

# La síntesis de la aspirina, según la Química Verde

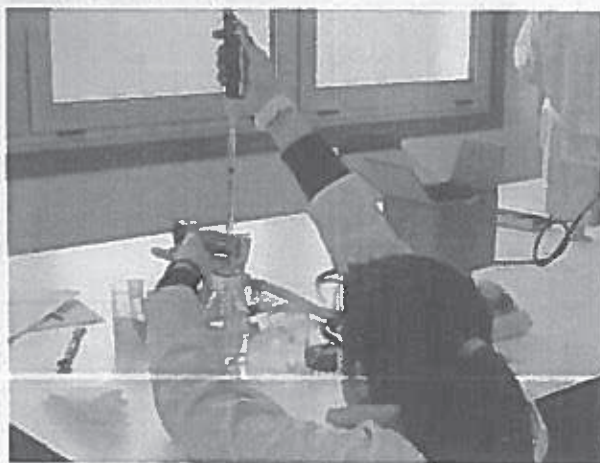
**Mariette M. Pereira, Marta Pineiro, Lucas Danilo Dias**  
 Universidad de Coimbra (Portugal)

**Fátima Paixão**  
 Instituto Politécnico de Castelo Branco (Portugal)

La enseñanza de las reacciones químicas, tema central en la comprensión de la química, tiene un profundo compromiso con la vida cotidiana. Sin embargo, el impacto negativo que la síntesis de nuevas sustancias ha causado al medio ambiente aleja al alumnado de elegir cursos de química. Con estos fundamentos, se trata, aquí, de presentar parte del trabajo desarrollado en el proyecto titulado «Metodologías sostenibles en la síntesis de fármacos» (Programa «Elegir Ciencia»), basado en el estudio de la síntesis de la aspirina mediante dos metodologías diferentes: la convencional y la basada en los principios de la Química Verde, lo que permite, al mismo tiempo, comprender los niveles macro y micro en las reacciones.

#### PALABRAS CLAVE

- REACCIONES QUÍMICAS
- SÍNTESIS DE ASPIRINA
- QUÍMICA VERDE
- METODOLOGÍA SOSTENIBLE



La química se considera un área difícil que no atrae al alumnado. Superar este sentimiento requiere la búsqueda de prácticas motivadoras, como lo son, en general, las relacionadas con problemas de la vida cotidiana. Un profesor sensible y consciente de la importancia del aprendizaje de la química promueve la participación de sus alumnos en actividades que sean significativas, es decir, que aborden aspectos relevantes para una formación integral.

La comprensión de las reacciones químicas es el centro del aprendizaje de la química conjunta-

mente con el conocimiento de la composición, la estructura y las propiedades de la materia. Como se sabe (Rosa y Schnetzler, 1998), las concepciones de los alumnos en relación con el concepto de reacción química son bastante ambiguas, lo que impide que la mayoría de los estudiantes, en la escuela o fuera, sean capaces de lograr una percepción adecuada de un fenómeno que ocurre a menudo en áreas diversificadas, tales como el cuerpo humano, la agricultura, la industria farmacéutica, la obtención de nuevos materiales...; una química muy cercana a nuestras experiencias de vida.

Para comprender la química, es esencial desarrollar el concepto de reacción, entender el proceso y adoptar las metodologías reactivas más adecuadas. Sin embargo, en general, las características de la reacción química expresadas por los alumnos están restringidas al nivel macroscópico, sin referencia a cualquier atributo microscópico (Puggian, Morais Filho y Lopes, 2012). Esta separación entre niveles parece ser atribuida a las dificultades en la comprensión del papel de los modelos teóricos en la interpretación de las reacciones y a las deficiencias en la construcción de otros conceptos fundamentales del conocimiento químico. Es decir, el concepto de reacción limitado a la aparición de nuevas sustancias, en meros ejemplos académicos, no conduce a los alumnos a entender la idea. Como se menciona en Rosa y Schnetzler (1998), el alejamiento del concepto científicamente aceptado se ve acentuado por la ausencia de discusiones en clase sobre la propia ciencia y la falta de relación explícita entre los niveles macro y micro.

La mejora de la enseñanza y el aprendizaje de la química pasa, entonces, por tener en cuenta la importancia de planear la enseñanza del concepto de reacción química asociado con la vida real, cotidiana, incluyendo los riesgos y beneficios,

preocupándose por el medio ambiente y la sostenibilidad del planeta Tierra, como parte de una filosofía que contiene una práctica consonante: la Química Verde. Para ello se diseñaron actividades de laboratorio que permitieran a los alumnos tener contacto con la teoría y la práctica, involucrándolos en la obtención de una sustancia de uso frecuente y de gran relevancia socioeconómica, la aspirina, por el alto consumo en el mundo de esta medicina de gran espectro.

El objetivo de este trabajo es dar a conocer la participación de algunos docentes y sus alumnos de bachillerato en un proyecto cuya finalidad era sensibilizar para «Elegir Ciencia», haciendo ciencia a través de una actividad química de laboratorio motivadora por estar asociada a la síntesis de un fármaco muy conocido, evidenciando la importancia de la utilización de metodologías de reacción de la Química Verde frente a metodologías convencionales, y contribuyendo a la interpretación de los modelos de reacción.

## QUÍMICA VERDE: NUEVA METODOLOGÍA

El área de la Química Verde se estableció por Warner y Anastas, en la década de 1990, por la evidencia creciente de las necesidades de conservación del medio ambiente que implicaban la reducción de la contaminación. La definición se identifica con el desarrollo de productos y procesos químicos que buscan reducir o eliminar el uso y generación de sustancias peligrosas, y fue aceptada ampliamente por la comunidad científica. Partiendo del concepto de reducción de la contaminación del medio ambiente, los objetivos de la Química Verde se dirigen hacia la reducción del uso de materias-primas, del consumo de energía, de los residuos, de la toxicidad, del uso de fuentes no renovables y del riesgo de la contamina-

ción. Con tales objetivos de reducción, se busca el desarrollo de nuevos métodos y reacciones químicas destinadas al restablecimiento del medio ambiente y el progreso sostenible de la sociedad, con el apoyo de unas acciones que se rigen por doce principios (Silva, Lacerda y Jones Junior, 2005). Fueron estos principios los que guiaron las propuestas del proyecto desarrollado con profesores y alumnos de bachillerato, lo que implicó una comparación de los parámetros de las reacciones de síntesis de fármacos, utilizando la metodología convencional y nuevas metodologías, así como calentamiento eléctrico convencional y calentamiento por microondas sin disolventes tóxicos, con el fin de dar a conocer la filosofía de la Química Verde en la enseñanza, el aprendizaje y en las acciones de la vida cotidiana.

### EL PROYECTO «METODOLOGÍAS SOSTENIBLES EN LA SÍNTESIS DE FÁRMACOS»

El reto planteado por el programa «Elegir Ciencia» condujo al desarrollo del proyecto «Metodologías sostenibles en la síntesis de fármacos».1 Dicho proyecto dio lugar a la posibilidad de desarrollar un conjunto de situaciones experimentales e interpretativas que involucraban a investigadores y profesores y alumnos de cuatro institutos de bachillerato, así como realizar y analizar reacciones químicas de síntesis de fármacos y al mismo tiempo visitar un laboratorio de investigación de síntesis orgánica en el Departamento de Química de la Universidad de Coimbra. De un conocimiento activo y significativo de la práctica química y de la investigación actual se puede esperar que los jóvenes puedan «Elegir Química» de una manera más informada.

El objetivo del proyecto, que formaba parte del programa «Elegir Ciencia», era sensibilizar a los alumnos (15-17 años) de la importancia de la química involu-

crándolos en la síntesis de fármacos y que comprendieran la evolución reciente de la forma de operar con las reacciones químicas. Para ello se comparó la metodología sostenible que aplica calentamiento por microondas, en el ámbito de la filosofía de la Química Verde, con las metodologías convencionales que aplican calentamiento por energía eléctrica.

El desarrollo del proyecto empezó por la realización de seminarios, dirigidos por los investigadores, en cada uno de los cuatro institutos participantes, acerca de temáticas como «la síntesis química y el desarrollo sostenible» o «la síntesis asistida por microondas en el desarrollo de fármacos». En los seminarios fueron presentados tres medicamentos (Aspirina: analgésico,<sup>2</sup> antiinflamatorio y antipirético; Monasterol: anticancerígeno, y Foscan: prodroga para la terapia fotodinámica del cáncer) con vistas a que cada instituto eligiese uno de los tres para hacer su síntesis de las dos formas ya referidas, y a continuación realizar discusiones con la intención de profundizar los conocimientos de estructura-reactividad e impacto ambiental.

Todo el proceso fue orientado por protocolos previamente contruidos para las reacciones y por un documento de orientación para el análisis comparativo de los resultados, incluyendo los parámetros que debían ser analizados y los cálculos para hacerlo.

Los 51 alumnos de bachillerato de uno de los institutos eligieron la síntesis de la aspirina y desarrollaron las actividades con mucha ilusión (imagen 1).

Al final, todos los alumnos y profesores involucrados en el proyecto visitaron el Laboratorio de Síntesis Orgánica del Departamento de Química de la Universidad de Coimbra, para tomar conciencia del «hacer ciencia» en la actualidad con los requisitos de la Química Verde.



Imagen 1. Alumnos en el laboratorio

La evaluación del proyecto se ha hecho a través de un cuestionario de opiniones (cuadro 1).

Se observa que todos los ítems de evaluación del proyecto obtuvieron un porcentaje de entre el 90% y el 96% en la suma de 4 y 5 (los dos niveles más positivos), con excepción de uno que obtuvo un porcentaje del 69%. El ítem con menor evaluación positiva fue el que se refiere a «la probabilidad que escoja un curso superior en el área de la ciencia y la

tecnología», pero no la podemos considerar baja. Además, es posible que los alumnos no incluyeran en «ciencia y tecnología» cursos como ciencias médicas y farmacéuticas ni varias ingenierías. Al revés, cuando agregamos los dos niveles más negativos (suma de 1 y 2) solamente encontramos dos ítems que no presentan porcentajes diferentes de cero, y pueden ser considerados bajos (20% y 4%). Es de destacar que el porcentaje más grande obtenido de la suma de los niveles 4 y 5 (96%) releva el interés por conocer mejor la investigación que actualmente se desarrolla en el Laboratorio de Química Orgánica. Porcentajes de 94% son atribuidos a ítems que evidencian la valorización de conceptos asociados a las reacciones químicas y a la síntesis que siguen los principios de la Química Verde.

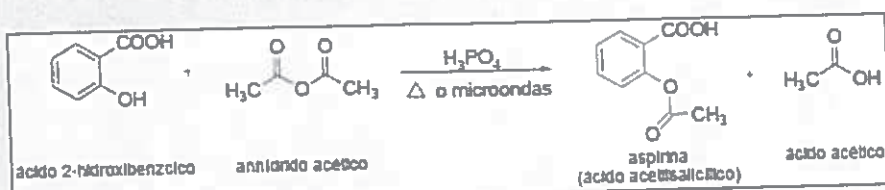
## SÍNTESIS DE ASPIRINA

Las dos actividades de reacciones químicas de síntesis de la aspirina se pueden representar en un

Ítems de evaluación (alumnado – N = 51)	1f	2f	3f	4f	5f	1+2%	4+5%
El protocolo para la realización de la actividad experimental era explícito.	0	0	4	26	21	0	92
La actividad experimental contribuyó a la comprensión de conceptos de reacción química.	0	0	3	37	11	0	94
Fue relevante la información relativa a la investigación que actualmente se desarrolla en el Laboratorio de Química Orgánica.	0	0	2	34	15	0	96
Las reacciones de síntesis asistidas por microondas son demostrativas de los principios de la Química Verde.	0	0	3	33	15	0	94
Es probable que elija un curso superior en el área de la ciencia y la tecnología.	2	8	6	19	16	20	69
Considero las actividades interesantes y sugiero que sean utilizadas con otros alumnos de bachillerato.	0	2	3	20	26	4	90

(Desde 1: Totalmente en desacuerdo, hasta 5: Totalmente de acuerdo)

Cuadro 1. Evaluación del proyecto por parte del alumnado



Cuadro 2. Esquema general de síntesis de la aspirina (ácido acetilsalicílico)

esquema general (cuadro 2), teniendo en cuenta que los reactivos y los productos de reacción son los mismos, y la diferencia reside simplemente en la forma de calentamiento. De forma convencional con el símbolo tradicionalmente utilizado ( $\Delta$  – baño de agua caliente – energía eléctrica) o, alternativamente, utilizando microondas.

### Materiales y reactivos<sup>3</sup>

- **Materiales:** Dos Erlenmeyers de 50 mL; matraz de fondo redondo de 50 mL; baño de agua caliente; una probeta de 10 mL; una pipeta de 1 mL; vidrio de reloj; tubo de ensayo; baño de hielo; agitador magnético; embudo de Buchner y sistema de filtrado; horno de microondas doméstico.
- **Reactivos:** Ácido 2-hidroxibenzoico (2 g); anhídrido acético (3 mL); ácido fosfórico<sup>4</sup> 85% (0,5 mL).

### Actividad 1. Reacción de síntesis de la aspirina mediante calentamiento convencional

Pesar ácido 2-hidroxibenzoico (1 g) y colocarlo en un matraz de fondo redondo de 50 mL. En la campana extractora adicionar anhídrido acético (2 mL), medido previamente con una probeta. Añadir ácido fosfórico 85% (~ 0,5 mL); colocar en el matraz de fondo redondo un condensador y una barra magnética y calentar en un baño de agua (~50°C), con agitación durante 50 min (imagen 2).



Imagen 2. Sistema de calentamiento eléctrico convencional

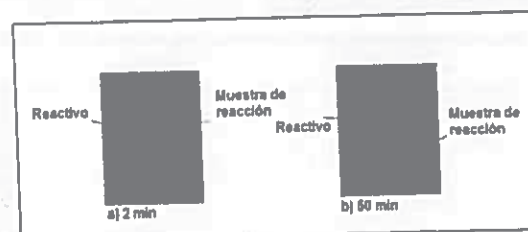


Imagen 3. Cromatografía en capa fina

La reacción puede ser seguida por cromatografía en capa fina de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano y acetato de etilo (7:3 v/v) y mediante la determinación del factor de retención  $R_f$  ( $R_f = D_p/D_r$  donde  $D_p$  es la distancia de la línea de aplicación a la frente de la mancha del reactivo y  $D_r$  es la distancia de la línea de aplicación al frente de la mancha del producto)

La imagen 3 muestra que después de 2 minutos de reacción sólo existe la mancha correspondiente al reactivo y después de 50 minutos se observa solamente la mancha del producto aspirina pura (ácido acetilsalicílico con  $R_f = 0,34$ ), lo que indica que la reacción se ha completado. Adicionar, a continuación, lentamente, agua destilada (4 mL)

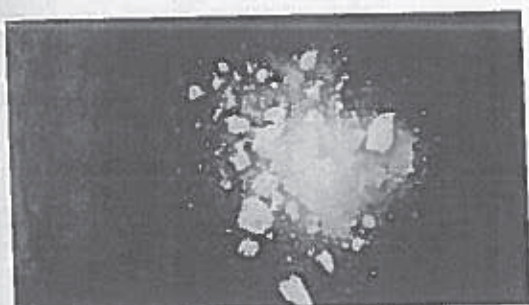


Imagen 4. Cristales de ácido acetilsalicílico (aspirina)



Imagen 5. Sistema de calentamiento por microondas

para descomponer el exceso de anhídrido acético. Después de un minuto, añadir agua con hielo y dejar enfriar hasta la temperatura ambiente y enseguida colocar el matraz en un baño de hielo durante 5-10 minutos, para la precipitación completa de la aspirina (ácido acetilsalicílico). Filtrar con un embudo de Buchner y lavar con agua fría. Transferir a un vidrio de reloj previamente pesado, secar y pesar los cristales obtenidos (0,793 g) (imagen 4). El rendimiento de la reacción por calentamiento convencional fue del 61,2%, siendo el ácido 2-hidroxibenzoico el reactivo limitante [rendimiento de la reacción (%) = (mol de producto obtenido/mol de producto teóricamente previsto) x 100 =  $(4,43 \times 10^{-3} \text{ mol} / 7,24 \times 10^{-3} \text{ mol}) \times 100 = 61,2\%$ ].

### Actividad 2. Reacción de síntesis de la aspirina mediante calentamiento con microondas

Pesar ácido 2-hidroxibenzoico (1 g) y colocarlo en un tubo de ensayo insertado en un vaso. Medir 2 mL de anhídrido acético en una probeta y añadirlo al tubo de ensayo, en una campana extractora. Añadir ácido fosfórico (~ 0,5 mL). Tapar con un poco de algodón. Colocar el tubo de ensayo insertado en el vaso en el centro del horno microondas doméstico y calentarlo con una potencia media durante 1 minuto (imagen 5).

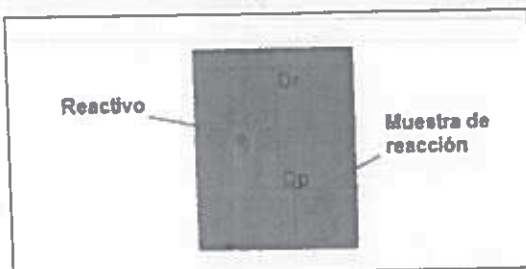


Imagen 6. Cromatografía en capa fina (después de 1 minuto)

A través de la realización de cromatografía de capa fina (imagen 6) se puede concluir que la reacción se ha completado después de 1 minuto y con igual valor  $R_f = 0,34$ . Enseguida, dentro de la campana extractora, adicionar, lenta y cuidadosamente, agua destilada (2 mL) para descomponer el exceso de anhídrido acético. Para aislar la aspirina, usar el mismo procedimiento experimental descrito anteriormente para el calentamiento convencional. Se obtuvieron 0,855 g de aspirina que corresponde a un rendimiento de 65,9%.

Para concienciar a los alumnos a realizar reacciones químicas de una forma más sostenible (con menos desperdicios y menor consumo energético), consideramos relevante introducir en la enseñanza las conclusiones obtenidas utilizando conceptos complementarios para medir la sostenibilidad de una

reacción, particularmente el Factor E (del inglés, Environmental Factor) y el cálculo comparativo de la energía. El Factor E fue definido por Sheldon (2007) con objeto de determinar la sostenibilidad de un proceso de síntesis química. Se define como la relación entre la masa de desperdicio producido (g) y la masa de producto obtenido en una determinada reacción (g). Todos los reactivos y solventes son considerados para el cálculo, excepto el agua. Recientemente, Sheldon (2017) revisó el concepto, que ahora define como el cEF (del inglés, complete E-Factor), en el que también considera la masa del producto y la del agua. En el cuadro 2 se presentan los valores obtenidos para el Factor E y para la energía consumida en la síntesis de la aspirina, utilizando calentamiento eléctrico convencional o con microondas.

## CONCLUSIÓN

Del análisis del cuadro 3 se puede concluir que la introducción de calentamiento por microondas

versus calentamiento convencional para llevar a cabo la reacción química de la síntesis de aspirina en el contexto de la química escolar permite no sólo reducir la cantidad de residuos (menor Factor E) sino también disminuir el consumo energético (275 veces menor con microondas que con el calentamiento eléctrico convencional). Las actividades desarrolladas produjeron un enorme entusiasmo en los alumnos, incrementado por la constatación de los resultados obtenidos. Asimismo, la comparación entre éstos en cada una de las metodologías contribuyó a mejorar la comprensión de un concepto de reacción química más realista, conjugando los niveles macro y micro y los principios de la filosofía de la Química Verde. Los resultados del cuadro 1 muestran opiniones muy favorables. Se puede destacar los elevados porcentajes de opiniones positivas. Es de remarcar que algunos de los alumnos que no pretenden seguir estudios de ciencia y tecnología percibieron claramente la diferencia entre la metodología

Parámetros Factor E	Calentamiento convencional	Calentamiento microondas
Masa de desperdicio de ácido 2-hidroxibenzoico <sup>a</sup> /g	0,387	0,346
Masa de desperdicio de anhídrido acético <sup>b</sup> /g	1,715	0,602
Masa de desperdicio de ácido fosfórico <sup>c</sup> /g	0,840	0,840
Masa de producto, aspirina/g	0,793	0,855
Factor E <sup>d</sup>	3,710	2,091
Consumo energético <sup>e</sup> /W min	60500	220

a) Masa de desperdicio de 2-hidroxibenzoico = (moles de reactivo ácido 2-hidroxibenzoico iniciales - moles de producto aspirina) x (masa molar de ácido 2-hidroxibenzoico); b) Masa de desperdicio de anhídrido acético = (moles de anhídrido acético iniciales - moles de producto aspirina) x (masa molar anhídrido acético); c) Masa de desperdicio de ácido fosfórico = Volumen ácido fosfórico x densidad ácido fosfórico; d) Factor E = masa total desperdicios/masa producto aspirina; e) Consumo energético = P x t.

**Cuadro 3.** Determinación del Factor E y del consumo de energía por los dos métodos de calentamiento

convencional y la metodología con calentamiento por microondas y sin disolvente, basada en los principios de la Química Verde. Con este proyecto se dio sentido social y cultural al aprendizaje, contribuyendo a desarrollar competencias que se identifican con el pensamiento crítico, a partir de una intervención más activa. También se dio significado a lo que la escuela enseña, yendo más allá de la mera función propedéutica de preparar a los estudiantes para acceder a niveles superiores de enseñanza. ◀

## Notas

### \* AGRADECIMIENTOS:

- Centro de Química, Departamento de Química, Universidade de Coimbra.
- Escola Superior de Educação, Instituto Politécnico de Castelo Branco.
- Centro de Investigação Didática e Tecnologia na Formação de Formadores, Universidade de Aveiro (Portugal).

El autor L.D.D. agradece al CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico de Brasil) la concesión de la beca de doctorado N.º 232620/2014-8/GDE.

1. Projeto Ciência Viva – Agência Nacional para a Cultura Científica e Tecnológica, Programa Escolher Ciência, P-62: «Metodologias sustentáveis na síntese de fármacos».
2. <http://theinventors.org/library/inventors/blaspirin.htm>. [Consulta: 03/2012.]
3. Seguridad: no olvidar la utilización de gafas, guantes y delantal de laboratorio; y analizar previamente los rótulos de todos los reactivos y productos.
4. Utilizamos el ácido fosfórico para mayor seguridad de los alumnos en vez del ácido sulfúrico, que es el que se cita habitualmente en la literatura sobre la síntesis de aspirina. En nuestros ensayos con los dos ácidos, los resultados fueron coincidentes.

## Referencias bibliográficas

- HAACK, J.A.; HUTCHISON, J.E. (2016): «Green Chemistry Education: 25 years of progress and 25 years ahead». *ACS Sustainable Chemistry and Engineering* (on line, DOI:10.1021/acssuschemeng.6b02069), pp. A-H.
- PUGGIAN, C.; MORAIS FILHO, Z.B.; LOPES, C.V.N.B. (2012): «Ensino de reações químicas em Laboratório: Articulando teoria e prática na formação e ação docente». *Investigações em Ensino de Ciências*, núm. 17(3), pp. 697-708.
- ROSA, M.I.; SCHNETZLER, R.P. (1998): «Sobre a importância do conceito "transformação química" no processo de aquisição do conhecimento químico». *Química Nova na Escola*, núm. 8, pp. 31-35.
- SHELDON, R.A. (2007): «The E factor: fifteen years on». *Green Chemistry*, núm. 9, pp. 1.273-1.283.
- (2017): «The E factor 25 years on: the rise of green chemistry and sustainability». *Green Chemistry*, núm. 19, pp. 18-43.
- SILVA, F.M.; LACERDA, P.S.B.; JONES JUNIOR, J. (2005): «Desenvolvimento Sustentável e Química Verde». *Química Nova*, núm. 28(1), pp. 1-19.

## Dirección de contacto

Fátima Paixão

Universidad de Aveiro, Portugal

[mfpaixao@ipcb.pt](mailto:mfpaixao@ipcb.pt)

Este artículo fue solicitado por ALAMBIQUE: DIDÁCTICA DE LAS CIENCIAS EXPERIMENTALES, en febrero de 2017 y aceptado en junio de 2017 para su publicación.