



AVALIAÇÃO E OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DE OBTENÇÃO DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO PARA FINS DIDÁTICOS

Resumo

A síntese do ácido acetilsalicílico (AAS) é muito empregada em aulas experimentais de Química para explorar o ensino de reações nucleofílicas e o processo de purificação por recristalização. Considerando a diversidade de protocolos disponíveis na literatura, com divergências nas condições experimentais, este trabalho teve como objetivo otimizar as condições de tempo e temperatura da síntese do AAS e, concomitante, melhorar a verduza química do processo visando maior eficiência mássica e energética, de acordo com os princípios 1, 2 e 6 da Química Verde (QV). Para isso, propôs-se a síntese de AAS a temperaturas de 40 °C, 50 °C, 60 °C, 70 °C, 80 e 90 °C durante 10, 20, 30 e 40 minutos de reação. Os resultados apontam que o AAS obtido em 20 minutos a 80°C apresentou os melhores resultados: um bom rendimento, $77,70 \pm 0,01$ %, com ponto de fusão 133 °C-134 °C, com Eficiência de Massa 24 % e Fator E 3,10; as melhores métricas de energia, *Throughput* 0,101 g min⁻¹, Intensidade de Tempo 9,869 min g⁻¹, Intensidade de Energia 0,073 Kw h g⁻¹ e o menor consumo de energia, 0,1485 KWh, um ganho de eficiência energética de aproximadamente 200 %, contribuindo principalmente com melhorias no P6 da QV.

Palavras-chave: Ácido acetilsalicílico; Eficiência Energética; Métricas de Massa, Ensino.

EVALUATION AND OPTIMIZATION OF THE CONDITIONS FOR OBTAINING ACETILSALICYLIC ACID FOR DIDACTIC PURPOSES

Abstract

The synthesis of acetylsalicylic acid (ASA) is widely used in experimental chemistry classes for the teaching of nucleophilic reactions and the process of purification by recrystallization. Considering the diversity of protocols available in the literature, with divergences in the experimental conditions, this work had as objective to optimize the time and temperature conditions of the ASA synthesis and, at the same time, to improve the chemical greenery of the process aiming at greater mass and energetic efficiency, according to with principles 1, 2 and 6 of Green Chemistry (GC). For this, the synthesis of ASA was proposed at temperatures of 40 °C, 50 °C, 60 °C, 70 °C, 80 and 90 °C for 10, 20, 30 and 40 minutes of reaction. The results indicate that the ASA obtained in 20 minutes at 80 °C presented the best results: a good yield, $77.70 \pm 0.01\%$, with melting point 133 °C -134 °C, with Experimental Mass Efficiency 24% and Environmental Factor E 3,10; the best energy metrics, *Throughput* 0,101 g min⁻¹, Time Intensity 9.869 min g⁻¹, Energy Intensity 0.073 Kw h g⁻¹ and the lowest power consumption, 0.1485 KWh, an efficiency gain approximately 200 %, contributing mainly to improvements in P6 of GC.

Keywords: Acetylsalicylic acid; Energy Efficiency; Mass Metrics, Teaching.

Autoras: Leslie Tauany Schneider da Luz^a, Sandra Inês Adams Angnes Gomes^b, Marilei Casturina Mendes Sandri^c, Flávia de Mello^d y Juliana Aparecida Bolzan^e

- ^a Licenciada em Química pelo Instituto Federal do Paraná, Brasil.
- ^b Mestre em Química / Docente do Instituto Federal do Paraná, Brasil.
- ^c Doutora em Educação para a Ciência e o Ensino de Matemática/ Professora da Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil.
- ^d Mestre em Química pela Universidade Regional de Blumenau, Brasil.
- ^e Graduada em Farmácia pelo Instituto Federal do Paraná, Brasil.



AVALIAÇÃO E OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DE OBTENÇÃO DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO PARA FINS DIDÁTICOS

Introdução

A spirina é o nome comercial do medicamento que tem como base o ácido acetilsalicílico. Esse medicamento é amplamente utilizado como analgésico e antipirético. A origem desse medicamento está no salgueiro, cujas cascas foram muito utilizadas na antiguidade para o tratamento de dores. A casca da árvore do salgueiro branco (*Salix alba*) foi usada como medicamento por milhares de anos e foi citada por Hipócrates em 400 a.C e por Dioscorides, cirurgião grego do exército romano (LUENGO, 2005).

Em 1828, Johann A. Buchner descobriu o princípio ativo, uma substância amarela em forma de cristais, com sabor muito amargo, a qual denominou salicilina, encontrada também em outras plantas, como a *Spiraea ulmaria*, que mais tarde inspirou o nome aspirina. Em 1838, o químico italiano Raffaele Piria obteve o ácido salicílico sintético, através de hidrólise oxidativa da salicina. Posteriormente, Kolbe e Dresden, em 1859, passaram a sintetizar os salicilatos, que antecederam a aspirina (MENEGATTI, FRAGA; BARREIRO, 2011).

O salicilato de sódio, medicamento empregado na época, apresentava, contudo, diversas limitações clínicas, como por exemplo: baixo índice de tolerância; irritação gástrica e sabor muitíssimo amargo (LUENGO, 2005). Mesmo assim o medicamento foi empregado por quase uma década para dores e febre e, especialmente para o tratamento da artrite, mas que exigia grandes doses diárias e provocava irritação e fortes dores estomacais nos pacientes.

Entretanto, devido aos desagradáveis efeitos colaterais causados por esse princípio ativo, Hoffman, motivado em tratar seu pai que sofria de artrite, buscou estratégias de modificação da estrutura química desta substância a fim de obter uma molécula com efeitos colaterais mais brandos e com igual eficácia no tratamento da dor. Foi assim que Hoffman, em 1897 conseguiu preparar ácido acetilsalicílico por meio da acetilação do salicilato de metila, chamando o medicamento de aspirina. A nova droga tinha as mesmas propriedades do salicilato de sódio, conseguia melhorar a qualidade de vida dos portadores de artrite e gerava menos efeitos colaterais (MASSABNI, 2006).

Hoffman, na ocasião, trabalhava na Bayer da Alemanha e seus superiores não aceitaram de imediato substituir o salicilato de sódio pela aspirina, mas Heinrich Dreser, diretor da área de farmacologia da empresa demonstrou as ações analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias desta substância, tendo a Bayer introduzido o novo fármaco com o nome de "aspirina" em 1899. Segundo Menegatti, Fraga e Barreiro (2011) foi assim que a aspirina tornou-se o primeiro fármaco sintético empregado na terapêutica.

Massabni (2006) informa, que no caso da artrite, a aspirina tornou-se rapidamente o medicamento mais usado no tratamento dessa doença, e ainda hoje é considerado o medicamento mais barato para combater este mal, inclusive em suas formas mais comuns: a osteoartrite e a artrite reumatoide e atualmente a venda desse medicamento pode chegar a milhões de unidades por ano.



Em pesquisas decorrentes da década de 1970 verificou-se que a aspirina evita a formação de coágulos e, portanto, pode impedir o infarto do miocárdio. De acordo com Massabni (2006) a descoberta é muito significativa, pois só nos EUA mais de um milhão de pessoas sofrem ataques cardíacos por ano.

Já foram realizados estudos com a aspirina para avaliar seu potencial de inibição no crescimento de tumores e no tratamento de doenças que atacam o cérebro, como a doença de Alzheimer e de outras enfermidades degenerativas. Entretanto, seu uso pode gerar efeitos colaterais indesejáveis e não é recomendado para quem possui problemas gástricos, renais ou biliares (MASSABNI, 2006). Portanto, mesmo sendo um medicamento de uso comum e acesso irrestrito, é necessário evitar a automedicação.

Com a produção em escala industrial deste fármaco, foi necessária a utilização de matéria prima alternativa à salicilina para que fosse possível atender a demanda de produção. Assim, o AAS, princípio ativo da aspirina, é atualmente produzido sinteticamente através de uma reação nucleofílica acílica, também chamada de reação de esterificação. Os reagentes empregados são o ácido salicílico, anidrido acético e, geralmente, ácido sulfúrico como catalisador (PAVIA *et al.*, 2009).

A história da aspirina evidencia a importância da síntese orgânica na obtenção de fármacos. Conforme Menegatti, Fraga e Barreiro (2011), a síntese de fármacos é um importante capítulo da Química Orgânica, uma vez que permite a obtenção de moléculas, em seus diversos níveis de complexidade. Os mesmos autores explicam que os fármacos de origem sintética representam significativa parcela do mercado farmacêutico.

As sínteses laboratoriais têm como objetivo a obtenção de novos produtos com as suas propriedades mais acentuadas. O que, na maioria das vezes, envolve a formação de produtos e subprodutos tóxicos que levam a contaminação do ambiente, incluindo os seres humanos (PINTO, 2004). A síntese orgânica, notadamente na indústria farmacêutica tem o agravante de produzir grande quantidade de resíduos, fato demonstrado pelo alto Fator E (Environmental Factor) atribuído à indústria farmacêutica, que varia de 25 a 100, ou seja, a geração de resíduos varia de 25 a 100 kg de resíduo por kg de produto obtido (LENARDÃO *et al.*, 2003). Isso decorre, em parte, da natureza das reações orgânicas, especialmente aquelas de substituição e eliminação (MACHADO, 2014a) que em decorrência da formação de produtos secundários ou subprodutos, ocorrência de reações paralelas e incompletude das reações acabam por ter uma geração de resíduos elevada e de considerável complexidade com reflexos ambientais. Somado a isso, os produtos farmacêuticos requerem alta pureza o que implica na exigência de trabalhos de *work up*, ou seja, processos de isolamento e purificação que ao longo do processo global somam para a produção de resíduos.

Sendo assim, com o advento da QV na década de 90, a síntese orgânica passou a ter notável interesse de pesquisa, o que fica demonstrado até mesmo pelo programa que deu origem à QV: o Programa de Incentivo às Rotas Sintéticas Alternativas para prevenção da Poluição, lançado pela agência ambiental norte-americana - EPA ("Environmental Protection Agency"), em 1991. Desde 1995 os prêmios de QV tem uma linha exclusiva para sínteses mais limpas destacando o empenho no sentido de conferir maior sustentabilidade a esses processos (LENARDÃO *et al.*, 2003).

A QV apoia-se em 12 princípios que orientam para: 1. Prevenção da geração de resíduos; 2. Economia de átomos; 3. Síntese de produtos menos perigosos; 4. Desenho de produtos seguros; 5. Uso de solventes e auxiliares seguros; 6. Eficiência energética; 7. Uso de matérias primas renováveis; 8. Evitar a formação de derivados; 9. Catalise; 10. Desenho para a degradação; 11. Análise em tempo real para evitar a poluição; 12. Práticas intrinsecamente seguras para a prevenção de acidentes (ANASTAS & WARNER, 1998).



Como é possível verificar pelo exposto, os processos de síntese estão contemplados em vários princípios, constituindo-se preocupação fundamental dentro das atividades químicas. Isso implica dizer que de acordo com a QV, uma síntese, seja ela orgânica ou inorgânica deve ser pensada, planejada e viabilizada de modo a atender o maior número possível desses princípios. Nesse intento, convém destacar o uso das métricas de verdura, sejam elas de massa, energéticas, ambientais ou holísticas, que permitem avaliar em que extensão o processo ou síntese conseguiu cumprir os princípios da QV (MACHADO, 2014b).

Isto, por certo, modifica profundamente a forma como as práticas experimentais de síntese vêm sendo conduzidas no âmbito da formação profissional, pois conforme Andraos e Dicks (2012), os livros textos rotineiramente propagam uma mentalidade de que a única análise a ser feita é a do rendimento, com pouco ou nenhuma referência à eficiência global da reação ou identificação de subprodutos de reação.

Convém ainda destacar que no campo educacional, as sínteses têm elevada importância levando em conta que podem ser empregadas para explorar diversos conteúdos e técnicas laboratoriais na formação de químicos, farmacêuticos e áreas afins. Além disso, se trabalhadas na perspectiva da QV, as sínteses também podem favorecer o aprendizado de conceitos concernentes à verdura dos processos químicos e até mesmo à ética nas atividades químicas por meio da prática consciente e responsável.

Sendo assim, considerando que a síntese da aspirina é uma das sínteses orgânicas mais frequentemente realizadas nos cursos de química e as condições da reação (tempo e temperatura) não são consensuais entre os autores (PINTO, 2004; PAVIA *et al.*, 2009; MENDES, PERUCH, FRITZEN, 2012), podendo acarretar em rendimentos e eficiências atômicas muito aquém do esperado, este trabalho teve como principal objetivo otimizar a síntese do ácido acetilsalicílico através da investigação do melhor tempo e temperatura de reação a fim de melhorar sua eficiência energética e de massa, tendo em vista sua aplicação para fins didáticos no ensino de Química e áreas correlatas.

Assim, os objetivos específicos deste trabalho foram: 1) sintetizar o AAS, conforme recomendações da literatura, com adaptações no tempo e temperatura das reações; 2) avaliar as métricas de massa e as métricas de energia das diferentes condições experimentais propostas para obtenção do AAS, com vista a obter um melhor rendimento e um menor gasto energético; e 3) padronizar as condições da síntese do AAS para realização em aulas experimentais de Química em cursos de licenciatura e áreas afins.

Metodologia

Protocolo experimental para a síntese do AAS

Para obtenção do AAS seguiu-se orientações descritas por Pavia *et al.*, (2009), com adaptações. Estas adaptações consistiram em alterações no tempo da reação de 10 minutos em banho-maria a 50 °C indicadas pelo autor, para reações em 10, 20, 30 e 40 minutos entre 40° C a 90° C, com intervalos de 10° C, conforme é mostrado no Quadro 1.



Tempo e Temperatura	Procedimento Experimental						
Aquecimento por 10 min. <table><tr><td>40°C</td><td>50°C</td><td>60°C</td></tr><tr><td>70°C</td><td>80°C</td><td>90°C</td></tr></table>	40°C	50°C	60°C	70°C	80°C	90°C	<ul style="list-style-type: none">Transferiu-se para um erlenmeyer de 125 mL, 2,0 g de ácido salicílico (AS) com alto grau de pureza (marca Synth, MM 138,1 g/mol);
40°C	50°C	60°C					
70°C	80°C	90°C					
Aquecimento por 20 min. <table><tr><td>40°C</td><td>50°C</td><td>60°C</td></tr><tr><td>70°C</td><td>80°C</td><td>90°C</td></tr></table>	40°C	50°C	60°C	70°C	80°C	90°C	<ul style="list-style-type: none">Adicionou-se 5,0 mL de anidrido acético (marca Synth, MM 102,1, densidade 1,08 g.mL⁻¹), seguido de 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado (marca Synth, MM 98,78 g/mol, d 1,83 g.mL⁻¹);
40°C	50°C	60°C					
70°C	80°C	90°C					
Aquecimento por 30 min. <table><tr><td>40°C</td><td>50°C</td><td>60°C</td></tr><tr><td>70°C</td><td>80°C</td><td>90°C</td></tr></table>	40°C	50°C	60°C	70°C	80°C	90°C	<ul style="list-style-type: none">Agitou-se o frasco suavemente até dissolver o AS. Em seguida aqueceu-se o frasco cuidadosamente em um banho de vapor em 40°C, por 10 minutos. Deixou-se o frasco esfriar até a temperatura ambiente (o ácido acetilsalicílico deve começar a cristalizar. Se isto não acontecer, raspar as paredes do frasco com um bastão de vidro e esfriar a mistura ligeiramente em um banho de gelo). Quando a cristalização se completou o AAS apareceu como uma massa sólida. Adicionou-se 20 mL de água e esfriou-se a mistura em um banho de gelo, com posterior filtração a vácuo;
40°C	50°C	60°C					
70°C	80°C	90°C					
Aquecimento por 40 min. <table><tr><td>40°C</td><td>50°C</td><td>60°C</td></tr><tr><td>70°C</td><td>80°C</td><td>90°C</td></tr></table>	40°C	50°C	60°C	70°C	80°C	90°C	<ul style="list-style-type: none">Repetiu-se este procedimento de acordo com a temperatura e intervalos de tempos indicados na coluna ao lado. O procedimento foi executado em triplicata.
40°C	50°C	60°C					
70°C	80°C	90°C					

Quadro 1. Procedimento experimental da síntese do AAS, testado em diferentes tempos e temperaturas.

Purificação e testes para identificação do AAS

A recristalização, a determinação da temperatura de fusão (T.f.) e os testes com cloreto de ferro III (FeCl₃) 1%, foram realizados de acordo com Pavia *et al.*, (2009) e a Farmacopeia Brasileira (2010), descritos a seguir: **a) Recristalização** - o AAS foi dissolvido em 3 mL de etanol 96 % (marca Synth MM 46 g/mol, densidade 0,8 g.mL⁻¹) com aquecimento suave. Na sequência, adicionou-se 20 mL de água destilada fria. Após a recristalização em geladeira por 24 horas, o AAS foi filtrado a vácuo e secado em estufa a 40 °C por 2 horas para determinação do rendimento (PAVIA *et al.*, 2009); **b) Identificação**: a T.f. do AAS foi medido com um fusiômetro da marca Electrothermal, utilizando 2 a 3 mm da amostra em tubo capilar; **c) Teste de pureza**: o teste com FeCl₃ 1% foi realizado para verificar a presença de AS no produto final (AAS). Para tanto, uma pequena quantidade da amostra de AAS foi misturada com a água e aquecida por alguns minutos. A esta amostra adicionou-se uma gota de FeCl₃ 1% (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Durante os testes, resultados positivos para a presença de AS são observados pela mudança de coloração do meio reacional de amarelo para vermelho-violeta e resultados negativos quando há preservação da coloração amarela do FeCl₃.

Métricas de massa e Métricas Energéticas

Para determinar as melhores condições de temperatura e tempo para a síntese do AAS, avaliou-se as métricas de massa de acordo com Lenardão *et al.*, (2003) e Machado



(2014b) e as métricas energéticas conforme orientam Pires, Ribeiro e Machado (2018) e Ramos (2009). As expressões para os cálculos são indicados no Quadro 2.

*Métricas de massa e energéticas	Fórmulas
Economia atômica teórica (AE)	$\% AE \text{ estequiométrica} = \frac{MM \text{ do AAS}}{MM \text{ de todos os reagentes}} \times 100$
Fator E estequiométrico (Fator E_{MW})	$\text{Fator } E_{MW} = \frac{\text{Massa total de coprodutos}}{\text{Massa do AAS}}$
Eficiência de massa da reação (RME)	$\% RME = \frac{\text{Massa do AAS}}{\text{Massa total de todos os reagentes estequiométricos}} \times 100$
Eficiência de massa (ME)	$\% ME = \frac{\text{Massa do AAS}}{\text{Massa total de todos os reagentes}} \times 100$
Fator E experimental	$\text{Fator } E = \frac{\text{Massa dos resíduos}}{\text{Massa do AAS}}$
Intensidade de Energia (EI) _{MW}	$EI = \frac{\text{Energia Total}}{\text{Massa de AAS}}$
Intensidade de Tempo (TI)	$TI = \frac{\text{Tempo Total}}{\text{Massa de AAS}}$
Throughput (Th)	$Th = \frac{\text{Massa total de AAS}}{\text{Tempo total da reação}}$
Consumo de energia de um aparelho	$\Delta E = P \cdot \Delta t$

Quadro 2. Fórmulas para cálculos de massa e energia

* **AE** - razão entre a massa molecular do AAS pela soma da massa molar (MM) dos reagentes utilizados na equação estequiométrica (métrica teórica). **Fator E_{MW}** - considera a reação estequiométrica. É a razão da massa total de coprodutos pela massa de produto (métrica teórica). **RME** - Razão entre a massa do AAS efetivamente obtido na reação pela massa de todos os reagentes estequiométricos. **ME** - Razão entre a massa do AAS efetivamente obtido pela massa de todos os reagentes. **Fator E** - quantidade de resíduos produzidos. Razão entre a massa total de resíduos e a massa de produto obtido (o seu valor ideal é zero, que ocorre se não houver produção de quaisquer resíduos). **TI** - a razão entre o tempo utilizado e a massa do AAS. **Th** - visa maximizar a velocidade de obtenção do produto, ou melhorar a taxa de produção ou quantidade de massa de produto obtido por unidade de tempo e é um dos fatores mais importantes para o custo de produção. Para o seu cálculo exige-se o conhecimento do tempo das operações. **EI** - razão entre a energia utilizada e a massa de AAS obtido. **ΔE** - a variação da energia gasta ao longo dos procedimentos experimentais.

Para permitir a obtenção das métricas energéticas, as experiências incluíram a medição da energia e tempo ao longo dos procedimentos laboratoriais. Para calcular o consumo de energia da chapa elétrica de 220 V (450 W), utilizada para o aquecimento da mistura reacional do AAS nos diferentes tempos de reação, empregou-se a fórmula: **$\Delta E = P \cdot \Delta t$** proposta por Carron (2016) e Gaspar (2017). Onde **ΔE** é a variação da energia gasta; **P** é a potência do aparelho usado e **Δt** é a variação do tempo em que a reação ocorreu. Desta forma, obtiveram-se os resultados da variação de energia em Joules (J), a potência em Watts (W) e a variação do tempo em segundos (s), conforme a fórmula: **$\Delta E = w/s$** . Os resultados em Joules foram convertidos para quilojoules (KJ). Para isso, as unidades de medida precisavam estar proporcionais. Assim, converteu-se a potência W para



quilowatts (KW) e o tempo em segundos para horas (h). Então, os resultados foram expressos em $\Delta E = \text{kWh}$.

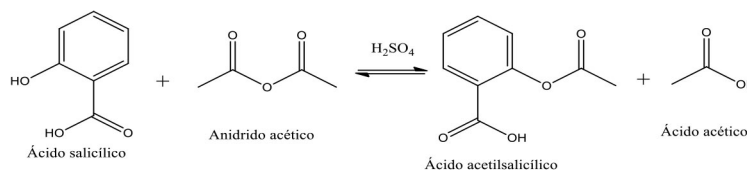
As métricas de energia de grande utilidade industrial são habitualmente ausentes no ensino, mas foram usadas neste trabalho, com um contexto educacional de acordo com as orientações de Pires, Ribeiro, Machado (2018), trazendo questões centrais como a utilização de energia e a importância que a duração dos processos têm do ponto de vista da economia energética aplicada em sínteses orgânicas.

Resultados e discussão

Síntese e purificação do AAS

A reação para a obtenção AAS é ilustrada na Tabela 1. O rendimento em massa do AAS 2,61 g, foi calculado pela razão entre a quantidade de produto (AAS) e a quantidade teoricamente esperada a partir da estequiometria da reação, considerando que todo o reagente limitante originasse o produto principal.

Entretanto, na prática, seguindo a metodologia proposta por Pavia *et. al.*, (2009), com aquecimento da mistura reacional (AS, anidrido acético e ácido sulfúrico $[\text{H}_2\text{SO}_4]$) a 50°C por 10 minutos, após recristalização, obteve-se um rendimento de $48,5 \pm 0,14\%$ (1,265 g), conforme visto na Tabela 2.



Ácido salicílico Reagente limitante	Anidrido acético Reagente em excesso	Ácido acetilsalicílico Rendimento em massa	Ácido acético Coproduto
MM $138,1 \text{ g.mol}^{-1}$ 2 g	MM $102,1 \text{ g.mol}^{-1}$ 5,4 g (Reagem: 1,48 g) (Excesso: 3,92 g)	MM $180,1 \text{ g.mol}^{-1}$ X = 2,61 g	MM $60,0 \text{ g.mol}^{-1}$ Y = 0,86 g

Previsões Teóricas: Economia Atômica (AE) 75 %; Fator E ambiental estequiométrico 0,33.

Tabela 1. Cálculos teóricos para rendimento do AAS

A recristalização foi realizada para purificação do AAS obtido nos diferentes testes, na qual se utilizou apenas 3 mL de etanol e 20 mL de água. Importante evidenciar que o processo de purificação empregado neste trabalho, atende aos seguintes princípios 1, 5 e 7 da QV: P1 - prevenção; o P5 - uso de solvente e substâncias auxiliares seguras e; o P7- uso de matéria prima renovável (etanol) e inócuo.

Os processos de purificação, sob a perspectiva da QV, são extremamente nocivos devido ao gasto tanto energético quanto de matéria-prima. Por isso, é vantajoso favorecer condições que forneçam produtos com maior pureza, evitando assim que sejam empregadas sucessivas tentativas de purificação. Diante disso, a busca pela otimização das condições experimentais, com vistas a obter maior rendimento do AAS vem ao encontro dessa demanda e os resultados dessa investigação são apresentados na Tabela 2, a seguir.



T (°C)	Rendimento (%) 10 minutos	Rendimento (%) 20 minutos	Rendimento (%) 30 minutos	Rendimento (%) 40 minutos
40	65,5 0 ± 0,09	68,70 ± 0,22	70,00 ± 0,03	79,00 ± 0,31
50	48,50 ± 0,14	65,40 ± 0,02	74,00 ± 0,01	69,20 ± 0,10
60	63,00 ± 0,14	65,00 ± 0,01	74,00 ± 0,13	68,40 ± 0,07
70	61,00 ± 0,21	71,00 ± 0,02	76,00 ± 0,09	-
80	63,00 ± 0,31	77,70 ± 0,01	63,00 ± 0,30	-
90	54,00 ± 0,03	69,50 ± 0,12	-	-

Tabela 2. Rendimento percentual do AAS sintetizado em diferentes condições de tempo e temperatura

Conforme os dados apresentados, o rendimento do AAS variou de 48,5 % a 79 %. Machado (2014a) chama atenção para os valores de rendimento químico de uma síntese e sua eficiência. Para o autor, valores menores que 40 % são praticamente inexequíveis, entre 40 % e 60 % são considerados pobres, rendimentos entre 60 % e 70 % são aceitáveis, entre 70% e 80% são considerados bons, entre 80 % e 90 % são muito bons, maiores que 90% são considerados excelentes e 100 % de rendimento é um valor quantitativo.

O rendimento experimental baixo em sínteses orgânicas é explicado por Mendes, Peruch e Fritzen (2012). Os autores afirmam que compostos orgânicos sólidos quando isolados após reação, raramente são puros, estão geralmente contaminados com pequenas quantidades de outros compostos que são produzidos ao lado do produto desejado. No caso da síntese do AAS, juntamente com o produto final tem-se como subprodutos o ácido acético, o excesso de anidrido acético, o catalisador e traços de AS, que pode não ter reagido, ser formado pela reação inversa ou até mesmo possíveis impurezas presentes nos reagentes de partida.

Importante destacar que os cálculos para rendimento em massa são muito usados por químicos, tanto nas indústrias, quanto em laboratórios de síntese e no ensino para exprimir a eficiência da reação. "Aliás, quase sempre, continua a ser a única grandeza usada nos laboratórios de ensino da Química acadêmica, para avaliar a eficácia das reações de síntese" (MACHADO, 2014b, p. 98). Entretanto, do ponto de vista da QV, apenas esta métrica não é suficiente para avaliar o impacto residual deixado pela reação, ao passo que as métricas de verdura mássica, notadamente a eficiência de massa e o fator E, permitem fazer essa avaliação.

Portanto, como veremos mais adiante, as métricas de massa e as métricas de energia da QV podem, complementarmente ser inseridas no ensino de química, visando melhorias nos protocolos experimentais, ancorado principalmente no princípio 1 (P1), que avalia a prevenção da formação de resíduos em geral; o princípio 2 (P2), que afere a extensão em que é possível incorporar os átomos disponibilizados pelos reagentes no produto principal da reação e; o princípio 6 (P6), que possibilita pensar em formas de planificação das reações para uma maior eficiência energética.

Após recristalização e determinação do rendimento das amostras de AAS, utilizou-se o teste de FeCl_3 1% para verificar a presença de AS remanescente.

De acordo com Silva e Marins (2010) o AS possui um grupo fenólico em sua estrutura química, forma complexos de cor vermelho ao violeta quando reagem com íons metálicos de Ferro III, conforme visto na Figura 1, observado nos testes positivos (+) relatados na Tabela 3. Enquanto que esta complexação não ocorre com o AAS, pois este não possui um grupo fenólico. Neste caso a solução fica amarela (coloração da solução original do FeCl_3 1%), visto nos testes negativos (-).

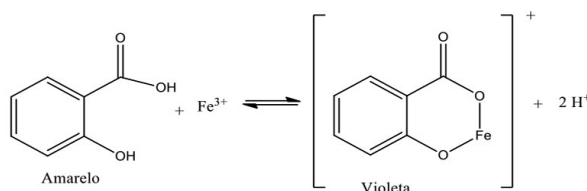


Figura 1. Reação do ácido salicílico com cloreto férrico

Os resultados prévios com FeCl_3 (Tabela 3), apresentaram um indicativo dos melhores resultados para a síntese do AAS: em 20 minutos a temperaturas de 60 °C e 80°C e em 40 minutos a 40 °C.

Métricas de massa e de consumo de energia

Em se tratando de métricas de massa, antes de avançar para o trabalho de laboratório, foi determinado *a priori*, a economia atômica (AE) e o fator E a partir da estequiometria da reação do AAS. Como estas métricas são teóricas, o limite máximo para AE foi 75%, e o fator E estequiométrico foi 0,33, conforme pode ser observado na Tabela 1.

Após a realização da síntese de AAS, aplicou-se como métricas *a posteriori* a eficiência de massa (ME) e a eficiência de massa da reação (RME), para avaliar em que grau a química da reação permite atingir a situação ideal definida pela economia atômica.

Todavia, os dados experimentais apurados (Tabela 3), indicaram valores baixos de ME (15 a 25 %) e RME (36 a 59 %) nas diferentes condições de síntese, provavelmente devido ao excesso de anidrido acético em uso na reação e a formação de coproduto e resíduos. O fator E, por sua vez, foi superior ao calculado pela estequiometria da reação, variando entre 3,1 a 5,25, e isto equivale dizer que, para obter 1 kg de produto, seriam produzidos entre 3,1 a 5,25 kg de resíduos.

Segundo Machado (2014a), o valor da eficiência de massa de uma reação (RME) na prática é sempre inferior a economia atômica (EA), já que a massa do produto final é inferior a estequiometria, quer porque o rendimento geralmente é inferior a 100 %, ou por ser, frequentemente, usado excesso de reagentes e o fator E experimental é superior ao esperado. Todavia, são métricas valiosas do ponto de vista teórico, pois permitem aferir a veracidade atômica relativa e propor melhorias nas condições experimentais: otimização na temperatura, tempo de aquecimento, proporções estequiométricas, uso de catalisadores, solventes auxiliares, recuperação de solventes para emprego em outras práticas, substituição de reagentes, entre outros.

Na Tabela 3, apresenta-se os resultados de rendimento, métricas de massa, métricas energéticas, a T.f., e os testes com FeCl_3 1% para as reações de obtenção do AAS realizadas em diferentes temperaturas, mantendo-se o tempo do meio reacional por 10, 20, 30 e 40 minutos:



AAS sintetizado em 10 minutos										
Temp. (°C)	Rend. (%)	ME (%)	RME (%)	Fator E	(Th) g min ⁻¹	(TI) min. g ⁻¹	EI Kw h g ⁻¹	(ΔE) kWh	T.f. Exp. (°C)	Teste FeCl ₃
40	65,5 0 ± 0,09	20	49	3,87	0,170	5,854	0,042	0,072	120-121	+
50	48,50 ± 0,14	15	36	5,57	0,116	7,905	0,057	0,072	117-119	+
60	63,00 ± 0,14	20	47	4,06	0,164	6,086	0,043	0,072	122-123	+
70	61,00 ± 0,21	19	46	4,23	0,159	6,285	0,045	0,072	119-120	+
80	63,00 ± 0,31	20	47	4,06	0,164	6,086	0,043	0,072	124-125	+
90	54,00 ± 0,03	16	38	5,25	0,133	7,692	0,054	0,072	117-118	+
AAS sintetizado em 20 minutos										
Temp. (°C)	Rend. (%)	ME (%)	RME (%)	Fator E	(Th) g min ⁻¹	(TI) min. g ⁻¹	EI kWh g ⁻¹	(ΔE) kWh	T.f. Exp. (°C)	Teste FeCl ₃
40	68,70 ± 0,22	22	51	3,64	0,089	11,162	0,083	0,148	119-120	+
50	65,40 ± 0,02	21	49	3,87	0,085	11,726	0,087	0,148	112-115	+
60	65,00 ± 0,01	20	49	3,90	0,084	11,798	0,088	0,148	130-134	-
70	71,00 ± 0,02	22	53	3,49	0,093	10,801	0,080	0,148	123-125	+
80	77,70 ± 0,01	24	58	3,10	0,101	9,869	0,073	0,148	133-134	-
90	69,50 ± 0,12	22	52	3,59	0,090	11,034	0,082	0,148	125-124	+
AAS sintetizado em 30 minutos										
Temp. (°C)	Rend. (%)	ME (%)	RME (%)	Fator E	(Th) g min ⁻¹	(TI) min. g ⁻¹	EI kWh g ⁻¹	(ΔE) kWh	T.f. Exp. (°C)	Teste FeCl ₃
40	70,00 ± 0,03	22	52	3,55	0,060	16,433	0,137	0,225	125-128	+
50	74,00 ± 0,01	23	55	3,30	0,064	15,545	0,116	0,225	125-130	+
60	74,00 ± 0,13	23	55	3,30	0,064	15,545	0,116	0,225	124-125	+
70	76,00 ± 0,09	25	58	3,08	0,068	14,723	0,123	0,225	120-122	+
80	63,00 ± 0,30	20	47	4,06	0,055	18,259	0,137	0,225	111-113	+
90										
AAS sintetizado em 40 minutos										
Temp. (°C)	Rend. (%)	ME (%)	RME (%)	Fator E	(Th) g min ⁻¹	(TI) min. g ⁻¹	EI kWh g ⁻¹	(ΔE) kWh	T.f. Exp. (°C)	Teste FeCl ₃
40	79,00 ± 0,31	25	59	3,03	0,066	19,414	0,146	0,300	134-135	-
50	69,20 ± 0,10	22	52	3,61	0,045	22,164	0,162	0,300	130-134	+
60	68,40 ± 0,07	21	51	3,66	0,044	22,423	0,168	0,300	121-123	+
70										
80										
90										

Tabela 3. Métricas de massa e métricas de energia da síntese do AAS

Temp. (°C) - Temperatura das sínteses. Rend. (%) - Rendimento percentual. ME (%) - Eficiência de Massa experimental. RME (%) - Eficiência de Massa da reação experimental. Fator E - Fator Ambiental. Th - Velocidade de Produção. TI - Intensidade de Tempo. EI - Intensidade de Energia. ΔE - Variação da Energia. T.f. - Temperatura de Fusão. Teste com FeCl₃ 1%.



AAS sintetizado em 10 minutos

De acordo com Menegatti, Fraga e Barreiro (2011) e Pavia *et al.*, (2009), a T.f. do AAS corresponde a 135-136°C. Os resultados da síntese de AAS em 10 minutos nas diferentes condições de temperatura alcançaram valores de T.f. entre 117 °C e 125 °C, muito abaixo do esperado, entretanto valores semelhantes ao que obteve Santiago *et al.*, (2017), T.f. 118°C. Neste contexto, se evidencia a importância do teste com FeCl₃ 1%, que revelou a presença de AS no produto final de todas as amostras obtidas nestas condições experimentais e que justifica o abaixamento da temperatura de fusão. Mendes, Peruch e Fritzen, (2012), Santiago *et al.*, (2017) e Silva (2012), atribuem este abaixamento da T.f. à presença de "impurezas" no produto final, provavelmente, ocasionados pela formação de subprodutos na reação: traços de ácido salicílico que não reagiu ou que se formou por hidrólise; fatores como a temperatura e o ambiente; materiais usados para o procedimento de síntese e; a pureza dos reagentes. Além disso, segundo Ortiz (2007) a síntese do AAS é uma reação de substituição nucleofílica acílica e compreende mais de uma etapa para sua obtenção, envolvendo o desperdício de reagentes e a formação de rejeitos, por isso deve ser adequadamente purificado pelo método de recristalização.

Quando se trata da incorporação da massa dos reagentes no produto final, todas as amostras apresentaram baixo percentual de eficiência de massa experimental (ME), ou seja, apenas 15 a 20% da massa total dos reagentes foi incorporada no produto final, o que implica dizer que esta reação é considerada ruim ao tratar-se de aproveitamento de reagentes, considerando que se emprega um excesso de anidrido acético na reação. Lenardão *et al.*, (2003) e Ortiz (2007) apontam que as reações de substituição, bem como as reações de eliminação, as reações de acilação de Fridel-Crafts, as reações de Wittig e as reações estequiométricas, de uma maneira geral, possuem baixa incorporação de átomos no produto desejado.

Todos os testes apresentaram o mesmo consumo de energia (0,072 kWh), considerando que as reações foram realizadas em 10 minutos com um aparelho de 450 W (220 V).

AAS sintetizado em 20 minutos

Como visto na Tabela 3, os melhores resultados para a obtenção do AAS em 20 minutos foram nas temperaturas de 60 °C (65,00 ± 0,01 %, ME 20 %, RME 49 %, T.f. 130 – 134 °C) e 80 °C (77,70 ± 0,01 %, ME 24 %, RME 58 %, T.f. 133-134 °C), com pontos de fusão próximos a literatura (135°C-136°C), com um pequeno intervalo de fusão, que variou entre 1 e 2°C. Os testes foram negativos para presença de AS frente ao FeCl₃ 1 %.

As amostras de AAS obtidas nas temperaturas de 40°C (68,70 ± 0,22 %, ME 22 %, RME 51 %), 50 °C (65,00 ± 0,02 %, ME 21 %, RME 49 %), 70 °C (71,00 ± 0,02 %, ME 22 %, RME 53 %) e 90 °C (69,50 ± 0,12 %, ME 22 %, RME 52%) apresentaram um abaixamento na T.f. e teste positivo com FeCl₃ 1 %.

Importante enfatizar que este estudo foi realizado com vistas a obter um melhor rendimento de AAS, maior eficiência de massa, um menor gasto energético e assim, padronizar as condições experimentais do protocolo para realização em aulas experimentais de Química em cursos de licenciatura e áreas afins. Neste sentido, considera-se importante ressaltar que as melhores condições de obtenção do AAS para fins didáticos sob o ponto de vista da QV, foram através do aquecimento por 20 minutos a temperatura de 80 °C, com um bom rendimento (71 %) de acordo com Machado (2014a) e



as melhores métricas de massa e energéticas. Entretanto, os dados obtidos na síntese do AAS a 60 °C, também merecem destaque, quando se objetiva aplicar o método proposto no ensino de Química para explorar a reação de substituição nucleofílica e o processo de recristalização, pois se obtém um rendimento aceitável (65 %), em condições brandas, com um consumo de 0,148 kWh.

AAS sintetizado em 30 minutos

As baixas T.f. das amostras de AAS obtidas em um aquecimento por 30 minutos entre as temperaturas de 40 °C a 70 °C, descritos na Tabela 3, e sua coloração de vermelho a violeta na presença de FeCl_3 1%, indicam não serem as condições ideais de síntese.

A 80 °C nota-se alteração na cor branca da mistura reacional para amarelo, provavelmente ocasionado pela formação de subprodutos da reação. De acordo com González (2013), em sínteses orgânicas, especialmente em reações de substituição nucleofílica, o ácido sulfúrico provoca carbonização e formação de óxido de enxofre, além da possibilidade de fornecer produtos secundários através de reações de polimerização. Dessa forma, os valores de maior rendimento (63 a 79%) destas amostras, podem ter advindo destes subprodutos da reação.

Na síntese realizada a 90°C não houve formação de cristais de AAS, possivelmente devido a reação de hidrólise do AAS em temperaturas mais elevadas, descrito em estudos realizados por Menegatti, Fraga e Barreiro (2011). O consumo de energia experimental nestes testes foi igual a 0,225 kWh.

AAS sintetizado em 40 minutos

Na reação realizada em 40 minutos a 40 °C se identificou o maior valor de rendimento e eficiência de massa da reação ($79,00 \pm 0,31$ %, ME 25 %, RME 59 %). A T.f. 134 -135 °C com intervalo de 1 °C, muito próximo a literatura. E, o teste com FeCl_3 1% foi negativo. Por outro lado, este resultado é desvantajoso, ao se considerar o Princípio 6 (P6) da QV, que está relacionado com o gasto energético da reação (0,300 kWh), quando comparado com as reações realizadas em 20 minutos a 60°C e 80 °C (0,148 kWh), discutidas anteriormente. Todavia, para fins didáticos é uma boa alternativa para ser realizada em um período de até duas horas/aulas, em condições brandas de temperatura.

Já as amostras de AAS obtidas nas reações a 50 °C e 60 °C, apresentaram coloração amarela durante o aquecimento, que pode ter sido ocasionado pela formação de subprodutos da reação em função da maior temperatura e tempo de aquecimento, verificado pelo abaixamento da T.f.

Entre 70 °C e 90 °C o AAS não cristalizou no final do processo.

Comparação entre os melhores resultados das métricas de massa e métricas energéticas

Como vimos às amostras de AAS obtidas em aquecimento por **20 minutos a 80 °C e 60 °C, e 40 minutos a 40 °C**, alcançaram os melhores resultados, compostos puros, verificado através do teste negativo de presença de AS com FeCl_3 1% e, pelos pontos de fusão mais próximos da literatura 135°C (PAVIA *et al.*, 2009; VOGEL, 1978).

O AAS sintetizado nestas temperaturas apresentou-se cristalino com intervalos de fusão estreitos (na ordem de 2-3°C). Medeiros, (2006, p.18) atribui a "obtenção de compostos cristalinos ao modo de cristalização, da exatidão do termômetro do aparelho



de medição do ponto de fusão e da experiência de quem faz a sua determinação". O rendimento de AAS nestas condições (77,7 %, 65 % e 79 %) são considerados bons, se tratando da síntese do AAS e ao confrontá-los aos estudos de Silva e Marins (2010), que mencionam um rendimento reacional de 54,4 %; Mendes, Peruch e Fritzen (2012) com um rendimento de 66 %; Neto; Filho e Alves (2012) chegaram a um rendimento de 61,35%; Pinto (2004) em 89,8 % e Santiago *et al.*, (2017) verificaram em seu trabalho um rendimento de 71,2%, a uma temperatura de 145°C.

Quando se trata da incorporação de átomos na síntese da aspirina em 20 minutos a 80 °C e 60 °C, e 40 minutos a 40 °C, todas as amostras exibiram uma baixa ME, ou seja, apenas 20 %, 24 % e 25 % da massa total dos reagentes foi incorporada no produto final, o que implica dizer que esta reação é considerada "marrom", uma vez que, reações que tenham baixa eficiência de massa são chamadas marrons enquanto, reações que oferecem alta eficiência de massa são chamadas de reações "verdes" (ORTIZ, 2007).

Segundo Machado (2014a) o rendimento ideal de produtos a partir de sínteses orgânicas, em muitos processos industriais e de laboratório é limitado, ora pela incorporação de parte dos átomos aportados pelos reagentes, ora tornando-os resíduos (perda de eficiência atômica ao efetuar o aquecimento). Além disso, ocorre a dispersão de valores do rendimento, ligada às diferentes condições experimentais de síntese e purificação indicadas nos protocolos. Também fatores tais como, temperatura não homogênea, perdas na filtração, ocorrência de reações paralelas, má atmosfera de trabalho e até mesmo más condições de material podem influenciar em resultados baixos de eficiência de massa experimental.

Neste sentido, é importante investigar conjuntamente demais limitações que interferem no rendimento, optando por testes complementares de identificação e purificação.

Na tabela 4, destaca-se os valores para a síntese do AAS com comparações em termos de melhor eficiência de massa experimental e maior eficiência energética para o tempo de **20 minutos à 60 °C e 80 °C e 40 minutos por 40 °C**.

Cálculos de massa e energia	20 minutos à 60 °C	20 minutos à 80 °C	40 minutos à 40 °C
Eficiência de Massa (ME)	20 %	24 %	25 %
Eficiência de Massa da reação (RME)	49 %	58 %	59 %
Fator Ambiental	3,90	3,10	3,03
Consumo de energia	0,1485 kWh	0,1485 kWh	0,300 kWh
<i>Throughput</i>	0,084 g min ⁻¹	0,101g min⁻¹	0,066 g min ⁻¹
Intensidade de tempo	11,798 min. g ⁻¹	9,896 min. g⁻¹	19,414 min. g ⁻¹
Intensidade de energia	0,088 kWh g ⁻¹	0,073 kWh g⁻¹	0,146 kWh g ⁻¹
T.f	130-134 °C	133-134 °C	134-135 °C

Tabela 4. Comparação dos melhores resultados das métricas de massa e energéticas da síntese do AAS

Ao avaliar os resultados da Tabela 4, nota-se que no tempo de 40 minutos a 40 °C, a ME (25 %) e RME (59 %) são maiores e o fator ambiental (3,03) é menor, entretanto, há maior consumo de energia (0,300 kWh), *throughput* baixo (velocidade de produção) 0,066 g min⁻¹, maior intensidade de tempo (19,414) para a ocorrência da esterificação do AAS e maior intensidade de energia (0,146), quando defrontado a síntese de AAS realizada em 20 minutos a 80 °C. Nestas condições, a eficiência de massa (24%) e a eficiência de massa da reação (58%) foram um pouco menores, o fator ambiental um pouco maior (3,10),



por outro lado, o consumo de energia menor (0,1485 kWh), *throughput* (velocidade de produção 0,101g min⁻¹) maior e menores intensidade de tempo (9,896 min. g⁻¹) e intensidade de energia (0,073 kWh g⁻¹) para obtenção do produto final. Estes resultados também se mostram melhores quando comparados com a síntese de AAS à 20 minutos a uma temperatura de 60 °C.

A análise contrastada acima, reforça que a síntese do AAS pode ser realizada em 20 minutos a 80 °C, atendendo o Princípio 6 (P6) da QV, que visa a eficiência energética, com redução de aproximadamente 200% da energia consumida pelo aparelho de aquecimento, e com bons resultados de ME, RME e Fator E em relação ao aquecimento por 40 minutos à 40°C.

Os protocolos para obtenção de AAS disponíveis na literatura trazem uma ampla variação das condições experimentais. Como exemplos, citamos Mendes, Peruch e Fritzen (2012) que sintetizaram o AAS a uma temperatura de 75° C e purificações com os solventes álcool etílico, acetato de etila e acetona e Pavia *et al.*, (2009) que propõe aquecimento em banho-maria por 10 minutos a 50°C. Neste contexto, este trabalho traz resultados de um estudo baseado nas métricas de massa e de energia da QV, objetivando padronizar a síntese do AAS para fins didáticos, bem como propor o uso destas métricas em atividades experimentais no ensino de Química.

Porém, de acordo com Pires, Ribeiro e Machado (2018) o conceito de QV é complexo, pois há situações que as próprias métricas de avaliação de verdura química entram em conflito. Um exemplo disto é o uso das métricas de verdura "clássicas", e as métricas ligadas a aspectos econômicos da atividade industrial, bem como com métricas holísticas não abordadas neste estudo. Por outro lado, quando se aplica a verdura química por estas métricas, se possibilita obter uma visão mais global e realista das situações em estudo. Estes mesmos autores defendem ainda, a importância da multidimensionalidade das métricas no ensino e a necessidade de maior atenção do que a que lhe tem sido dada na literatura da QV, em especial a de natureza pedagógica e reportam a necessidade da inserção transversal no ensino (PIRES, RIBEIRO, MACHADO, 2018).

Conclusão

A partir da análise dos valores alcançados durante o procedimento experimental, se identificou que a amostra de AAS obtida em aquecimento por 20 minutos a 80°C apresenta os melhores resultados: produto final cristalino; T.f. próximo à literatura, testes negativos para AS na presença de cloreto de ferro III 1%; rendimentos satisfatórios; bons valores de ME e RME (considerando a reação de substituição nucleofílica) e o menor consumo de energia durante o processo de aquecimento, contribuindo com melhorias no P6 da QV.

Neste sentido, salientamos que este estudo permitiu otimizar as condições experimentais do método de obtenção do AAS e conferir maior verdura ao processo, ao considerar um maior aproveitamentos de reagentes no produto e um ganho energético, tendo em vista que a literatura atual diverge muito nos dados sobre tempo e temperatura de síntese, corroborando com perdas atômicas, geração de resíduos e elevado gasto energético, que muitas vezes é desnecessário.

Neste cenário, conclui-se que o uso da metodologia adotada para padronização das condições experimentais da síntese do AAS, constitui uma proposta concreta para



aplicação no ensino de Química em cursos de licenciatura em Química e até mesmo em áreas correlatas. Além disso, deixamos como sugestão a introdução das métricas de massa e de energia em aulas experimentais para incentivar a inserção da QV na vivência acadêmica e assim colaborar para uma nova cultura de análise holística do processo químico e de responsabilização com a sustentabilidade nas atividades químicas.

Proporcionar o contato dos licenciandos em Química e de acadêmicos de outras áreas da ciência com a QV fará com que estes percebam a importância da análise prévia da veracidade química dos experimentos clássicos desenvolvidos nas disciplinas experimentais e, ainda, o quanto a QV envolve uma multiplicidade de dimensões com intrincadas relações, que implicam a consideração de uma grande variedade de fatores para vencer as dificuldades de se fazer uma química mais verde, quando se pretende reformular a prática da química tradicional.

Por fim, reforçamos que, juntamente com a otimização das condições e síntese do AAS para fins didáticos, a intenção deste artigo é motivar e favorecer a introdução da QV no ensino de Química e áreas afins, mediante a aplicação de métricas de massa tradicionais e industriais, adaptadas para o ensino, ao que desejamos, ter trazido considerável contribuição. Além disso, acreditamos que a incorporação da veracidade química nos processos realizados em aulas experimentais constitui-se em práticas mais sustentáveis nas instituições de ensino.

Agradecimentos

Instituto Federal do Paraná (IFPR)

Referências

- Andraos, J. Dicks, A.P. (2012). Green chemistry teaching in higher education: a review of effective practices. *Chemistry Education Research and Practice*. 2. Consultado em maio, 2018, na URL <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2012/rp/c1rp90065j#!divAbstract>.
- Anastas, P.T.; Warner, J.C. (1998). *Green Chemistry: theory and Practice*. New York: Oxford University Press.
- Anvisa. (2010). Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Farmacopeia Brasileira. 2. Segunda Edição.
- Carron, W. (2018). Física Eletrodinâmica, 2016. Consultada em junho, na URL <http://www.cursoexpoente.com.br/wpcontent/uploads/2016/06/Eletrodin%C3%A2mica.pdf>.
- Gaspar, A. (2017). *Compreendendo a Física. Eletromagnetismo e Física Moderna*. 3. Editora ática. Segunda Edição.
- González, MD; Cesteros, Y .; Salagre, P. (2013) Estabelecendo o papel da acidez e porosidade de Brønsted para a eterificação catalítica de glicerol com tert-butanol, modificando zeólitas. *Catálise Aplicada A: Geral* , (450), 178-188,
- Lenardão, E.J; Freitag, R.A; Dabdoub, M.J; Bastista, A.C.F; Silveira, C.C. (2003). "Green Chemistry"- Os 12 Princípios da Química Verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. *Química Nova*, 26, 123- 129.
- Luengo, M. B. (2005). A historical revision of the main immunological events and pharmacology in the search of the understanding and treatment of inflammatory diseases. *Revista Eletrônica de Farmácia*. São Paulo. 2, (2), 64-72.



- Machado, A. A. S. C. (2014a). Bateria de métricas para avaliação de verdura material de reações de síntese. *Química Nova*, 37 (6), 1094-1109.
- Machado, A. A. S. C. (2014b). *Introdução às Métricas da Química Verde: uma visão sistêmica*, Florianópolis, BR: Editora UFSC.
- Massabni, A. C. (2006). Aspirina. Química viva (Conselho regional de Química): *Instituto de Química/UNESP*. Consultado em setembro, 2018, na URL https://www.crq4.org.br/quimica_viva__aspirina.
- Medeiros. M. (2006). Estudo das Reações entre Hidroxilamina e Aspirinas substituídas. Florianópolis, 18, consultado em junho, 2018, na URL https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/105177/Michelle_Medeiros.pdf?sequence=1.
- Mendes, A. S.; Peruch, M. G. B.; Fritzen, M. F. (2012). Síntese e purificação do ácido acetilsalicílico através da recristalização utilizando diferentes tipos de solventes. *Estácio*. Consultado em maio, 2018, na URL <http://revistaadmmade.estacio.br/index.php/saundesantacatarina/article/viewFile/245/190>.
- Menegatti, R.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. K. (2011). A Importância da Síntese de Fármacos. *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola*. 3. Consultado em junho, 2018, na URL <http://qnesc.sbq.org.br/online/cadernos/03/sintese.pdf>.
- Neto, A. P. S.; Filho, J. G. R.; Alves, A. J. (2012) Síntese do Ácido Acetilsalicílico (AAS). *Escola Técnica Estadual Professor Agamêmnon Magalhães*.
- Ortiz, M. A. (2007). Monografia de Conclusão de Curso, *Universidade Federal De Pelotas*, Brasil.
- Pavia, D.L; Lapman, G.M; Kriz, G. Z. (2009). *Química orgânica experimental*. Porto Alegre. Bookmam. Segunda edição. 59-67.
- Pires, T. C. M. Ribeiro, M.G. T. C & Machado, A. A. S. C. (2018). Extração do R-(+)-limoneno a partir das cascas de laranja: avaliação e otimização da verdura dos processos de extração tradicionais. Portugal. *Química Nova*. 41 (3), 355-365.
- Pinto, P. (2004). Síntese do Ácido Acetilsalicílico. *Escola Secundária do Padre António Martins Oliveira de Lagoa/Técnicas Laboratoriais de Química*. Consultado em fevereiro, 2018, na URL http://pedropinto.com/files/secondary/tlq/tlqII_relatorio5.pdf.
- Química Orgânica I. *Pontos de fusão*- Trabalho prático nº1, 1º Ciclo enologia. Consultado em maio, 2018, na URL https://nenol.wikispaces.com/file/view/1-pontos_de_fusao_enologia.pdf.
- Ramos, M. A. F. A. (2009). Química Verde – Potencialidades e dificuldades da sua introdução no ensino básico e secundário. Mestrado em química para o ensino. Consultado em abril, 2018, na URL http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/4100/1/ulfc095924_tm_Maria_Adelaide_Ramos.pdf.
- Santiago, J. C. C; Gomes, P.W.P; Muribeca, A.J.B, Azevedo, W.H.C (2017). Síntese e determinação do Ponto de Fusão de Aspirina. 57º congresso Brasileiro de Química. Gramado, RS, out. Disponível em: <http://www.abq.org.br/cbq/2017/trabalhos/1/10664-16382.html>. Acesso em jun.2018.
- Silva, A.C.Z.; Marins, F.A. (2010). *Síntese e Caracterização do Ácido Acetilsalicílico*. Consultado em maio, 2018, na URL <http://docslide.com.br/documents/relatorio-4-sintese-e-caracterizacao-do-acido-acetilsalicilico.html>.
- Silva. J. (2012). Recristalização e Ponto de fusão. *LQO*. Consultado em junho, 2018, na URL <https://pt.scribd.com/document/109397038/Recristalizacao-e-Ponto-de-Fusao-LQO-2-09-pdf>.
- Vogel, A. (1978). *Química Analítica Quantitativa*. Editora Mestre Jou. São Paulo.