valor da potência era feito no teste seguinte, visando reduzir o tempo de aquecimento da carga pelo aumento da potência e, simultaneamente, reduzir a temperatura máxima pela redução da potência aplicada. Assim, por tentativa e erro, estabeleceu-se a potência necessária para processar a reação entre 50 e 60 °C.

Dosagem de ácido acetilsalicílico e ácido salicílico

Após a síntese, em ambos os métodos, é feita a dosagem de ácido salicílico e ácido acetilsalicílico presente na amostra resultante. A dosagem de ácido acetilsalicílico é feita segundo procedimento desenvolvido no próprio laboratório (Ruiz, 2009) no qual o produto de síntese é dissolvido em álcool etílico absoluto, avolumando-se a 100 mL em um balão volumétrico. A 5 ml desta solução, adiciona-se em um Erlenmeyer, algumas gotas de fenolftaleína alcoólica a 1 % e é feita uma primeira titulação com hidróxido de sódio 0,1N até que a solução fique levemente rósea. Após anotar o volume de KOH consumido, adiciona-se mais 5 ml para excesso e leva-se o Erlenmeyer a uma chapa de aquecimento até sua ebulição. Resfria-se até a temperatura ambiente e titula-se, o líquido resultante, com ácido clorídrico 0,1N até a solução voltar a ser incolor. Anota-se o volume de ácido clorídrico utilizado. E, com a equação 1 e 2 conseguimos obter a massa de ácido salicílico e ácido acetilsalicílico presente na amostra.

$$m_{AAS} = 180 \times 10^{-4} \cdot (5N_{KOH} - V_{HCl} \cdot N_{HCl}) \quad (2)$$

Onde: m_{AAS} : massa de ácido acetilsalicílico presente na amostra (g); m_{AS} : massa de ácido salicílico presente na amostra (g); V_{KOH} : volume de KOH gasto na titulação (L); N_{KOH} : normalidade do KOH (0,1N); V_{HCl} : volume de HCl gasto na titulação (L); N_{HCl} : normalidade do HCl (0,1N).

Dosagem de anidrido acético

Trata-se de determinar a quantidade de anidrido puro presente no frasco a ser utilizado para a análise. Pesa-se de 1 a 3 g de anidrido acético e completa com 50 ml de reagente de Morfolina. Este reagente é feito diluindo-se 22 ml de Morfolina destilada em 500 ml de metanol. Essa solução resultante é titulada com uma mistura de ácido clorídrico e metanol. Esta mistura é feita diluindo-se 21 ml de ácido clorídrico concentrado com 500 ml de metanol. O indicador desta titulação é constituído de uma mistura de 1,0g de amarelo de metil com 0,1 g de azul de metileno em 125 ml de metanol (Vogel, 1958).

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 pesada (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: M_T : massa de ácido acetilsalicílico total (g); M_{Final} : massa da amostra produzida (g).

Resultados e Discussão

Foi desenvolvido o procedimento para realizar o processo com micro-ondas. A dificuldade inicial foi conseguir manter a temperatura na faixa prevista para esta análise, pois a micro-ondas tem a tendência de elevar a temperatura demais. Após testes realizados descobriu-se que a potência de 15 W era a ideal para este processo. Com a potência em mãos foi desenhado o perfil de aquecimento do reator irradiado por micro-ondas, como mostra a figura 3.

Nota-se que a carga demora da ordem de oito minutos para atingir a temperatura de processamento. No aquecimento convencional, este tempo foi da mesma ordem de grandeza.

Os resultados de rendimento obtidos comparando o aquecimento com e sem micro-ondas são apresentados na tabela I e tabela II. Nota-se que em ambos os processos o rendimento foi equivalente. E que, para o caso do catalisador convencional, ácido sulfúrico, o rendimento do processo é maior.

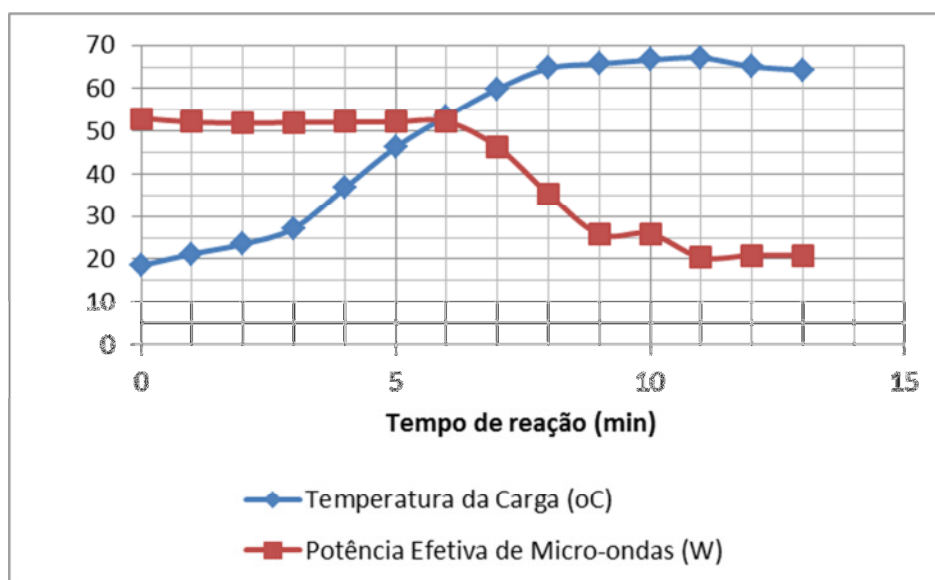


Figura 3 – Evolução da temperatura e da potência de micro-ondas

Tabela 1 – Rendimento em AAS em função do tipo de aquecimento.

| Rendimento (%) | |
|-----------------|-------------|
| Ácido Sulfúrico | |
| Aquecimento | |
| Convencional | Micro-ondas |
| 52,9 | 54,7 |
| 53,4 | 49,1 |
| 52,8 | 54,7 |

Tabela 2 – Rendimento em AAS em função do tipo de aquecimento.

| Rendimento (%) | |
|---------------------------|-------------|
| Ácido p-Tolueno Sulfônico | |
| Aquecimento | |
| Convencional | Micro-ondas |
| 26,6 | 25,5 |
| 25,3 | 26,3 |
| 27,2 | 20,8 |

Conclusões

Os resultados mostram que há um tempo de aquecimento da carga muito prolongado, com relação ao tempo total de processamento. Isto não era algo previsível, e impacta negativamente o processo em desenvolvimento, pois grande parte do tempo de processamento ocorre em condições diferentes das preconizadas para a acilação do ácido salicílico com anidrido acético. Note-se que no processo convencional este retardo ocorre da mesma forma.

Este período abaixo da temperatura de operação tende a diminuir o rendimento do processo. Isto indica a necessidade de estudar futuras estratégias para redução deste transiente de temperatura.

Ao contrário do que o estado da arte apresenta, os rendimentos dos processos com e sem micro-ondas foram equivalentes. O que indica que, nas presentes condições de operação,

não se evidenciou uma melhoria pela aplicação das micro-ondas. Também, indica que a operação ocorreu em condições abaixo do limiar de energia para manifestação de efeito não térmico de micro-ondas, como observado em trabalhos anteriores (Jermolovicius, Schneiderman e Senise, 2006). Este fato traz a necessidade de expandir este estudo com o fim de identificar em quais condições de operação, especificamente a potência de micro-ondas, em que se pode aumentar o rendimento do processo com o auxílio de micro-ondas.

Em suma, com este trabalho preliminar confirmamos que a produção de ácido acetilsalicílico permite a troca do aquecimento convencional por um processo irradiado por micro-ondas, sem apresentar ganho na produtividade do processo quando em condições equivalentes de aquecimento.

Referências Bibliográficas

- ABOUT.COM. Aspirin. Disponível em <http://inventor.about.com/library/inventors/blaspirin.htm>.
- 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.
- 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**, 97-112.
- Vogel, A.I. (1958) Elementary Practical Organic Chemistry. Part III: Quantitative Organic Analysis. London: Longmans Green.
- 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. (2006) Alteration of Esterification Kinetics Under Microwaves Irradiation. in: *Advances in Microwave & Radio Frequency Processing*. Willert-Porada, M. (ed) Springer.
- Jermolovicius, L.A.; Castro, E.R. (1998) Material de Suporte das Aulas de Laboratório de Química Orgânica I e II. São Caetano do Sul, Escola de Engenharia Mauá.
- Jermolovicius, L. A., Schneiderman, B., Senise, J. T., Castro, E. R. (2003) Microwave Synergic Effect on Maleic Anhydride Catalytic Esterification with 2-Ethylhexanol-1. *Anais do 2003 International Microwave And Optoelectronics Conference – IMOC*, Foz do Iguaçu – PR, Brasil.