

TSPÉ	SYNTHÈSE DE L'ASPIRINE	TP
------	------------------------	----

Cela fait plus de 3 000 ans que l'être humain se soigne à l'aide de l'acide salicylique sous sa forme naturelle, que l'on retrouve notamment dans l'écorce de saule. On sait qu'Hippocrate, le père de la médecine, conseillait d'utiliser ces infusions pour soulager les douleurs et les fièvres.

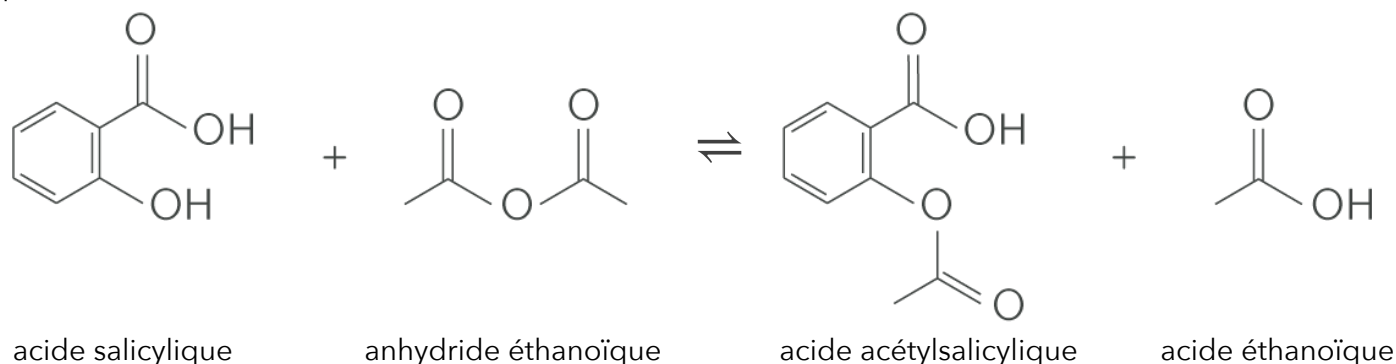
L'acide salicylique est cependant loin d'être un remède parfait : il provoque notamment des brûlures d'estomac. En 1853, le chimiste strasbourgeois Charles Gerhardt parvient le premier à synthétiser l'acide acétylsalicylique qui corrige ces défauts. Mais son produit est encore impur et le chimiste meurt trois ans plus tard, sans en avoir tiré le bénéfice escompté.

L'aspirine sera finalement une découverte allemande : en 1897, le chimiste Félix Hoffmann parvient à synthétiser de l'acide acétylsalicylique pur depuis la Reine-des-près en reprenant les travaux de Gerhardt. La découverte est commercialisée par Bayer en janvier 1899 et prend pour nom « Aspirin ». « A » pour « Acétil », et « Spir » pour la Spirsäure, le nom botanique allemand de la Reine-des-prés.

C'est grâce à ce médicament aux propriétés anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques que Bayer, qui est le distributeur exclusif de l'aspirine jusqu'en 1917, devient un géant de l'industrie pharmaceutique.

### On va synthétiser dans ce TP l'acide acétylsalicylique à partir de l'acide salicylique

Équation de la réaction :



	acide salicylique	anhydride éthanoïque	acide acétylsalicylique	acide éthanoïque
Masse molaire (g·mol <sup>-1</sup> )	138	102	180	60
Densité	–	1,08	–	–
Température de fusion (en °C)	159	-73	135	16
Température d'ébullition (en °C)	211	140	se décompose avant	118
solubilité dans l'eau	peu soluble	détruit par l'eau en acide éthanoïque	très peu soluble à 20°C, soluble à 60°C	très soluble
solubilité dans l'éthanol	très soluble à froid et à chaud	soluble à froid et à chaud	Peu soluble à froid très soluble à chaud	soluble à froid et à chaud
Pictogramme de danger				

## Transformation



- Faire chauffer de l'eau dans une bouilloire
- Dans un erlenmeyer sec, introduire 5,0 g d'acide salicylique (déjà pesé) en s'aidant d'un entonnoir.
- Ajouter, à l'aide d'une éprouvette graduée, 7,0 mL d'anhydride éthanoïque (sous la hotte).
- Ajouter doucement et avec précaution 5 gouttes d'acide sulfurique concentré.
- Adapter le réfrigérant à eau sur l'erlenmeyer. Le support élévateur doit être en position haute.
- Préparer un bain-marie, sur la plaque chauffante, avec l'eau chauffée dans la bouilloire. La température devra être maintenue entre 50 et 70°C.
- Alimenter le réfrigérant à eau et chauffer au bain-marie pendant 15 minutes en faisant attention que le fond de l'erlenmeyer ne soit pas directement en contact avec le fond du cristalliseur. Si la température est trop élevée, on pourra baisser le bain-marie.



1. Pourquoi chauffe-t-on le milieu réactionnel ?
2. Comment nomme-t-on un tel montage et quel est son intérêt.
3. À quoi peut bien servir l'acide sulfurique selon vous ?
4. Quelles sont les espèces chimiques potentiellement présentes dans le mélange après les 15 min ?

## Isolement du produit synthétisé



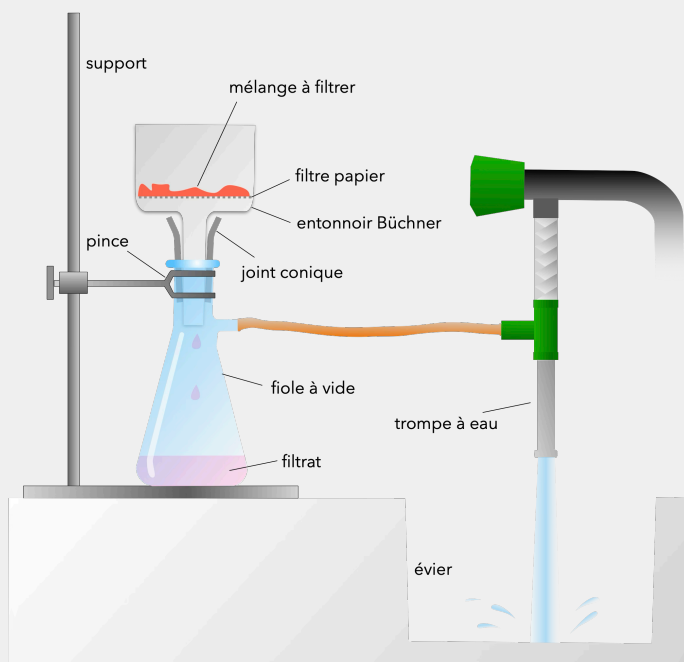
- Retirer le bain-marie tout en maintenant le réfrigérant en place (ne pas vider le cristalliseur à l'évier, le bain-marie va nous resservir).
- Verser, par petites quantités, par le haut du réfrigérant, 10 mL d'eau froide.
- Retirer l'erlenmeyer du réfrigérant. Attention aux vapeurs chaudes et acides !
- Ajouter 20 mL d'eau glacée et agiter l'erlenmeyer jusqu'à ce que la cristallisation démarre.
- Quand les premiers cristaux apparaissent, ajouter 50 mL d'eau glacée dans l'erlenmeyer et le placer dans un bain d'eau glacée (à caler avec une pince en bois) pendant 5 minutes.

5. Quelle est l'espèce chimique qui cristallise ?
6. Quel effet a l'ajout d'eau sur les réactifs restant ?
7. Pourquoi utilise-t-on de l'eau froide ?

Lorsqu'on désire séparer une phase liquide d'une phase solide, on parle de **filtration** quand la phase d'intérêt est la phase liquide (le filtrat) et d'**essorage** si c'est la phase solide.



- Placer un filtre papier sur l'entonnoir Büchner. Veiller à ce qu'il soit bien centré pour empêcher le mélange de passer sur les côtés sans être filtré.
- Brancher la trompe à eau et enfoncer l'entonnoir Büchner sur la fiole à vide.
- Humidifier le papier filtre avec de l'eau distillée puis allumer le robinet (assez fort). Vérifier avec la paume de votre main sur l'entonnoir Büchner qu'il y a bien une dépression (aspiration).
- Filtrer le contenu de l'erenmeyer.
- Rincer l'erenmeyer avec un peu d'eau froide pour entraîner tout le solide sur le filtre.
- Interrompre l'aspiration et laver les cristaux retenus sur le filtre avec de l'eau froide.
- Rétablir l'aspiration pour essorer les cristaux.



8. Quel est l'avantage de l'essorage sous pression réduite ?

9. Quelle est l'espèce chimique susceptible d'être encore présente avec l'aspirine ?

## Purification

On va opérer une **recristallisation** du solide obtenu. Pour cela, on dissout à chaud le solide dans un volume minimal de solvant approprié puis à refroidir le mélange : l'aspirine cristallise mais les « impuretés » restent en solution. Une filtration permet ensuite de récupérer l'aspirine purifiée.

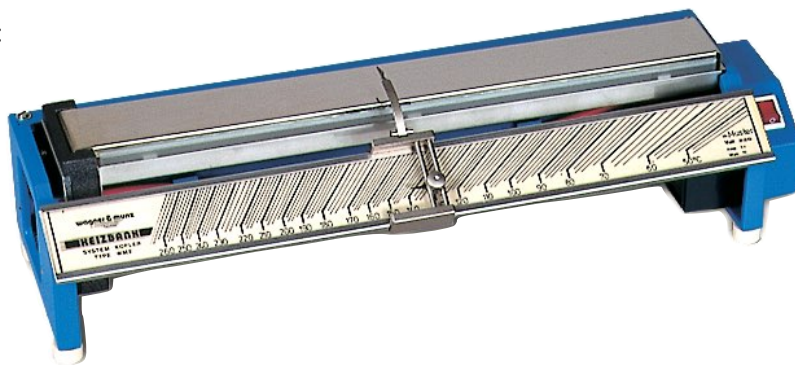


- Quelques cristaux sont prélevés pour la suite sur l'un des groupes.
- Récupérer les cristaux dans un erlenmeyer et ajouter 6 mL d'éthanol (flacon distributeur au bureau) ; chauffer légèrement au bain-marie tout en agitant jusqu'à dissolution complète.
- Ajouter 15 mL d'eau distillée, agiter et chauffer au bain-marie si la solution s'est troublée.
- Laisser refroidir, sans agiter, dans un bain d'eau glacée.
- Essorer sous pression réduite le solide formé et maintenir l'aspiration jusqu'à ce que les cristaux soient secs.
- Placer les cristaux dans une boîte de Petri que vous aurez préalablement pesée.

10. Détailler comment cette étape peut permettre de se débarrasser de l'espèce chimique évoquée à la question 9.

## Identification et vérification de la pureté

Température de fusion :



- Peser l'acide acétylsalicylique synthétisé après séchage à l'air libre pendant quelques jours.
- Mesurer la température de fusion à l'aide d'un banc Kofler des cristaux obtenus avant purification puis des cristaux purifiés.

11. Déterminer le rendement de la synthèse de l'aspirine réalisée. Commenter.

12. Analyser les résultats des mesurer de température de fusion.

Chromatogramme :

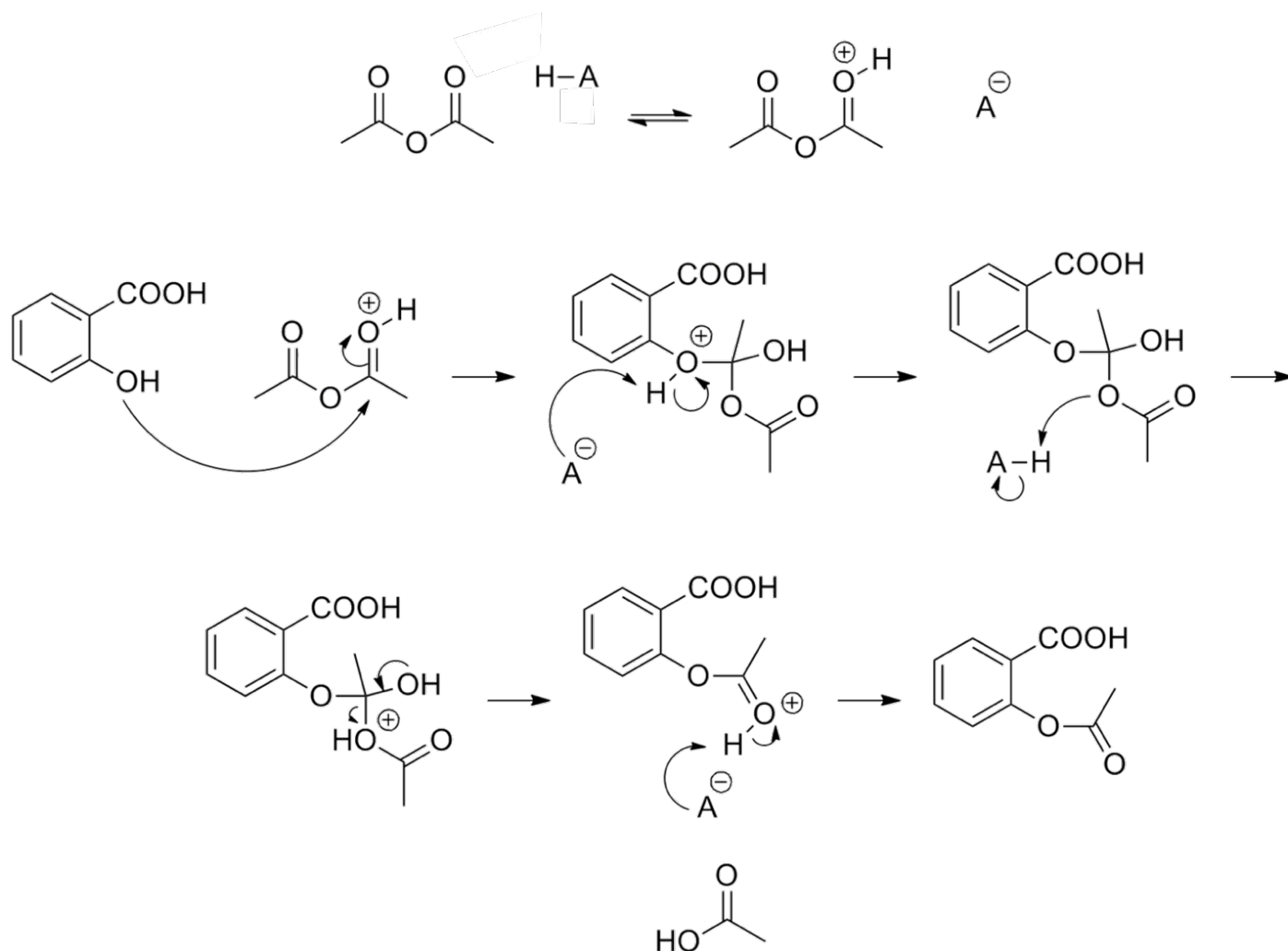


- Préparer une cuve à chromatographie avec de l'éthanoate de butyle comme éluant.
- Préparer 4 mélanges :
  - 1 mL d'éluant + une pointe de spatule de l'aspirine synthétisée avant purification
  - 1 mL d'éluant + une pointe de spatule de l'aspirine synthétisée après purification
  - 1 mL d'éluant + une pointe de spatule d'aspirine du commerce
  - 1 mL d'éluant + une pointe de spatule d'acide salicylique
- Préparer la plaque de chromatographie sur couche mince (CCM) et faire les dépôts.
- Plonger la plaque dans l'éluant et attendre la montée de l'éluant jusqu'à 1 cm du bord supérieur de la plaque.
- Révéler sous UV.

13. Schématiser le chromatogramme obtenu.

14. Analyser le chromatogramme.

## Mécanismes réactionnels



15. Sur la première étape, ajouter les éventuels doublet(s) non liant et lacune(s) électronique(s).

16. Représenter es flèches courbes de l'acte élémentaire correspondant à la première étape du mécanisme, en justifiant leur sens.

17. Ce mécanisme vous permet-il de confirmer la réponse à la question 3. ?

18. Comment appelle-t-on les espèces intermédiaires formées.