



Gimnazija Kranj

VPLIV RAZLIČNIH STEHIOMETRIČNIH  
RAZMERIJ NATRIJEVEGA HIDROKSIDA IN  
ETERIČNEGA OLJA ZIMZELENA NA  
PRETVORBO V ACETILSALICILNO KISLINO Z  
UPORABO NARAVNIH KATALIZATORJEV IN  
MIKROVALOVNEGA SEVANJA

Kemija

Raziskovalna naloga

Avtor: Olivija Kukovica

Mentor: prof. Petra Flajnik, prof. Rok Rudež

Kranj, 2023

## **ZAHVALA**

Zahvaljujem se mentorju prof. Roku Rudežu in mentorici prof. Petri Flajnik za pomoč in vodenje pri opravljanju raziskovalne naloge. Zahvaljujem, se tudi vsem, ki so mi kakorkoli pomagali v času pisanja in opravljanja raziskovalne naloge.

## KAZALO

<i>Slovar in okrajšave</i> .....	6
<b>1. UVOD</b> .....	7
<b>2. TEORETIČNO OZADJE</b> .....	7
2.1. Hidroliza metil salicilata .....	8
2.2. Mehanizem saponifikacije.....	8
2.2.1. Nukleofilna adicija hidroksidnega iona na metil salicilat .....	8
2.2.2. Dodajanje kisline (pretvorba dinatrijevega salicilata) .....	9
2.3. Mehanizem reakcije salicilne kisline v acetilsalicilno kislino .....	10
2.3.1. Mehanizem hidrolize estrov, ki jo katalizira kislina .....	10
2.3.2. Uporaba naravnega katalizatorja .....	11
2.3.3. Celotna kemijska enačba .....	11
<b>3. RAZISKOVALNI DEL</b> .....	11
3.1. Reakcijski izkoristek.....	11
3.2. Hipoteza .....	12
3.3. Spremenljivke .....	12
3.4. Metoda in materiali.....	13
3.4.1. Naprave .....	13
3.5. Razvoj metodologije.....	15
3.6. Mikrovalovno obsevanje .....	15
3.7. Celoten postopek.....	16
<b>4. REZULTATI IN ANALIZA PODATKOV</b> .....	17
4.1. Rezultati sinteze .....	17
4.1.1. Rezultati določanja temperature taljenja.....	17
4.1.2. Rezultati spektrofotometrične analize .....	18
4.2. Razprava o rezultatih .....	19
4.2.1. Odstotni izkoristek salicilne kisline .....	19
4.2.2. Nadaljnja preiskava pri identifikaciji produkta.....	20
4.2.3. Razprava o spektrofotometričnem določanju acetilsalicilne kisline .....	20
<b>5. ZAKLJUČEK IN VREDNOTENJE</b> .....	21
5.2. Vrednotenje in izboljšave.....	21
5.2.1. Naključne napake .....	21
5.2.2. Sistematične napake .....	22
5.2.3. Znanstveni kontekst .....	23
5.3. Zanesljivost virov .....	23
5.4. Nadaljnje raziskovanje .....	23
<b>6. BIBLIOGRAFIJA</b> .....	25
<b>7. PRILOGE</b> .....	27

## KAZALO TABEL

Tabela 1: Reakcijski izkoristek salicilne kisline z različnimi stehiometričnimi razmerji .....	11
Tabela 2: Vrste spremenljivk in njihove razlage .....	12
Tabela 3: Aparatura za sintezo salicilne kisline .....	13
Tabela 4: Aparatura za sintezo acetilsalicilne kisline .....	14
Tabela 5: Razlike med lastnimi modifikacijami in uporabljeno metodologijo. ....	15
Tabela 6: Poraba energije kuhalne plošče in mikrovalovne pečice .....	15
Tabela 7: Rezultati odstotnih izkoristkov salicilne kisline v različnih stehiometričnih razmerjih .....	19
Tabela 8: Odstotni izkoristki celotnih vzorcev sintetizirane acetilsalicilne kisline iz različnih stehiometričnih razmerij .....	20
Tabela 9: Odstotne napake meritev mase salicilne kisline .....	21
Tabela 10: Odstotne napake meritev mase acetilsalicilne kisline .....	22
Tabela 11: Prva ponovitev sinteze salicilne kisline .....	32
Tabela 12: Druga ponovitev sinteze salicilne kisline .....	32
Tabela 13: Tretja ponovitev sinteze salicilne kisline.....	32
Tabela 14: Prva ponovitev sinteze acetilsalicilne kisline .....	32
Tabela 15: Tališča vseh treh ponovitev sintetiziranih vzorcev salicilne kisline.....	33
Tabela 16: Masa čiste acetilsalicilne kisline v pridobljenih vzorcih .....	33

## KAZALO SLIK

Slika 1: Salicilna kislina .....	8
Slika 2: Metil salicilat .....	8
Slika 3: Metil salicilat in natrijev hidroksid za nastanek tetraedričnega aloksidnega intermedijata disoidnega salicilata .....	9
Slika 4: Celoten mehanizem reakcije metil salicilata v salicilno kislino.....	9
Slika 5: Acetilsalicilna kislina .....	10
Slika 6: Celoten reakcijski mehanizem kislinsko katalizirane hidrolize estrov salicilne kisline do acetilsalicilne kisline.....	10
Slika 7: Sinteza acetilsalicilne kisline iz očetnega anhidrida in salicilne kisline .....	11
Slika 8: Refluks.....	28
Slika 9: Thielejev epruветni aparat .....	29

## POVZETEK

Leta 1998 je Paul Anastas prvi uvedel izraz zelena kemija, ki ima pomembno vlogo pri današnjih pristopih organske kemije za zmanjšanje uporabe in proizvodnje nevarnih snovi ter porabe energije, če omenimo le nekatere. Skupaj z Warnerjem (1998) sta predlagala 12 načel zelene kemije, ki na kratko opisujejo, kako bi lahko okolje pridobilo na korist, če bi preprosto uporabili nekaj prilagoditev pri proizvodnji organskih sintez. (Anastas, 1998)

Pri esterifikaciji salicilne kisline v acetilsalicilno kislino se uporabljajo nevarne snovi, ki delujejo kot katalizatorji, kot sta  $H_2SO_4$  ali  $H_3PO_4$ , vendar ta raziskava predlaga zeleno alternativo, uporabo pomarančnega soka, ki vsebuje več kislin (jabolčno, askorbinsko, citronsko, fumarno), ki bi deloval kot naravni katalizator pri hidrolizi salicilne kisline (Fahey, Dineen and Henain, 2016). Za pretvorbo je potrebna uporaba vroče plošče, ki jo bi prilagodila z bolj zeleno alternativo - mikrovalovnim sevanjem za manjšo porabo energije. (Anastas, 1998) Za proizvodnjo salicilne kisline sem izvedla estrsko hidrolizo v osnovni raztopini metil salicilata zimzelenega olja rastline *Gaultheria procumbens* L.

Izvedene so bile reakcije s tremi različnimi količinami natrijevega hidroksida (8 : 1, 6 : 1, 4 : 1). Pri vsaki reakciji sem pretvorbo metil salicilata v salicilno kislino preverila s temperaturo taljenja s Thielejevim epruvetnim aparatom. Salicilna kislina je bila preizkušena tako, da je z mikrovalovnim sevanjem dala največji izkoristek in čistost acetilsalicilne kisline. Acetilsalicilno kislino sem analizirali s tankoslojno kromatografijo in indikatorjem  $Fe(III)Cl$ . Kvantitativno določanje acetilsalicilne kisline je bilo analizirano s spektrofotometričnim opazovanjem.

## ABSTRACT

In 1998, Paul Anastas was the first to introduce the term Green Chemistry, which has had an important role in today's organic chemistry approaches to minimize the use and production of hazardous substances and energy consumption, just to state a few. He and Warner (1998) proposed the 12 Green Chemistry Principles, which briefly discuss, how the environment could benefit by simply applying several adjustments to the manufacture of organic syntheses. (Anastas, 1998)

The esterification of salicylic acid to acetylsalicylic acid, uses a hazardous substance, acting as a catalyst, such as  $H_2SO_4$  or  $H_3PO_4$ , yet this investigation proposes a green alternative, the use of orange juice, which contains several acids (malic, ascorbic, citric, fumaric acid), which would act as a natural catalyst in the acid-catalyst ester hydrolysis of salicylic acid (Fahey, Dineen and Henain, 2016). The conversion requires the use of a hot plate, which will be adapted by a greener alternative - microwave irradiation for less energy consumption (Anastas, 1998). To produce salicylic acid, ester hydrolysis in a basic solution of methyl salicylate of wintergreen oil from the *Gaultheria procumbens* L. plant will be conducted.

Reactions with 3 different amounts of sodium hydroxide (8 : 1, 6 : 1, 4 : 1) were conducted. In each reaction, the conversion of methyl salicylate to salicylic acid was tested through its melting point with a Thiele tube. The salicylic acid was tested to produce the highest yield and purity of acetylsalicylic acid through microwave irradiation. The acetylsalicylic acid was analysed by thin-layer chromatography and  $Fe(III)Cl$  indicator. The quantitative determination of acetylsalicylic acid was analysed by a spectrophotometric observation.

## Slovar in okrajšave

### Zelena kemija

Zelena kemija je opredeljena kot alternativna sintezna pot, ki se uporablja za preprečevanje onesnaževanja. Uporablja niz načel, katerih cilj je zmanjšati ali celo odpraviti uporabo nevarnih snovi pri načrtovanju, proizvodnji in uporabi kemičnih izdelkov.

Načela zelene kemije je predlagal Paul Anastas (1998).

### Načelo 2 zelene kemije: varčevanje z atomi ali učinkovitost

Varčnost atomov je opredeljena kot ocena učinkovitosti, pri kateri pregledamo vse reaktante in izmerimo, v kolikšni meri je vsak od njih še vedno prisoten v končnem proizvodu.

### Načelo 3 zelene kemije: zmanjšanje nevarnosti

Kadar koli je to mogoče, je treba sintetične metodologije oblikovati tako, da se uporabljajo in proizvajajo snovi, ki so blago ali sploh niso strupene za zdravje ljudi in okolje.

### Načelo 6 zelene kemije: zmanjšanje potreb po energiji

Energetske zahteve je treba upoštevati zaradi njihovih okoljskih in gospodarskih vplivov ter jih čim bolj zmanjšati.

### Načelo 9 zelene kemije: katalitični reagenti

Katalitični reagenti (čim bolj selektivni) so boljši od stehiometričnih reagentov.

### Načelo 12 zelene kemije: preprečevanje nesreč

Snovi in oblike snovi, ki se uporabljajo v kemijskem postopku, je treba izbrati tako, da se čim bolj zmanjša možnost kemijskih nesreč, vključno z izpusti, eksplozijami in požari.

## 1. UVOD

V več zdravilih rastlinskega izvora se uporablja salicilna kislina iz različnih virov, kot so vrbovo lubje, travniški cvet in metil salicilat ali olje zimzelena. Acetilsalicilno kislino pripravimo s kemično sintezo, ki vključuje salicilno kislino in postopek acetilacije z očetnim anhidridom. Je pogosto predpisano zdravilo, saj ima analgetično, protitrombotično, protivnetno in antipiretično delovanje (The chemistry of aspirin, 2020). Namen te preiskave je izdelati bolj zeleno sintezo aspirina v skladu z načeli zelene kemije (Anastas, 1998).

Naravni vir za pridobivanje salicilne kisline, uporabljen v tej preiskavi, je zimzeleno olje, ki vsebuje metil salicilat (PubChem, n. d. b). Metil salicilat, ki je eden izmed reaktantov v reakciji, je lahko ob zaužitju strupen. Natrijev hidroksid, ki je presežni reaktant, je v višjih koncentracijah prav tako jedka kemikalija (PubChem, n. d. e). Načelo 3 zelene kemije in načelo 12 zelene kemije se nanašata na nevarne kemikalije in njihovo strupenost (Anastas, 1998). Načelo 2 zelene kemije se nanaša na to, da mora sinteza čim bolj povečati vključevanje reagentov v končni izdelek. Zato so upoštevana vsa tri načela, da bi dobili okolju prijaznejšo sintezo salicilne kisline z manjšo uporabo natrijevega hidroksida za metil salicilat.

V drugem delu sinteze se salicilna kislina iz zimzelenega olja uporabi z očetnim anhidridom za proizvodnjo acetilsalicilne kisline. Načelo zelene kemije 3 in načelo zelene kemije 9 zadeva uporabo katalizatorja v primerjavi s stehiometričnimi reagenti, ki so manj nevarni. Objavljene knjige o sintezi aspirina, kot so Aspirin: A Curriculum Resource for Post-16 Chemistry and Science Courses avtorja Davida Lewisa (Lewis, 2003), vključujejo dodajanje fosforne kisline kot katalizatorja, ki je jedek (PubChem, b. d. c), zato je bil uporabljen manj strupen katalizator, in sicer pomarančni sok (Fahey, Dineen in Henain, 2016), kar pomaga doseči bolj zeleno reakcijo v smislu načel 3 in 9. Načelo 6 zelene kemije se nanaša na porabo električne energije, ki jo je treba čim bolj zmanjšati (Anastas, 1998). Zato je bila za skrajšanje reakcijskega časa in posledično zmanjšanje porabe energije, namesto vroče plošče uporabljena mikrovalovna pečica, kar je bilo koristno z vidika načela 6 (Fahey, Dineen in Henain, 2016).

Osredotočila sem se doseči najvišji izkoristek in čistost sintetizirane acetilsalicilne kisline iz zimzelenega olja ob upoštevanju načel zelene kemije. Preiskava skuša odgovoriti na vprašanje: **"Kako molsko razmerje natrijevega hidroksida (NaOH) in eteričnega olja zimzelena (metil salicilat) vpliva na čistost in izkoristek nadaljnje zelene sinteze aspirina (acetilsalicilne kisline) z uporabo naravnega katalizatorja in mikrovalovnega sevanja?"**

## 2. TEORETIČNO OZADJE

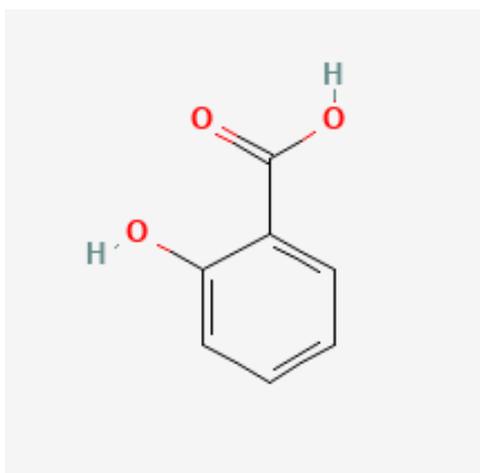
Metil salicilat je organski ester salicilne kisline, ki jo najdemo v več rastlinskih vrstah. Najpogostejši vir je zimzelena rastlina (*Gaultheria procumbens L.*) iz družine Ericaceae. Pridobiva se s hidrolizo listov rastline, ki so bogati z eteričnim oljem. Ena od glavnih sestavin tega eteričnega olja je metil salicilat (vsaj 99 %), ki ga pridobivajo z destilacijo listov (Au-Huremovic et al., 2017). Tudi v tej preiskavi je bila koncentracija metil salicilata, uporabljenega v naravnem zimzelenem olju, med 98 in 100 %. Dodatne informacije o metil salicilatu in njegov varnostni list so v Prilogi 7.

Acetilsalicilna kislina je najpogostejše nesteroidno protivnetno zdravilo (NSAID), katerega uporaba sega v pozno 19. stoletje. Aromatska spojina, imenovana salicin, ki se lahko z reakcijo z vodo pretvori v salicilni alkohol in nato oksidira do salicilne kisline, je bila aktivna snov v vrbovem lubju. Ugotovljeno je bilo, da je salicilna kislina pri zmanjševanju vročine še učinkovitejša od salicina, vendar

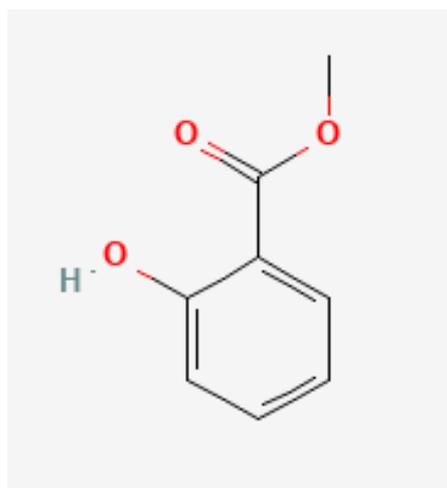
je bila za vsakodnevno uporabo preveč jedka za želodčne stene. Zato so s pretvorbo fenol - OH skupine v acetatni ester dobili acetilsalicilno kislino, ki je bila enako močna kot salicilna kislina, vendar manj jedka za želodec. (McMurry, 2010)

## 2.1. Hidroliza metil salicilata

Pri hidrolizi metil salicilata (iz olja zimzelene rastline) nastane salicilna kislina. Zato lahko zimzeleno rastlino obravnavamo kot obnovljiv vir salicilne kisline (Au-Huremovic et al., 2017).



Slika 1: Salicilna kislina (PubChem, n. d. d)



Slika 2: Metil salicilat (PubChem, n. d. b)

Metil salicilat je ester salicilne kisline s karboksilno in hidroksilno skupino zunaj benzenovega obroča. Kisik v ogljikovo-kisikovi vezi metil salicilata je zelo elektronegativen in vleče elektronsko gostoto v dvojni vezi k sebi. Posledica tega je delta pozitivni naboj na ogljiku in delta negativni naboj na kisiku. Ogljik z delta pozitivnim nabojem privlači negativno nabite ione, nukleofile.

## 2.2. Mehanizem saponifikacije

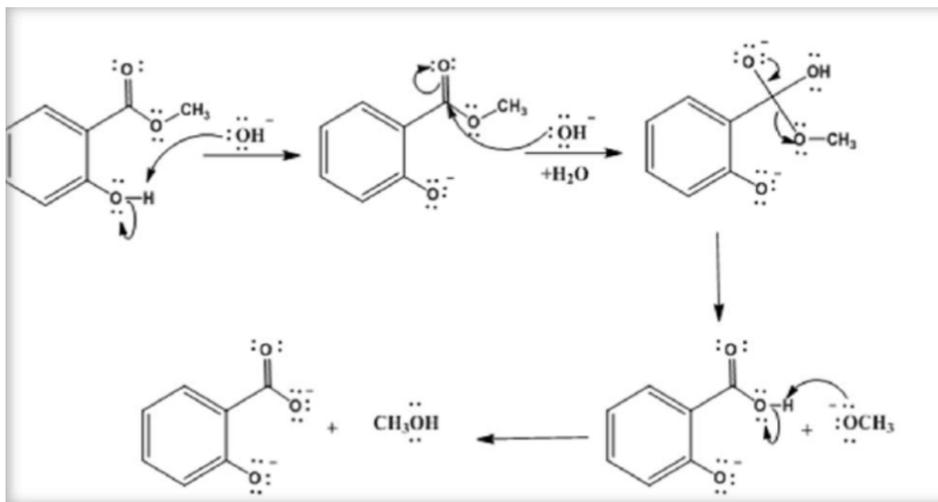
Ko se ester hidrolizira v bazični raztopini, se to imenuje saponifikacija, ki izhaja iz latinske besede *sapo*, kar pomeni milo, saj gre za kuhanje živalske maščobe z vodno bazo, pri čemer se ester hidrolizira in dobimo milo (McMurry, 2010). V tem primeru se v reakciji saponifikacije uporabi metil salicilat z natrijevim hidroksidom, da se dobi salicilna kislina. Potek reakcije bo predstavljen sledeče:

### 2.2.1. Nukleofilna adicija hidroksidnega iona na metil salicilat

Ogljik, ki ima omenjeni delta pozitivni naboj, privlači negativno nabite ione, torej nukleofile, v tem primeru - OH ione iz natrijevega hidroksida.

Elektroni iz vezi O-H se prenesejo na kisik, kar povzroči delta negativni naboj. Nukleofilna adicija hidroksidnega iona iz baze natrijevega hidroksida na estersko karbnilno skupino metil salicilata daje tetraedrični aloksidni intermediat dinatrijevega salicilata, ki je viden v prvem koraku na *sliki 3*. Nastanek vezi med hidroksidnim ionom in karbnilnim ogljikovim atomom spremlja prekinitve pi vezi

v vezi C=O. Ta pi vez se nato ponovno tvori, medtem ko se prekinje vezi s skupino - OCH<sub>3</sub>, kot je prikazano v tretjem koraku reakcijskega mehanizma na *sliki 3*. (Lehman, 2008)

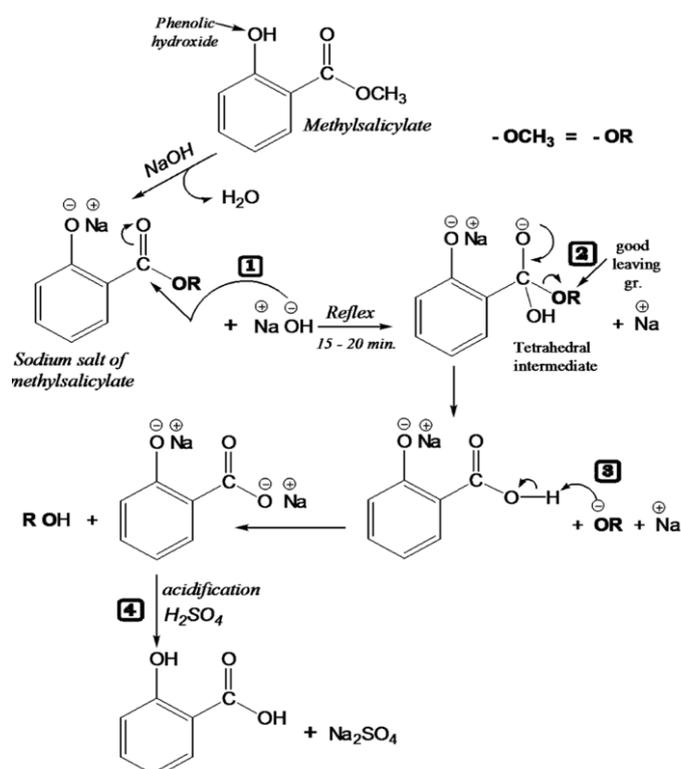


Slika 3: Metil salicilat in natrijev hidroksid za nastanek tetraedričnega aloksidnega intermedija disoidnega salicilata (Au-Huremovic et al., 2017)

### 2.2.2. Dodajanje kisline (pretvorba dinatrijevega salicilata)

Z izločanjem aloksidnega iona nastane salicilna kislina. Poleg tega aloksidni ion abstrahira kisli proton iz salicilne kisline, pri čemer nastane salicilatni ion. V zadnjem koraku se v ločenem koraku doda skupina - OCH<sub>3</sub>, znana kot protonacija salicilatnega iona, in nastane prosta salicilna kislina. (McMurry, 2010)

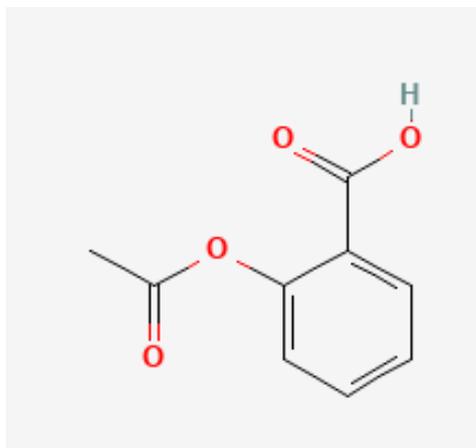
#### 2.2.2.1. Celoten mehanizem reakcije



Slika 4: Celoten mehanizem reakcije metil salicilata v salicilno kislino (Shakir, Hafeedh Hameed in Basim, n. d.)

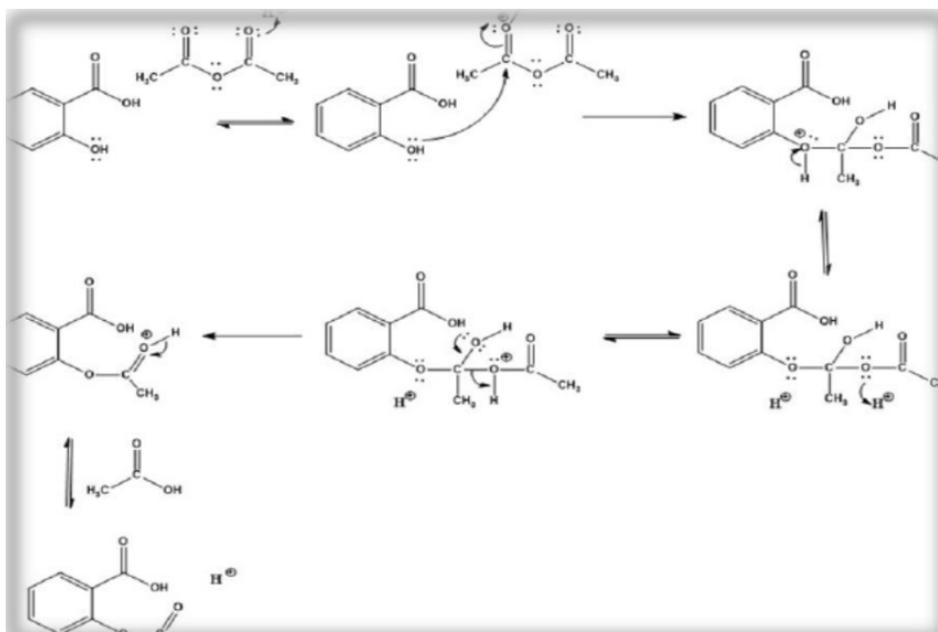
## 2.3. Mehanizem reakcije salicilne kisline v acetilsalicilno kislino

### 2.3.1. Mehanizem hidrolize estrov, ki jo katalizira kislina



Slika 5: Acetilsalicilna kislina  
(PubChem, n. d. a)

Acetilsalicilna kislina se običajno proizvaja s hidrolizo s katalizatorjem kisline ali s povratno reakcijo Fischerjeve esterifikacije salicilne kisline in očetnega anhidrida. Kot katalizator se običajno uporablja  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ali  $\text{H}_3\text{PO}_4$ . Najprej se v prisotnosti kisline karbonylni kisik očetnega anhidrida protonira, kar poveča elektrofilno naravo karbonylnega ogljika. Hidroksilna skupina salicilne kisline je nukleofilna in napade karbonylni ogljik anhidrida, pri čemer nastane tetraedrični vmesni produkt, ki sledi prenosu protona, ko se elektroni vrnejo na kisik hidroksilne skupine. S tem se ponovno vzpostavi karbonylna skupina, ki je bila pred razpadom, kar dodatno povzroči nastanek dveh produktov, očetne kisline in aspirina. (Au-Huremovic et al., 2017)



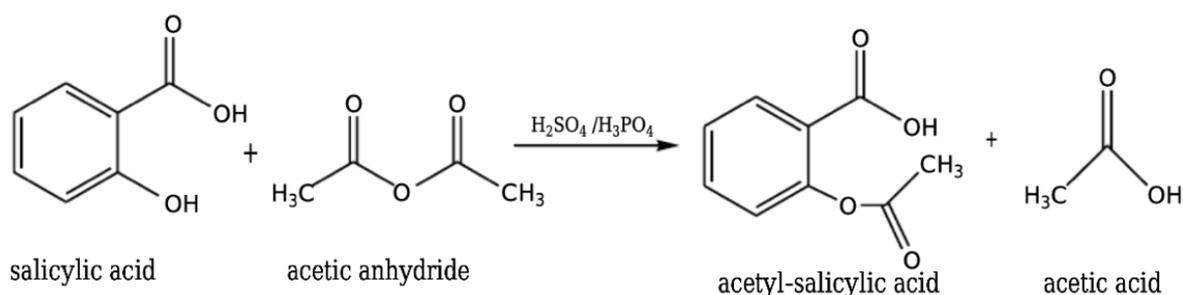
Slika 6: Celoten reakcijski mehanizem kislinsko katalizirane hidrolize estrov salicilne kisline do acetilsalicilne kisline (Au-Huremovic et al., 2017)

### 2.3.2. Uporaba naravnega katalizatorja

Kot je bilo omenjeno, je bila kot katalizator namesto  $H_2SO_4$  ali  $H_3PO_4$  uporabljena naravna alternativa - pomarančni sok, z nekaj kapljicami njegovega koncentrata (Fahey, Dineen in Henain, 2016).

Pomarančni sok vsebuje več kislin, kot so jabolčna, askorbinska, citronska in fumarna kislina. Čeprav je bilo ugotovljeno, da ima kokakola največji izkoristek acetilsalicilne kisline iz salicilne kisline, je bil uporabljen pomarančni sok, saj je bil še vedno drugi najboljši katalizator in je v primerjavi s kokakolo bolj naraven. Presenetljivo je, da čeprav ima pomarančni sok v primerjavi s kokakolo povišan pH 4,16 napram pH 2,78 kokakole in ne vsebuje fosforne kisline, še vedno daje visoke izkoristke (Fahey, Dineen in Henain, 2016).

### 2.3.3. Celotna kemijska enačba



Slika 7: Sinteza acetilsalicilne kisline iz očetnega anhidrida in salicilne kisline (Au-Huremovic et al., 2017)

## 3. RAZISKOVALNI DEL

### 3.1. Reakcijski izkoristek

Zeleno načelo 2 pojasnjuje izraz izkoristek reakcije na naslednji način: "Reakcijski izkoristek je opredeljen kot ocena učinkovitosti, pri kateri pregledamo vse reaktante in izmerimo, v kolikšni meri je vsak od njih še vedno prisoten v končnem proizvodu." (Anastas, 1998)

Izračuna se z naslednjo enačbo:

$$\text{Reakcijski izkoristek} = \frac{\text{Molska masa zelenih produktov}}{\text{Vsota molskih mas vseh produktov}} \times 100\%$$

Tabela 1: Reakcijski izkoristek salicilne kisline z različnimi stehiometričnimi razmerji

Stehiometrično razmerje (natrijev hidroksid: metil salicilat)	Vsota molskih mas reaktantov (g/mol)	Vsota molskih mas zelenega produkta (salicilna kislina) (g/mol)	Reakcijski izkoristek (%)
8:1	$8 \times 40 + 1 \times 152 = 472$	138	29.2
6:1	$6 \times 40 + 1 \times 152 = 392$	138	35.2
4:1	$4 \times 40 + 1 \times 152 = 312$	138	44.2

Zgornja tabela jasno kaže, da razmerje med neodvisnima spremenljivkama natrijevim hidroksidom in metil salicilatom vpliva na reakcijo. Z zmanjšanjem razmerja z 8 : 1 na 4 : 1 postane reakcija bolj zelena v skladu z zelenim načelom 3. Cilj tega načela je zmanjšati količino prevelikih koncentracij natrijevega hidroksida, kar zagotavlja tudi največjo količino zelenega produkta (Anastas, 1998). Reakcija z razmerjem natrijevega hidroksida in metil salicilata 4 : 1 ima največjo atomsko ekonomijo, zato je najbolj zelena, kot je razloženo z zelenim načelom 2.

## 3.2. Hipoteza

### Pretvorba in izkoristek

**Raziskovalno vprašanje:** Kako molsko razmerje natrijevega hidroksida (NaOH) in eteričnega olja zimzelenega (metil salicilat) (8 : 1, 6 : 1 in 4 : 1) vpliva na čistost in izkoristek nadaljnje zelene sinteze aspirina (acetilsalicilne kisline) z uporabo naravnega katalizatorja in mikrovalovnega sevanja?

**Hipoteza 1:** Z zmanjševanjem razmerja med natrijevim hidroksidom in eteričnim oljem zimzelene rastline se povečuje izkoristek produkta, vendar se zmanjšuje čistost.

**Hipoteza 2:** Čistost izdelka je največja pri razmerju 8 : 1 med natrijevim hidroksidom in metil salicilatom, saj je to priporočeno molsko razmerje. Čistost se zmanjšuje, če se oddaljimo od priporočenega razmerja 8 : 1 v postopku sinteze.

Namen te raziskovalne naloge je raziskati razmerje med masnim izkoristkom in čistostjo produkta reakcije. Prva hipoteza predvideva, da se čistost produkta zmanjšuje z zmanjševanjem razmerja, vendar se izkoristek povečuje zaradi večje prisotnosti nečistoč.

Izračunana je bila atomska ekonomija reakcije saponifikacije med natrijevim hidroksidom in metil salicilatom, ki kaže, da je optimalno stehiometrično razmerje 4 : 1. Vendar je v izvirnem laboratorijskem poročilu za reakcijo saponifikacije navedeno razmerje 8 : 1 med natrijevim hidroksidom in metil salicilatom. Zato je mogoče, da z zmanjševanjem razmerja ne dosežemo popolne pretvorbe metil salicilata, kar vodi do večjega izkoristka produkta zaradi večje prisotnosti nečistoč.

Optimalni izkoristek in čistost acetilsalicilne kisline bi zato pričakovali pri optimalni pretvorbi metil salicilata v salicilno kislino. Z zmanjšanjem pretvorbe metil salicilata se zmanjšuje čistost salicilne kisline, posledično pa tudi čistost in izkoristek acetilsalicilne kisline.

## 3.3. Spremenljivke

Tabela 2: Vrste spremenljivk in njihove razlage

Vrsta spremenljivke	Spremenljivka	Razlaga, kako je bila spremenljivka nadzorovana
Neodvisna	Molsko razmerje med natrijevim hidroksidom in eteričnim oljem zimzelene rastline	Molsko razmerje med natrijevim hidroksidom in oljem zimzelene rastline za proizvodnjo salicilne kisline je bilo 8 : 1, 6 : 1 in 4 : 1. Vse opažene spremembe so bile neposredno povezane z molarnim razmerjem sinteze.
Odvisna	Masa ekstrahirane produkta	Masa ekstrahirane produkta je odvisna od molskega razmerja reaktantov pri sintezi salicilne kisline in kasneje acetilsalicilne kisline.

Odvisna	Čistost ekstrahiranega produkta	Čistost ekstrahiranega produkta je odvisna od molarnega razmerja reaktantov pri sintezi salicilne kisline in kasneje acetilsalicilne kisline.
Nadzorovana	Uporaba iste opreme za molska razmerja	Ista oprema se uporablja za zagotavljanje čim bolj enakih pogojev za sintezo salicilne kisline pri različnih molskih razmerjih.
Nadzorovana	Enak čas segrevanja pod refluxom	Čas segrevanja različnih molskih razmerij za sintezo salicilne kisline pod refluxom je konstanten in znaša 35 minut.
Nadzorovana	Enak čas mikrovalov in intenzivnost sevanja	Enak čas in intenzivnost mikrovalovnega sevanja salicilne kisline in očetnega anhidrida za sintezo salicilne kisline v acetilsalicilno kislino sta 3 minute konstantna pri 264 W.
Nadzorovana	Enaka koncentracija HCl	Klorovodikova kislina s koncentracijo 3 mol/L se vsakič uporabi za reakcijo sinteze estra. S tem se zagotovijo čim bolj enaki pogoji za sintezo.
Nadzorovana	Identična metoda filtracije	Metoda vakuumske filtracije se uporablja za vsak vzorec, da se zagotovijo čim bolj identične okoliščine za ekstrakcijo estra.
Nadzorovana	Uporabljena enaka koncentracija in prostornina pomarančnega soka - naravni katalizator	Uporabljena je bila enaka prostornina koncentriranega pomarančnega soka, ki se uporablja kot zeleni katalizator pri pretvorbi salicilne kisline v acetilsalicilno kislino, tj. 5 kapljic.
Nadzorovana	Enak čas sušenja za vse vzorce	Vsi vzorci se sušijo 35 minut v sušilniku pri 100 °C.

### 3.4. Metoda in materiali

#### 3.4.1. Naprave

Tabela 3: Aparatura za sintezo salicilne kisline

Naprava za sintezo salicilne kisline	Potrebna količina	Napaka aparata
HCl, c = 3 mol/L	20 mL	± 1 mL
Refluks	1	/
Stojalo	1	/
Prižema	2	/
200 mL merilni valj	1	± 1 mL
Büchnerjev lij	1	/
Büchnerjeva bučka	1	/
Gumijast pokrovček	1	/
Filtrirni papir	18 kosov	/
Gumijasta cev	2	/
100 mL bučka z okroglim dnom	3	± 1 mL
Vrelni kamni	5	/
Analitična tehtnica	1	± 0.0003 g

Mikropipeta	1	±0.006 mL
Led za ledeno kopel	5 kock	/
Voda za ledeno kopel	200 mL	± 2 mL
Hladna voda	150 mL	± 1 mL
Termometer	1	/
Pečica	1	/
Pametni telefon s časovnikom	1	/
Zimzeleno olje	2 mL	± 0.006 mL
Natrijev hidroksid, c = 5 mol/L	25 mL (razmerje 8:1), 18.4 mL (razmerje 6:1), 12.2 mL (razmerje 4:1)	± 0.006 mL
Thielejev epruветni aparat	1	/
Gorilnik	1	/
pH papir	9 kosov	/
Steklena paličica	3	/

Tabela 4: Aparatura za sintezo acetilsalicilne kisline

Naprava za sintezo acetilsalicilne kisline	Potrebna količina	Napaka aparata
Salicilna kislina	1.44 g	± 0.0003 g
Laboratorijski sušilnik	1	/
Pomarančni sok	5 drops	/
50 mL čaša	1	± 0.05 mL
200 mL merilni valj	1	± 1 mL
Büchnerjev lij	1	/
Büchnerjeva bučka	1	/
Gumijasti nastavek	1	/
Filtrirni papir	18 pieces	/
Gumijasta cev	2	/
50 mL Erlenmajerjeve bučke s steklenimi pokrovčki	3	/
Analitična tehtnica	1	± 0.0003 g
Mikropipeta	1	±0.006 mL
Led za ledeno kopel	5 ice cubes	/
Voda za ledeno kopel	200 mL	± 2 mL
Hladna voda	150 mL	± 1 mL
Pametni telefon s časovnikom	1	/
Steklena paličica	3	/
Anhidrid octene kisline	2.75 mL	±0.006 mL
Digestorij	1	/

### 3.5. Razvoj metodologije

Metoda poskusa je temeljila na laboratorijskem poročilu Corletta (n. d.), Lehmana (2008) ter Faheya, Dineena in Henaina (2016), ki so ga izvedli na isti reakciji. Nekaj sprememb je bilo narejenih tako, da so služile moji preiskavi in laboratorijskim aparatom, ki so možni v našem šolskem laboratoriju.

Tabela 5: Razlike med lastnimi modifikacijami in uporabljeno metodologijo

Druge metodologije	Uporabljena metodologija
Corlettova metodologija:  Količina uporabljenega NaOH je bila med poskusom konstantna.	Neodvisna spremenljivka v moji raziskavi je stehiometrično razmerje med NaOH in metil salicilat. Količina NaOH, uporabljena v vsaki reakciji, je bila 8:1, 6:1 in 4:1 z metil salicilat. Prvotna stehiometrija reakcije je bila 8:1 NaOH in metil salicilat.
Lehmanova metodologija:  Molarnost NaOH (6 M) in H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (3 M) je bila med poskusom konstantna.	Molarnost NaOH je bila zmanjšana na 5 M (načelo 3 zelene kemije).
Metodologija Faheyja, Dineena in Henaina:  Pri eksperimentalnem postopku je bila uporabljena industrijska kemijska mikrovalovna pečica MARS CEM, ki je delovala 15 minut pri 400 W.	Ker naš šolski laboratorij ni imel te naprave, je bila uporabljena navadna gospodinjska mikrovalovna pečica, čas obsevanja pri poskusu pa je bil prilagojen.
Metodologija Faheyja, Dineena in Henaina:  Za identifikacijo izdelka je bila uporabljena spektroskopska analiza NMR.	Ker naš šolski laboratorij ni imel tega instrumenta, je bila namesto tega izvedena spektroskopska analiza.

### 3.6. Mikrovalovno obsevanje

V skladu s 6. načelom zelene kemije (Anastas, 1998) lahko porabo energije med sintezo acetilsalicilne kisline zmanjšamo z uporabo gospodinjske mikrovalovne pečice namesto kuhalne plošče (Fahey, Dineen in Henain, 2016). Naslednja preglednica prikazuje izračunano prihranjeno energijo z uporabo mikrovalovne pečice namesto kuhalne plošče. Ker naš šolski laboratorij ni imel naprave P3 Kill A Watt za spremljanje porabe energije, so bile napake, povezane s porabo energije, izračunane na podlagi razglašanih napak iz publikacije Green Chemistry in Teaching Labo (n. d.).

Tabela 6: Poraba energije kuhalne plošče in mikrovalovne pečice

Naprava za ogrevanje	Čas (min)	Nazivna moč (kJ/min)	Porabljena energija (kJ)
Mikrovalovna pečica	3	48	76
Kuhalna plošča	15	60	379

**Mikrovalovna pečica:** 48 kJ/min x 3 min = 144 kJ

**Kuhalna plošča:** 60 kJ/min x 15 min = 900 kJ

Napaka, povezana z mikrovalovno pečico: 52.9 %

Napaka, povezana s kuhavno ploščo: 42.1 %

$$\text{Ohranjena energija} = \frac{(379 \text{ kJ} - 76 \text{ kJ}) \times 100}{379} = 79.95\% = 80.0\%$$

### 3.7. Celoten postopek

Najprej je bila izvedena reakcija s stehiometričnim razmerjem 8 : 1 natrijevega hidroksida in metil salicilata. Reakcija je pod povratnim tokom trajala 35 minut. Po ohlajanju sem surovo salicilno kislino rekristalizirala z vročo vodo in pustila, da popolnoma kristalizira v ledeni kopeli. Po popolnem sušenju salicilne kisline v laboratorijskem sušilniku sem njeno končno maso in temperaturo vrelišča izmerila s Thielejevim epruvenim aparatom (Priloga 2).

V preiskavi je bilo najbolj uspešno stehiometrično razmerje 8 : 1 med natrijevim in metil salicilatom, saj je imelo najbližje vrelišče sintetizirani salicilni kislini. Manjše kot je bilo razmerje med NaOH in metil salicilatom, večji je bil izkoristek, vendar je bilo zaradi nepopolne pretvorbe metil salicilata v salicilno kislino ugotovljeno večje odstopanje pri temperaturi vrelišča.

Poleg tega je bil drugi del postopka, ki vključuje pretvorbo salicilne kisline v acetilsalicilno kislino, izveden z uporabo naravnega katalizatorja iz pomarančnega soka in mikrovalovnega obsevanja. Čas in intenzivnost mikrovalovnega sevanja sta bila večkrat ponovljena, da bi dosegla najvišjo pretvorbo, izkoristek in čistost acetilsalicilne kisline. Poleg tega je bil za ugotavljanje uspešnosti pretvorbe uporabljen indikator Fe(III)Cl. Nazadnje je bila izvedena spektrofotometrična analiza za kvantitativno določitev čistosti sintetizirane acetilsalicilne kisline.

## 4. REZULTATI IN ANALIZA PODATKOV

### 4.1. Rezultati sinteze

#### 4.1.1. Rezultati določanja temperature taljenja

S pomočjo Thielejevega epruvenega aparata lahko analiziramo tališče sintetizirane spojine. V Prilogi 2 je opisan celoten postopek za določanje tališča z uporabo Thielejevega epruvenega aparata. Celotna predstavitev neobdelanih podatkov je opisana v prilogah 3–6.

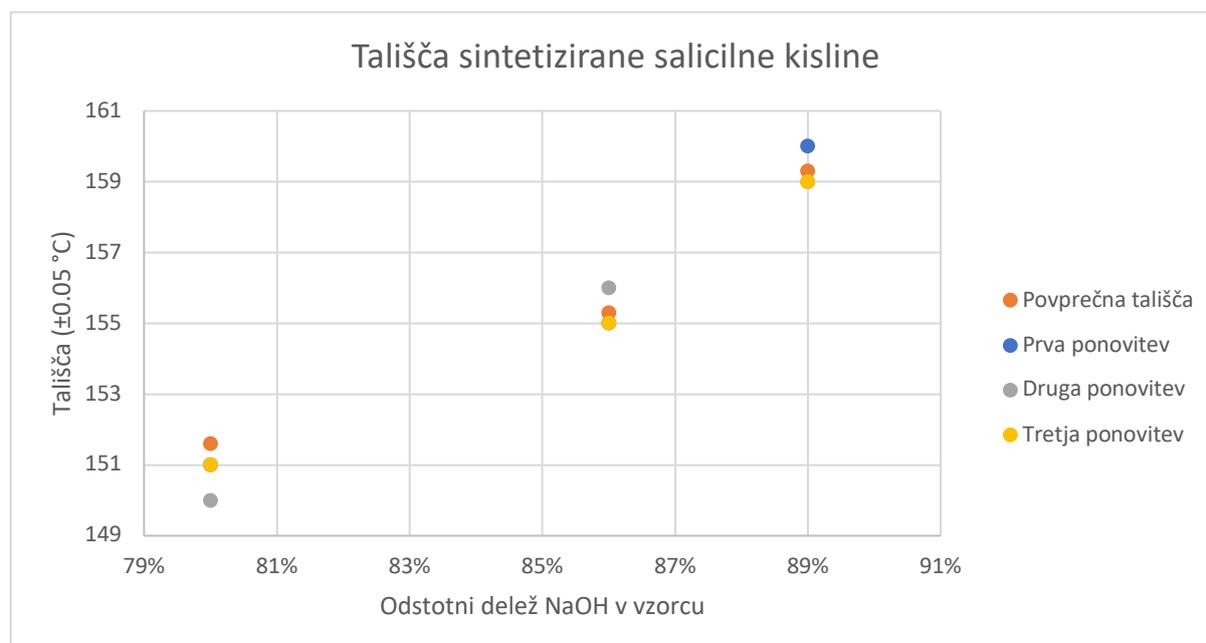
Rezultate lahko predstavimo z grafi, kjer je tališče vzorca na osi y, različna stehiometrična razmerja NaOH in metil salicilata pa na osi x. Rezultati se interpretirajo na naslednji način:

#### Tališče čiste salicilne kisline

Za vzorce, katerih tališče je bilo  $\pm 0.05$  °C od vrednosti čiste salicilne kisline, se šteje, da vsebujejo salicilno kislino. Literaturna vrednost vrelišča salicilne kisline je 158–159 °C (PubChem, n. d. d).

#### Tališče salicilne kisline z dodatnimi nečistočami

Nekateri vzorci so imeli nižja tališča, kar bi lahko kazalo na prisotnost nečistoč v sintetizirani salicilni kislini. Da bi dobila čisto salicilno kislino z dovoljenim odstopanjem  $\pm 0.05$  °C, je treba upoštevati ta nižja tališča. Prisotnost nečistoč lahko vpliva na tališče spojin in zniža opazovano tališče.



Graf 1: Tališča sintetizirane salicilne kisline v različnih razmerjih med NaOH in metil salicilatom. Stehiometrična razmerja so bila pretvorjena v odstotke (8:1 je 89 % NaOH, 6:1 je 86 % NaOH in 4:1 je 80 % NaOH), da bi zagotovili jasnost rezultatov.

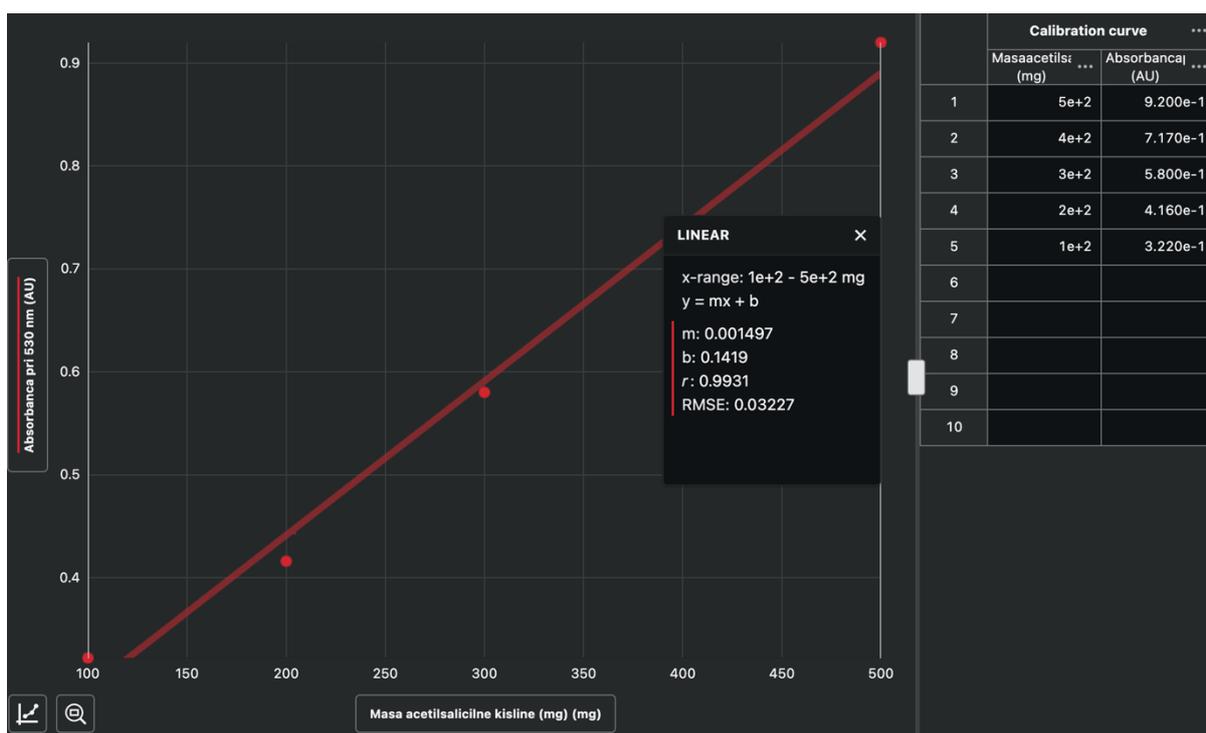
Na podlagi analize tališča sintetizirane salicilne kisline je očitno, da je najvišja čistost salicilne kisline dosežena z uporabo prvotnega stehiometričnega razmerja med NaOH in metil salicilatom, ki je 8:1 ali 89 % NaOH.

#### 4.1.2. Rezultati spektrofotometrične analize

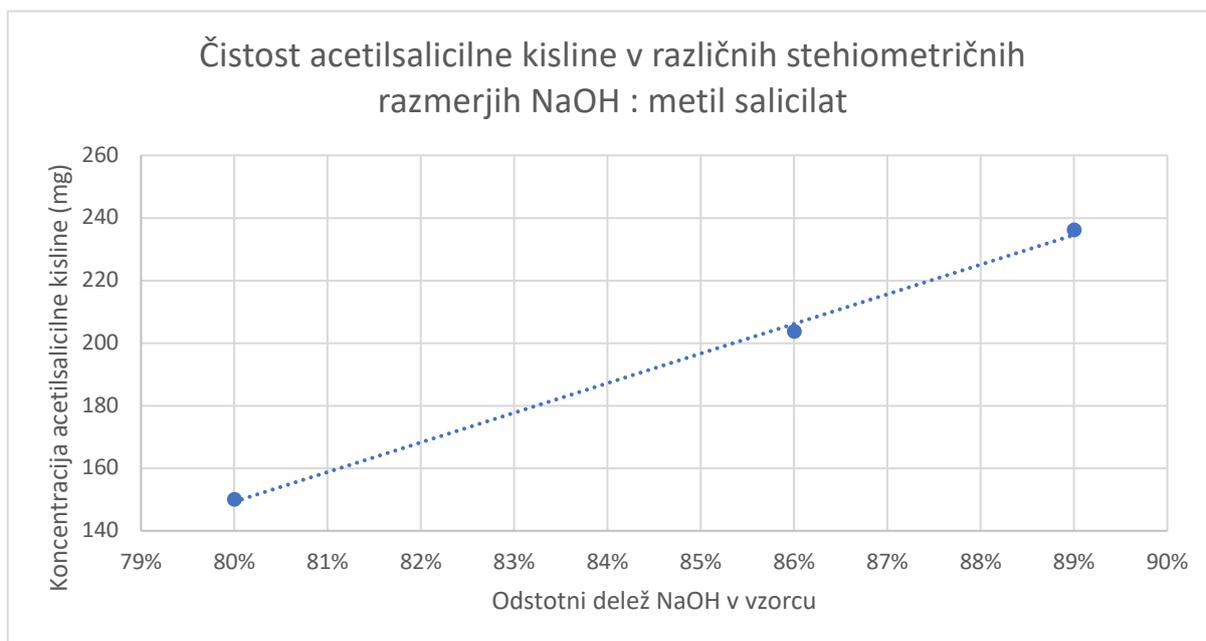
Barvni kompleks, ki nastane med železovim(III) kloridom in acetilsalicilno kislino, nam omogoča spektrofotometrično določitev specifične količine acetilsalicilne kisline v vzorcu. Intenzivnost barve je neposredno sorazmerna s količino prisotne acetilsalicilne kisline. Zato lahko iz čiste acetilsalicilne kisline pripravimo vrsto različnih raztopin, da sestavimo umeritveno krivuljo, iz katere lahko določimo količino acetilsalicilne kisline v vzorcu. (Chambers, Phillips in Whitfield, n. d.)

Kompleksni ion nastane na naslednji način: acetilsalicilna kislina reagira z natrijevim hidroksidom in tvori salicilatni dianion, po dodatku zakisanega železovega (III) iona pa nastane vijolični tetraaakvaoktaedrični železov(III) kompleks (Chambers, Phillips in Whitfield, n. d.). Celoten postopek izračunane količine acetilsalicilne kisline v vzorcih je obravnavan v prilogah 3 in 7.

Rezultati čistosti acetilsalicilne kisline iz različnih stehiometričnih razmerij med metil salicilatom in NaOH so prikazani na osi x, medtem ko je absorbanca vzorca prikazana na osi y. Iz prikazane umeritvene krivulje je bila zato določena masa čiste acetilsalicilne kisline v vzorcu.



Graf 2: Kalibracijska krivulja čistih vzorcev acetilsalicilne kisline za določitev mase čiste acetilsalicilne kisline v sintetizirani acetilsalicilni kislini



Graf 3: Čistost acetilsalicilne kisline v 0.5 g različnih vzorcev s stehiometričnim razmerjem NaOH : metilsalicilat. Stehiometrična razmerja so bila pretvorjena v odstotke (8:1 je 89 % NaOH, 6:1 je 86 % NaOH in 4:1 je 80 % NaOH), da bi zagotovili jasnost rezultatov.

## 4.2. Razprava o rezultatih

### 4.2.1. Odstotni izkoristek salicilne kisline

Najvišji odstotek dobljenega izkoristka je bil pri razmerju 8 : 1 NaOH in metil salicilat, ki je bilo predlagano v hipotezi, saj je bilo to najprimernejše stehiometrično razmerje, podano pri eksperimentiranju Corlettove metodologije (Corlett, n. d.). Naslednja preglednica prikazuje dobljene odstotne izkoristke salicilne kisline, ki se izračunajo z enačbo:

$$\text{Odstotni izkoristek} = \frac{\text{Eksperimentalni izkoristek}}{\text{Teoretični izkoristek}}$$

Tabela 7: Rezultati odstotnih izkoristkov salicilne kisline v različnih stehiometričnih razmerjih

Razmerje med NaOH in metil salicilatom	Količina uporabljenega NaOH (ml) ± 0.01 ml	Povprečna masa izdelka (g) ± 0.002 g	Odstotni izkoristek
8 : 1	25.00	1.648	70.4%
6 : 1	18.40	1.622	69.3%
4 : 1	12.20	1.733	74.1%

Na podlagi hipoteze je bilo pričakovati, da bo stehiometrično razmerje 4 : 1 imelo največji donos v skladu z načeli zelene kemije (Anastas, 1998). Vendar je bilo v predlagani metodologiji uporabljeno razmerje 8 : 1, ki se je na koncu izkazalo za najuspešnejše. Čeprav je iz preglednice 2 razvidno, da je bil največji izkoristek dosežen z razmerjem 4 : 1, rezultati analize tališča, prikazani v grafu 1, jasno kažejo, da je bila najčistejša salicilna kislina pridobljena z razmerjem 8 : 1. Razlog za to je, da je bilo v razmerju 4 : 1 zaradi nepopolne pretvorbe metil salicilata v salicilno kislino več nečistoč.

#### 4.2.2. Nadaljnja preiskava pri identifikaciji produkta

Najprej smo za določitev popolne pretvorbe salicilne kisline v acetilsalicilno kislino uporabili indikator železov(III) klorid. Ob prisotnosti fenolne skupine v salicilni kislini se ta obarva v vijolično barvo, ob odsotnosti fenolne skupine v acetilsalicilni kislini pa se obarva rumeno. Zato je bila ta identifikacijska tehnika najprej uporabljena za določitev popolne pretvorbe reakcije.

Menila sem, da je stehiometrično razmerje metil salicilata in NaOH 4 : 1 najbolj zelena alternativa, ki je dala tudi največji odstotek izkoristka salicilne kisline. Tudi po določitvi temperature tališča in uporabi železovega(III) klorida so bili opravljeni dodatni kvantitativni testi, da bi določili optimalno stehiometrično razmerje z največjo čistostjo produkta - acetilsalicilne kisline.

#### 4.2.3. Razprava o spektrofotometričnem določanju acetilsalicilne kisline

Rezultati izračunane acetilsalicilne kisline iz umeritvene krivulje na *grafu 3* prikazujejo maso produkta v 0.400 ( $\pm 0.002$  g) sintetiziranih vzorcev. Celotna masa vzorcev in ustrežna čistost proizvoda sta prikazani v *preglednici 5*, skupaj z izračunanim odstotnim izkoristkom acetilsalicilne kisline.

Za določitev mase acetilsalicilne kisline v sintetiziranih vzorcih salicilne kisline je bila izvedena spektrofotometrična analiza. Rezultati analize so prikazani v spodnji tabeli:

*Tabela 8: Odstotni izkoristki celotnih vzorcev sintetizirane acetilsalicilne kisline iz različnih stehiometričnih razmerij*

NaOH: metil salicilat stehiometrično razmerje	Masa sintetizirane acetilsalicilne kisline (g) $\pm 0.001$ g	Določena masa čiste acetilsalicilne kisline (g)	Odstotni izkoristek
8 : 1	1.626	0.960	59.0%
6 : 1	1.711	0.872	51.0%
4 : 1	1.917	0.719	37.5%

## 5. ZAKLJUČEK IN VREDNOTENJE

V raziskovalni nalogi sem sintetizirala acetilsalicilno kislino z okolju prijazno metodo, ki temelji na načelih zelene kemije, ki jih je leta 1998 predlagal Paul Anastas. Cilj je bil raziskati, kako stehiometrično razmerje natrijevega hidroksida (NaOH) in eteričnega olja zimzelena (metil salicilat) vpliva na čistost in izkoristek nadaljnje zelene sinteze aspirina (acetilsalicilne kisline). Med preiskavo sta bili ocenjeni dve hipotezi.

Prvič, glede na rezultate analize z uporabo Thielejevega epruветnega aparata in merjenjem odstotka izkoristka sinteze pri različnih stehiometričnih razmerjih vpliva na čistost in izkoristek produkta, salicilne kisline, kar podpira **prvo hipotezo**.

Razmerje 4 : 1 med NaOH in metil salicilatom, ki je veljalo za okolju najbolj prijazno možnost v skladu z načelom 3 zelene kemije, ni bilo mogoče doseči. Rezultati preiskave so pokazali, da je bilo stehiometrično razmerje 8 : 1 najuspešnejše za proizvodnjo čiste acetilsalicilne kisline (Anastas, 1998), kar podpira **hipotezo 2**. Presežek natrijevega hidroksida je omogočil hitrejši in popolnejši potek reakcije. Zato lahko domnevamo, da z manjšo količino natrijevega hidroksida kemijska reakcija ni bila dokončana, kar je privedlo do povečanja količine nečistoč (*preglednici 2 in 3*).

Stehiometrični razmerji 6 : 1 in 4 : 1 sta imeli večji odstotek izkoristka, vendar sta imeli tudi dodatne nečistoče, ki so vplivale na ustrezno določitev tališča in spektrofotometrično analizo, kar potrjuje **hipotezo 1**.

S pridobljenimi rezultati sta bili **hipoteza 1 in hipoteza 2 potrjeni**.

### 5.2. Vrednotenje in izboljšave

Pri vrednotenju rezultatov je bilo ugotovljenih več težav z zanesljivostjo rezultatov zaradi več naključnih napak, sistematičnih napak in tudi zanesljivosti virov, vključenih v preiskavo, kar je v naslednjem razdelku dodatno ovrednoteno.

#### 5.2.1. Naključne napake

##### 5.2.1.1. Meritve mase

Tabela 9: Odstotne napake meritev mase salicilne kisline

Količina uporabljenega NaOH	Odstotna napaka v prostornini metil salicilata	Odstotna napaka v prostornini NaOH	Odstotna napaka v masi produkta	Skupna odstotna napaka
89 %	0.003 %	0.0020 %	0.0012 %	0.0062 %
86 %	0.003 %	0.0022 %	0.00123 %	0.0064 %
80 %	0.003 %	0.0025 %	0.00115 %	0.0067 %

Tabela 10: Odstotne napake meritev mase acetilsalicilne kisline

Masa uporabljene salicilne kisline (g)	Odstotna napaka v prostornini očetnega anhidrida	Odstotna napaka mase salicilne kisline	Odstotna napaka v masi produkta	Skupna odstotna napaka
1.44	0.0044 %	0.0014 %	0.00123 %	0.0070 %
1.44	0.0044 %	0.0014 %	0.00117 %	0.00697 %
1.44	0.0044 %	0.0014 %	0.00104 %	0.00684 %

Skupna odstotna napaka obeh delov preiskave znaša od 0.0132 % do 0.0135 %, kar je zelo majhna odstotna napaka, saj sta bili uporabljeni analitična tehtnica (napaka  $\pm 0.001$  g) in mikropipeta (napaka  $\pm 0.006$  ml) za zagotovitev najvišje stopnje natančnosti.

#### 1. Dodatna stehiometrična razmerja NaOH in metil salicilata

Vzorci so bili izvedeni vsak s tremi ponovitvami, vendar le v razmerjih 8 : 1, 6 : 1 in 4 : 1 NaOH in metil salicilata. Lahko bi dodala dodaten niz stehiometričnih razmerij, da bi zagotovila širši razpon pridobljenih podatkov.

**Izboljšanje:** Če bi vzorce izvajala z dodatnimi stehiometričnimi razmerji NaOH in metil salicilata, bi lahko zagotovili znatno večjo zanesljivost pridobljenih rezultatov.

### 5.2.2. Sistematične napake

#### 1. Določanje tališča

Z uporabo Thielejevega epruветnega aparata in analognega termometra, ki je imel sistematično napako  $\pm 0.5$  °C, bi bila odstotna napaka vsake ponovitve 0.003 %.

**Izboljšanje:** Za natančnejše rezultate z manjšo sistematično napako bi lahko izvedli dodatne ponovitve z digitalnim termometrom.

#### 2. Spektrofotometrično določanje

Za vsak sintetiziran vzorec acetilsalicilne kisline je bilo s spektrofotometrom izvedena le ena ponovitev. Na uporabljenih kivetah je bilo lahko nekaj prask, kar je lahko povzročilo določene sistematične napake. Ker čiste acetilsalicilne kisline v našem šolskem laboratoriju ni bilo mogoče dobiti, sem uporabila tablete 500 mg Aspirina. To bi lahko dodatne nečistoče iz tablet Aspirina doprinesle k sistematičnim napakam pri sintezi produkta v preiskavi.

**Izboljšave:** Zato bi lahko naredila več ponovitev vsakega sintetiziranega vzorca acetilsalicilne kisline, da bi zagotovila večjo zanesljivost rezultatov. Poleg tega bi lahko uporabila nove kivete, da bi zagotovila, da na nobeni od njih ni prask, ki bi lahko povzročile sistematične napake. Za večjo zanesljivost rezultatov bi lahko kupila čisto acetilsalicilno kislino.

### 5.2.3. Znanstveni kontekst

Dejstvo je, da je sinteza metil salicilata v salicilno kislino odvisna od natrijevega hidroksida, ki mora biti v presežku, da se reakcija zaključi. (Lehman, 2008) Ta poskus je to le potrdil.

**Predpostavka:** Med ekstrakcijo in čiščenjem se ni izgubil noben produkt.

Ta predpostavka je bila postavljena zato, da bi lahko primerjali odstotni izkoristek produkta med posameznimi molskimi razmerji pri sintezi. Vendar je ta predpostavka napačna, saj se je produkt med sintezo in ekstrakcijo izgubil.

**Predpostavka:** Pri nižjih molskih razmerjih natrijevega hidroksida in metil salicilata saponifikacija metil salicilata ne poteka v celoti.

Ta predpostavka je bila postavljena, da bi pojasnila, zakaj hipoteza 2 pravi, da bo izkoristek pri molskih razmerjih pod 8 : 1 manjši kot pri molskem razmerju 8 : 1.

**Predpostavka:** Hidroliza estrov se pri saponifikaciji metil salicilata zgodi pri višjih molskih razmerjih.

Ta predpostavka je bila sprejeta, da bi pojasnila, zakaj hipoteza 2 pravi, da bo izkoristek pri molskih razmerjih pod 8 : 1 manjši kot pri molskem razmerju 8 : 1.

### 5.3. Zanesljivost virov

V tej preiskavi je bilo uporabljenih in citiranih več virov, vključno s knjigami, preteklimi raziskovalnimi članki, revijami in kemijskimi poročili. Nekatera kemijska poročila iz internetnih virov so bila v obliki PDF ali doc. datoteke, ki morda niso bila akademsko preverjena ali dokazano verodostojna. Na primer, eksperimentalni postopek je povzet po Chambers, Phillips in Whitfield (n. d.), vendar je spletni naslov, kot je naveden, pripadal univerzi Purdue, ki je v okviru projekta Instrument Van Project (Burnett, 1995) uveljavljena in akademsko dokazana univerza.

Drugi viri so zanesljivi, saj so jih napisali usposobljeni strokovnjaki s prilagojenih kemijskih spletnih strani, kot je PubChem.

### 5.4. Nadaljnje raziskovanje

#### Reakcijski izkoristek

Katere druge naravne vire salicilne kisline bi lahko uporabili za sintezo acetilsalicilne kisline?

Za sintezo salicilne kisline bi lahko uporabili lubje vrbe, ki bi ga lahko nadalje uporabili za sintezo acetilsalicilne kisline. Rezultate, pridobljene z vrbovim lubjem, bi lahko primerjali z rezultati te preiskave, da bi ugotovili, kateri naravni vir salicilne kisline je bolj donosen.

#### Identifikacija sintetiziranega izdelka

Kako smo lahko prepričani, da je sintetizirani izdelek acetilsalicilna kislina?

Sintetizirano acetilsalicilno kislino sta identificirala le dva testa, in sicer indikator železov(III) klorid in spektrofotometrična analiza. Pri analizi strukture izdelka bi lahko uporabili zanesljivejšo metodo, kot sta NMR-spektroskopija in IR-spektroskopija.

## Naravni katalizatorji

Katere druge zelene katalizatorje bi lahko uporabili za sintezo acetilsalicilne kisline?

Poleg gaziranih pijač in sadnih sokov bi lahko uporabili Preysslerjev katalizator ali anion, saj gre za učinkovit, zelen in obnovljiv trdni kislinski katalizator, reakcija pa lahko poteka pri sobni temperaturi z enostavno eksperimentalno postavitvijo in visokimi izkoristki. (Bamoharram *et al.*, 2007)

## 6. BIBLIOGRAFIJA

Aditha, S. K. *et al.* (2016) "Aqueous based reflux method for green synthesis of nanostructures: Application in CZTS synthesis," *MethodsX*, 3, pp. 35–42. doi: 10.1016/j.mex.2015.12.003.

Anastas, P. T. (1998) *Green chemistry: theory and practice*. Edited by J. C. Warner. London, England: Oxford University Press. Available at: <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0635/98036292-d.html> (Accessed: February 5, 2023).

Au-Huremovic, T.-. J. *et al.* (2017) "Crystallization and morphological characteristics of acetyl-salicylic acid (aspirin) synthesized from substrates of different source VL," *Journal of Chemical, Biological and Physical Sciences*, 777. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/316038270\\_Crystallization\\_and\\_morphological\\_characteristics\\_of\\_acetyl-salicylic\\_acid\\_aspirin\\_synthesized\\_from\\_substrates\\_of\\_different\\_source](https://www.researchgate.net/publication/316038270_Crystallization_and_morphological_characteristics_of_acetyl-salicylic_acid_aspirin_synthesized_from_substrates_of_different_source) (Accessed: February 6, 2023).

Bamoharram, F. F. *et al.* (2007) "Catalytic method for synthesis of aspirin by a green, efficient and recyclable solid acid catalyst (preyssler's anion) at room temperature," *Journal of the Chinese Chemical Society*, 54(4), pp. 1017–1020. doi: 10.1002/jccs.200700146.

Burnett, D. (1995) "Journal of Chemical Education," *Journal of Chemical Education*, 72(2). Available at: <https://www.proquest.com/openview/11bc219374bf423108e8e4e45e55e30b/1?pq-origsite=gscholar&cbl=41672> (Accessed: February 5, 2023).

Chambers, J., Phillips, P. and Whitfield, K. (n. d.) *Spectrophotometric Analysis of Aspirin*. Available at: <https://www.purdue.edu/science/science-express/labs/labs/VISASPIR.doc> (Accessed: February 5, 2023).

*Chemistry* (2020) *Aspirin Foundation*. Available at: <https://www.aspirin-foundation.com/history/chemistry/> (Accessed: February 23, 2023).

Corlett, S. (n. d.) *Methyl Salicylate (Oil of Wintergreen)*, *Laney.edu*. Available at: <https://laney.edu/corlett/wp-content/uploads/sites/234/2018/03/methyl-salicylate-S18-1.pdf> (Accessed: February 4, 2023).

*Determination of Boiling Point (B.p)* (n. d.) *Weebly.com*. Available at: [http://vijaynazare.weebly.com/uploads/1/1/2/4/11245229/melting\\_boiling.pdf](http://vijaynazare.weebly.com/uploads/1/1/2/4/11245229/melting_boiling.pdf) (Accessed: February 6, 2023).

Fahey, J. T., Dineen, A. E. and Henain, J. M. (2016) "Microwave-assisted aspirin synthesis from over-the-counter pain creams using naturally acidic catalysts: A green undergraduate organic chemistry laboratory experiment," in *ACS Symposium Series*. Washington, DC: American Chemical Society, pp. 93–109. doi: 10.1021/bk-2016-1233.ch006.

*Green Chemistry in Teaching Labo* (n. d.) *Njit.edu*. Available at: [https://web.njit.edu/~mitra/green\\_chemistry/microwave\\_chemistry.htm](https://web.njit.edu/~mitra/green_chemistry/microwave_chemistry.htm) (Accessed: February 6, 2023).

Lehman, J. W. (2008) *Multiscale operational organic chemistry: A problem solving approach to the laboratory: United States edition*. NJ: Pearson.

Lewis, D. (2003) *Aspirin: A Curriculum Resource for Post-16 Chemistry and Science Courses*. Edited by C. O. A. Pack. Cambridge, England: Royal Society of Chemistry. Available at: <https://edu.rsc.org/download?ac=14527> (Accessed: February 5, 2023).

McMurry, J. E. (2010) *Organic Chemistry*. 8th ed. Florence, KY: Brooks/Cole. Available at: [http://www.aspu.edu.sy/laravel-filemanager/files/31/McMurry%20Organic%20Chemistry%208th%20txtbk\\_compressed.pdf](http://www.aspu.edu.sy/laravel-filemanager/files/31/McMurry%20Organic%20Chemistry%208th%20txtbk_compressed.pdf) (Accessed: February 6, 2023).

PubChem (n. d. a) *Aspirin*, *Nih.gov*. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Aspirin> (Accessed: February 6, 2023).

PubChem (n. d. b) *Methyl Salicylate*, *Nih.gov*. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methyl-salicylate> (Accessed: February 6, 2023).

PubChem (n. d. c) *Phosphoric Acid*, *Nih.gov*. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Phosphoric-Acid> (Accessed: February 6, 2023).

PubChem (n. d. d) *Salicylic Acid*, *Nih.gov*. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Salicylic-acid> (Accessed: February 6, 2023).

PubChem (n. d. e) *Sodium Hydroxide*, *Nih.gov*. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14798> (Accessed: February 6, 2023).

Shakir, S. M., Hafeedh Hameed, A. and Basim, A. (n. d.) *Sahar Mohammed Shakir*, *Edu.iq*. Available at: <https://copharm.uobaghdad.edu.iq/wpcontent/uploads/sites/6/uploads/2016/stages/Lab1%20Salicylic%20acid%20Synthesis1.pdf> (Accessed: February 3, 2023).

Stuart, G., Iv, C. and Inc, S. (n. d.) *Methyl Salicylate, or Oil of Wintergreen*, *Perfumerflavorist.com*. Available at: <https://img.perfumerflavorist.com/files/base/allured/all/document/2016/02/pf.9902.pdf> (Accessed: February 6, 2023).

## 7. PRILOGE

### Priloga 1 - 12 načel zelene kemije

**Vir:** Anastas, P. T. (1998) *Green chemistry: theory and practice*. Edited by J. C. Warner. London, England: Oxford University Press. Available at:

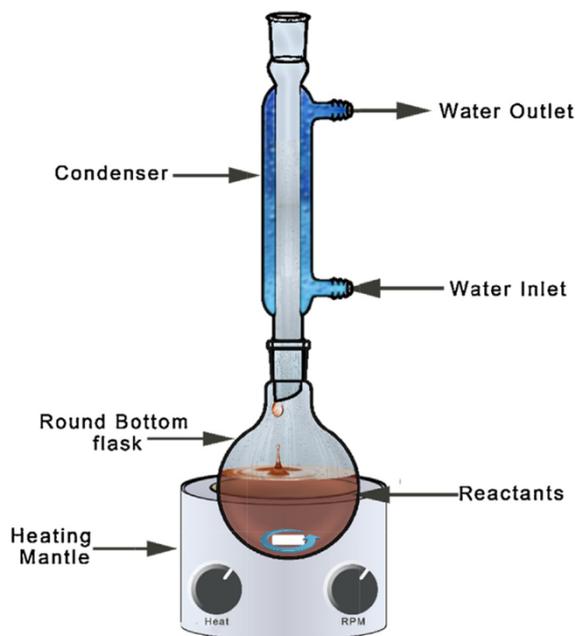
<http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0635/98036292-d.html> (Accessed: February 5, 2023).

1. It is better to prevent waste than to treat or clean up waste after it is formed.
2. Synthetic methods should be designed to maximize the incorporation of all materials used in the process into the final product.
3. Wherever practicable, synthetic methodologies should be designed to use and generate substances that possess little or no toxicity to human health and the environment.
4. Chemical products should be designed to preserve efficacy of function while reducing toxicity.
5. The use of auxiliary substances (e.g. solvents, separation agents, etc.) should be made unnecessary wherever possible and, innocuous when used.
6. Energy requirements should be recognized for their environmental and economic impacts and should be minimized. Synthetic methods should be conducted at ambient temperature and pressure.
7. A raw material or feedstock should be renewable rather than depleting wherever technically and economically practicable.
8. Unnecessary derivatization (blocking group, protection/deprotection, temporary modification of physical/chemical processes) should be avoided whenever possible.
9. Catalytic reagents (as selective as possible) are superior to stoichiometric reagents.
10. Chemical products should be designed so that at the end of their function they do not persist in the environment and break down into innocuous degradation products.
11. Analytical methodologies need to be further developed to allow for real-time, in-process monitoring and control prior to the formation of hazardous substances.
12. Substances and the form of a substance used in a chemical process should be chosen so as to minimize the potential for chemical accidents, including releases, explosions, and fires.

## Priloga 2 – Celotna eksperimentalna metoda

### 1. Sinteza salicilne kisline

V literaturi je bil naveden natrijev hidroksid v presežku metil salicilata, ki je bil drugi reaktant v reakciji. Da bi izvedli okolju prijaznejšo sintezo salicilne kisline, smo razmerje med reaktanti namesto 8 : 1 (NaOH: metil salicilat) zmanjšali na 6 : 1 in 4 : 1. Za zagotovitev, da je dobljeni produkt salicilna kislina, je bil opravljen preizkus tališča s Thielejevega epruvetnega aparata (aparata).

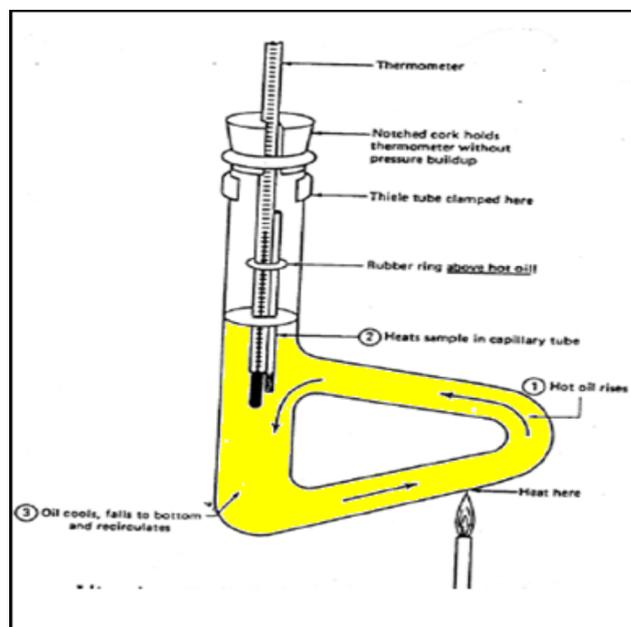


Slika 8: Refluks (Aditha et al., 2016)

1. V 100-mililitrsko bučko z okroglim dnom, ki je pritrjena na obročasto stojalo, dodajte 3 vrele kamne za bolj enakomerno vrenje raztopine.
2. V Erlenmeyerjevo bučko s plastičnim lijem dodajte 25 ml 5.0 M natrijevega hidroksida (razmerje 8:1, za razmerje 6:1 dodajte 18.4 ml, za razmerje 4:1 pa 12.2 ml).
3. V bučko dodajte 2.0 mL metil salicilata (olje zimzelene rastline) in mešanico zmešajte.
4. Na spodnji brušeni stekleni spoj vodno hlajenega kondenzatorja dodajte tanko plast masti za zaporno pipo in jo nato pritrdite na erlenmajerico.
5. Zagotovite pretok vode in reakcijo segrevajte pod refluksom za 35 min. (Opomba: Začetek obdobja povratnega toka je, ko se v erlenmajerico vrne prva količina kondenzata - povratni obroč ne sme biti nad  $\frac{1}{4}$  kondenzatorja).
6. Po 35 minutah pod refluksom izklopite grelni plašč in počakajte, da se zmes popolnoma ohladi.
7. V erlenmajerico dodajte 3.0 M raztopino žveplove kisline ( $H_2SO_4$ ) v dvomililitrskih odmerkih, dokler ne nastane težka bela oborina s pH nižjim ali enakim 2 (za natančno določitev pH uporabite pH papir).
8. Ko je pH dosežen, erlenmajerico 5 minut hladimo v ledeni vodni kopeli.

9. Produkt zberemo z vakuumsko filtracijo z uporabo Büchnerjevega lijaka.
10. Nečisto salicilno kislino rekristaliziramo z dodajanjem vroče deionizirane vode. Najprej dodajte 15 ml vroče deionizirane vode in nato dodajte dodatne 3 ml, dokler se nečista salicilna kislina popolnoma ne raztopi.
11. Odstranite bučko s kuhalne plošče in jo popolnoma ohladite, nato pa jo za 5 minut dodajte v ledeno vodno kopel, da boljše spodbudite kristalizacijo salicilne kisline.
12. Produkt zberemo z vakuumsko filtracijo z uporabo Büchnerjevega lijaka.
13. Ker je prečiščena salicilna kislina morda še vedno mokra, dajte vzorec za 35 minut v pečico pri 100 °C, da se izdelek popolnoma posuši.
14. Zapišite dobljeno maso.

## 2. Določitev tališča



Slika 9: Thielejev epruветni aparat ("Determination of Boiling Point (B.p)")

1. Dobljeno prečiščeno salicilno kislino smo uporabili za naslednje določanje tališča s Thielejevim epruветnim aparatom.
2. Vzemite kapilarno cevko, ki je na enem koncu zaprta.
3. Kapilarno cevko napolnite s pridobljeno trdno snovjo salicilne kisline z nezatesnjenega konca.
4. Kapilarno cevko pritrdite na uporabljeni termometer z gumijastim trakom.
5. Termometer potopite v parafinsko tekočino v Thielejev epruветni aparat, vendar ne sme pokrivati gumijaste traku ali zgornje odprtine kapilarne cevke.
6. Thielejev epruветni aparat nežno segrevajte na spodnjem upognjenem ročaju.

7. Opazujte trdno snov, dokler se ne začne taliti, in zabeležite dobljene rezultate tališč sintetiziranih vzorcev salicilne kisline.

### 3. Sinteza acetilsalicilne kisline

1. Odtehtajte 1.44 g sintetizirane salicilne kisline in jo dodajte v Erlenmeyerjevo bučko.
2. V digestoriju odmerite 2.75 ml očetnega anhidrida in ga dodajte salicilni kislini.
3. Katalizator (pomarančni sok) koncentrirajte na polovico njegove prostornine - z 20 mL na 10 mL, pri čemer uporabite kuhhalno ploščo.
4. Dodamo 5 kapljic koncentriranega organskega katalizatorja salicilni kislini in očetnemu anhidridu.
5. Pokrijte in postavite v mikrovalovno pečico. Nastavite parametre za 3 minute pri drugi nastavitvi (ali približno 264 W).
6. Ko minejo 3 minute, jo postavite pod digestor, da se popolnoma ohladi.
7. Uporabite majhno količino dobljenega izdelka in dodajte nekaj kapljic indikatorja Fe(III)Cl, da ugotovite, ali je v produktu še vedno nekaj nepretvorjene salicilne kisline (vijolična barva). Če je produkt popolnoma pretvorjen, mora barva postati rumena.
8. Vzorec prelijemo v 50-mililitrsko bučko in dodamo 7.5 ml deionizirane vode. Zmes segrevamo, da nečisto acetilsalicilno kislino prečistimo.
9. Postavite v ledeno vodno kopel za 5 minut, da pospešite kristalizacijo acetilsalicilne kisline. (Opomba: Nastati mora bela oborina.)
10. Produkt zbiramo z Büchnerjevim lijakom z vakuumsko filtracijo.
11. Ker je prečiščena salicilna kislina morda še vedno mokra, dajte vzorec za 35 minut v sušilnik pri 100 °C, da se izdelek popolnoma posuši.
12. Zapišite dobljeno maso.

### 4. Spektrofotometrično določanje acetilsalicilne kisline

1. Odtehtajte 0.500 g acetilsalicilne kisline in jo dajte v Erlenmajerjevo bučko s prostornino 125 ml. Raztopino zavrite z 10 ml 1,0 M raztopine natrijevega hidroksida.
2. Raztopino prenesite v 250 mL merilno bučko in jo razredčite z deionizirano vodo do oznake. To je "standardna raztopina aspirina".
3. Z mikropipeto prenesite 0.5 mL standardne raztopine Aspirina v 10 mL merilno bučko.
4. Do oznake (10 mL) jo napolnite z 0,02 M pufrom Fe(III)Cl.
5. Raztopino prenesite v majhno, čisto čašo z oznako raztopina A.

6. Podobno pripravite raztopino B z 0.4 mL standardne raztopine aspirina in jo razredčite z 0,02 M pufrom Fe(III)Cl.
7. Raztopino C pripravite tako, da 0.3 mL standardne raztopine aspirina razredčite do 10 mL.
8. Raztopino D pripravite tako, da 0.2 mL standardne raztopine aspirina razredčite na 10 mL.
9. Raztopino E pripravite tako, da 0.1 mL standardne raztopine aspirina razredčite na 10 mL.
10. Spektrofotometer kalibrirajte s prazno kiveto z izključno 0.02 M Fe(III)Cl in kalibrirajte na 530 nm.
11. Zapišite absorpcijske spektre za standardno raztopino aspirina, ki jo boste uporabili v nadaljevanju.
12. S sintetizirano acetilsalicilno kislino odtehtajte 0.500 g vsakega vzorca in ga razredčite na enak način, kot je opisano v korakih 1.–4.
13. Izmerite absorpcijske spektre za sintetizirano acetilsalicilno kislino.
14. Z uporabo umeritvene krivulje standardne raztopine aspirina določite in zabeležite maso čiste acetilsalicilne kisline v dobljenih vzorcih.

### Priloga 3 - Neobdelani podatki o sintezi salicilne kisline

Tabela 11: Prva ponovitev sinteze salicilne kisline

Razmerje med NaOH in metil salicilat	Prostornina metil salicilata (ml) $\pm$ 0.006 ml	Prostornina NaOH (ml) $\pm$ 0.01 g	Masa sintetizirane salicilne kisline (g) $\pm$ 0.001 g
8:1	2.000	25.00	1.4042
8:1	2.000	25.00	1.8123
8:1	2.000	25.00	1.7279

Tabela 12: Druga ponovitev sinteze salicilne kisline

Razmerje med NaOH in metil salicilat	Prostornina metil salicilata (ml) $\pm$ 0.006 ml	Prostornina NaOH (ml) $\pm$ 0.01 g	Masa sintetizirane salicilne kisline (g) $\pm$ 0.001 g
6:1	2.000	18.40	1.5623
6:1	2.000	18.40	1.6509
6:1	2.000	18.40	1.6532

Tabela 13: Tretja ponovitev sinteze salicilne kisline

Razmerje med NaOH in metil salicilat	Prostornina metil salicilata (ml) $\pm$ 0.006 ml	Prostornina NaOH (ml) $\pm$ 0.01 g	Masa sintetizirane salicilne kisline (g) $\pm$ 0.001 g
4:1	2.000	12.20	1.7081
4:1	2.000	12.20	1.6663
4:1	2.000	12.20	1.8244

### Priloga 4 - Neobdelani podatki za sintezo acetilsalicilne kisline

Tabela 14: Prva ponovitev sinteze acetilsalicilne kisline

Razmerje NaOH: metil salicilat	Masa salicilne kisline (g) $\pm$ 0.001 g	Prostornina acetanhidrida (ml) $\pm$ 0.006 ml	Masa sintetizirane acetilsalicilne kisline (g) $\pm$ 0.001 g
8:1	1.4414	2.750	1.626
6:1	1.4412	2.750	1.711
4:1	1.4412	2.750	1.917

## Priloga 5 - Neobdelani podatki o določanju temperature taljenja

Tabela 15: Tališča vseh treh ponovitev sintetiziranih vzorcev salicilne kisline

Razmerje med NaOH in metil salicilat	Tališče (°C) ± 0.5 °C	Razmerje med NaOH in metil salicilat	Tališče (°C) ± 0.5 °C	Razmerje med NaOH in metil salicilat	Tališče (°C) ± 0.5 °C
8:1	160	6:1	155	4:1	151
8:1	159	6:1	156	4:1	150
8:1	159	6:1	155	4:1	151

## Priloga 6 - Določanje valovne dolžine absorpcije za količino čiste acetilsalicilne kisline

Tabela 16: Masa čiste acetilsalicilne kisline v pridobljenih vzorcih

Raztopina	Valovna dolžina absorpcije (nm)	Masa acetilsalicilne kisline (mg)
Raztopina A	0.920	500
Raztopina B	0.717	400
Raztopina C	0.523	300
Raztopina D	0.416	200
Raztopina E	0.322	100
8:1 vzorec	0.495	236
6:1 vzorec	0.447	204
4:1 vzorec	0.366	150

## Priloga 7 - Dodatne informacije o metil salicilatu

Vir:

<https://img.perfumerflavorist.com/files/base/allured/all/document/2016/02/pf.9902.pdf>

(Citirani vir: glej Bibliografijo)

**Varnostni list za olje zimzelena**

[https://www.newdirectionsaromatics.com/msds/SDS\\_WintergreenEO\(Nepal\).pdf](https://www.newdirectionsaromatics.com/msds/SDS_WintergreenEO(Nepal).pdf)