

Métodos de Preparação Industrial de Solventes e Reagentes Químicos**Ácido Benzoico (CAS 65-85-0)****Oliveira, P. H. R.; Reis, R. R.***Rev. Virtual Quim.*, 2017, 9 (6), 2673-2687. Data de publicação na Web: 18 de dezembro de 2017<http://rvq.sbq.org.br>**Benzoic Acid (CAS 65-85-0)**

Abstract: Benzoic acid is a compound of industrial and synthetic interest. It has wide application in the food industry and are used, for example, in the production of preservatives. In the materials industry also participates to obtain nylon. This paper presents the main process of industrial synthesis of benzoic acid and some reactions involving this substance in addition to its applications and toxicity.

Keywords: Benzoic acid; industrial synthesis; preservatives; nylon.

Resumo

O ácido benzoico é um composto de interesse industrial e sintético. Possui grande aplicação na indústria de alimentos, sendo utilizado, por exemplo, na produção de conservantes. Na indústria de materiais também participa do processo de obtenção do nylon. Este artigo apresenta o principal processo de síntese industrial do ácido benzoico e algumas reações envolvendo essa substância, além das suas aplicações e toxicidade.

Palavras-chave: Ácido benzoico; síntese industrial; aplicações industriais; conservantes; nylon.

* Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Pós-Graduação em Química, Outeiro de São João Batista, s/nº Campus Valonguinho, Centro, CEP 24020-150, Niterói-RJ, Brasil.

✉ pedro_ramos@id.uff.br, raisareis@gmail.com

DOI: [10.21577/1984-6835.20160156](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20160156)

Ácido Benzóico (CAS 65-85-0)

Pedro Henrique R. de Oliveira, Raísa da R. Reis

Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Pós-Graduação em Química, Outeiro de São João Batista, s/nº Campus Valonguinho, Centro, CEP 24020-150, Niterói-RJ, Brasil.

* pedro_ramos@id.uff.br, raisareis@gmail.com

Recebido em 8 de dezembro de 2017. Aceito para publicação em 14 de dezembro de 2017

1. Introdução

1.1. Acidez e Equação de Hammett

2. Síntese Industrial do Ácido Benzóico

3. Aplicações do Ácido Benzóico

3.1. Aplicações Industriais do Ácido Benzóico

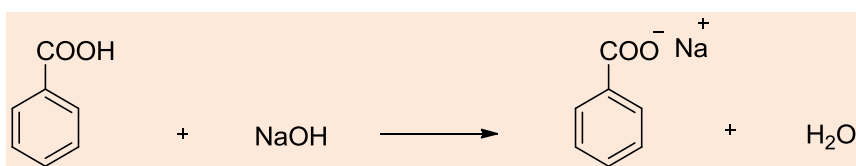
3.2. Aplicação do Ácido Benzóico em Síntese Orgânica

4. Toxicidade

1. Introdução

O ácido benzóico ($C_7H_6O_2$) (**Figura 1**), também conhecido como ácido benzeno-carboxílico, ácido fenil fórmico ou ácido dracílico, é considerado o ácido carboxílico aromático mais simples e se apresenta como um sólido incolor cristalino. A substância é encontrada na natureza na forma pura ou combinada a outras substâncias. O ácido benzóico é pouco tóxico, possui um ponto de fusão de $122,4^\circ C$, ponto de ebulição de $149,2^\circ C$, sublima a $100^\circ C$, densidade relativa

$1,266g.ml^{-1}$ a $15^\circ C$ e $1,074g.ml^{-1}$ a $130^\circ C$ e um $pK_a = 4,20$ em água. É solúvel em clorofórmio (17,84g em 100g de solvente a $25^\circ C$), éter etílico (40g em 100g de solvente a $15^\circ C$), etanol (55,9g em 100g de solvente a $23^\circ C$), metanol (71,5g em 100g de solvente a $20^\circ C$), acetona (54,2g em 100g de solvente a $20^\circ C$), benzeno (13,3g em 100g de solvente a $25^\circ C$), dissulfito de carbono (5,06g em 100g de solvente a $25^\circ C$) e pode ter sua solubilidade em água aumentada pela presença de substâncias alcalinas, resultado da formação de sais a partir da reação ácido/base (**Esquema 1**).^{1,2}



Esquema 1. Reação ácido/base com ácido benzóico

Foi descrito pela primeira vez no século XVII, ganhando mais importância a partir do final do século XIX, quando sua propriedade como conservante foi descrita por Hugo Fleck em 1875 tentando encontrar um substituto para o, já então conhecido, ácido salicílico.

Entretanto, sua síntese em escala comercial ainda não era possível. Foi apenas partir do início do século XX, que o ácido benzóico pôde ser introduzido mundialmente como conservante em alimentos e posteriormente em cosméticos e medicamentos.³

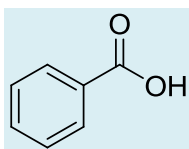
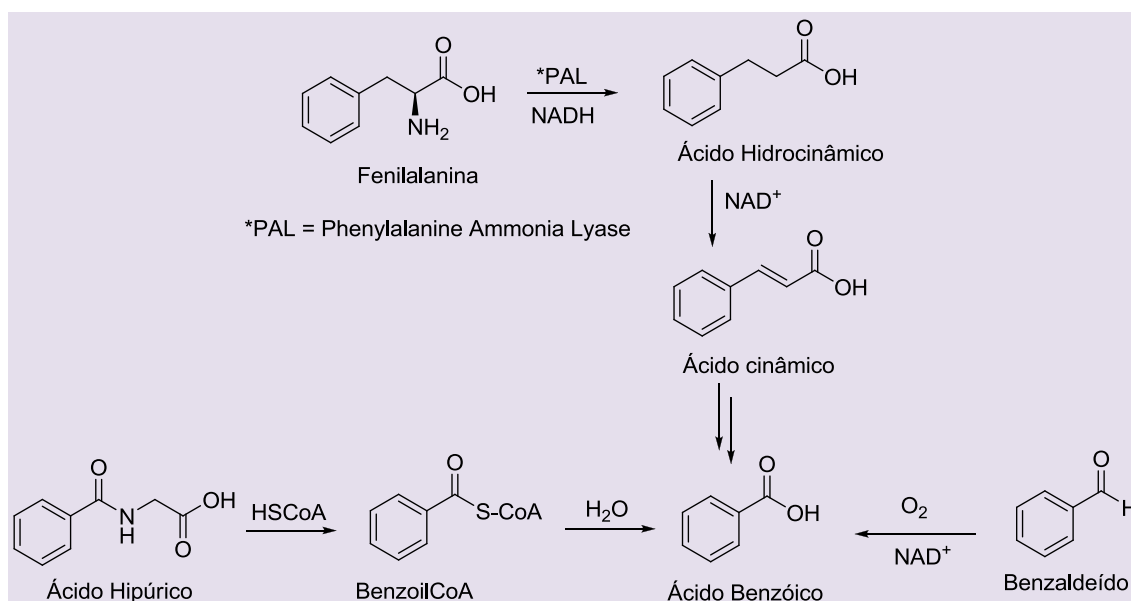


Figura 1. Fórmula estrutural do ácido benzóico

O ácido benzóico é encontrado naturalmente em diversos alimentos, sendo um dos principais constituintes do extrato de amoras silvestres, alguns tipos de cogumelos e tomates frescos. Esta substância também é encontrada naturalmente em maçãs, uvas, queijo, bem como em alguns produtos

fermentados como iogurte, cerveja, vinhos, entre outros. No caso dos produtos fermentados, o ácido benzóico é formado como um subproduto da degradação microbiana do ácido hipúrico e fenilalanina, e uma terceira rota se dá pela oxidação do benzaldeído (**Esquema 2**).⁴⁻⁶



Esquema 2. Biossíntese do ácido benzóico por bactéria láctea na fermentação de laticínios

1.1. Acidez e Equação de Hammett

Ácidos benzóicos foram de grande importância no passado em estudos para se

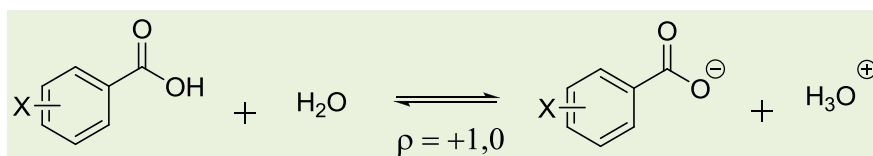
determinar a influência eletrônica de substituintes ligados a um anel aromático e a sua correlação com as velocidades de reação, bem como o entendimento do ponto de vista eletrônico dos estados de transição

envolvidos nessas reações.⁷

Em 1937, Louis Plack Hammett reconheceu a influência dos efeitos eletrônicos promovidos pelos substituintes em sistemas aromáticos correlacionando com as velocidades de reação. Notou-se que o substituinte, ligado ao anel benzênico, é capaz de influenciar o centro da reação mesmo afastado. Isso se dá pela sua propriedade doadora ou retiradora de densidade eletrônica, efeito que ocorre pela conjugação do sistema aromático.^{7,8}

Para estes estudos, Hammett utilizou

como padrão a reação de dissociação do ácido benzóico em água a 25°C (**Esquema 3**), e comparou com outros ácidos benzóicos substituídos na posição *para* e *meta*. Os compostos aromáticos com substituinte na posição *orto* exercem um efeito estérico de forma a prejudicar a correlação com o substituinte, dessa forma dificultando a análise mecanística. Ao comparar as velocidades de reação, chegou-se a uma equação que expressa a relação linear da energia livre, mais conhecida como equação de Hammett (**Figura 2**).⁸⁻¹⁰



Esquema 3. Dissociação de ácidos benzóicos substituídos.

$$\log \frac{K}{K_0} = \sigma \rho$$

Figura 2. Equação de Hammett

Devido à dificuldade de obtenção de gráficos com boa correlação, Hammett optou pelo uso de um novo parâmetro, o σ também chamado de constante de Hammett. Esse parâmetro mostra o quanto o substituinte é doador ou retirador de elétrons relativo ao hidrogênio. O valor de σ (**Figura 3**) é obtido da razão entre as constantes de ionização dos respectivos ácidos, sendo que valores positivos de σ estão relacionados a substituintes retiradores de densidade

eletrônica, que levam a um aumento na acidez e valores negativos estão relacionados a substituintes doadores de densidade eletrônica que atuam diminuindo a acidez de ácidos benzóicos.^{7,10}

Como exemplo, é possível determinar o valor de σ do Cl no ácido *p*-clorobenzóico a partir da fórmula (**Figura 3**) que envolve o logaritmo da razão entre o pKa da espécie citada com o pKa do ácido benzóico.¹

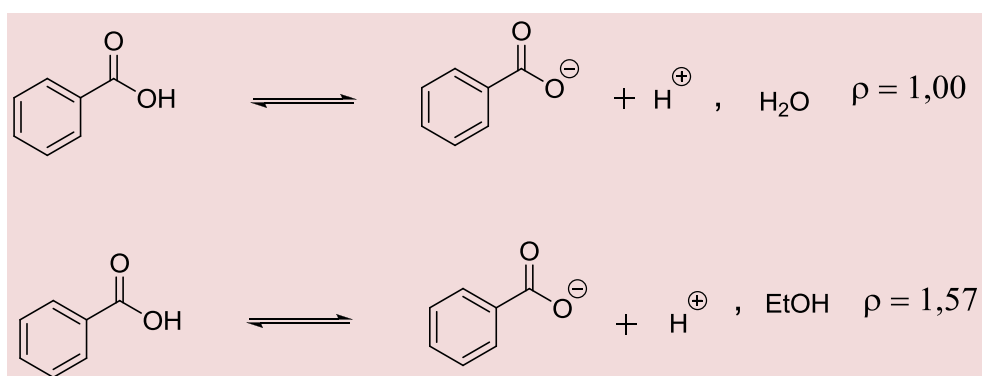
$$\begin{aligned}
 \sigma &= \log \frac{K_{p\text{-Cl}}}{K_{\text{H}}} = \log K_{p\text{-Cl}} - \log K_{\text{H}} \\
 &= -\log K_{\text{H}} - (\log K_{p\text{-Cl}}) \\
 &= pK_{\text{aH}} - pK_{\text{a}p\text{-Cl}} \\
 &= 4.19 - 3.98 = 0.21
 \end{aligned}$$

Figura 3. Cálculo do valor de σ para o ácido *p*-clorobenzóico

A forma mais conveniente de se utilizar a equação de Hammett é plotando o $\log K/K_0$, ou apenas $\log K$ do eixo vertical, e colocando os valores de sigma no eixo horizontal. O coeficiente angular da reta é igual a ρ . Um valor positivo de ρ significa que a reação responde ao substituinte da mesma forma que o ácido benzóico, ou seja, a velocidade da reação aumenta na presença de grupamentos retiradores de elétrons. Se $\rho > 1$, temos que a reação de dissociação é mais sensível ao efeito do substituinte quando comparado ao ácido benzóico. Se $0 < \rho < 1$, significa que grupamentos retiradores de elétrons ainda aumentam a dissociação,

entretanto, menos quando comparado ao ácido benzóico. Um valor negativo para ρ indica que grupos doadores de elétrons aumentam a constante da reação.¹⁰

Os valores de ρ dependem de diversos fatores, como por exemplo a distância ente a densidade eletrônica gerada no estado de transição e o anel aromático, a natureza do estado de transição, e o quão dispersa a carga pode estar no sistema. Entretanto, um fator como a natureza do solvente, pode acarretar em mudanças no valor ρ de uma espécie tendo-se como parâmetro de comparação a água (**Esquema 4**).¹⁰



Esquema 4. Valores de ρ para dissociação do ácido benzóico em água e etanol

A constante ρ , apresenta o valor de 1 para a dissociação do ácido benzóico em água, entretanto em etanol, o valor cresce para 1,57. A solvatação influencia na magnitude dos efeitos do substituinte, sendo assim, valores maiores são observados quando a espécie iônica está sendo menos solvatada, ou seja, mais livre de interações como ligações de hidrogênio. O efeito eletrônico na espécie iônica é diminuído, na presença de

solventes polares, sendo assim, quanto mais apolar for o solvente, mais livre a carga negativa estará, dessa forma a magnitude de ρ irá aumentar.¹⁰

2. Síntese Industrial do Ácido Benzóico

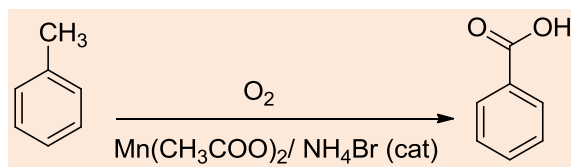
O ácido benzóico é produzido comercialmente pela reação de oxidação do tolueno em presença de metais pesados como cobalto e sais de manganês como catalisadores. Em 2013 cerca de 49% do consumo mundial de ácido benzóico se deu pelo seu uso como conservante em bebidas e alimentos, na forma de benzoatos. Estima-se que o consumo dos benzoatos de sódio e de potássio deverão crescer com uma taxa anual de cerca de 3,0% até 2018. O consumo mundial de ácido benzóico tem crescido de forma bastante significativa, segundo estimativas do seu valor (3,03 trilhões de dólares) no mercado global para 2016. Esse crescimento tem se dado devido a sua utilização para substituir os plastificantes de ftalatos.^{10,11}

Atualmente a China é o país responsável por 64% do consumo mundial de ácido benzóico sendo também o maior produtor. Já a Europa e América do Norte, são responsáveis por 22,5% e 12% do consumo mundial respectivamente. No Brasil, a empresa Liquid Química S.A, localizada em

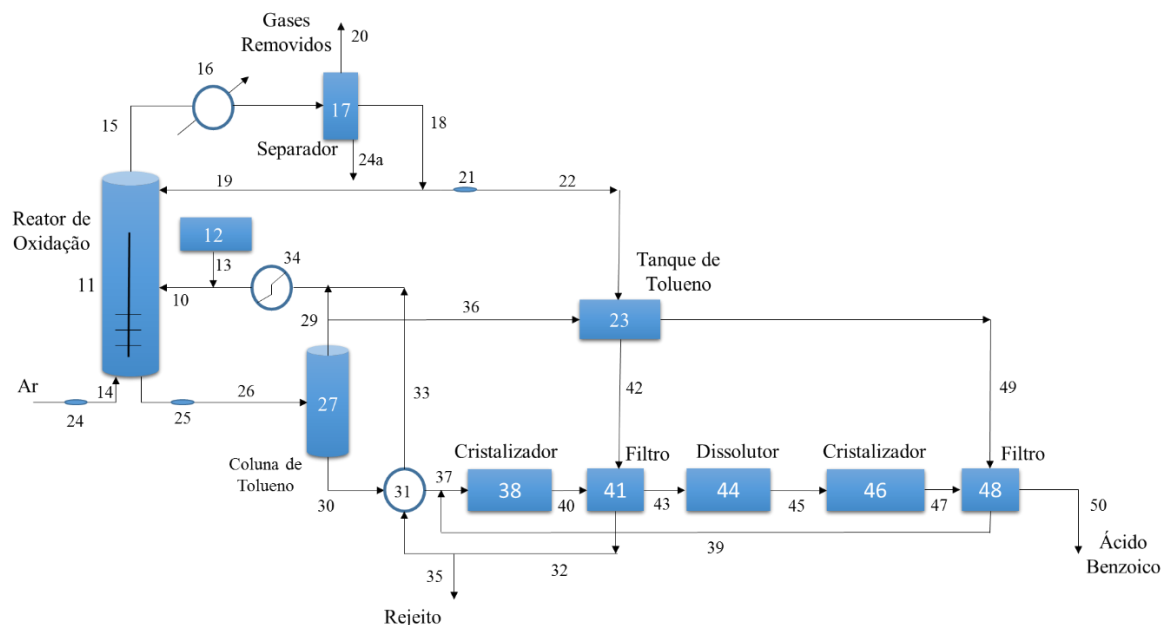
Cubatão-SP é o único produtor nacional e fornece cerca de 4400 toneladas de ácido benzóico por ano.^{10,12}

2.1. Síntese do Ácido Benzóico via Oxidação do Tolueno

Processos de oxidação estão presentes em diversos segmentos sintéticos para a obtenção de intermediários químicos como monômeros, aldeídos, ácidos aromáticos e alifáticos. No caso do ácido benzóico, sua obtenção se dá pela oxidação do tolueno, catalisado principalmente por cobalto ou manganês, entretanto outros metais e misturas destes também podem ser empregados (**Esquema 5**)¹³. A metodologia empregada sofreu algumas adaptações ao longo dos anos, sendo o método adaptado desenvolvido pela Standard Oil Co por John G Hundley e Frangen Nathan, uma das metodologias mais aplicadas, possibilitando obter o produto final com cerca de 99% de pureza (**Esquema 6**).^{12,14}



Esquema 5. Oxidação do tolueno para a obtenção do ácido benzóico.



Esquema 6. Esquema de produção do ácido benzóico a partir do tolueno (adaptado da referência 15)

O método aplicado é capaz de converter 1587 Kg de tolueno por hora dando origem a cerca de 2130 Kg de ácido benzóico.¹⁵

O processo tem início com adição de tolueno fresco vindo do tanque de estoque (23) juntamente do tolueno de reciclo (10 em peso de ácido benzóico) ao reator de oxidação (11). O reator consiste em um recipiente aquecido, cilíndrico, com agitadores contendo uma entrada de ar na parte inferior e meios de condensação na parte superior. O catalisador é introduzido a partir do recipiente 12 por meio da linha 13 e consiste de uma solução aquosa de acetato de manganês e brometo de amônio.¹⁵

Os catalisadores que podem ser empregados no processo são metais pesados multivalentes, preferencialmente solúveis no meio reacional. Metais normalmente empregados nesse processo são manganês, cobalto, níquel, crômio, vanádio, molibdênio, tungstênio, estanho entre outros, sendo que estas espécies podem ser empregadas na forma elementar, combinada ou na forma iônica.¹⁵

No caso apresentado no **Esquema 6**, a taxa de adição do catalisador é ajustada de forma a manter uma concentração de 0,5-

1,0% em peso de acetato de manganês e 0,2-0,5% em peso de brometo de amônio baseando-se na quantidade de tolueno presente no reator. Nesse processo, ar é adicionado ao reator pela linha 14 a uma taxa de 56600 litros por minuto. Os gases inertes e vapores são removidos do reator pela linha 15 e levados ao condensador 16 e separador 17 onde o tolueno condensado é removido pela linha 18 e é levado de volta ao reator pela linha 19, enquanto que os vapores são removidos pela linha 20.¹⁵

O reator de oxidação é mantido a uma pressão de 200 PSI a 140,5°C por 2 a 5 minutos. O efluente do reator consiste em uma solução de 20% de ácido benzóico em tolueno na presença de catalisador dissolvido. Esse efluente é removido a uma taxa de 35% do volume por minuto pela válvula de redução de pressão (25), introduzido na linha (26) e levado a coluna de tolueno (27) onde é aquecido por meio de uma serpentina de vapor e operada com uma temperatura de fundo de 155°C. Dessa forma os vapores de tolueno são removidos pela linha (29) e a solução concentrada contendo cerca de 50% em peso de ácido benzóico é removida da parte inferior do extrator. O

concentrado de ácido benzóico é levado a um trocador de calor (31) a qual faz uso da água mãe de reciclo gerada na etapa de cristalização subsequente. A água mãe de reciclo consiste em 28% em peso de ácido benzóico em tolueno, onde uma porção pode ser removida do sistema visando diminuição de impurezas (35) e outra porção emerge via linha (33), a uma temperatura de 65°C, onde é reintroduzido ao reator de oxidação via linha (10). Uma etapa de pré-aquecimento pode ocorrer via trocador de calor (34).¹⁵

O ácido benzóico que sai do trocador de calor (31) é levado para o cristalizador (38) onde é resfriado a uma temperatura de 48°C juntamente com o ácido benzóico presente na água mãe obtido do segundo cristalizador que é reintroduzido no sistema pela linha 39. No cristalizador (38) é formada uma suspensão de ácido benzóico que é bombeada para o sistema de filtração (41). Este consiste em uma centrífuga contínua ou um filtro rotativo conectado ao tanque de tolueno (23) que é introduzido como tolueno de lavagem. O bolo de filtração é então levado de forma contínua ao dissolutor 44 enquanto que o filtrado é levado de volta ao reator de oxidação (11).¹⁵

O bolo de ácido benzóico obtido nessa etapa pode chegar a 4200 Kg em conjunto com 1300 Kg de tolueno que são redissolvidos no recipiente (44) em contato com cerca de 3170 Kg de tolueno introduzido a partir do tanque de tolueno (23). A etapa seguinte se dá pela passagem da solução ao segundo cristalizador (46) onde uma nova suspensão de ácido benzóico é formada a 57°C. Esse sólido precipitado é bombeado na forma de uma pasta fluída para o sistema de filtração (48), semelhante ao sistema de filtração previamente descrito e lavado com tolueno fresco introduzido pela linha 49. A água mãe do processo é reciclada e, então,

levada para o primeiro cristalizador como já citado.¹⁵

O produto final é continuamente removido do sistema de filtração em uma quantidade aproximada de 2422 Kg por hora, sendo destes 412 Kg de tolueno, que pode ser removido por secagem a vácuo. O produto seco obtido é então triturado tendo-se então ácido benzóico com um grau de pureza de 99%.¹⁵

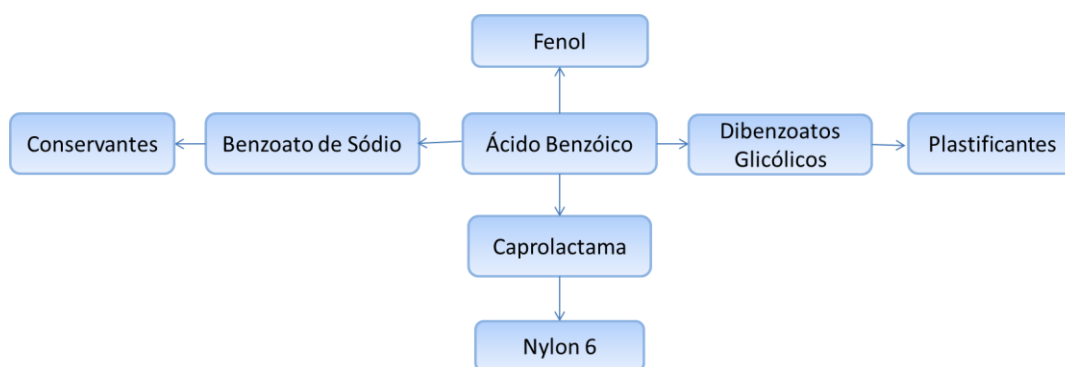
3. Aplicações do Ácido Benzóico

3.1. Aplicações do Ácido Benzóico na Indústria

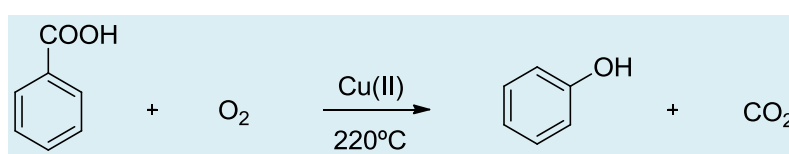
O ácido benzóico é uma matéria prima de grande importância industrial. Suas principais aplicações são: produção do fenol, obtenção de benzoato de sódio, conservante de alimentos, cosméticos e fármacos, na obtenção de ésteres de benzoato de diversos glicóis para a fabricação de plastificantes, além de ser utilizado na produção de caprolactama, um intermediário da síntese do nylon (**Esquema 7**). O ácido benzóico também é utilizado como reagente químico em laboratórios.^{16,17}

Uma das maiores aplicações do ácido benzóico está na produção de fenol. O fenol é bastante utilizado na fabricação de resinas fenólicas que são utilizadas pelas indústrias elétrica, automotiva, de equipamentos e adesiva.¹⁸⁻²⁰

O fenol é produzido a partir da reação de oxidação do ácido benzóico, em fase líquida, utilizando cobre como catalisador (**Esquema 8**).²¹



Esquema 7. Produtos obtidos a partir do ácido benzóico



Esquema 8. Reação para obtenção do fenol a partir do ácido benzóico

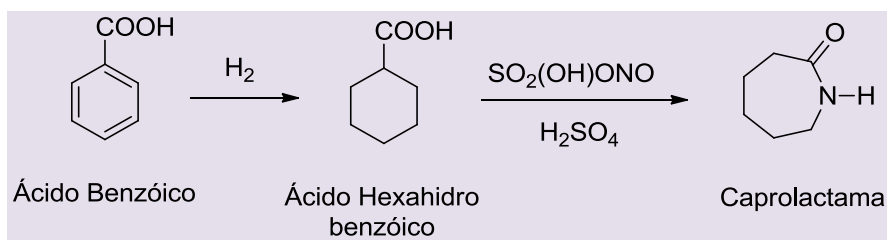
Outra grande utilidade do ácido benzóico na indústria é como precursor na obtenção de agentes plastificantes para resinas vinílicas a partir de ésteres, como os dibenzoatos glicólicos. Os plastificantes são aditivos que aumentam a plasticidade ou fluidez de um material. Dibenzoatos oferecem uma variedade de benefícios de desempenho necessários para as muitas aplicações tais como adesivos, tubos e mangueiras, pisos, revestimentos de parede, juntas e vedações, cintos, fios e cabos, e rolos de impressão.²¹⁻²³

O ácido benzóico também é um intermediário na produção do Nylon 6, um dos muitos tipos de fibras sintéticas.²⁴ O nylon é uma poliamida e foi a primeira fibra sintética produzida, que despertou grande interesse comercial pelas suas propriedades. Possui grande elasticidade e uma resistência à tração maior do que lã, seda, raiom e algodão. Outra característica importante é a sua estabilidade química, é resistente a álcalis, gorduras vegetais e peróxidos. Entretanto sua resistência a ácidos minerais é baixa. Devido às suas propriedades, possuem uma gama de aplicações, sendo encontrada

em tapetes, roupas, bagagens, peças para automóveis, escovas industriais entre outros.²⁵

O nylon surgiu da pesquisa em polímeros conduzida pelo Dr. Wallace Carothers no início da década de 30 no setor de pesquisa da empresa Norte Americana DuPont, tendo a sua produção comercial iniciado em 1939.²⁵

Há uma grande variedade de fibras de nylon no mercado, sendo estas, diferenciadas pela estrutura molecular do polímero. O Nylon 6 é uma poliamida gerada a partir da caprolactama, um intermediário obtido do ácido benzóico, reação essa muito utilizada na China. Para se produzir a caprolactama, o ácido benzóico preparado através da oxidação catalisada por cobalto, é hidrogenado à ácido hexahidrobenzóico em uma reação catalisada por paládio a 170°C e 15 bar. Este então é tratado com ácido nitrosilsulfúrico para se obter sulfato de caprolactama. O sal obtido pode ser dissolvido em água para ser dissociado e realiza-se uma extração utilizando uma solução de ácido sulfúrico a 50% e tolueno (**Esquema 9**).¹⁸



Esquema 9. Rota sintética para obtenção da caprolactama

Uma importante aplicação do ácido benzóico encontra-se em sua forma de sal, benzoatos de sódio e/ou potássio, obtidos através da reação do ácido com a respectiva base (**Esquema 1**).²³ Benzoatos possuem grande utilidade na indústria de alimentos, como conservantes, e na farmacêutica para o tratamento de doenças relacionadas ao ciclo da ureia (deficiência da ornitina-transcarbamilase – OTC).²⁶

Benzoatos são bacteriostáticos e fungistáticos sob condições ácidas, por isso é mais amplamente utilizado em alimentos ácidos, como molhos para salada (vinagre), bebidas carbonatadas (refrigerantes), compotas e sucos de frutas (ácido cítrico), e condimentos. O mecanismo de ação começa com a absorção do ácido benzóico pela célula. Se o pH intracelular mudar para 5 ou inferior, a fermentação anaeróbica de glicose é diminuída em 95 %, inibindo assim o crescimento destes microorganismos.²⁷

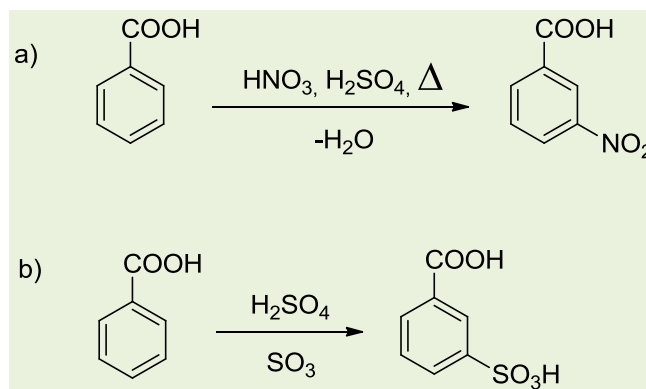
Além dessas aplicações, o ácido benzoico também é utilizado na prática clínica, em associação com ácido salicílico, como pomada de uso dermatológico (pomada de Whitfield), para o tratamento de doenças

fúngicas da pele como tinea, micoses e pé de atleta.²³

3.2. Aplicação do Ácido Benzóico na Síntese Orgânica

O ácido benzóico é uma matéria-prima comumente encontrada em laboratórios de química e por isso muito utilizado em síntese, tendo em vista sua reatividade frente a reações de substituição eletrofílica aromática, em que o grupo carboxila atua como retirador de elétrons favorecendo a formação de produtos de substituição com orientação na posição *meta*.^{28,29}

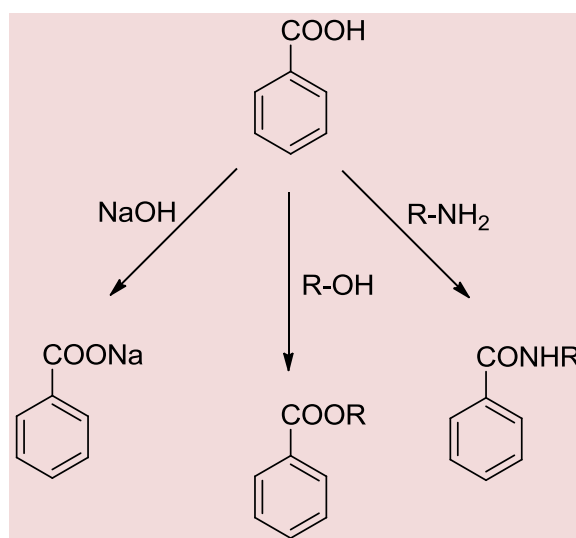
Reações de nitração e sulfonação são exemplos clássicos, onde os produtos finais são ácido *meta*-nitrobenzóico e *meta*-sulfobenzóico, respectivamente. Na reação de nitração, tem-se o ácido benzóico reagindo com ácido nítrico concentrado (HNO_3), na presença de ácido sulfúrico (H_2SO_4) como catalisador (**Esquema 10 - a**). Já na reação de sulfonação, o ácido benzóico reage com ácido sulfúrico fumegante (**Esquema 10 - b**).^{28,29}



Esquema 10. Reações de nitração (a) e sulfonação (b) do ácido benzóico

Ácido benzóico também participa de reações envolvendo o grupo carboxila, como na preparação de sais, ésteres, amidas, haletos de ácido e anidridos. Para a obtenção de sais, tem-se a reação do ácido benzoico com base, geralmente hidróxido de sódio,

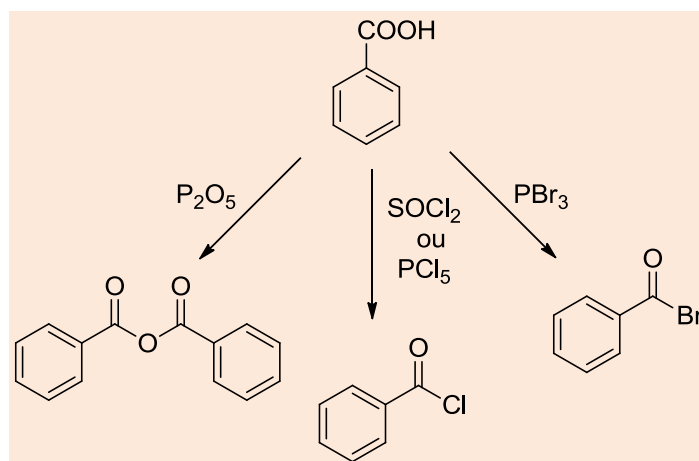
forneendo o respectivo benzoato de sódio (citado anteriormente como conservante). Já para se obter ésteres, o ácido benzóico reage com o respectivo álcool; amidas são obtidas pela reação do ácido com aminas (**Esquema 11**).^{28,29}



Esquema 11. Reações para obtenção de derivados do ácido benzóico

Como o ácido benzóico é uma espécie pouco reativa (para reações envolvendo a carbonila), devido à presença da hidroxila como um grupo de saída ruim, reações são utilizadas para transformá-lo em uma espécie mais reativa, como os anidridos e haletos de ácido. Reação para obtenção do anidrido do ácido consiste em tratá-lo com agente desidratante forte, como pentóxido de

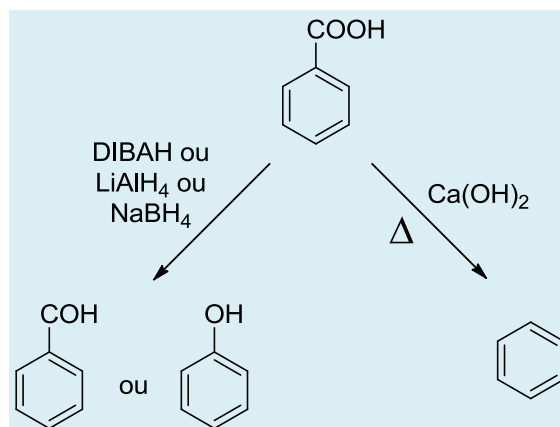
fósforo (P_2O_5). Já para formação dos haletos de ácido, muito utilizados em síntese, a reação ocorre entre o ácido benzóico e cloreto de tionila (SOCl_2) ou pentacloreto de fósforo (PCl_5), para obtenção de cloretos de ácido e tribrometo de fósforo (PBr_3) para sintetizar os respectivos brometos de ácido (**Esquema 12**).^{28,29}



Esquema 12. Reações para obtenção de anidridos e haletos de ácido

O ácido benzóico também pode ser reduzido ao respectivo aldeído ou álcool, utilizando-se DIBAH, LiAlH_4 , NaBH_4 ou

descarboxilado à benzeno por aquecimento em meio alcalino com hidróxido de cálcio ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) (**Esquema 13**).^{28,29}



Esquema 13. Reações para obtenção de aldeído/álcool e benzeno a partir do ácido benzóico

Ácidos carboxílicos aromáticos são intermediários importantes na síntese de diversos produtos como fármacos, agentes antissépticos, fungicidas, corantes poliésteres entre outros. A forma mais convencional para a preparação destas substâncias foi descrita em 1860 por Kolbe-Schmitt. Estes autores também são conhecidos por ter desenvolvido o método de preparação do ácido salicílico, o intermediário sintético do ácido

acetilsalicílico, princípio ativo da Aspirina®. A metodologia se dá pela adição de CO_2 , a alta temperatura e pressão, à mistura de fenol e hidróxido de sódio. O produto final é então acidificado levando à formação do ácido salicílico (**Esquema 14**).^{30,31}

Para a obtenção do ácido acetilsalicílico a reação de acilação da hidroxila sob catálise ácida é a metodologia mais comumente empregada (**Esquema 15**).^{28,32}

- [benzoic-acid-creation-in-plants.html](#)>. Acesso em: 21 Agosto 2015.
- ³ Lueck, E.; Jager, M.; *Antimicrobial Food Additives Characteristics, Uses, Effects*, 2a. ed., [http://link.springer.com/search?facet-creator=%22Dr.+phil.+nat.+Erich+L%C3%BCck%22Springer-Velag Berlin Heidelberg, New York, 1997.Springer-Velag Berlin Heidelberg, New York, 1997](http://link.springer.com/search?facet-creator=%22Dr.+phil.+nat.+Erich+L%C3%BCck%22Springer-Velag+Berlin+Heidelberg,+New+York,+1997.Springer-Velag+Berlin+Heidelberg,+New+York,+1997).
- ⁴ Davidson, P. M.; Sofos, J. N.; Branen A. L.; *Antimicrobials in Food*, 3a ed., Taylor & Francis Group, Florida, 2005.
- ⁵ Dewick, P. M.; *Medicinal Natural Products* 2ª. ed.; Baffins Lane, Chichester, 2002.
- ⁶ Sieber, R.; Bütikofer, U.; Bosset, J.O. Benzoic Acid as Natural Compound in Cultured Dairy Products and Cheese. *International Dairy Journal* **1995**, 227, 5. [CrossRef]
- ⁷ Lowry, T. H.; Richardson, K. S.; *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, Harper & Row, New York, 1976.
- ⁸ Hammett, L. P. Linear free energy relationships in rate and equilibrium phenomena. *Transaction of the Faraday Society* 1938, 34, 156. [CrossRef]
- ⁹ Costa, P. R. R.; Ferreira, V. F.; Esteves, P. M.; Vasconcellos, M. L. A. A.; *Ácidos e Bases em Química Orgânica*, Editora Bookman: Porto Alegre, 2005.
- ¹⁰ Carey, F. A.; Sundberg, R. J.; *Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanism*, 4a. ed., Springer Science + Business Media, LLC: New York, 2000.
- ¹¹ The Business Journals, Disponível em: <<http://www.bizjournals.com/prnewswire/pr-ess-releases/2016/05/17/MN00776>>. Acesso em: 26 setembro 2016.
- ¹² IHS Chemical Economics Handbook. Disponível em: <<https://www.ihs.com/products/benzoic-acid-chemical-economics-handbook.html>>. Acesso em: 10 Agosto 2015.
- ¹³ Fujii, T.; Harada, T.; Namie, K.; *United States Patent*, 387,742 1975 (US3903148A)
- ¹⁴ Barcza, M. V., Apostila de Processos Unitários Orgânicos. Disponível em: <<http://pt.scribd.com/doc/73918804/Oxidacao#scribd>> . Acesso em: 10 Agosto 2015.
- ¹⁵ Hundley, J. G.; Nathan. F.; *United States Patent Chicago*, 3 187, 038 1965 (US3210416 A)
- ¹⁶ PubChem – Open Chemistry Database. Disponível em: <<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/243>>. Acesso em: 21 Agosto 2015.
- ¹⁷ European Commission. Disponível em: <http://ec.europa.eu/health/index_en.htm>. Acesso em: 17 Agosto 2015.
- ¹⁸ Wittcoff, H. A.; Reuben, B. G.; Plotkin J. S.; *Industrial Organic Chemicals*, 2a ed., WILEY-INTERSCIENCE: New Jersey, 2004.
- ¹⁹ Haupt, R. A.; Jr, T. S. Characterizations of Phenol-Formaldehyde Resol Resins. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **1994**, 33, 693. [CrossRef]
- ²⁰ Oliveira, P. H. R. Métodos de Preparação Industrial de Solventes e Reagentes Químicos: Fenol. *Revista Virtual de Química* **2015**, 7, 1579. [CrossRef]
- ²¹ Maki, T.; Takeda, K. Benzoic Acid and Derivatives. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* **2000**, 5, 329. [CrossRef]
- ²² Big Chemical Encyclopedia. Disponível em: <<http://chempedia.info/info/151290/>>. Acesso em: 18 Agosto 2015.
- ²³ Inchem - International Programm on Chemical Safety. Disponível em: <<http://www.inchem.org/>>. Acesso em: 18 Agosto 2015.
- ²⁴ Thomas, J. M.; Raja, R. Design of a “green” one-step catalytic production of ϵ -caprolactam (precursor of nylon-6). *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2005**, 102, 13732. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁵ Bolton, E. K. Chemical Industry Medal. Development of Nylon. *Industrial and Engineering Chemistry* **1942**, 34, 53. [CrossRef]
- ²⁶ Häberle, J.; Boddaert, N.; Burlina, A.; Chakrapani, A.; Dixon, M.; Huemer, M.; Karall, D.; Martinelli, D.; Crespo, P. S.; Santer, R.; Servais, A.; Valayannopoulos, V.; Lindner, M.; Rubio, V.; Dionisi-Vici, C. Suggested

- guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet Journal of Rare Diseases* **2012**, *7*, 1. [CrossRef]
- ²⁷ Krebs, H. A.; Wiggins, D.; Stubbs, M.; Sols, A.; Bedoya, F. Studies on the Mechanism of the Antifungal Action of Benzoate. *Biochemical Journal* **1983**, *214*, 657. [CrossRef]
- ²⁸ Bruice, P. Y.; *Organic Chemistry*, 4^a. ed., Prentice Hall: Santa Barbara, 2004.
- ²⁹ McMurry, J.; *Organic Chemistry*, 6^a ed., Belmont, California, 2004.
- ³⁰ Stanescu, I.; Achenie, L. E. K. A theoretical study of solvent effects on Kolbe–Schmitt reaction kinetics. *Chemical Engineering Science* **2006**, *61*, 6199. [CrossRef]
- ³¹ Lijima, T.; Yamaguchi, T. Efficient regioselective carboxylation of phenol to salicylic acid with supercritical CO₂ in the presence of aluminium bromide. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2008**, *295*, 52. [CrossRef]
- ³² Tyagi, B.; Mishra, K. M.; Jasra, V. R. Solvent free synthesis of acetyl salicylic acid over nano-crystalline sulfated zirconia solid acid catalyst. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2010**, *317*, 41. [CrossRef]
- ³³ WHO – World Health Organization. Disponível em: <<http://www.who.int/ipcs/publications/en/>>. Acesso em: 18 Agosto 2015.
- ³⁴ Spectrum – Chemical Fact Sheet. Disponível em: <<http://www.speclab.com/compound/c65850.htm>>. Acesso em: 18 Agosto 2015.
- ³⁵ Pesticides Database. Disponível em: <http://www.pesticideinfo.org/Detail_Chemical.jsp?Rec_Id=PC35270#Symptoms>. Acesso em: 18 Agosto 2015.