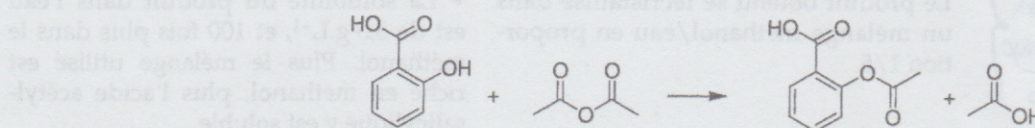


Figure 9.1 Historique de la synthèse de l'acide acétylsalicylique.

9.2 SYNTHÈSE DE L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

Durée	Difficulté
3	2

Le protocole proposé ici permet d'accéder à l'acide acétylsalicylique à partir de l'acide salicylique. Il s'inspire directement de celui mis au point par Hoffman en 1897 et se représente par l'équation :



Techniques expérimentales : chauffage à reflux ; chromatographie sur couche mince ; recristallisation ; point de fusion ; filtration sous vide ; utilisation d'une ampoule à décanter.

Produits chimiques : acide salicylique ($\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$, $M = 138,1 \text{ g.mol}^{-1}$) ; anhydride éthanoïque ($\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_3$, $M = 102,1 \text{ g.mol}^{-1}$, $d = 1,09$) ; acide acétylsalicylique ($\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$, $M = 180,2 \text{ g.mol}^{-1}$) ; acide sulfurique concentré ; solution de trichlorure de fer (III) ($\text{Fe}^{3+} + 3\text{Cl}^-$; $C = 1 \%$ en masse) ; méthanol, éthanoate d'éthyle, éthanol.

Matériel : ballon (100 mL) avec réfrigérant ; pipettes simple et graduée (10 mL) ; erlenmeyer (2 x 50 mL) ; réfrigérant à air ; éprouvette graduée (10 mL et 25 mL) ; bécher (150 mL) ; fiole à vide et filtre ; tubes à essais ; agitateur magnétique chauffant ; matériel pour CCM (3 piluliers, plaques de silice, capillaire, cuve d'élution) ; bain-marie.

Sécurité : acide sulfurique concentré (provoque de graves brûlures) ; méthanol (inflammable, toxique) ; anhydride éthanoïque (corrosif)

ampoule de
calle.

RÉACTION (FIGURE 9.2)

Mode opératoire

Dans un ballon monocol sec de 100 mL, introduire 5,0 g d'acide salicylique (36 mmol).

Ajouter 7 à 8 mL d'anhydride éthanoïque (74 à 85 mmol) et deux gouttes d'acide sulfurique concentré.

Introduire un barreau aimanté et adapter un réfrigérant (à air ou à eau). La solution est chauffée 15 minutes au bain-marie (70 °C).

Une fois la réaction terminée, refroidir le contenu avant de le verser doucement, et sous vive agitation, dans un bécher contenant un mélange eau-glace (75 g).

Filtrer le solide sur Büchner ; le rincer à l'eau. **Conserver un petit échantillon de l'acide acétylsalicylique impur.**

Commentaires

- La masse d'acide salicylique doit être connue précisément pour le calcul de rendement.
- La verrerie est sèche de façon à éviter d'hydrolyser l'anhydride éthanoïque.
- L'acide sulfurique est, ici, un catalyseur.
- La solution est chauffée car, à température ambiante, elle ne serait pas assez rapide malgré la présence du catalyseur.
- Une forte agitation permet de disperser les poussières et microcristaux favorisant ainsi la précipitation.
- Il est utile de conserver un peu du brut réactionnel pour comparer sa pureté à celle du produit recrystallisé.

PURIFICATION PAR RECRISTALLISATION (FIGURE 9.3)

Mode opératoire

Le produit obtenu se recrystallise dans un mélange méthanol/eau en proportion 1/5.

Dans un petit erlenmeyer muni d'un réfrigérant à air, dissoudre le brut réactionnel dans le mélange de solvants porté à ébullition. Utiliser un minimum de solvant, soit environ 15 mL pour 7,5 g d'acide acétylsalicylique.

Si certaines impuretés ne sont pas solubles à chaud, une filtration du mélange chaud peut s'avérer nécessaire.

Laisser refroidir lentement jusqu'à température ambiante.

• Filtrer et sécher (en pressant à l'aide d'un tapon) sur un filtre Büchner les cristaux blancs d'acide acétylsalicylique purifié.

Commentaires

- La solubilité du produit dans l'eau est de 3,3 g.L⁻¹, et 100 fois plus dans le méthanol. Plus le mélange utilisé est riche en méthanol, plus l'acide acétylsalicylique y est soluble.
- À chaud, l'acide acétylsalicylique et les impuretés (en petite quantité) sont solubles dans le mélange eau/méthanol ; ce qui éventuellement n'est pas soluble est éliminé par une filtration à chaud. Lors du refroidissement, la solubilité de l'acide acétylsalicylique et celle des impuretés diminuent, mais ces dernières ne sont pas présentes en quantité suffisante pour cristalliser. L'acide acétylsalicylique est ainsi purifié.
- On va montrer par un test chimique que l'acide acétylsalicylique a effectivement été débarrassé de certaines impuretés que l'on retrouve dans le filtrat.

on a choisi,
d'utiliser l'éthanol
car moins dangereux
⇒ proportions 2/5
car solubilise \ominus que
de méthanol.

m = 501g

Conserver le filtrat.

- Peser le produit purifié et séché puis calculer le rendement de la réaction.

- On calcule toujours un rendement sur un produit purifié.

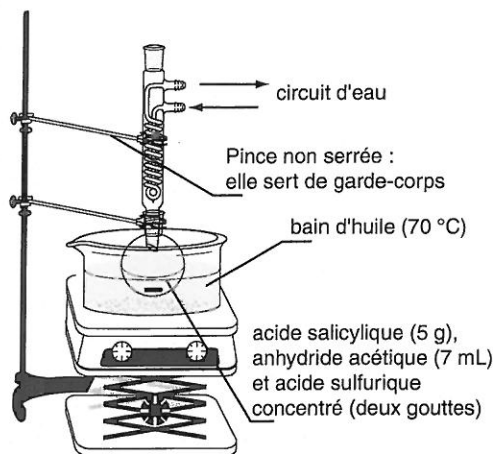
MONTAGES

Figure 9.2 Synthèse de l'acide acétylsalicylique.

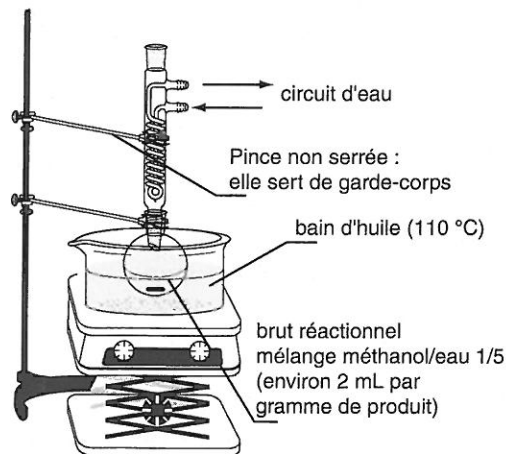


Figure 9.3 Recrystallisation de l'acide salicylique.

RÉSULTATS

Lors d'une expérience, 5,03 g d'acide salicylique ont conduit à 7,26 g de brut réactionnel, ce qui a permis d'obtenir 4,74 g (26 mmol) d'acide acétylsalicylique pur recrystallisé.

RENDEMENT DE LA RÉACTION

$$r = \frac{m_{\text{produit}}}{M_{\text{produit}}} \times \frac{M_{\text{réactif}}}{m_{\text{réactif}}} = \frac{4,74}{180,2} \times \frac{128,1}{5,03} = 0,72 \text{ soit } 72 \%$$

CARACTÉRISATION DU PRODUIT**Mode opératoire**

- **Point de fusion des cristaux**

Sécher une pointe de spatule du produit recrystallisé entre 2 feuilles de papier filtre et mesurer le point de fusion du solide à l'aide d'un banc Kofler.

Commentaires

- Le point de fusion attendu pour l'acide acétylsalicylique est θ_f 138-140 °C. Pour le réactif (l'acide salicylique), c'était θ_f = 158-160 °C.

• Chromatographie sur couche mince

Prendre 3 piluliers. Introduire une pointe de spatule du réactif (l'acide salicylique) dans les piluliers 1 et 2, et du produit (l'acide acétylsalicylique) dans les piluliers 2 et 3. Introduire de l'éthanoate d'éthyle (1 ou 2 mL) dans chacun des piluliers. Sur une plaque de CCM, déposer en 3 positions distinctes quelques micro-gouttes de chacun des piluliers.

Éluer la plaque avec un mélange éthanoate d'éthyle/éthanol/acide éthanoïque glacial (25/1/1) et la révéler sous UV ou à l'aide d'acide phosphomolybdique.

• Test de la pureté du produit recristallisé

Dans trois tubes à essais mettre une pointe de spatule :

- 1^{er} tube : d'acide salicylique.
- 2^e tube : du produit avant purification.
- 3^e tube : d'acide acétylsalicylique recristallisé.

Dans chaque tube, ajouter 1 mL d'éthanol et quelques gouttes d'une solution aqueuse de chlorure de fer(III) à 1 % en masse. Les tubes 1 et 2 deviennent violets, montrant la présence d'un phénol. Le tube 3 reste incolore.

Les résultats sont résumés Figure 9.4.

• L'analyse par chromatographie du mélange prouve que le produit obtenu diffère des réactifs.

• Les proportions doivent être respectées scrupuleusement. Une variation de la quantité d'un solvant polaire-protique comme l'acide éthanoïque ou l'éthanol modifie beaucoup l'élution.

• Il s'agit d'un test de la fonction phénol portée par le réactif et non par le produit. Grâce à son groupe $-OH$, le phénol forme un complexe coloré avec les ions fer(III).

Il est alors possible de vérifier ou non la présence d'acide salicylique qui n'aurait pas réagi.

• Le solvant utilisé est l'éthanol, car il permet de dissoudre l'acide acétylsalicylique, peu soluble dans l'eau, et se mélange bien avec la solution aqueuse de fer(III).

TEST DES PHÉNOLS

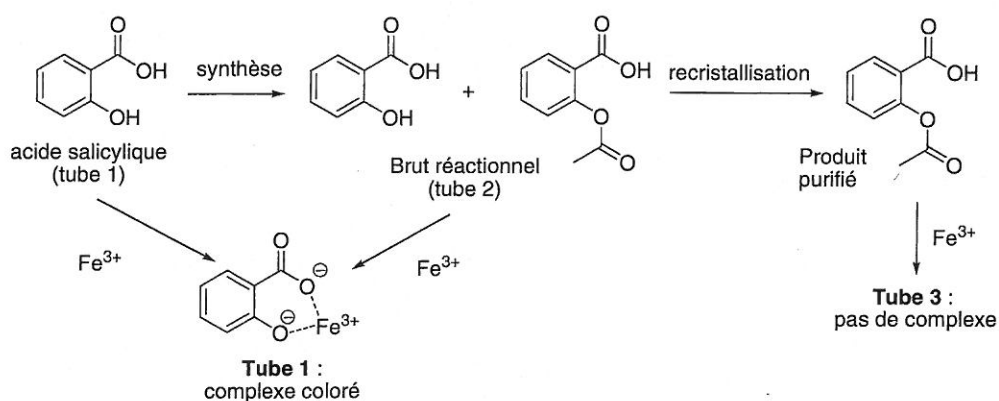


Figure 9.4 Schéma récapitulatif du test de pureté de l'acide acétylsalicylique.

MÉCANISME (FIGURE 9.5)

La réaction d'estérification est une addition-élimination dont un mécanisme détaillé est proposé dans le chapitre 5 sur les esters.

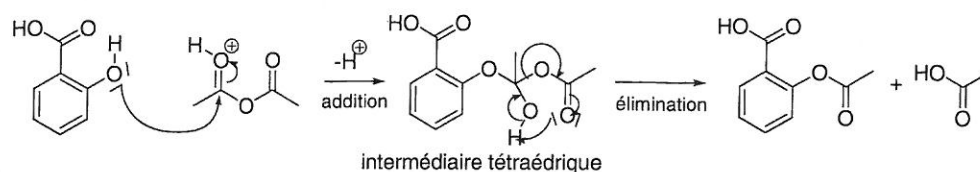


Figure 9.5 Schéma réactionnel de l'estérification.

Ici, l'anhydride sert à la fois de solvant et de réactif. Il présente deux avantages :

- Sa réactivité est plus grande que celle de l'acide éthanoïque ; elle peut être accrue par l'ajout d'un catalyseur acide (l'acide sulfurique ajouté en début de réaction).
- Il assèche le milieu réactionnel en réagissant avec d'éventuelles traces d'eau. L'hydrolyse de l'ester devenue impossible, la réaction d'estérification est totale.

9.3 DÉTERMINATION DE LA QUANTITÉ D'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE DANS UN COMPRIMÉ D'ASPIRINE

Trois méthodes, résumées dans la Figure 9.6, permettent de déterminer la quantité d'acide acétylsalicylique dans un comprimé d'aspirine.

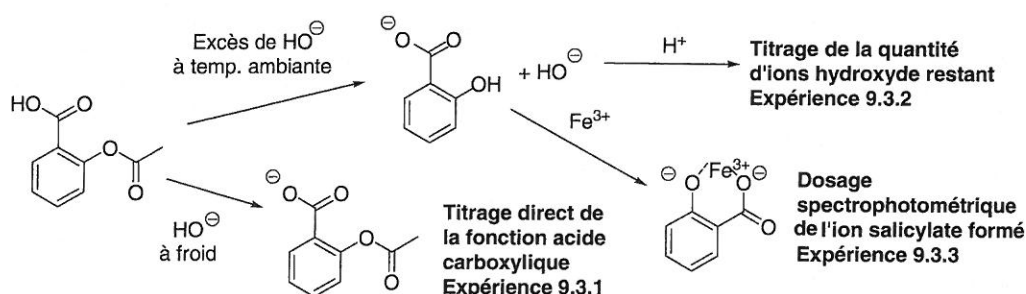


Figure 9.6 Les différentes méthodes de titrage de l'acide acétylsalicylique.

9.3.1 Titrage direct de l'acide acétylsalicylique

Durée	Difficulté
1	1

Le titrage est effectué à partir d'un comprimé d'aspirine 500. Les 500 mg d'acide acétylsalicylique qu'il contient doivent être mis en solution puis titrés par une base. La faible valeur de son pK_A (3,49 dans l'eau) permet un titrage direct. L'équivalence est repérée par un indicateur coloré ou par pH-métrie.



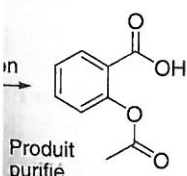
matographie du
e produit obtenu

vent être respec-
Une variation de
t polaire-protique
que ou l'éthanol
tion.

a fonction phénol
et non par le
groupe -OH, le
complexe coloré avec

vérifier ou non la
rique qui n'aurait

t l'éthanol, car il
acide acétylsalicy-
ans l'eau, et se
solution aqueuse



Tube 3 :
pas de complexe

salicylique.