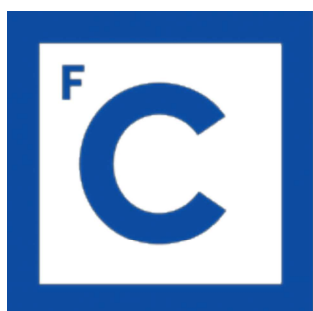


Universidade de Lisboa

Faculdade de Ciências

Departamento de Química e Bioquímica



**Ciências
ULisboa**

Faculdade
de Ciências
da Universidade
de Lisboa

Recristalização de Compostos Orgânicos: Verificação do Efeito da Água em Solventes na Cinética da Cristalização

Tatiana Santos Alves

Projeto Tecnológico

Licenciatura em Química Tecnológica

Responsável pela disciplina: Professora Doutora Maria José Lourenço

Orientador do Projeto: Doutor Carlos Eduardo Sabino Bernardes

Julho 2018

Resumo

A cristalização a partir de solução é, provavelmente, o processo mais importante e utilizado para obter e purificar compostos. Apesar disso, pouco se sabe sobre a sequência de eventos que levam as moléculas de soluto em solução a juntarem-se e a formar um cristal. Por este motivo, o desenvolvimento de processos de cristalização onde se obtém de forma reprodutível, cristais sempre com a mesma morfologia, tamanho, e fase cristalina, são hoje em dia realizados recorrendo a uma abordagem pouco eficiente e dispendiosa, de tentativa e erro. Assim, todo o conhecimento fundamental a respeito da formação de cristais a partir de solução, é crucial para o desenvolvimento de novas estratégias de cristalização.

Nos processos de cristalização de, por exemplo, compostos farmacêuticos ativos, são normalmente utilizados solventes orgânicos, sendo uma impureza comum destes, a água. Apesar disso, são escassos os estudos sobre a influência desta impureza, quando em pequenas quantidades, no processo de cristalização. Assim, neste projeto, pretendeu-se avaliar como a presença de água em solventes orgânicos, influencia a solubilidade e as condições de precipitação de um soluto num dado solvente. Estas experiências foram executadas num reator de cristalização que, à medida que controla a temperatura do sistema, verifica a presença ou ausência de sólido na mistura/solução, recorrendo a uma sonda de turbidimetria. As experiências foram iniciadas utilizando solventes secos, sendo posteriormente adicionadas pequenas quantidades de água à mistura, a fim de avaliar as alterações no processo de cristalização.

Dois sistemas foram estudados neste trabalho: o sistema A, constituído por misturas de 4'-hidroxiacetofenona (HAP) em acetato de etilo, e o sistema B que é composto por paracetamol (PARA) em propan-1-ol. Nos estudos com o sistema A, foi determinada a temperatura à qual ocorre precipitação do soluto em arrefecimento. Estas experiências mostraram que solubilidade do composto não é alterada pela adição de pequenas quantidades de água. Em contrapartida, verificou-se que é necessário atingir temperaturas mais baixas para se observar cristalização do composto quando se adiciona água: isto é, são necessários níveis de sobressaturação maiores. Por sua vez, para as misturas B, avaliou-se o tempo necessário para ocorrer precipitação do PARA a um determinado nível de

sobressaturação (dado pela diferença entre a temperatura de saturação da solução e a temperatura à qual se aguarda pela cristalização). Os resultados preliminares obtidos indicaram que existe uma tendência para a diminuição da temperatura de solubilização da mistura. Por outras palavras, a solubilidade da solução tende a aumentar com o aumento da quantidade de água presente na mistura. No entanto, dentro do erro das determinações, dos tempos de indução de cristalização não sofreram alterações. Assim, os resultados recolhidos neste trabalho sugerem que a presença de água em solventes pode ter um impacto significativo no processo de cristalização.

Palavras – Chave: Acetato de Etilo, Propan-1-ol, 4'-hidroxiacetofenona, paracetamol, cristalização

Abstract

The crystallization from solution may be the most important and used process to obtain and purify compounds. However, little is known about the array of events which lead to solute molecules in solution to gather and form a crystal. For this reason, the development of processes of crystallization, with which it is obtained crystals with the same morphology, size and crystalline phase, is nowadays carried out through an ineffective and expensive process of trial and error. Thus all the fundamental knowledge regarding the formation of crystals from solution is crucial to the development of crystallization strategies.

In processes of crystallization of, for instance, active pharmaceutical compounds, it is used organic solvents, being a common impurity of this compounds, water. Nonetheless, scarce are the studies on the effect of this impurity, when in small quantities, in the process of crystallization. Thus, this project aims to assess how the presence of water in organic solvents affects the solubility and the precipitation conditions of a solute in a given solvent. These experiments were carried out inside of a crystallization reactor which, whilst it controls the system's temperature, it assesses the presence or absence of solid in the solution, with a turbidity sensor. These experiments started with the use of dried solvents to which small portions of water were added in order to assess the alterations in the process of crystallization.

Two systems were studied in this project; system A consisting of solutions of 4'-Hydroxyacetophenone (HAP) and ethyl acetate, and system B which consists of paracetamol (PARA) in propan-1-ol. In the studies with system A, it was determined the temperature where precipitation of solute occurs during cooling. These experiments showed that the solubility of the compound does not change with the addition of small portions of water. On the other hand, it was possible to conclude that it is necessary to reach lower temperatures for the crystallization of the compound to occur; this is, it is necessary greater levels of supersaturation. For system B, it was determined the necessary time to occur precipitation of PARA to a given level of supersaturation (given by the difference between the saturation temperature of the solution and the temperature where crystallization is awaited). The obtained results indicate the existence of an inclination to a decrease of the

solubility temperature of the solution. In other words, the solubility of the solution tends to increase with the increase of the amount of water added to the solution. Nevertheless, in the range of the error concerning the determination of the times of crystallization induction, no changes were detected. Thus, the results gathered in this project suggest that the presence of water in solvents may have a significant impact on the process of crystallization.

Keywords: Ethyl Acetate, Propan-1-ol, 4'-Hydroxyacetophenone, Paracetamol, Crystallization