

# SÍNTESE DO PARACETAMOL EM AULAS DE QUÍMICA ORGÂNICA EXPERIMENTAL. AVALIAÇÃO DAS PRIMEIRAS METODOLOGIAS PARA REDUÇÃO DE NITROCOMPOSTOS AROMÁTICOS

Douglas Cazaroti<sup>1</sup>, Felipe Tonassi<sup>2</sup>, Ayres G. Dias<sup>2</sup>.

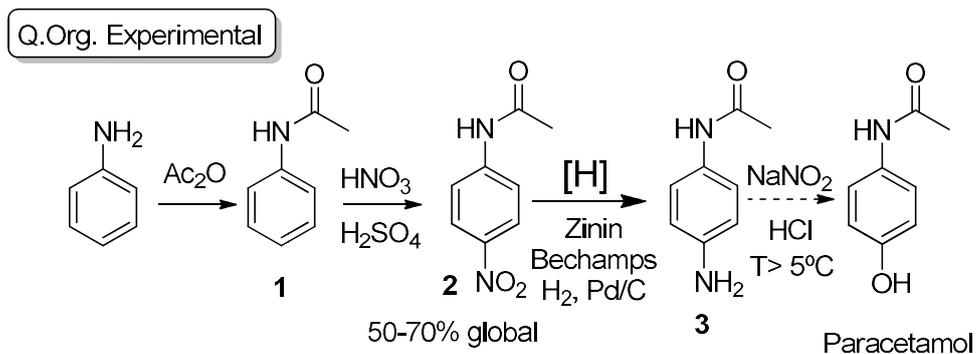
1. IPPN-UFRJ, CCS, Bloco H – Cidade Universitária, Ilha do Fundão; Rio de Janeiro, RJ;

2. DQO-UERJ; Rua S. Francisco Xavier 524, PHLC, 3º andar; Rio de Janeiro, RJ.

**Palavras-Chave:** Acetoaminofenol, Zinin, Béchamp, Hidrogenação catalítica

## Introdução

O ensino de Química Orgânica experimental foi fundamentado nos trabalhos pioneiros desenvolvidos por Liebig ainda no século XIX. A marcha sintética clássica dos livros didáticos envolve a transformação do nitrobenzeno, *commoditie* fundamental da indústria química, em a *p*-nitroanilina [Soares *et al* 1998; Furnish *et al* 1996]. Neste conjunto de experimentos habilmente desenvolvidos é possível abordar todos os conceitos fundamentais da síntese orgânica como: seqüência reacional, interconversão de grupos funcionais, regiosseletividade e grupos de proteção [Dias *et al* 2006]. Todos envolvendo experimentos de purificação de sólidos com caracterização simples e eficiente. Desde então essa rota sintética vem fazendo parte da formação de gerações de químicos no mundo. O emprego do produto final e seus intermediários pela indústria química na preparação de novos materiais até os dias de hoje é a prova de sua eficácia e seus desdobramentos econômicos. Paralelamente o paracetamol (acetaminofenol), estruturalmente relacionados aos compostos citados, um fármaco com propriedades analgésicas e antipiréticas descoberto na Alemanha desde 1877, durante redução similar, só foi comercializado pela primeira vez em 1955 [Anderson, 2008]. Todas as abordagens sintéticas clássicas estão baseadas no emprego do fenol como matéria prima, no entanto há uma relação estrutural clara com a *p*-nitrocetanilida preparada nos cursos de graduação de química e áreas afim. Para tal, faz-se necessário sua redução e a hidratação do respectivo sal de diazônio, Figura 1. Dentro do nosso programa de revitalização das praticas experimentais do DQO- UERJ, procuramos avaliar as metodologias de redução de **2**, contextualizando o histórico da própria gênese da industria química, associando o ensino teórico e prático com sua aplicação comercial.



**Figura 1:** Rota sintética do Paracetamol em práticas de Química Orgânica Experimental

Dessa forma, partindo de **2**, obtido todo semestre nas práticas de química orgânica Experimental, avaliamos as primeiras metodologias desenvolvidas para redução de nitroaromáticos, a reação de Zinin (NaHS), Béchamp (Fe/H<sup>+</sup>) e a hidrogenação catalítica com Pd suportado em carvão [Porter, H. K. 1973; Cumming *et al* 1937; Sing *et al* 2016]. A ordem escolhida segue a linha temporal do desenvolvimento tecnológico e os reagentes podem ser facilmente adquiridos no mercado nacional.

### Material e Métodos

Todos os produtos foram caracterizados por RMN-<sup>1</sup>H, CCF e ponto de fusão. O hidrogenossulfeto de sódio, sulfeto de amônio, ferro e demais reagentes inorgânicos e solventes orgânicos foram adquiridos no mercado nacional e empregados sem qualquer tipo de purificação adicional. As reações foram executadas em placas de agitação magnética. Os pontos de fusão foram medidos em um equipamento Thomas Hoover, e os pontos observados corrigidos em uma curva de calibração.

A *p*-nitroacetanilida foi preparada segundo a metodologia descrita por Vogel e Soares a partir da anilina em três etapas de fácil execução, purificação e caracterização por ponto de fusão e cromatografia de camada fina (CCF), Figura 1. [Soares *et al* 1988; Furnish *et al* 1996]. A recristalização de **2** é particularmente sensível, podendo os rendimentos oscilarem de 50 a 70% dependendo da natureza do etanol empregado e o estado de agregação do sólido bruto. Em nenhuma das reações foi observada a presença de produto da hidrólise da amida sendo a única impureza detectada por CCF na amostra bruta a *o*-nitroacetanilida.

### Resultados e Discussão

Após a preparação de **2**, demos início ao emprego da metodologia de Zinin adaptada dos experimentos descrito no Vogel, empregando respectivamente (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S e NaHS, sendo o primeiro utilizado em outro tipo de abordagem para produção *in situ* do segundo [Soares *et al* 1988]. Os experimentos com o sulfeto de amônio não se mostraram eficazes, dando origem a mistura de produtos. O emprego de NaHS mostrou ser de execução mais simples e eficiente apesar de produzir, desde o início da reação, o produto da hidrólise da função acetamida, o que dificultava a purificação de **3**. Este resultado pode ser confirmado por RMN-<sup>1</sup>H do meio reacional bruto, sem nenhum tipo de purificação.

Aplicando a redução de Béchamp com AcOH como fonte de prótons a reação, apesar de um meio reacional heterogêneo e com formação de espuma, mostrou-se mais eficiente, com a aminoacetamida **3** sendo obtida em rendimentos que oscilaram entre 40 e 50% [Cumming 1937]. Não há formação de subprodutos detectáveis por CCF e o rendimento mostrou-se profundamente dependente da agitação e do controle eficiente da temperatura. As reações foram executadas várias vezes e mostram-se adequadas ao projeto em escala de 10 mmol do material de partida **1**, Figura 1. A precipitação, após isolamento, dependendo do controle reacional, podendo oscilar de alguns minutos a uma noite. As reações de redução empregando Pd/C estão sendo conduzidas em um balão contendo H<sub>2</sub> a temperatura ambiente.

## Conclusões

A metodologia seminal para redução de nitroarenos, Reação de Zinin, mostrou-se de difícil execução em experimentos didáticos devido a produção de produtos de hidrólise básica da função amida. Em todas as tentativas foi possível detectar a presença do produto de hidrólise, mesmo a baixa temperatura. Apesar da facilidade de isolamento e execução a presença da impureza e o baixo rendimento nos levaram a descartar a metodologia na rota sintética proposta. A redução com Ferro em meio ácido, Béchamp, apesar de se mostrar extremamente dependente da agitação adequada e do cuidado do operador no isolamento, não apresentou nenhum tipo de impureza orgânica. A redução com Pd/C, a temperatura ambiente, está sendo estudada com o emprego de balões contendo gás hidrogênio. A discussão dos resultados e a comparação das metodologias de isolamento e rendimento, associadas a contextualização histórica permite ao docente discutir questões fundamentais a formação do profissional de química interessado em atuar no setor industrial ou no desenvolvimento de metodologias sintéticas puramente acadêmicas. A etapa final da síntese do paracetamol envolve a preparação e hidrólise do respectivo sal de diazônio, uma reação muito presente nos livros didáticos teóricos, mais ausente dos experimentos de graduação. A possibilidade de preparar um fármaco de uso tão difundido e de fácil isolamento a partir de medicamentos disponíveis a baixo preço no mercado nacional torna essa abordagem uma ferramenta didática capaz de integrar o conteúdo específico da disciplina, Química Orgânica Experimental, com os requisitos necessários a formação de um profissional cidadão, capaz de entender e discutir o papel da química na sociedade[ Santana *et al* 2020].

## Agradecimentos

A CAPES e a central analítica do IPPN-UFRJ pelos espectros.

## Referências

- Anderson, B. J. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. **Paediatric Anaesthesia** 18(10), 915-921, 2008.
- Cumming, W. N.; Hooper, I. V.; Wheller, T. S. **Systematic Organic Chemistry**. 1, 360-361, Editora D. Van Nostrand Company, NY, 1937.
- Dias, A. G.; Costa, M. A. Guimarães, P. I. **Guia Prático de Química Orgânica: Síntese Orgânica: Executando Experimentos (Volume 2)**. Editora Interciência; RJ, 2008.
- Furniss, B. S.; Vogel, A. I. **Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry**. Editora Prentice Hall; NY, 5ª edição, 1996
- Porter, H. K. The Zinin Reduction of Nitroarenes. **Organic Reaction**. 20(4), 455–481, 1973.
- Santana, L. L. B.; Barboza, O. M.; Barretto, F. A.; Lopes, W. A.; Cunha, S. Extração do paracetamol e análise da dispersão da massa de comprimidos: comparando medicamentos genéricos e de referência em laboratório de ensino. **Química Nova**, 43(9), 1326-1332, 2020
- Singh, R.; Kaur, R.; Singh, K. A review on Synthesis of Aminoacetanilides. **Integrated Research Advances**. 39(2), 30-39, 2016.
- Soares, B.; Souza, N.; Pires, D. **Química Orgânica: Teoria E Técnicas De Preparação, Purificação E Identificação De Compostos Orgânicos**. Editora Guanabara, RJ, 1988