ESTUDO TEÓRICO E PRÁTICO SOBRE A FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA

CLÁUDIO MASCARO JÚNIOR – claudio_mascarojr@hotmail.com
UNIVERSIDADE DE SOROCABA - UNISO

GLÁUCIO XAVIER COTRIM – glaucio.xavier@hotmail.com
UNIVERSIDADE DE SOROCABA - UNISO

GABRIEL DA SILVA ARTONI – gabriel.artoni2001@gmail.com
UNIVERSIDADE DE SOROCABA - UNISO

Área: 1.06.99.00-7 - Química
Sub-Área: 1.06.01.00-7 - Química Orgânica

Resumo:

A fosfoetanolamina é uma molécula que pode, em teoria, ser utilizada como medicamento alternativo voltado a alguns cânceres. Nesse sentido, o presente trabalho tem como objetivo analisar as etapas de obtenção da molécula fosfoetanolamina. Foi pesquisando, por meio de artigos e patentes, os métodos de produção até a aplicação de um método de síntese em laboratório para a sua produção com um baixo custo, a fim, principalmente, de aprofundar um estudo na área da química orgânica e compreender melhor a respeito de todos os processos químicos e operações unitárias que a síntese de tal substância compreende.

Palavras-chaves: *FOSFOETANOLAMINA; SÍNTESE; ORGÂNICA; CÂNCER;*

PRATICAL AND THEORETICAL STUDY ABOUT THE SYNTHETIC PHOSPHOETANOLAMINE

Abstract:

The fosfoetanolamin is a molecule witch can, by theory, be used as an alternative treatment turned to some kinds of cancer. In this sense, the current work has the purpose to analyse the phases to obtain such molecule. It was made based on researches, articles and manifests, the production methods until the use of a synthesis method inside the laboratory at lower coasts. This leads to deeper studies in organic chemistry area and to gain better understanding of all chemistry processes and unique procedures about the synthesis contained in such molecule.

Keywords: *PHOSPHOETANOLAMINE; SYNTHESIS; ORGANIC; CANCER;*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO ……. 4

2. METODOLOGIA ……. 6

2.1. Síntese da Fosfoetanolamina ……... 6

2.2. Neutralização ……. 8

2.3. Esterificação ……... 9

2.4. Cristalização ……... 11

2.5. Filtração …… 12

2.6. Processo de Caracterização da Molécula ……..... 14

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES ……. 15

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS …… 18

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS …… 19

1. INTRODUÇÃO

A fosfoetanolamina é uma molécula alvo de discussões e debates no Brasil e no mundo porque ela pode, teoricamente, ser utilizada como um medicamento alternativo voltado a alguns cânceres. Diante desse cenário, foram realizados pesquisas e estudos a respeito de uma molécula, a qual é capaz de, em teoria, regredir gradativamente os efeitos e sintomas de alguns tipos de câncer.

No início de 1990, a substância em questão passou a ser estudada de forma independente pelo químico Gilberto Orivaldo Chierice. Ele afirmou que a fosfoetanolamina é uma substância encontrada em tumores malignos por fazer parte do mecanismo de defesa do organismo, tentando combater as células neoplásicas. Chierice acreditou que os pacientes com câncer não produziam uma quantidade suficiente desse composto, portanto supôs que a administração da substância pudesse combater a doença. Segundo Chierice, a molécula foi testada em alguns pacientes com câncer no Hospital Amaral Carvalho, em Jaú. Os resultados começaram a aparecer, mas após alguns meses as pesquisas foram finalizadas de maneira precoce e os motivos não foram esclarecidos pelo pesquisador. Além disso, o hospital foi procurado, mas afirmaram que não existem registros oficiais da realização de testes em seres humanos portadores de câncer com a substância fosfoetanolamina (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

“A fosfoetanolamina é um composto natural, presente na bicamada fosfolipídica e tem efeito antitumoral na sua forma sintética. A sua atuação nos organismos afetados pelas mutações gênicas é diminuir a atividade de multiplicação celular mitótica” (LEMOS *et al*., 2021).

De acordo com Meneguelo (2008), em contraste, as células cancerosas frequentemente têm aberrações cromossômicas, uma condição patológica conhecida como aneuploidia. Mas antes que a célula sofra uma transformação em célula cancerosa, ocorre a ativação de proteínas específicas da célula que causam a sua eliminação, num processo chamado por apoptose. Entretanto, a célula cancerosa frequentemente falha na estimulação da apoptose e, dessa forma, seus cromossomos se desorganizam com mais intensidade. Mas uma afirmação muito importante nesse contexto é a de que a molécula da fosfoetanolamina induz a apoptose através da via mitocondrial (FERREIRA *et al.,* 2013).

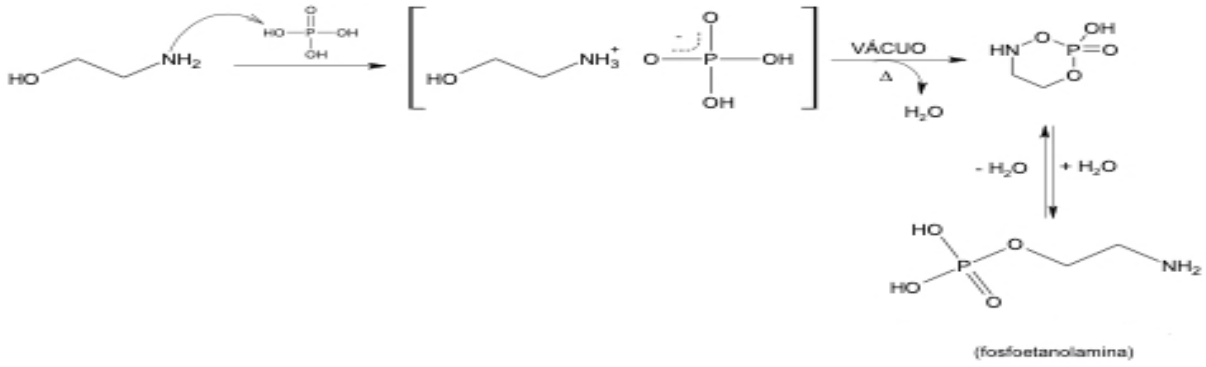
"A fosforilação oxidativa (FO) mitocondrial é o meio mais comum e eficaz de produção de ATP pelas células, através da via do ciclo de Krebs, onde produz a maior parte da energia que será disponibilizada para os vários compartimentos celulares, em quantidades diferentes

para cada organela. A fosforilação oxidativa produz 17 vezes mais ATPs em relação à glicólise anaeróbia. Existe inibição da FO que ocorre quando se estimula a glicólise anaeróbia, esse efeito é observado somente em células tumorais e leveduras. A FO fornece energia para o citoplasma e a glicólise anaeróbia para o núcleo celular, em células cancerígenas temos uma diminuição de ATPs no citosol e consequentemente aumento da função glicolítica que produzirá energia para o núcleo celular, gerando consequências para o hospedeiro, como divisão celular perpétua" (MENEGUELO, 2007).

"A apoptose interrompe a ação de um DNA mutagênico, que pode alterar o funcionamento de uma célula saudável em um tumor e por isso o seu funcionamento é primordial ao organismo" (LEMOS *et al*., 2021).

O objetivo principal desse trabalho foi aprimorar um processo de síntese da fosfoetanolamina em laboratório, a partir de pesquisas de artigos, patentes da molécula e algumas rotas químicas possíveis. Foi tido como foco demonstrar a viabilidade real da produção desse fármaco em escala laboratorial, através da síntese na química orgânica, além de otimizar o processo de síntese explicado na patente Nº PI 0800460-9 A2. O mecanismo da reação funciona da seguinte forma: quando se neutraliza o ácido fosfórico e a monoetanolamina, o grupo amino da etanolamina torna-se catiônico, enquanto um dos oxigênios, na molécula do ácido, torna-se ânion. A área tracejada na figura 1 entre os dois oxigênios representa as estruturas de ressonância da molécula em seu estado de transição. O vácuo no processo reacional tem também a função de deslocar o equilíbrio da reação, favorecendo a formação do produto, um éster neste caso específico. Os produtos resultantes do processo reacional apresentam equilíbrio químico, sendo que o composto de cadeia aberta (a fosfoetanolamina), por ter menos solubilidade no meio, precipita e é removida por filtração. Todo o mecanismo é apresentado na figura 1.

Figura 1. Mecanismo de reação completa



Fonte: Do autor

2. METODOLOGIA

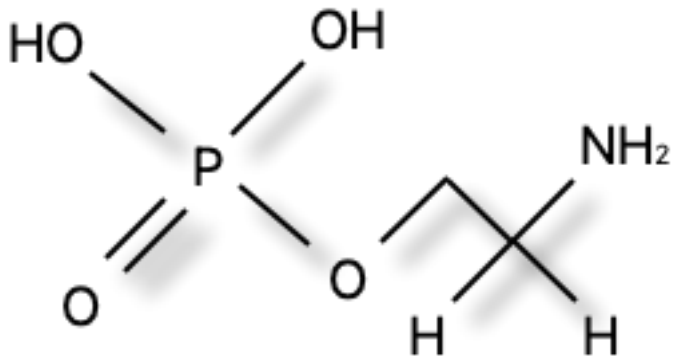
2.1 Síntese da Fosfoetanolamina

A metodologia utilizada nesse trabalho provém da patente PI 0800460-9 2A, que apresenta uma rota sintética possível para a fosfoetanolamina. A ideia principal desse trabalho foi aprimorar a rota e otimizar o processo, baixando também o custo de produção.

A fosfoetanolamina é um componente metabólico precursor de fosfolipídio (REIMER *et al.,* 2011) e a sua molécula apresenta massa molar de 141,1 g/mol.

Essa molécula é, bioquimicamente, considerada uma amina primária por apresentar o átomo de nitrogênio ligado a dois átomos de hidrogênio. Entretanto, por participar da síntese de lipídeos, pode ser classificada como um monoéster. A fórmula estrutural dessa molécula é apresentada na Figura 2.

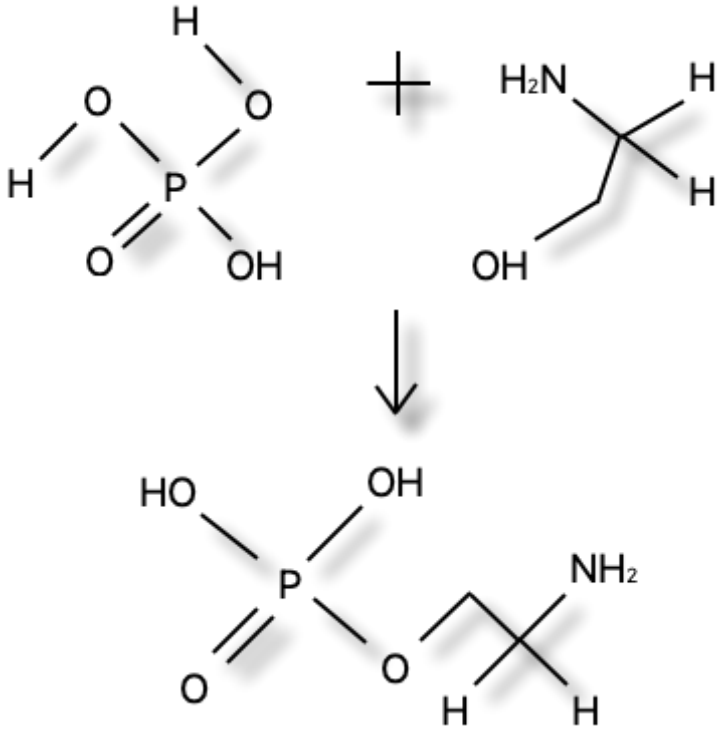
Figura 2. Molécula da Fosfoetanolamina



Fonte: Do autor

Sua fórmula molecular é $C_2H_8NO_4P$. Esse composto é sintetizado através da reação entre a monoetanolamina, (um composto que tem tanto o grupo amino como o grupo álcool) e o ácido fosfórico, conforme apresentado na Figura 3.

Figura 3. Síntese da Fosfoetanolamina



Fonte: Do autor

No processo completo da reação, um átomo de hidrogênio presente na hidroxila do ácido fosfórico interage com o grupo hidroxila da monoetanolamina. Assim, o oxigênio da hidroxila do ácido, que perdeu o hidrogênio, liga-se ao carbono da monoetanolamina que perdeu o grupo hidroxila.

Para se fazer a síntese em escala laboratorial, foi calculada a quantidade estequiométrica dos dois reagentes a fim de promover a reação num balão reacional com capacidade de 1 litro. Não se pode utilizar uma quantidade muito próxima do limite do balão devido ao risco de refluxo pelo uso de uma bomba de vácuo, por esse motivo existe um '*trap*' de segurança da bomba de vácuo e foi calculada uma quantidade que não exceda muito a metade do limite do balão reacional.

Pela leitura dos vidros dos reagentes e o peso molecular deles, concluiu-se que 1 mol de ácido fosfórico corresponde a 98,0 gramas e 1 mol de monoetanolamina corresponde a 61,0 gramas aproximadamente.

Portanto, foi definida uma reação 3-molar quantidade razoável de reagentes para obtenção do produto, a fosfoetanolamina sintética, sem exceder o limite do balão reacional ou correr o risco de refluxo pela bomba de vácuo.

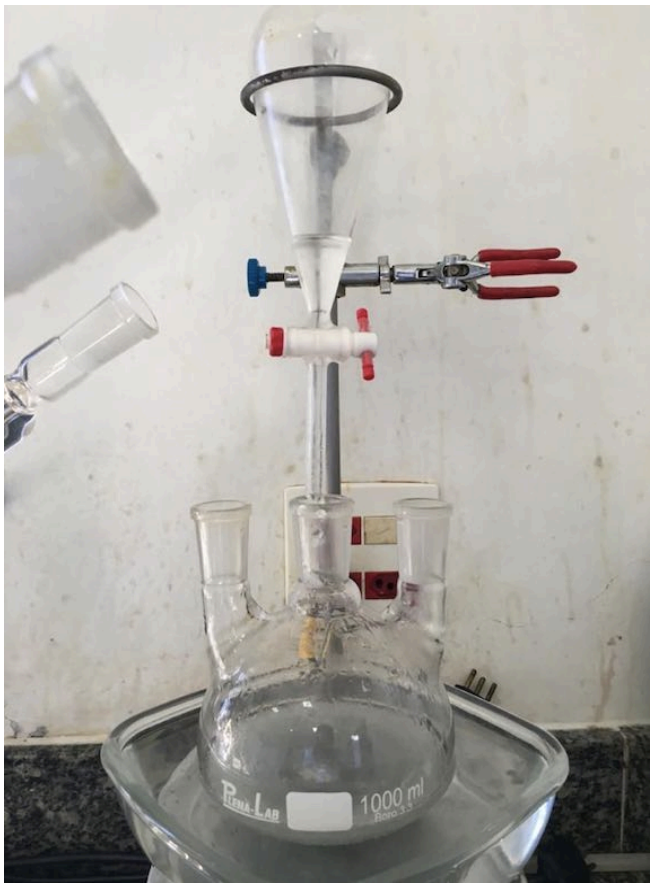
3 mols de ácido fosfórico correspondem a 294 gramas e 3 mols de monoetanolamina correspondem a 183 gramas aproximadamente.

Entretanto, há uma questão importante levada em consideração durante o cálculo da molaridade dos reagentes, para que a reação fosse bem-sucedida: o ácido fosfórico utilizado em laboratório possui uma concentração de 85%. Por esse motivo, essa massa foi compensada. Para isso, foi dividido o valor 3-molar desse ácido (294g) por 0,85, resultando em aproximadamente 346 gramas para a síntese em questão.

2.2. Neutralização

Pesou-se numa balança da marca Ohaus, modelo AR2140, com precisão de leitura que varia de 0,0001g para mais ou para menos, 346,0 gramas de ácido fosfórico num balão volumétrico tri-tubular e adicionou-se um agitador magnético, o qual foi posto sobre uma chapa da marca Quimis, modelo 0261-22, sem aquecimento, mas com agitação magnética ligada, conforme a figura 4.

Figura 4. Processo de Neutralização



Fonte: Do autor

Adicionou-se 183 gramas de monoetanolamina no funil de separação fechado, que foi colocado na argola anexada ao suporte, acima do balão reacional.

A reação de neutralização é uma reação exotérmica. Observou-se que, ao abrir lentamente o funil de separação e despejar gotas de monoetanolamina no ácido fosfórico, houve liberação de calor porque o tubo esquentou.

Por esse motivo, foi utilizada uma travessa de vidro com água como banho-maria para manter a temperatura do meio reacional menos elevada e deslocar o equilíbrio da reação para o produto.

Durante o processo de neutralização, a água do banho-maria foi trocada uma vez para contenção da temperatura.

2.3. Esterificação

Após a neutralização completa entre o ácido fosfórico e a etanolamina, foi retirado o banho-maria e o balão foi preso a uma garra e posto sobre a chapa de agitação, cujo aquecimento foi então ligado diretamente na temperatura máxima, pelo fato de a reação precisar de calor para acontecer.

Junto ao aquecimento, foi também instalado o sistema de destilação da água e ligada uma bomba de vácuo da marca DVP, modelo MM56V2, assim como o fluxo de mangueiras para resfriar a água destilada e a água do meio reacional passar pelo condensador com ajuda do calor e da bomba de vácuo. Duas rolhas foram inseridas nos bocais do balão tri tubular e um adaptador em V para conectar o balão ao condensador. Na outra extremidade do condensador, foi inserido mais um adaptador e, nele, foi posto um balão coletor de líquido.

O processo encontra-se na figura 5, onde há, com vácuo dividido, na chapa ao fundo uma esterificação em sua fase inicial, com uma coloração esverdeada e, na chapa à frente, uma em sua fase final, com uma coloração alaranjada e uma viscosidade e densidade visivelmente maiores.

Figura 5. Processos de Esterificação

Fonte: Do autor

Essa etapa da reação foi a esterificação: um ácido e um álcool reagiram formando como produto sal (fosfoetanolamina sintética) e água, a qual sofre o processo de destilação e é armazenada no balão receptor.

Foi mantida a reação por aproximadamente uma hora e meia sob agitação constante e aquecimento ligado, assim como a bomba de vácuo no processo de destilação da água e esterificação, até o meio reacional tornar-se visivelmente mais fluído e numa coloração alaranjada.

Passado esse período de reação, foram adicionados aproximadamente 150 mL de água (pouca quantidade, porém o suficiente para a cristalização) lentamente, no balão reacional, conforme a figura 6.

Figura 6. Adição de água no meio

Fonte: Do autor

Posteriormente o líquido foi vertido cuidadosamente com a ajuda de um pano, devido à alta temperatura do balão e do meio reacional, para um Becker de 600 mL.

2.4. Cristalização

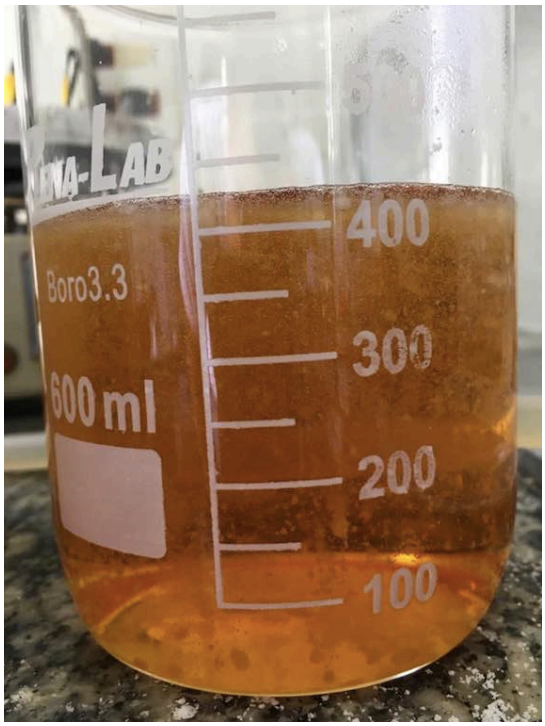
Sabe-se que, para ocorrer com sucesso a cristalização de um produto, é possível tomar, quimicamente, algumas medidas.

Uma delas é deixar a solução ou suspensão resfrie o mais lentamente possível, por isso foi colocado um vidro de relógio sobre o Becker, para que o calor fosse mantido no interior dele e a suspensão demorasse mais tempo para chegar à temperatura ambiente.

Outra medida tomada foi a utilização de ‘semente’. No momento em que o meio foi vertido para o Becker, foi despejada em seguida uma pequena quantidade do sal (fosfoetanolamina), obtida anteriormente na mesma reação e filtrado no processo de filtração, porém em menor quantidade porque não havia sal do produto para cristalização no processo anterior, gerando bem menos cristalização e produto do que com a utilização da semente.

A suspensão foi mantida no Becker por 24h para uma boa cristalização do produto. A adição da semente é demonstrada na figura 7.

Figura 7. Utilização de semente

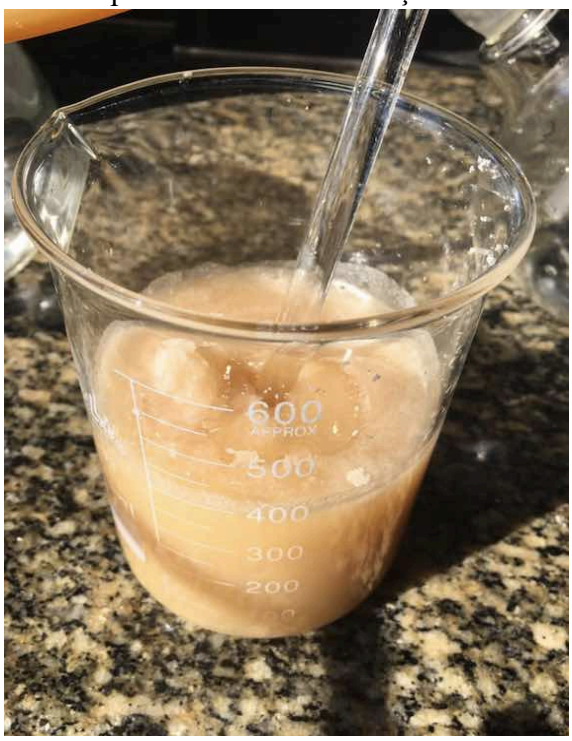


Fonte: Do autor

2.5. Filtração

A última etapa para a obtenção do produto foi a filtração a vácuo. Com um bastão de vidro, quebrou-se a textura cristalizada da suspensão, conforme a figura 8.

Figura 8. Suspensão 24h após início da cristalização



Fonte: Do autor

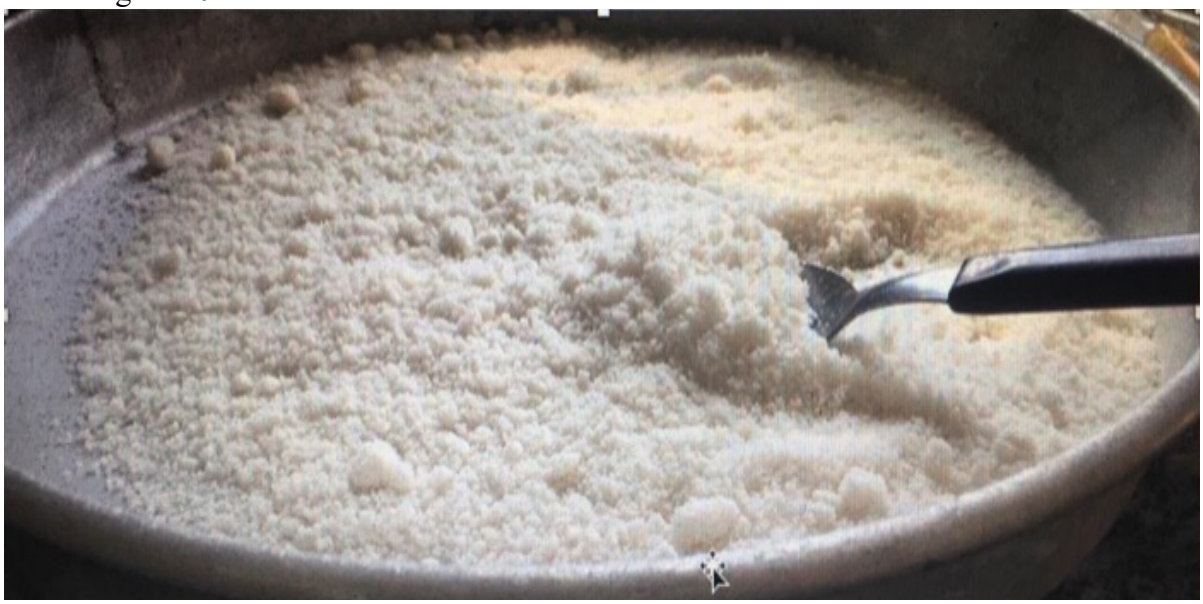
Em seguida, a suspensão foi despejada em um sistema de filtração a vácuo com Buchnner, Kitasato, papel-filtro e bomba de vácuo, como é apresentada na figura 9.

Figura 9. Processo de filtração

Fonte: Do autor

Com esse processo, a água atravessa o papel-filtro para o Kitasato e a fosfoetanolamina é filtrada, surgindo como pó dentro do Buchnner, inodoro e com uma coloração branca. A filtração foi mantida até o produto não apresentar mais umidade e, sequencialmente, poder ser retirado do Buchnner com a ajuda de uma colher, conforme a figura 10. Após testes variando temperatura e tempo de estufa, concluiu-se que o material fica seco de forma ideal após ser levado à estufa por três horas a, em média, 65 graus.

Figura 10. Fosfoetanolamina filtrada

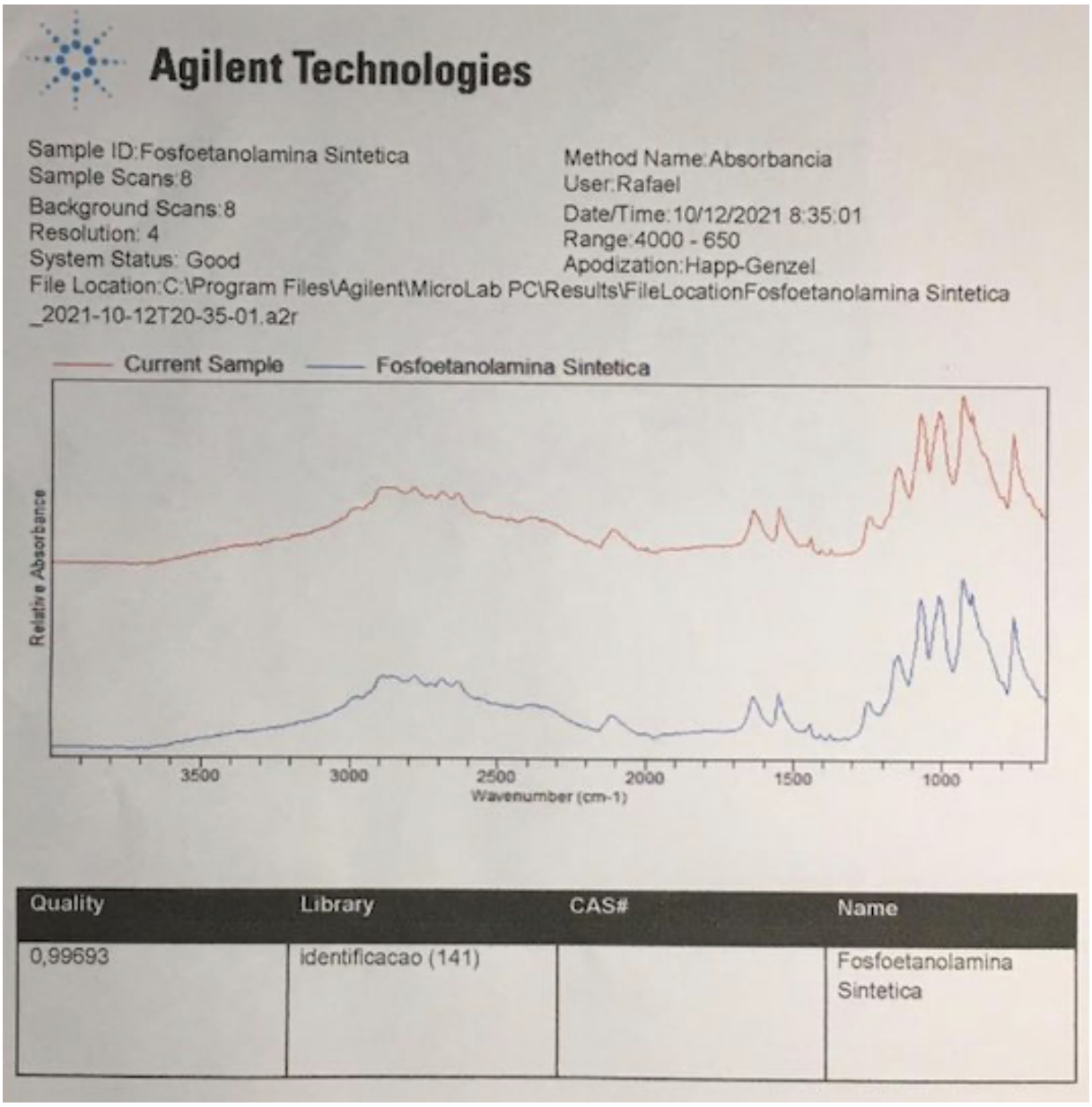


Fonte: Do autor

2.6. Processo de Caracterização da Molécula

Com o objetivo de caracterizar definitivamente a molécula da fosfoetanolamina sintética, foi efetuada uma análise de espectro infravermelho em laboratório.

Gráfico 1 – Teor da fosfoetanolamina sintetizada em laboratório



Quality	Library	CAS#	Name
0,99693	identificacao (141)		Fosfoetanolamina Sintetica

Fonte: Do autor

Foi possível concluir que a semelhança dos gráficos é máxima, portanto, o material analisado é comprovadamente a molécula da fosfoetanolamina sintética. Uma possível sobreposição dos gráficos demonstra total semelhança entre a amostra do laboratório e a amostra-padrão fosfoetanolamina, não apresentando nenhuma diferença considerável de pico em relação à amostra-padrão.

Os picos do espectro infravermelho realizado em laboratório para esse trabalho também foram comparados aos picos apresentados na patente PI 0800460-9 2A.

Entre os números de onda 3.400 a 2.500, nota-se pequenos picos que representam a superposição de bandas de deformação axial NH_3^+ e OH^-. Por volta do número de onda 2.100, observa-se pequeno pico que representa, também segundo a patente, deformação angular simétrica e NH_3^+. Em 1.650 e 1.550 é possível analisar picos que representam, respectivamente, deformação angular assimétrica de NH_3^+ e deformação simétrica da ligação N-H. Em 1.250 há um pico que é atribuído, segundo a patente em questão, à deformação axial da ligação P=O. Por fim, no comprimento de onda entre 1.050 e 950, há um pico mais alto que é atribuído à deformação axial da ligação P-OH.

Além dessas análises de picos, pode-se observar que a qualidade (em inglês: quality) do produto é de 0,99693. Isso quer dizer que o material sintetizado em laboratório possui 99,693% de teor, o que caracteriza de fato uma alta pureza desse produto e também explica a alta semelhança entre os picos da amostra-padrão e da amostra do produto sintetizado em laboratório.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Para uma melhor discussão das variáveis presentes no processo de síntese da fosfoetanolamina, assim como um aprofundamento maior acerca dos resultados obtidos, foi elaborada uma tabela com 50 sínteses realizadas em laboratório, listando as principais variáveis em cada processo, assim como a quantidade obtida em cada síntese e a qualidade e aspecto do produto obtido através de cada um dos processos.

Tabela 1. Variáveis e resultados de cada síntese

	Tempo de Esterificação	Água adicionada ao meio	Rendimento	Massa	Aspecto do Produto Final
Síntese 1	60 min	200 mL	Sem Rendimento	-	-
Síntese 2	60 min	190 mL	Sem Rendimento	-	-
Síntese 3	60 min	180 mL	Sem Rendimento	-	-
Síntese 4	60 min	170 mL	Sem Rendimento	-	-
Síntese 5	60 min	160 mL	Sem Rendimento	-	-
Síntese 6	60 min	150 mL	Sem Rendimento	-	-
Síntese 7	60 min	140 mL	Sem Rendimento	-	-
Síntese 8	60 min	130 mL	Sem Rendimento	-	-
Síntese 9	60 min	120 mL	Sem Rendimento	-	-
Síntese 10	60 min	110 mL	Sem Rendimento	-	-
Síntese 11	70 min	200 mL	Sem Rendimento	-	-
Síntese 12	70 min	190 mL	Sem Rendimento	-	-
Síntese 13	70 min	180 mL	Sem Rendimento	-	-
Síntese 14	70 min	170 mL	Sem Rendimento	-	-
Síntese 15	70 min	160 mL	Sem Rendimento	-	-
Síntese 16	70 min	150 mL	Sem Rendimento	-	-
Síntese 17	70 min	140 mL	Sem Rendimento	-	-
Síntese 18	70 min	130 mL	Sem Rendimento	-	-
Síntese 19	70 min	120 mL	Sem Rendimento	-	-
Síntese 20	70 min	110 mL	Rendimento muito baixo	20,0 g	Pó branco, seco e inodoro
Síntese 21	80 min	200 mL	Sem Rendimento	-	-
Síntese 22	80 min	190 mL	Sem Rendimento	-	-
Síntese 23	80 min	180 mL	Sem Rendimento	-	-
Síntese 24	80 min	170 mL	Sem Rendimento	-	-
Síntese 25	80 min	160 mL	Sem Rendimento	-	-
Síntese 26	80 min	150 mL	Rendimento moderado	105,0 g	Pó branco, seco e inodoro
Síntese 27	80 min	140 mL	Rendimento moderado	102,0 g	Pó branco, seco e inodoro
Síntese 28	80 min	130 mL	Rendimento moderado	101,0 g	Pó branco, seco e inodoro
Síntese 29	80 min	120 mL	Rendimento moderado	99,0 g	Pó branco, seco e inodoro
Síntese 30	80 min	110 mL	Rendimento moderado	97,0 g	Pó branco, seco e inodoro
Síntese 31	90 min	200 mL	Rendimento elevado	205,0 g	Pó branco, seco e inodoro
Síntese 32	90 min	190 mL	Rendimento elevado	207,0 g	Pó branco, seco e inodoro
Síntese 33	90 min	180 mL	Rendimento elevado	207,0 g	Pó branco, seco e inodoro
Síntese 34	90 min	170 mL	Rendimento elevado	209,0 g	Pó branco, seco e inodoro
Síntese 35	90 min	160 mL	Rendimento elevado	210,0 g	Pó branco, seco e inodoro
Síntese 36	90 min	150 mL	Rendimento elevado	212,0 g	Pó branco, seco e inodoro
Síntese 37	90 min	140 mL	Rendimento elevado	210,0 g	Pó branco, seco e inodoro
Síntese 38	90 min	130 mL	Rendimento elevado	205,0 g	Pó branco, seco e inodoro
Síntese 39	90 min	120 mL	Rendimento elevado	202,0 g	Pó branco, seco e inodoro
Síntese 40	90 min	110 mL	Rendimento elevado	202,0 g	Pó branco, seco e inodoro
Síntese 41	100 min	200 mL	Cristalização parcial	110,0 g	Pó bege, levemente úmido e com características de material carbonizado
Síntese 42	100 min	190 mL	Cristalização parcial	107,0 g	Pó bege, levemente úmido e com características de material carbonizado
Síntese 43	100 min	180 mL	Cristalização parcial	96,0 g	Pó bege, levemente úmido e com características de material carbonizado
Síntese 44	100 min	170 mL	Cristalização parcial	96,0 g	Pó bege, levemente úmido e com características de material carbonizado
Síntese 45	100 min	160 mL	Cristalização parcial	95,0 g	Pó bege, levemente úmido e com características de material carbonizado
Síntese 46	100 min	150 mL	Sem Rendimento	-	-
Síntese 47	100 min	140 mL	Sem Rendimento	-	-
Síntese 48	100 min	130 mL	Sem Rendimento	-	-
Síntese 49	100 min	120 mL	Sem Rendimento	-	-
Síntese 50	100 min	110 mL	Sem Rendimento	-	-

Fonte: Do autor

Como a produção foi feita em síntese 3-molar e o peso molecular da fosfoetanolamina sintética é de 141,1 g/mol, conclui-se que, numa reação com um rendimento de 100%, haveria exatamente três vezes o peso molecular do sal, portanto aproximadamente 423,3 gramas. Com o processo desenvolvido em laboratório, foram obtidos aproximadamente 212 gramas do produto, mais de 50% de rendimento.

Esse rendimento de 50% de fato é inferior ao rendimento da patente estudada (PI 0800460-9 A2) , que apresenta um rendimento de até 90%. Entretanto, foi pesquisado que o teor da molécula fosfoetanolamina apresentada na patente apresenta teor inferior a 33%, sendo que a molécula sintetizada nesse trabalho apresenta teor de aproximadamente 99,7%. Além

disso, a questão principal e foco do trabalho foi reduzir o custo da síntese e otimizar o processo, substituindo o nitrogênio gasoso com grau industrial por uma bomba de vácuo e aumentando o teor do produto final.

A adição do gás nitrogênio na patente em questão tem as funções de "retirar a água por evaporação conforme a mistura é aquecida e garantir uma atmosfera inerte de reação, evitando a oxidação do meio reacional". (REIMER *et al.,* 2011).

Essas duas funções são mantidas particularmente pela bomba de vácuo, que também retira a água por arraste e evita, através do vácuo, a oxidação do meio reacional, mantendo, também, uma atmosfera inerte de reação.

Entretanto, o nitrogênio gasoso não gera vácuo no sistema, elevando assim a temperatura do meio reacional e degradando parcialmente o princípio ativo, consequentemente diminuindo o teor final do produto.

Utilizando-se deste processo de síntese alternativa do fármaco, obteve-se um produto com alto grau de pureza (acima de 99,5%), com um baixo custo de produção. O rendimento foi de 50% enquanto a patente estudada apresenta um produto com rendimento de até 90%, porém com um teor de aproximadamente 32%. O custo de um cilindro de gás nitrogênio com grau industrial custa a partir de R$1.000,00 (mil reais), fator que também onera bastante o custo de produção, ao contrário da bomba de vácuo, com custo aproximado de R$700,00 (setecentos reais) e utiliza apenas energia, sendo assim uma alternativa muito mais viável economicamente ao relacionar o custo, teor e rendimento finais do produto. Já as vidrarias e os demais reagentes presentes na síntese desse trabalho possuem o mesmo custo de mercado que os utilizados pela patente estudada, além de não terem necessidade de serem substituídos, o que representa custos semelhantes de processo entre a patente e o trabalho em questão.

Nas sínteses que foram feitas com um tempo muito baixo de esterificação (as 20 primeiras sínteses da tabela, por exemplo), não houve sequer a cristalização do produto para uma posterior filtração. Apenas a síntese de número 20 apresentou alguma cristalização parcial. Já nos processos de síntese que foram feitos com um período muito grande de vácuo no sistema para esterificação (como exemplo as 10 últimas sínteses da tabela), a certa altura da reação, o meio reacional escurecia rapidamente e, após a adição da água para cristalização, sentiu-se forte cheiro de queimado e, mesmo com a adição da semente, o produto não cristalizou.

Concluiu-se que, se o meio reacional não ficar no vácuo e em uma alta temperatura tempo suficiente para a reação total de esterificação, a solução não irá cristalizar e o produto não será obtido. Por outro lado, caso fique muito tempo a uma alta temperatura e em

vácuo constante, o meio reacional irá escurecer demais e não chegará a cristalizar devido à rápida carbonização do produto.

É crucial manter as variáveis constantes, tanto para uma boa cristalização do produto como para uma boa filtração e, finalmente, uma boa qualidade do produto após todas as etapas para a sua obtenção.

De fato, qualquer pequena mudança de processo, como até mesmo a mudança do analista, pode interferir no resultado. Há também variáveis que não podem ser controladas ou mensuradas, tais como velocidade de agitação, exatidão e precisão da balança analítica, temperatura exata do meio reacional durante toda a reação, pressão etc. Essas variáveis também devem ser mantidas constantes, dentro dos parâmetros possíveis, para que não haja mudança na obtenção do produto.

Já em relação à análise em espectro infravermelho, foi possível comprovar a obtenção e caracterização da molécula da fosfoetanolamina sintética em laboratório, inclusive com o elevado teor de aproximadamente 99,7%.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em relação à síntese aprimorada nesse trabalho em questão, foi possível atingir os objetivos de otimizar o processo, aumentando consideravelmente o teor do produto em detrimento do rendimento, assim como diminuir o custo de produção da fosfoetanolamina em escala laboratorial.

Além disso, foi testada nesse trabalho uma reação 3-molar, diferentemente da patente mencionada PI 0800460-9 A2, que apresentou, por sua vez, uma reação 1-molar. Observou-se o comportamento da reação como um todo, assim como todas as suas operações unitárias, para concluir se há, afinal, a viabilidade de realizar a reação química nessa nova escala estequiométrica. Concluiu-se que, com a reação 3-molar, o grupo obteve ótimos resultados: um rendimento considerável e um elevado teor do produto, além de um baixo custo necessário para a síntese da fosfoetanolamina.

Como foi explicado nas discussões dos resultados, o rendimento do produto caiu de até 90% para 50%, mas o teor do produto aumentou de até 33% para aproximadamente 99,7%. Além disso, o custo de produção diminuiu com a troca do uso do cilindro de nitrogênio gasoso por uma bomba de vácuo, a qual possui as mesmas funções que o nitrogênio gasoso: retirar a água da reação por evaporação e manter a atmosfera do meio inerte, evitando a oxidação do meio reacional. Entretanto, como o nitrogênio gasoso não manteve o vácuo no sistema, a temperatura de ebulição do meio aumentou consideravelmente durante a reação, o que resultou na degradação do produto ao longo da sua síntese, explicando o teor de até 33% obtido na patente estudada.

Sobre os âmbitos políticos e sociais em que se encontra a molécula estudada nesse trabalho, conclui-se que, apesar de já existirem pesquisas bioquímicas e estudos tanto científicos quanto humanos voltados à fosfoetanolamina, ainda há muito a ser feito, em âmbito nacional e internacional, para que ela possa finalmente ser definida ou não como um medicamento que possa ser promissor nas áreas da farmácia e da medicina e capaz de impedir, efetiva e comprovadamente, a proliferação de células mutagênicas (cancerígenas) e tumores malignos em seres humanos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. **Lei no 13.269, de 13 de abril de 2016.** Uso da fosfoetanolamina sintética permitido para pacientes diagnosticados por neoplasia maligna.

DE OLIVEIRA, L. A.; **A cura do câncer, a droga experimental (fosfoetanolamina sintética) e suas implicações legais e jurídicas.** 2015.

DE PAULA, L. L. R. J.; DE PAULA, M. F. **Fosfoetanolamina: uma análise bioética.** 2018.

DOS SANTOS, L. P.; NOGUEIRA, L. M.; BORGES, J. R.; FARIA, T. A. **A verdade por trás da fosfoetanolamina sintética e a cura do câncer: uma revisão.** 2017

FERREIRA, A. K.; SANTANA, B. A. A.; REGO, E. M.; FILHO, O. M. R.; CHIERICE, G. O.; MARIA, D. A. **Synthetic phosphoethanolamine has in vitro and in vivo anti-leukemia effects.** 2013.

LEMOS, A. C. M.; ARAÚJO, F. M.; SANTOS, J. E**. A utilização da fosfoetanolamina sintética em pacientes oncológicos: uma análise documental.** 2021.

MENEGUELO, R. **Efeitos Antiproliferativos e Apoptóticos Da Fosfoetanolamina Sintética No Melanoma B16F10. 2008.**

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relatório de atividades do grupo de trabalho sobre a fosfoetanolamina.** 2015.

REIMER, A. J.; CHIERICE, G. O.; DE ALMEIDA, M. V.; MENEGUELO, R.; NETO, S. C.; AL-ASFOUR, S V. **Fosfoetanolamina como precursor de fosfolipídeo para correção de disfunções celulares e metabólicas.** 2011.

REIMER, A. J.; CHIERICE, G. O.; DE ALMEIDA, M. V.; FILHO, O. M.; MENEGUELO, R.; NETO, S. C.; AL-ASFOUR, S. V. **Nova metodologia de síntese da fosfoetanolamina na forma sólida com cálcio, magnésio e zinco e na forma de solução com monoetanolamina.** 2011.