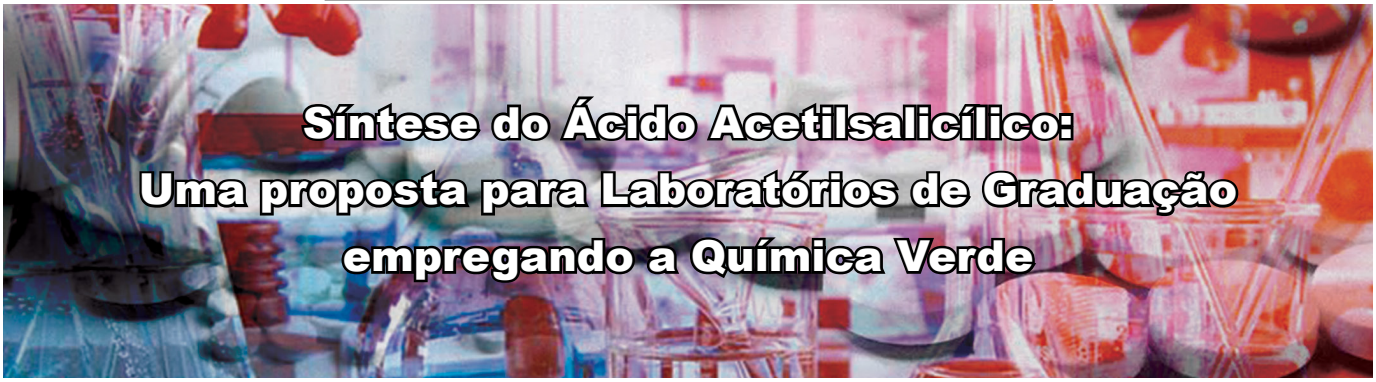
http://dx.doi.org/10.21577/0104-8899.20160301



Síntese do Ácido Acetilsalicílico: Uma proposta para Laboratórios de Graduação empregando a Química Verde

Larissa de A. Domingues, Cássia G. Magalhães e Marilei C. M. Sandri

A Química Verde se estrutura em 12 princípios, de maneira a conservar a produtividade e utilizar matérias-primas seguras. Na síntese orgânica, pode ser aplicada para a melhoria de procedimentos experimentais, tornando-os ambientalmente mais amigáveis e seguros para os executores. Assim, o propósito deste trabalho foi otimizar a síntese do ácido acetilsalicílico (AAS) por meio da substituição do catalisador e da redução do reagente em excesso, a partir de uma pesquisa bibliográfica de protocolos para identificar oportunidades de possíveis melhorias. A verdura química dos experimentos didáticos foi avaliada utilizando as métricas Estrela Verde, Matriz Verde e de massa. Houve êxito na proposta de substituição do catalisador convencional por outro mais seguro, sem prejuízo ao rendimento e à incorporação de átomos dos reagentes nos produtos, o que permitiu construir um novo protocolo de síntese do AAS, mais verde.

▶ ácido acetilsalicílico, experimentos didáticos, verdura química ◀

Recebido em 23/11/2021, aceito em 02/03/2022

Desde a Revolução Industrial, a Química tem contribuído pujantemente no desenvolvimento científico, com destaque para a área farmacêutica e de bens de consumo. Entretanto, esses eventos foram acompanhados da ausência de controle da geração de resíduos, aumento da poluição e degradação ambiental (Farias e Fávaro, 2011). Alguns acontecimentos, como a poluição causada por agrotóxicos denunciada por Rachel Carson na década de 1960, e acidentes como o de Bhopal, na Índia (Machado, 2011), mostraram os grandes impactos que a atividade química despreocupada poderia causar, provocando danos capazes de comprometer gerações futuras e danificar permanentemente o ecossistema, caso não houvesse modificações.

A partir da necessidade de conciliar a conservação de recursos naturais com a manutenção das demandas humanas, surgiu a Química Verde (QV), que tem permitido a adoção de medidas que melhoram os processos químicos, unindo-os à ideia de responsabilidade socioambiental (Brandão, 2018).

A partir da necessidade de conciliar a conservação de recursos naturais com a manutenção das demandas humanas, surgiu a Química Verde (QV), que tem permitido a adoção de medidas que melhoram os processos químicos, unindo-os à ideia de responsabilidade socioambiental (Brandão, 2018).

A QV foi definida por Anastas e Warner (1998, p. 11) como "planejamento, desenvolvimento e aplicação de processos e produtos que sejam pouco nocivos ou inofensivos à saúde e ao ambiente", e está fundamentada em 12 princípios[i], a saber: P1- Prevenção à geração de resíduos; P2 - Economia atômica; P3- Síntese segura; P4 - Planejamento de produtos seguros; P5 - Uso de solventes e auxiliares seguros; P6 - Busca de eficiência energética; P7 - Uso de fontes renováveis de matéria-prima; P8 - Minimizar ou evitar derivatização; P9 - Catálise; P10 - Planejamento de produtos degradáveis; P11 - Análise em tempo real para prevenção da poluição; P12 - Química intrinsecamente segura (Lenardão *et al.*, 2003).

A Química Orgânica, de maneira geral, e a síntese orgânica, de maneira específica, são subáreas da Química que visam crescentemente incorporar a QV, pois a natureza de algumas reações orgânicas contribui para uma baixa verdura química[ii], como reações de substituição e eliminação (Machado, 2014). Em consequência da formação de produtos secundários ou subprodutos, ocorrência de reações paralelas e incompletude dessas reações, observam-se baixos rendimentos e baixa eficiência atômica reacionais (Da Luz *et al.*, 2019), o que afeta diretamente o cumprimento do Princípio 2 da QV. Este preconiza a máxima incorporação dos átomos dos reagentes nos produtos.

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença de Atribuição Creative Commons

A baixa incorporação atômica implica, invariavelmente, o aumento da geração de resíduos, levando ao aumento expressivo do valor do Fator E (*Environmental Factor*) dessas sínteses (Lenardão, 2003). No caso específico da indústria farmacêutica, o Fator E está na ordem de 25 a 100 (Sheldon, 2017), ou seja, a geração de resíduos varia de 25 a 100 kg de resíduo por kg de produto obtido. Esse fato é agravado pela necessidade incontornável de que os produtos farmacêuticos requerem alta pureza, exigindo processos de isolamento e purificação que ao longo do processo global somam para a produção de resíduos.

Em decorrência disso, torna-se cada vez mais interessante buscar rotas sintéticas alternativas que permitam melhorar o atendimento aos princípios da QV. Cabe destacar que a inserção dessas metodologias alternativas nos cursos de formação de profissionais de Química e Farmácia promove a difusão da QV e mostra as possibilidades de crescentemente incorporá-la à síntese orgânica, notadamente à síntese de fármacos.

O ácido acetilsalicílico (AAS) é o princípio ativo do medicamento Aspirina®, obtido a partir da reação de acetilação do ácido salicílico (AS) (Da Luz *et al*., 2019). Essa síntese é clássica não somente na história da produção de medicamentos, mas também dentro dos cursos de Química Orgânica, destinados a diferentes formações profissionais. Além de ser de fácil execução, ela permite explorar diversos conteúdos químicos inseridos na temática de reações de derivados de ácidos carboxílicos (Solomons *et al*., 2018), bem como explorar algumas técnicas importantes nos laboratórios de síntese (Mello *et al.,* 2018).

Verifica-se que a intenção dos trabalhos tem sido o de melhorar experimentos didáticos realizados nos cursos de graduação, de modo a difundir e favorecer o ensino da QV no ambiente laboratorial e despertar reflexões que ultrapassem esse espaço. Essa iniciativa, portanto, não se restringe à síntese do AAS, mas necessita e deve acontecer crescentemente em todas as reações classicamente realizadas nas instituições universitárias e de formação profissional.

Entretanto, é importante salientar que se trata de uma reação que necessita reagentes em excesso, catalisadores e condições reacionais que não estão quantitativamente bem estabelecidos na literatura. Dessa forma, apesar de muito comum, a síntese do AAS é descrita sob diversas indicações de tempo e temperatura reacional (Da Luz *et al.*, 2019; Pavia *et al*., 2009; Mendes *et al*., 2012). A não precisão das condições reacionais, entretanto, pode resultar em rendimentos e eficiência da reação ainda piores (Da Luz *et al*., 2019), distanciando a síntese de cumprir os princípios da QV.

Alguns estudos têm visado obter condições reacionais melhores para a síntese do AAS, tais como o trabalho realizado por Da Luz *et al*., (2019), que determinaram o melhor tempo e temperatura de aquecimento para obtenção desse fármaco, com máximo rendimento possível. Mello *et al.* (2018) empregaram micro-ondas na realização da síntese, diminuindo o consumo energético e mantendo os rendimentos equivalentes ou superiores ao do experimento com aquecimento convencional. Cabe ressaltar que tais estudos aspiravam melhorar a síntese na direção dos princípios da QV e ainda mantê-los didaticamente viáveis.

Verifica-se que a intenção dos trabalhos tem sido o de melhorar experimentos didáticos realizados nos cursos de graduação, de modo a difundir e favorecer o ensino da QV no ambiente laboratorial e despertar reflexões que ultrapassem esse espaço. Essa iniciativa, portanto, não se restringe à síntese do AAS, mas necessita e deve acontecer crescentemente em todas as reações classicamente realizadas nas instituições universitárias e de formação profissional.

Além disso, os estudos mencionados foram inteiramente guiados pela aplicação de métricas de verdura química. Trata-se de um diferencial em relação a outras propostas autointituladas "verdes" presentes na literatura e que, por vezes, se baseiam exclusivamente em substituições de reagentes, sem avaliação sistemática do impacto da alteração para a verdura global do processo. Nesse sentido, destaca-se e defende-se o uso crescente de métricas de verdura química as quais podem ser classificadas como métricas energéticas, de massa, ambientais e holísticas (Machado, 2014), que variam em seu nível de abrangência dos princípios da QV. Porém, o uso isolado de métricas reducionistas, quando se pretende otimizar a verdura de um processo ou síntese, pode levar a falsas verduras. Mudanças promovidas podem desconsiderar aspectos relevantes de verdura e mesmo que melhorem algum aspecto pontual, podem piorar a verdura global do processo. Assim, as métricas holísticas, notadamente a Estrela Verde (EV) e a Matriz Verde (MV) (Machado, 2014) atingem maior abrangência, contemplando 10 dos 12 princípios da QV, pois o princípio 4 e o princípio 11 referentes ao *design* de produtos mais seguros e avaliação dos processos em tempo real, respectivamente, não são aplicáveis aos contextos do ensino.

Tendo em vista a necessidade do aprimoramento de experimentos didáticos, para que os mesmos alcancem a maior verdura química possível, sem o comprometimento da eficiência das reações, neste trabalho empregaram-se as métricas holísticas EV e MV – de caráter semiquantitativo e qualitativo, respectivamente – e as métricas de massa Fator E, Eficiência de Massa (ME) e Eficiência de Massa da Reação (RME), a fim de realizar modificações na síntese do AAS no sentido de torná-la mais verde, bem como aferir quantitativamente a verdura química atingida após a realização das alterações.

Material e Métodos

Síntese convencional do AAS

Para a realização da síntese convencional do AAS (Quadro 1), tomou-se por referência a metodologia proposta

por Da Luz *et al*. (2019), adaptada de Pavia *et al.* (2009). Consideraram-se os resultados de melhor tempo e temperatura para a realização da reação, apontados por Da Luz *et al.* (2019), que mencionam que o menor Fator E e os melhores rendimentos, eficiência de massa e energética para a síntese do AAS são obtidos com 20 minutos de aquecimento a 80º C e 40 minutos de aquecimento a 40º C. Assim, adotaram-se essas duas combinações de tempo e temperatura para realizar a síntese convencional e obter os valores de rendimento percentual e métricas verdes de massa – eficiência de massa da reação (RME), eficiência de massa (ME) e fator E – que permitiram a comparação com os dados obtidos da síntese verde, proposta ao final.

Quadro 1: Procedimento experimental da síntese convencional do AAS. *Nos tempos indicados por Da Luz et al. (2019).

Transferiram-se 2,0 g de ácido salicílico (AS) para um erlenmeyer. Adicionaram-se 5,0 mL de anidrido acético, seguido de 5 gotas de ácido sulfúrico (H_2SO_4) concentrado. Agitou-se o frasco suavemente até dissolver o AS. Em seguida aqueceu-se o frasco cuidadosamente em um banho de vapor*. Deixou-se o frasco esfriar até a temperatura ambiente, até iniciar a cristalização. Quando a cristalização se completou, o AAS apareceu como um sólido branco. Adicionaram-se 20 mL de água e esfriou-se a mistura em banho de gelo, com posterior filtração a vácuo.

*Nos tempos indicados por Schneider da Luz *et al.* (2019) e descritos acima.

Avaliação da verdura química da síntese convencional

A fim de se avaliar e vislumbrar possibilidades de melhoria da verdura química da síntese convencional do AAS, empregaram-se as métricas holísticas Matriz Verde e Estrela Verde. O processo de construção de cada métrica está descrito a seguir.

Matriz verde

A MV é obtida por meio de uma análise SWOT que evidencia os pontos fortes (*Strenghts*), pontos fracos (*Weaknesses*), numa análise interna, e as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) (Ribeiro e Machado, 2012), numa análise externa, tendo em vista objetivos pré-estabelecidos. A MV realizada para a síntese em questão se deu a partir dos critérios estabelecidos para cada um dos princípios da QV (Sandri *et al*., 2018). A opção de se aplicar essa métrica somente sobre a síntese convencional está no fato de se tratar de uma métrica descritiva que permite identificar, em sua análise externa, as oportunidades de melhoria de verdura, levando em conta os pontos fracos que foram identificados na análise interna. Assim, após realizar as melhorias possíveis, a repetição da MV é desnecessária, pois ela tem maior potencial prescritivo do que comparativo.

Estrela Verde

A EV foi construída para as sínteses convencional e final para fins comparativos, mediante os princípios e critérios previamente estabelecidos, considerando a seguinte atribuição de pontuação: p =1 quando o princípio não é cumprido; p =2 quando o princípio é parcialmente cumprido; e p =3 quando o princípio é integralmente cumprido (Ribeiro e Machado, 2013). A construção do gráfico radial no formato de uma estrela de 10 pontas se deu por meio de uma planilha de Excel obtida gratuitamente na plataforma Educa.

Testes experimentais para melhoria de verdura química do AAS

Com a realização da MV para os protocolos de síntese do AAS (Da Luz *et al*., 2019), a análise externa permitiu identificar a possibilidade de substituição do catalisador ácido sulfúrico por outro de menor perigo físico e à saúde, bem como a oportunidade de promover a redução do excesso de anidrido acético até o limiar do alcance de rendimento apreciável. Diante disso, os testes experimentais foram realizados (Quadro 2).

Quadro 2: Procedimento para obtenção de AAS com melhor verdura química.

Substituição do catalisador ácido sulfúrico por acetato de sódio
Pesaram-se 2,0 g de ácido salicílico e pipetaram-se 5 mL de anidrido acético, adicionando-se 0,40 g de acetato de sódio. Aqueceu-se em banho-maria por 40 minutos a 40ºC com agitação contínua. Esfriou-se a mistura e adicionaram-se 30 mL de água para precipitação do AAS. Filtrou-se a vácuo e deixou-se secar a temperatura ambiente, para posterior purificação. Os testes foram feitos em triplicata. O mesmo procedimento foi realizado também a 80º C e 20 minutos de aquecimento, a fim de se comparar os resultados.
Redução do volume de anidrido acético
Realizou-se o procedimento anterior, empregando-se o catalisador acetato de sódio, com redução gradativa do volume de anidrido acético de 5,0 mL para 4 mL e 3,5 mL. Todos os testes foram realizados em triplicata a 40º C por 40 min, considerando que essa condição reacional foi a mais exitosa e segura para sintetizar o AAS.

Feitas as reações, purificou-se o AAS por meio da técnica de recristalização (Pavia *et al.,* 2009). Realizou-se ainda o teste de pureza com cloreto de ferro III ($FeCl_3$) para verificar a presença residual de ácido salicílico (AS) (Pavia *et al*., 2009).

Métricas a posteriori

Após a obtenção do AAS puro, calcularam-se o rendimento percentual do produto e das métricas de massa (Quadro 3). Confeccionou-se, ainda, nova EV, visando averiguar possíveis ganhos de verdura em relação ao protocolo convencional (Da Luz *et al*, 2019).

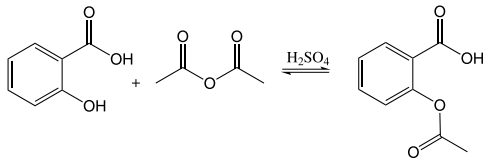
Resultados e Discussão

A reação de acetilação se apresenta como uma das mais importantes reações na síntese orgânica, tendo em vista a

Quadro 3: Métricas de massa utilizadas na avaliação da verdura química da síntese do AAS.

Métricas	Expressões de cálculo
Eficiência de massa da reação (RME)	$RME = \frac{m\ produto\ principal}{\sum m\ reagentes\ estequiométricos} \times 100$ (1)
Eficiência de Massa (ME)	$ME = \frac{m\ produto\ principal}{\sum m\ todos\ os\ reagentes} \times 100$ (2)
Fator E	$Fator\ E = \frac{m\ resíduos\ totais}{m\ produtos}$ (3)

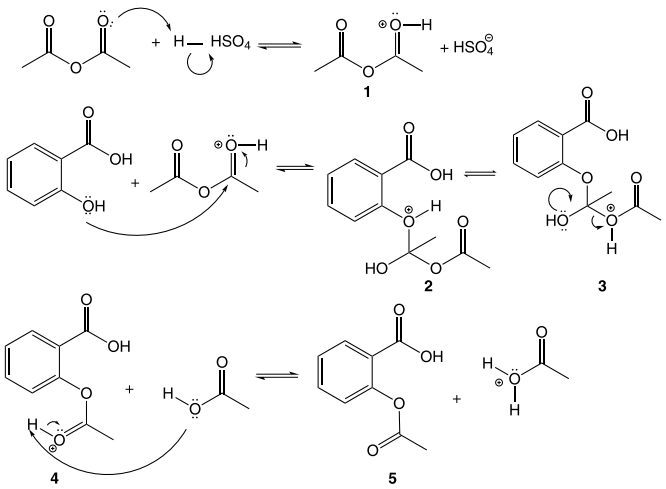
eficiência do grupo acetil na proteção de grupos funcionais como álcoois, fenóis e aminas (Anbu *et al.*, 2019). Em se tratando da obtenção do ácido acetilsalicílico (Esquema 1), a acetilação da molécula precursora (ácido salicílico) levou ao aumento do potencial analgésico do fármaco, bem como diminuiu a ocorrência de efeitos colaterais relativos a hemorragias gastrintestinais (Massabni, 2006, *apud* Da Luz *et al.*, 2019).



Esquema 1: Representação da síntese do ácido acetilsalicílico.

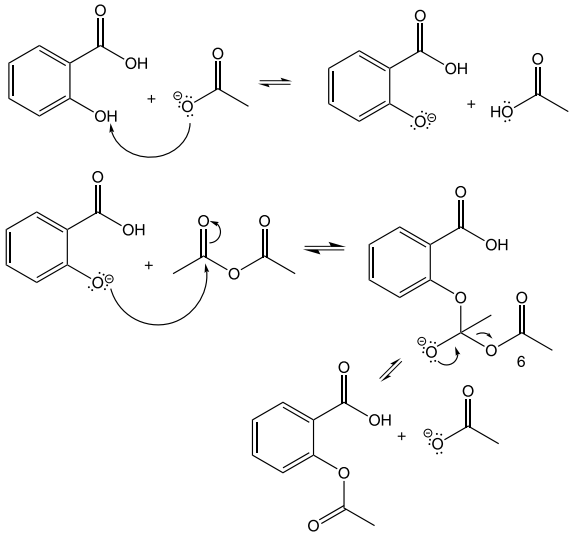
Ao se propor o experimento da reação de acetilação do ácido salicílico em aulas de Química Orgânica Experimental, é possível retomar conceitos químicos que são previamente abordados durante o curso, tais como força de ácidos e bases e caráter nucleofílico e eletrofílico de espécies químicas. A abordagem da síntese do AAS está inserida no tema "Reações de ácidos carboxílicos e derivados" (Solomons *et al.,* 2018; Bruice, 2005). Ao se discutir o mecanismo dessa reação (Esquema 2), demonstra-se que o processo ocorrerá via adição-eliminação, sendo verificado um intermediário tetraédrico (Solomons *et al.*, 2018) no decorrer da síntese. Além disso, é possível enfatizar a necessidade do catalisador na reação, evidenciando sua finalidade.

No presente trabalho, avaliou-se a reação sob catálise com H_2SO_4 (Esquema 2). Nesse caso, ocorre a protonação de um dos átomos de oxigênio do anidrido (1), promovida pelo ácido forte. Isso ocasionará o aumento do caráter eletrofílico do carbono ligado àquele átomo de oxigênio do composto, que é atacado pelo par de elétrons do átomo de oxigênio da hidroxila fenólica, gerando o intermediário tetraédrico da reação (2). Essa etapa é caracterizada como adição. Em seguida, por meio de etapas intermoleculares, ocorre a transferência de próton do intermediário 2, gerando a espécie 3. Consequentemente, a formação de nova ligação dupla entre carbono e oxigênio em 3 leva à eliminação do grupo abandonador (ácido acético). A consequente desprotonação do produto acetilado (4) implica a obtenção do ácido acetilsalicílico (5) e restauração do catalisador (Bruice, 2005).



Esquema 2: Mecanismo da reação de obtenção do AAS via catálise ácida.

A outra possibilidade de síntese aqui avaliada substitui o catalisador ácido por um de natureza básica, o acetato de sódio (Esquema 3). Nesse caso, ocorre inicialmente a abstração do próton da hidroxila fenólica, realizada pelo ânion acetato. Em seguida, ocorre a etapa de adição nucleofílica do anidrido, gerando o intermediário tetraédrico 6. No momento em que ocorre a restauração da ligação dupla entre os átomos de carbono e oxigênio, ocorre a eliminação do grupo abandonador (ânion acetato), evidenciando a restauração do catalisador (Bruice, 2005).



Esquema 3: Mecanismo da reação de obtenção do AAS com o uso de acetato de sódio.

Avaliação da verdura química da síntese convencional e alternativa do AAS

Síntese convencional do AAS – avaliação a priori

A análise de verdura química por meio da MV (Quadro 4)

foi realizada, *a priori*, sobre a síntese convencional do AAS (Quadro 5). A MV mostrou que esse método, em sua análise interna, apresenta 10 pontos fortes (critérios C3; C5; C8; C9; C10; C12; C16; C21; C23; C24), dentre os quais se destaca o fato de nenhum dos reagentes representar perigo ao ambiente (C3) e o produto oferecer perigo baixo à saúde (C9).

Outros critérios que valem ser ressaltados são os referentes ao Fator E e EA (C7 e C8), estimados teoricamente, e que apontaram geração de resíduos menor que 2 kg de resíduos para cada kg de produto principal e incorporação de átomos dos reagentes nos produtos de cerca de 75%. Todavia, esses valores não se mantêm na prática, quando da ocorrência da síntese, como observado na avaliação das métricas de massa.

Ainda cabe destacar que a reação dispensa o uso de bloqueadores (C16), o que colabora para que não haja gasto de mais matérias-primas e geração de resíduos; e o produto (AAS) pode ser reaproveitado em aulas posteriores (C21). Do ponto de vista didático e da circularidade das práticas laboratoriais, este é um importante ponto forte da síntese de AAS. Cada vez mais, deve-se pensar em tornar as práticas laboratoriais mais articuladas entre si e com possibilidade de reaproveitamentos, produzindo matérias-primas para aulas posteriores, especialmente porque os recursos para laboratórios didáticos são escassos e porque os acadêmicos podem aprender muito sobre sustentabilidade ao se assumir o compromisso da reutilização. No caso do AAS, há possibilidade de utilizá-lo para aulas sobre as técnicas de recristalização e determinação de ponto de fusão, por exemplo.

Dois critérios não foram aplicáveis (C11 e C13), pois a reação dispensa uso de solvente auxiliar, uma vez que o anidrido acético, nesse caso, serve como reagente e solvente reacional, por estar em excesso. Também o uso de água, em volumes consideráveis (acima de 50 mL), não se faz necessário. A água é uma substância atóxica e pode ser reaproveitada, sendo preferível a muitos outros solventes. Todavia, seu uso precisa ser considerado nas avaliações de verdura química, haja vista que se trata de um recurso laboratorial que necessita de grandes gastos de energia, no processo de destilação. Também o C13, referente ao uso da água como facilidade, ou seja, para aquecimento ou resfriamento, por exemplo, foi baixo. Assim, quanto menor for o dispêndio desse recurso, mais verde tenderá a ser o processo.

Por outro lado, 12 critérios (C1; C2; C4; C6; C7; C14; C15; C17;C18; C19; C20 e C22) foram considerados pontos fracos,destacando-se os perigos físicos e à saúde decorrentes especialmente do anidrido acético e do H_2SO_4. Esses riscos impactam diretamente nos critérios C1 e C2 do P1, e C20, do P12, e indiretamente, no C4 do P1, pois acabam por tornar os resíduos também perigosos, considerando que o anidrido acético é usado em excesso, sendo um dos principais resíduos gerados. O excesso desse reagente também impacta negativamente nos critérios C6 e C7 do P2, que avaliam diretamente a necessidade do uso e do percentual necessário para realização da síntese. Assim, como o excesso de anidrido acético é incontornável para que o equilíbrio reacional se desloque no sentido dos produtos e a quantidade de excesso utilizado nas sínteses convencionais é da ordem de

Quadro 4: Matriz Verde da síntese convencional do ácido acetilsalicílico.

Pontos Fortes	Pontos Fracos
C3 – Os reagentes e produtos não representam riscos ao ambiente C5 – Fator E teórico = 1,85 C8 – EA a priori = 75% C9 – O produto principal representa riscos baixos à saúde C10 – Não há uso de solventes e auxiliares C11 – Não se aplica C12 – Utiliza água para facilidade em volume menor que 200 mL C13 – Não se aplica C16 – Não se faz necessário o uso de bloqueadores C21 – O produto (AAS) pode ser reutilizado em outras experiências C23 – Riscos baixos devido ao uso de equipamentos C24 – Riscos baixo devido ao uso de materiais comuns	C1 – Anidrido acético e ácido sulfúrico representam riscos físicos moderados C2 – Ácido salicílico, anidrido acético, ácido acético e ácido sulfúrico representam riscos graves a saúde C4 – Há geração de resíduos que representam riscos à saúde (vapores de ácido acético e solução ácida). C6 – Utiliza reagente em excesso (anidrido acético) C7 – Utiliza 271% de excesso C14 – A reação é realizada com aquecimento em banho-maria a cerca de 60º C, por cerca de 15 a 20 minutos C15 – As substâncias utilizadas não são renováveis C17 – É necessário o uso de catalisador e este apresenta perigos C18 – O catalisador é homogêneo C19- Não é possível recuperar o catalisador C20 – O anidrido acético não possui informações de biodegradabilidade disponíveis C22 – O H_2SO_4 e anidrido acético apresentam perigos elevados de acidente físico e à saúde. C22 – Há riscos de acidente devido ao uso de algumas substâncias (anidrido acético, H_2SO_4 concentrado)
Possibilidades	**Ameaças**
Reduzir o excesso de anidrido acético. Modificar o catalisador. Alterar as condições de aquecimento, temperatura e/ou tempo.	Não é possível modificar os reagentes estequiométricos, o que implica em riscos intrínsecos.

quase 280% em relação ao reagente estequiométrico (0,014 mol de AS e 0,053 mol de anidrido acético), esses critérios são fortemente afetados. Vale destacar ainda os critérios C17, C18 e C19, correspondentes ao P9 e que se referem à necessidade do uso de catalisador. Na síntese convencional, o catalisador H_2SO_4 representa perigos físicos e à saúde, é homogêneo e não pode ser recuperado ao final da reação.

A listagem de pontos fracos tem importante papel para a realização da análise externa, na qual se avaliam as oportunidades de melhoria de alguns desses pontos e se indicam aqueles que são incontornáveis. A análise externa, portanto, demonstrou a possibilidade de substituição do catalisador ácido sulfúrico por outro de menor toxicidade; a redução do excesso do reagente anidrido acético; e a alteração das condições de tempo e temperatura da reação. Além disso, apontou como ameaça, ou seja, como situação incontornável, a impossibilidade de substituir os reagentes estequiométricos (ácido salicílico e anidrido acético) que apresentam perigos moderados e elevados à saúde, respectivamente.

Todavia, Da Luz *et al.* (2019) reportaram os tempos e temperaturas de 40º C e 40 min; 80º C e 20 min, como sendo os que melhor levavam a rendimentos e eficiência de massa para a obtenção do AAS. Foi também apontado o rendimento de 79% e ME 25% para a condição reacional de 40ºC e 40 minutos e 77% de rendimento, com ME 24% para a condição de 80º C de aquecimento por 20 minutos. Portanto, no presente trabalho adotaram-se os tempos e temperaturas mencionados e deu-se sequência à investigação das demais oportunidades evidenciadas na análise externa.

Síntese do AAS com catalisador alternativo

A catálise, por muito tempo, foi utilizada para aumentar a eficiência, rendimento e seletividade das reações. Porém, depois do advento da QV, ela também passou a ser compreendida como importante ferramenta para atingir os princípios da QV, com ganhos econômicos e ambientais (Anastas *et al*., 2000). O P9 prevê que as reações catalisadas são preferíveis, mas quando se avalia o catalisador, o ideal é que não apresente qualquer tipo de perigo e, preferencialmente, seja reaproveitado. Além disso, destaca-se a superioridade de biocatalisadores, por serem inofensivos e possuírem eficiência elevada em relação aos catalisadores químicos (Sharma *et al*., 2021).

Nas investigações de verdura química realizadas por meio da MV, percebeu-se que o princípio 9, referente ao uso do catalisador, foi inteiramente afetado. O H_2SO_4, convencionalmente utilizado, apresenta perigo elevado de acidente físico por ser corrosivo e apresentar perigo elevado para a saúde, principalmente por ser capaz de provocar queimaduras severas à pele e dano aos olhos, segundo os dados da FISPQ desse produto. Mesmo sendo empregado em pequena quantidade (5 gotas), a avaliação da verdura química considera o perigo intrínseco à substância. Assim, a QV muda o foco de enfrentamento do risco quando propõe a minimização ou a eliminação da periculosidade associada às substâncias tóxicas, em contraposição à restrição de exposição às mesmas (Santos e Royer, 2018). Por isso, a substituição por um catalisador atóxico, tal como o acetato de sódio, pode representar um ganho qualitativo na verdura química da síntese do AAS, favorecendo um processo intrinsecamente mais seguro, como preconiza o P1. Entretanto, pode haver falsa verdura caso a substituição do catalisador não contribua para a incorporação dos átomos dos reagentes nos produtos (P2). Isso resultaria em baixa eficiência atômica, favorecendo a geração de resíduos, sendo contrário ao P1, afetando a verdura química global do procedimento.

Portanto, considerando que o uso do acetato de sódio como catalisador, com efeito de acetilação, já está previsto na literatura e é empregado em alguns protocolos experimentais (Química Orgânica Experimental, 2017), neste trabalho averiguou-se a eficiência mássica da substituição de um catalisador ácido (H_2SO_4) pelo catalisador alcalino (acetato de sódio), avaliando o rendimento percentual, a eficiência de massa e o fator E das sínteses realizadas, após a purificação do AAS, com vistas a avaliar a verdura global das alterações realizadas.

Segundo Machado (2014), o rendimento das reações químicas é considerado aceitável quando variam entre 60-70% e bom entre 70-80%. Diante disso, a síntese realizada com o catalisador acetato de sódio (Tabela 1B) levou a rendimentos superiores quando comparada à síntese com ácido sulfúrico (Tabela 1A). Os resultados obtidos com o catalisador alternativo também foram compatíveis com aqueles obtidos por Da Luz e colaboradores (2019), sob as mesmas condições de tempo e temperatura, mas com o uso de ácido sulfúrico como catalisador. Isso demonstra que

Tabela 1: Percentuais de rendimento na síntese de AAS com H_2SO_4 (A) e acetato de sódio (B) e métricas de massa.

A				
Tempo e temperatura	**Rendimento (%)**	**ME (%)**	**Fator E *a posteriori* (g)**	**Teste com $FeCl_3$**
20 min, 80 ºC	55,67	19,71	4,07	-
40 min, 40 ºC	61,77	22,54	3,43	-
B				**-**
Tempo e temperatura	**Rendimento (%)**	**ME (%)**	**Fator E *a posteriori* (g)**	**-**
20 min, 80 ºC	73,42	28,93	2,26	-
40 min, 40 ºC	69,72	26,49	2,78	-

o catalisador acetato de sódio pode substituir com êxito o ácido sulfúrico.

Os dados percentuais de rendimento já demonstraram a eficiência do catalisador alternativo. Entretanto, é importante interpretar também os resultados referentes às métricas de massa, as quais crescentemente deveriam passar a fazer parte das avaliações de eficiência de uma reação, em detrimento da atenção exclusiva ao rendimento percentual do produto principal (Andraos e Dicks, 2012).

Neste estudo foram avaliadas as métricas Eficiência de Massa (ME) e Fator E. A primeira avalia a incorporação efetiva dos átomos dos reagentes nos produtos (Quadro 3, equação 2) e a segunda, adimensional, quantifica a massa de resíduos gerados durante o processo (Quadro 3, equação 3). Ambas as métricas são consideradas de fronteira 4 (Machado, 2014), por considerarem todos os reagentes utilizados, incluindo excessos, solventes e auxiliares. Essas métricas são preferíveis àquelas de fronteiras inferiores, pois possibilitam uma avaliação mais precisa quanto à incorporação de reagentes e a geração de resíduos.

Os dados mostraram que, para a síntese convencional do AAS, na condição de aquecimento de 80º C por 20 minutos, a ME foi de 19,71% e Fator E 4,07. Isso significa dizer que apenas 19,71% dos átomos dos reagentes foram incorporados ao produto principal, sendo que o restante passou a compor produtos secundários e resíduos. Já o Fator E, mostra que, para cada 1,0 g de produto principal produzido, 4,07 g de resíduos foram gerados. Os resultados foram um pouco melhores empregando-se 40º C e 40 minutos de aquecimento.

Ao se comparar os resultados para a síntese do AAS com o catalisador acetato de sódio, verificou-se que os resultados de ME e Fator E foram melhores em relação à síntese com catalisador convencional, sob as duas condições reacionais analisadas. Para a condição de 80ºC e 20 minutos, os resultados foram levemente superiores, com a incorporação de átomos da ordem de 28,93% e Fator E de 2,26, ou seja, cerca de 45,5% inferior à quantidade de resíduos gerados na síntese convencional, sob a mesma condição.

Vale considerar que os dados experimentais de ambas as sínteses mostraram eficiência de massa e, portanto, incorporação de átomos bem inferior àquela apontada pela Economia Atômica (75%), prevista *a priori*, na MV. Isso se deve ao fato de que a EA prevê qual poderá ser o máximo de átomos de reagentes a ser incorporado no produto, dependendo da natureza da reação, sendo que as reações químicas de substituição, de maneira geral, possuem baixo aproveitamento dos reagentes (Machado, 2014). Essa métrica, entretanto, é considerada de fronteira 2, porque leva em conta as massas molares apenas de reagentes e produtos estequiométricos, negligenciando os excessos, solventes e auxiliares, e baseia-se num rendimento reacional de 100% (Machado, 2014a).

O valor de EA serve, portanto, como parâmetro do que seria uma síntese ideal em termos de incorporação de átomos, para determinado produto. Contudo, dificilmente é atingida, considerando ser necessário na ocorrência da reação o uso de excesso, solventes e auxiliares que previsivelmente não farão parte do produto principal. Além disso, podem ocorrer reações paralelas, entre outras situações que impedem a máxima incorporação dos átomos dos reagentes no produto de interesse.

No caso da síntese do AAS, especificamente, o excesso de anidrido acético acaba por comprometer os valores de ME e aumentar o valor de Fator E. Todavia, o catalisador acetato de sódio é eficaz na síntese do AAS, sob as duas condições reacionais testadas e isso pôde ser corroborado pelo rendimento percentual, pelas métricas de massa específicas da QV e também pela métrica holística EV.

Na comparação das EV da síntese com ácido sulfúrico (Figura 1A) e acetato de sódio (Figura 1B), respectivamente, verificou-se que, na segunda, o P9 se tornou integralmente verde devido ao catalisador acetato de sódio não representar perigos físicos, à saúde e ao ambiente. Assim, o Índice de Preenchimento da Estrela (IPE), calculado equiparando-se estrelas de verdura máxima e gerado automaticamente junto com o gráfico radial, mostrou 35% de verdura química para a síntese com acetato de sódio e 25% para síntese convencional

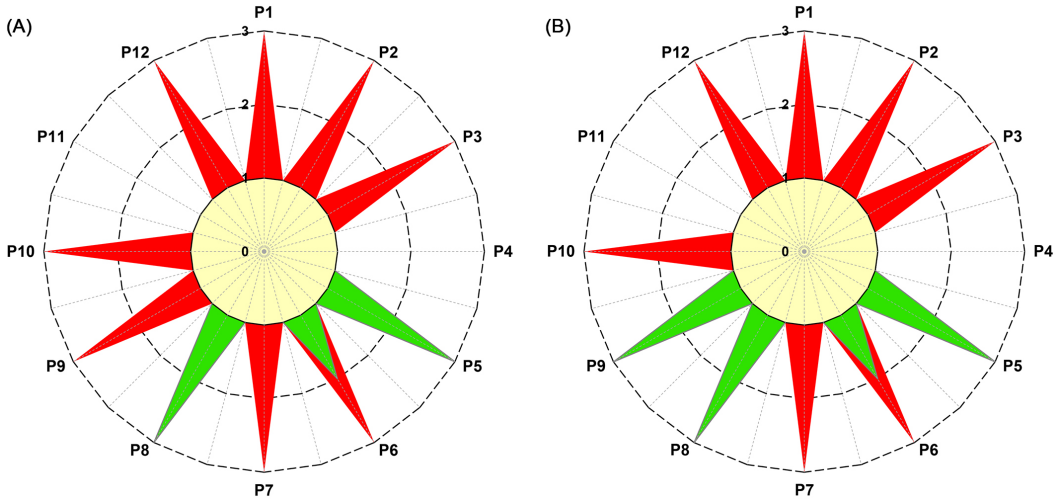


Figura 1: Estrela verde e índice de preenchimento da estrela (IPE) para a síntese do AAS. A) Catalisador ácido sulfúrico (IPE= 25%); B) Catalisador acetato de sódio (IPE=35%).

com ácido sulfúrico. Por fim, ainda foi possível asseverar que, embora o tempo de 20 minutos e 80º C fosse levemente superior em termos mássicos (Tabela 2), a condição de 40 minutos e 40º C continua a ser uma boa alternativa, por empregar condições brandas de aquecimento, o que evita perigos físicos aos manipuladores da reação e ainda ser viável para um tempo de aula experimental em torno de 2 horas aula.

Redução do volume de excesso de anidrido acético

Seguindo as possibilidades de melhoria de verdura química apontadas na análise externa da MV, realizaram-se os testes experimentais de redução do excesso de anidrido acético, que se encontrava em 280% a mais em relação ao reagente limitante, ácido salicílico. Essas análises foram realizadas adotando-se os tempos e temperaturas apontados por Da Luz *et al*. (2019) e o catalisador acetato de sódio, validado nos testes anteriores. A primeira redução foi de 5 mL de anidrido acético (síntese convencional) para 4 e 3,5 mL (Tabela 3), correspondendo a 193,75 % e 171,77%, respectivamente.

Foi possível verificar que os rendimentos percentuais, as métricas verdes ME e Fator E (Tabela 3) se mostraram eficazes quando houve redução do volume de excesso de anidrido acético de 5 mL para 4 mL. Portanto, a realização de tal redução na síntese do AAS é possível, sem prejuízos à eficiência mássica da reação.

Todavia, a redução para volumes menores ou iguais a 3,5 mL de anidrido acético se mostrou inviável. Verificou-se que o rendimento e a eficiência de massa foram consideravelmente menores em relação à síntese com 4 ou 5 mL, sob a condição de 20 minutos e 80º C. Sob condições reacionais mais brandas (40 minutos e 40º C), a reação se mostrou absolutamente inviável, havendo precipitação de ácido salicílico antes do término da reação e a permanência deste, mesmo após o processo de purificação por recristalização utilizando etanol, resultando em teste positivo frente ao cloreto férrico.

Isso demonstra que a redução do volume de anidrido acético é possível até o limite de 4 mL (193,75% de excesso em relação ao reagente limitante), mas não inferior a isso. Isso decorre do que já foi anteriormente explicado acerca do papel que esse reagente cumpre no deslocamento do equilíbrio químico no sentido da formação do produto. Entretanto, estudos como esses são relevantes, pois a necessidade do emprego de reagentes em excesso costuma ser praticado sem a mensuração adequada da quantidade suficiente e necessária de excesso, o que implica em gastos excessivos que aumentam os custos de produção e somam na produção de resíduos.

Apesar de ter sido possível reduzir para 193,75% o excesso de reagente em relação ao reagente limitante, não foi possível observar aumento da verdura química por meio da EV, pois ao se avaliar o P2, verificou-se que só haveria aumento da área verde se a redução de excesso fosse igual ou inferior a 10%, o que, neste caso, é impraticável. Portanto, a EV permaneceu com IPE 35%. Uma possibilidade não testada neste trabalho seria manter o catalisador ácido sulfúrico e avaliar a redução de anidrido acético. Todavia, isso implicaria em tentar melhorar a verdura sob um princípio, sacrificando outro. Esse ponto, no entanto, é importante para refletir sobre as limitações da melhoria da verdura química, que ocorre em todos os processos, pois a ocorrência das

Tabela 2: Resultados da síntese alternativa do AAS, utilizando o catalisador acetato de sódio.

Tempo e temperatura	Rendimento (%)	ME (%)	Fator E *a posteriori* (g)	Economia atômica (%)
20 min, 80 °C	73,42	28,93	2,26	74,93
40 min, 40 °C	69,72	26,49	2,78	74,93

Tabela 3: Resultados da síntese do AAS utilizando-se 4 mL de anidrido acético e acetato de sódio (A) e 3,5 mL de anidrido acético e acetato de sódio (B).

A					
Tempo e temperatura	Rendimento (%)	ME (%)	RME (%)	Fator E (g)	Teste $FeCl_3$
20 min, 80 °C	73,47 ± 0,49	28,48	54,93	2,50	-
40 min, 40 °C	68 ± 3,36	26,31	50,80	2,80	-
B					
Tempo e temperatura	Rendimento (%)	ME (%)	RME (%)	Fator E (g)	Teste $FeCl_3$
20 min, 80 °C	52,65 ± 5,37	21,72	38,58	3,64	-
40 min, 40 °C	52,50	NA*	NA*	NA*	+

NA*: O cálculo dos parâmetros ME, RME e fator E não se aplicam para a reação nessas condições, tendo em vista a presença do ácido salicílico em proporção elevada, indicada pelo resultado positivo no teste com $FeCl_3$ mesmo após a purificação.

reações é algo dinâmico e não passível de controle absoluto, o que impõe dificuldades à verdura total dos processos químicos (Machado, 2014).

O conjunto dos resultados permitiu sugerir um protocolo alternativo e mais verde para a síntese do AAS (Quadro 5), com tempo e temperatura bem definidos, uso de um catalisador menos tóxico e menor volume de excesso de anidrido acético.

Quadro 5: Protocolo de síntese do AAS proposto neste trabalho.

Pesar 2,0 g de ácido salicílico e pipetar 4mL de anidrido acético, adicionando 0,40 g do catalisador acetato de sódio. Aquecer em banho-maria por 40 minutos a 40 °C com agitação contínua. Esfriar a mistura e adicionar 30 mL de água para precipitação do AAS. Filtrar a vácuo e deixar secar a temperatura ambiente, para posterior purificação.

Conclusão

Foi possível propor um protocolo alternativo e mais verde para a síntese do AAS nos laboratórios acadêmicos, o qual apresenta significativa relevância na formação acadêmica de profissionais químicos, fomentando o emprego de métricas de verdura química e realização de procedimentos ambientalmente mais benignos e mais seguros à saúde humana.

Os estudos demonstraram a importância de se ter condições de tempo e temperatura bem estabelecidas na execução de um processo reacional, bem como mostrou ser possível substituir o catalisador ácido sulfúrico por acetato de sódio, mais seguro, sem prejuízo ao rendimento e à incorporação de átomos dos reagentes nos produtos. Além disso, a redução de excesso de anidrido acético também se tornou viável até o limite de 193,75%.

Acredita-se que propiciar aos profissionais em formação a oportunidade de repensar práticas convencionais arraigadas na tradição acadêmica é uma maneira de desenvolver o senso crítico, despertar o interesse e a responsabilidade para a prática de procedimentos mais limpos e favorecer a enculturação de uma filosofia verde e sustentável às atividades químicas.

Notas

[i]Há ainda os Segundos Doze Princípios da Química Verde - contados de 13 a 24 - propostos por Winterton em 2001. Estes são voltados a novas vias de síntese e sua implementação no fabrico industrial (Ribeiro e Machado, 2012).

[ii]A verdura química de uma reação ou processo químicos está relacionada ao cumprimento dos princípios da QV. Assim, quanto mais princípios forem atendidos, mais verde será o procedimento em questão. Na literatura são encontrados os termos equivalentes "verdura" (Machado, 2014); "grau verde" (Tasso, 2018) e *greenness* (Dicks, 2018). A verdura química deve ser avaliada por meio de métricas adequadas (Machado, 2014).

Larissa de Almeida Domingues (dominguess.larissa@gmail.com), graduanda do curso de Farmácia da UEPG, é bolsista de iniciação científica, executando atividades relacionadas a melhorias de experimentos didáticos de Química Orgânica no contexto da Química Verde. Ponta Grossa, PR – BR. **Marilei Casturina Mendes Sandri** (mcmsandri@uepg.br), licenciada em Química pela Universidade Estadual de Ponta Grossa, mestra em Química Aplicada pela mesma universidade e doutora em Educação Para a Ciência e o Ensino de Matemática pela Universidade Estadual de Maringá. Atualmente é professora da Universidade Estadual de Ponta Grossa. Ponta Grossa, PR – BR. **Cássia Gonçalves Magalhães** (cgmagalhaes@uepg.br), licenciada em Química (UFSJ), mestra em Agroquímica (UFV) e doutora em Ciências-Química (UFMG). Faz parte do corpo docente da UEPG, Ponta Grossa, PR – BR.

Referências

ANASTAS, P. T. e WARNER, J. *Green Chemistry*: Theory and Practice. Oxford: Oxford University Press, 1998.

ANASTAS, P. T.; BARTLETT, L. B.; KIRCHHOFF, M. M. e WILLIAMSON, T. C. The role of catalysis in the design, development, and implementation of green chemistry. *Catalysis Today*, v. 55, n. 1–2, p. 11-22, 2000.

ANBU, N.; NAGARJUN, N.; JACOB, M.; KALAIARASI, J. M. V. K. e DHAKSHINAMOORTHY, A. Acetylation of alcohols, amines, phenols, thiols under catalyst and solvent-free conditions. *Chemistry*, v.1, n.1, p.69-79, 2019.

ANDRAOS, J. e DICKS, A. P. Green chemistry teaching in higher education: a review of effective practices. *Chemistry Education Research and Practice*, v. 13, p. 69-79, 2012.

BRANDÃO, M.; ARAÚJO, S. e VASCONCELOS, S. L. S. Minimização de resíduos químicos: percepção ambiental de docentes e aplicação de princípios de química verde em laboratórios de ensino. *Acta Tecnológica*, v. 13, n. 2, p. 27-43, 2018.

BRUICE, P. Y. *Química Orgânica*, v. 2. 4ª ed. São Paulo: Pearson Universidades, 2005.

DA LUZ, L. T. S.; GOMES, S. I. A. A.; SANDRI, M. C. M.; MELLO, F. e BOLZAN, J. A. Avaliação e otimização das condições de obtenção do ácido acetilsalicílico para fins didáticos. *Educación Química*, v. 30, n.2, p.54-69, 2019.

DICKS, A. Teaching reaction efficiency through the lens of green chemistry: Should students focus on the yield on the process? *Current Opinion in Green and SustainableChemistry*, n.13, p. 27-31, 2018.

FARIAS, L. A. e FÁVARO, D. I. T. Vinte anos de química verde: conquistas e desafios. *Química Nova*, v. 34, n. 6, p. 1089-1093, 2011.

LENARDÃO, E. J. Os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. *Química Nova*, v. 26, n. 1, p. 123-129, 2003.

MACHADO, A. A. S. C. Da génese ao ensino da Química Verde. *Química Nova*, v. 34, n. 3, p. 535-543, 2011.

MACHADO, A. A. S. C. Introdução às Métricas da Química Verde: uma visão sistêmica. Florianópolis: UFSC, 2014.

MACHADO, A. A. S. C. Bateria de métricas para avaliação de verdura material de reações de síntese. *Química Nova*, v. 37, n. 6, p. 1094-1109, 2014a.

MELLO, F.; GOMES, S. I. A. A.; SANDRI, M. C. M. e

BOLZAN, J. A. Proposta didática para obtenção de ácido acetilsalicílico sob a perspectiva da Química Verde. *Revista Brasileira de Ensino de Química*, v.13, n.2, p.63-71, 2018.

MENDES, A. S.; PERUCH, M. G. B. e FRITZEN, M. F. Síntese e purificação do ácido acetilsalicílico através da recristalização utilizando diferentes tipos de solventes. *Revista Eletrônica Estácio Saúde*, v. 1, n. 1, 2012.

PAVIA, D. L; LAPMAN, G. M. e KRIZ, G. Z. *Química orgânica experimental*. Porto Alegre: Bookmam, 2009.

Química Orgânica Experimental. Síntese do ácido acetilsalicílico (aspirina), 2017. Disponível em: http://www.iq.usp.br/prmoreno/disciplinas/qfl/qfl034x/qfl0314/Exp04.pdf, acesso em nov. 2020.

RIBEIRO, M. G. T. C. e MACHADO, A. A. S. C. Holistic Metrics for Assessment of the Greenness of Chemical Reactions in the Context of Chemical Education. *Journal of Chemical Education*, v. 90, n. 4, p. 432-439, 2013.

RIBEIRO, M. G. T. C. e MACHADO, A. A. S. C. Uma análise SWOT do contexto CTSS das atividades laboratoriais do ensino secundário. *Informativo de Química*, n. 124, p. 65-74, 2012.

SANDRI, M. C. M.; GOMES, S. I. A. A. e BOLZAN, J. A. *Química Orgânica Experimental* - aplicação de Métricas Holísticas de Verdura. Curitiba: IFPR, 2018.

SANTOS, D. M. e ROYER, M. R. Uma análise da percepção dos alunos sobre a Química Verde e a Educação Ambiental no Ensino de Química. *Revista Debates em Ensino de Química*, v. 4, n. 2, p. 142–164, 2018.

SHARMA, Y. B.; HIRLEKAR, B. U.; BHARITKAR, Y. P. e HAZRA, A. T. Lemon juice: a versatile reusable biocatalyst for the synthesis of bioactive organic compounds as well as numerous nanoparticles based catalytic system. *Current Organic Chemistry*, v. 25, n. 10, p. 1194-1223, 2021.

SHELDON, R. A. The E factor 25 years on: the rise of green chemistry and sustainability. *Green Chemistry*, v. 19, p. 18-42, 2017.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. e SNYDER, S. A. *Química Orgânica*, 12ª ed. Rio de Janeiro: LTC, 2018.

TASSO, J. F. N. *A experimentação no curso de Licenciatura em Química da UFSCar (campus São Carlos)*: aproximações e distanciamentos à Química Verde. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-graduação UFSCar, São Carlos, 2018, 139 p.

Abstract: *Synthesis of Acethylsalicylic Acid: a proposal for Undergraduate Laboratories using Green Chemistry.* Green Chemistry is based on 12 principles in order to keep the productivity and to use safe raw materials. In Organic Synthesis, it can be applied to improve experimental procedures, making them ecofriendly and safer for the executors. The aim of this work was to optimize the synthesis of acetylsalicylic acid (AAS) by replacing the catalyst and reducing the reactant used in excess, starting from a search of protocols in the literature to identify opportunities for possible improvements. The greenness of the didactic experiments was evaluated using the Green Star, Green Matrix, and mass metrics. The substitution of the catalyst for another safer option was successful, without loss to the yield of the reaction nor to the incorporation of atoms from the reactants to the products. This allowed the construction of a new, chemically greener protocol for the synthesis of AAS.
Keywords: acetylsalicylic acid, didactic experiments, chemical greenness

A publicação deste artigo foi patrocinada pelo Conselho Federal de Química (CFQ)