

Synthèse de l'aspirine

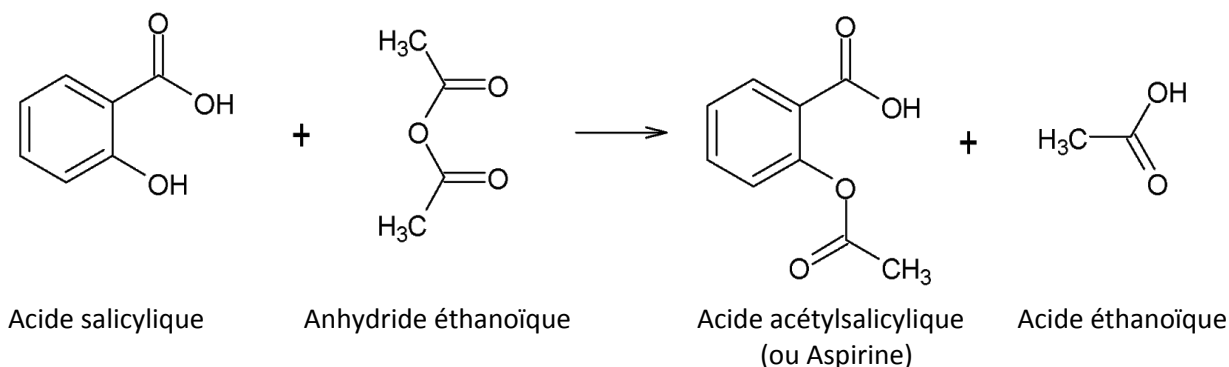
ÉNONCÉ DESTINÉ AU CANDIDAT

NOM :	Prénom :
Centre d'examen :	N° d'inscription :

Ce sujet comporte 4 feuilles individuelles sur lesquelles le candidat doit consigner ses réponses.
Le candidat doit restituer ce document avant de sortir de la salle d'examen.
Le candidat doit agir en autonomie et faire preuve d'initiative tout au long de l'épreuve.
En cas de difficulté, le candidat peut solliciter l'examineur afin de lui permettre de continuer la tâche.
L'examineur peut intervenir à tout moment sur le montage, s'il le juge utile.

CONTEXTE DU SUJET

L'aspirine est un médicament, antipyrétique, anti-inflammatoire et analgésique. Il possède également des propriétés anticoagulantes. En 1860, le chimiste allemand Hermann Kolbe réussit la synthèse chimique de l'acide salicylique à partir du phénol (hydroxybenzène), mais son acidité irrite le tube digestif ; c'est seulement en 1897 que Félix Hoffmann, jeune chimiste allemand travaillant pour la firme Bayer trouve un composé voisin, l'acide acétylsalicylique qui, lui, est bien supporté par l'organisme. La synthèse est modélisée par l'équation de la réaction suivante :







Objectif :

Pratiquer une démarche expérimentale pour synthétiser une molécule organique d'intérêt biologique à partir d'un protocole.

DOCUMENTS MIS A DISPOSITION DU CANDIDAT

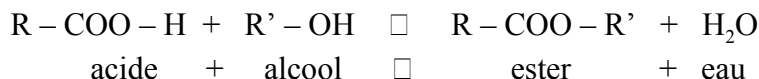
Document 1 - Données physico-chimiques des produits

	Acide salicylique	Anhydride éthanoïque
Aspect	Solide blanc	Liquide incolore d'odeur piquante
Masse molaire	138 g.mol ⁻¹	102 g.mol ⁻¹
Température de fusion	158°C	- 73°C
Température d'ébullition	211 °C	138 °C
Densité		1,08
Solubilité	Peu soluble dans l'eau à froid, soluble à chaud, très soluble dans l'alcool et l'éther.	Soluble dans l'eau et l'éthanol.
Sécurité	<p>Poudre irritante pour les muqueuses oculaires et respiratoires pouvant provoquer des lésions oculaires. En contact avec les yeux, rincer abondamment à l'eau. En cas d'ingestion, faire boire beaucoup d'eau.</p> 	<p>Réagit vivement avec l'eau pour donner de l'acide éthanoïque (bien refermer le flacon) Vapeurs irritantes pour les yeux et le nez. En cas d'inhalation, faire respirer de l'air frais. En cas de contact avec les yeux laver abondamment à l'eau. En cas d'ingestion faire boire beaucoup d'eau.</p> <p>Produit inflammable.</p> 

	Aspirine	Acide éthanoïque	Acide sulfurique
Aspect	Solide blanc	Liquide incolore d'odeur piquante	Liquide visqueux, incolore et inodore
Masse molaire	180 g.mol ⁻¹	60 g.mol ⁻¹	98 g.mol ⁻¹
Température de fusion	135 °C	17°C	3°C
Température d'ébullition	Se décompose à 140°C (avant d'avoir atteint la T d'ébullition)	118°C	335°C
Densité		1,05	1,83
Solubilité	Peu soluble dans l'eau à chaud et quasi insoluble à froid. Très soluble dans l'éthanol.	Miscible avec l'eau, totalement miscible à l'éthanol.	Miscible avec l'eau et l'alcool (réaction exothermique).
Sécurité			

Document 2 – Estérification et hydrolyse

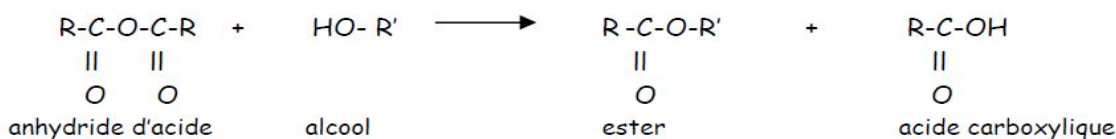
Un ester peut être obtenu par la réaction d'un acide carboxylique $R - \text{COOH}$ avec un alcool $R' - \text{OH}$ suivant l'équation :



Les ions H^+ catalysent cette synthèse.

L'inconvénient de cette méthode est que la réaction est limitée et qu'on aboutit à un équilibre chimique qui limite le rendement. En effet l'eau hydrolyse tout ester pour donner l'acide carboxylique et l'alcool correspondants. Cette réaction d'hydrolyse est l'inverse de celle de la synthèse d'un ester.

On peut alors utiliser un anhydride d'acide, plus réactif que l'acide carboxylique, et qui permet donc d'envisager un rendement de 100 % au cours d'une réaction totale :



Document 3 - Protocole opératoire de la synthèse de l'aspirine

Hémisynthèse de l'aspirine

Se munir de gants et de lunettes !

⇒ Mettre sous tension l'agitateur magnétique chauffant et préparer un bain-marie (cristalliseur rempli à moitié d'eau) qui sera maintenue entre 50°C et 70°C (se placer au premier « cran » du bouton « Heat »).

⇒ Introduire avec précaution dans un ballon bicol bien sec, dans l'ordre :

- une masse $m = 3,00 \text{ g}$ d'acide salicylique ;
- un volume $V = 4,0 \text{ mL}$ d'anhydride éthanoïque ;
- 5 gouttes d'acide sulfurique concentré et un barreau aimanté.

⇒ Boucher les deux orifices du ballon bicol et agiter avec une très grande précaution.

⇒ Placer le ballon sous le réfrigérant à boules et faire circuler l'eau froide dans le réfrigérant.

⇒ Plonger le ballon dans le bain-marie. Ne pas oublier de mettre le mélange sous agitation modérée ! On pratique ainsi un chauffage à reflux pendant environ 20 minutes. Arrêter alors le chauffage, retirer le ballon du bain-marie en remontant l'ensemble ballon + réfrigérant.

⇒ Préparer environ 10 mL d'eau froide dans un bécher de 100 mL puis la verser doucement par le sommet du réfrigérant dans le ballon, par petites quantités en faisant attention aux vapeurs chaudes et acides.

Cristallisation

⇒ Préparer un bain d'eau-glace : cristalliseur avec eau du robinet et environ 10 glaçons.

⇒ Retirer le ballon du réfrigérant et verser le contenu dans un erlenmeyer placé dans le bain d'eau-glace. Rincer ensuite le ballon à l'eau froide et récupérer les eaux de rinçage.

⇒ Ajouter peu à peu 60 à 70 mL d'eau froide. Ne pas agiter et attendre que la précipitation soit complète.

⇒ Filtrer les cristaux sur Büchner. Rincer l'erlenmeyer et l'agitateur de verre ayant servi à récupérer les cristaux avec de l'eau glacée au dessus du Büchner.

⇒ Interrompre l'aspiration, laver les cristaux à l'eau **froide** puis rétablir l'aspiration. Essorer.

⇒ Récupérer le produit.

TRAVAIL A EFFECTUER

A – ÉTUDE PRÉLIMINAIRE

Pourquoi recommande-t-on d'utiliser de la verrerie bien sèche ?

Pourquoi a-t-on préféré l'anhydride éthanóique à l'acide éthanóique pour cette synthèse ? Au vu de la réaction, pourquoi l'hydrolyse de l'acide acétylsalicylique ne peut-elle avoir lieu ?

Quels sont les moyens mis en jeu pour augmenter la vitesse de réaction ?

Pourquoi utilise-t-on un montage à reflux ?

B – SYNTHÈSE DE L'ASPIRINE

En vous aidant des documents, réaliser la synthèse de l'aspirine.

L'anhydride éthanóique est introduit en excès. Quel est l'intérêt ?

Expliquer comment l'excès d'anhydride éthanóique est détruit par ajout d'eau froide après la synthèse ? Écrire l'équation de la réaction correspondante.

Que reste-t-il donc dans l'erenmeyer après cet ajout d'eau ? Pourquoi cet ajout d'eau n'entraîne-t-il pas l'hydrolyse de l'acide acétylsalicylique de façon significative ?

Justifier l'apparition de cristaux lors de l'ajout d'eau glacée.

Quelle est la principale impureté éliminée par filtration ?

Après la filtration, pourquoi faut-il laver les cristaux à l'eau ? Pourquoi avec un minimum d'eau et pourquoi de l'eau glacée ?

C – RECRISTALLISATION

Proposer un protocole pour réaliser la recristallisation de l'aspirine

APPEL N°1	Appeler le professeur pour lui présenter le protocole ou en cas de difficulté
------------------	--

Calculer les quantités de matière des réactifs.

Quelle masse maximale d'aspirine peut-on espérer obtenir ?

Calculer le rendement de la réaction.

Défaire le montage et ranger la paillasse avant de quitter la salle.

CORRECTION ECE n°7 – Synthèse de l'aspirine (partie 1)

A – ÉTUDE PRÉLIMINAIRE

Pourquoi recommande-t-on d'utiliser de la verrerie bien sèche ?

Il faut utiliser de la verrerie bien sèche car l'anhydride acétique est un composé qui réagit violemment avec l'eau pour donner de l'acide éthanoïque.

Pourquoi a-t-on préféré l'anhydride éthanoïque à l'acide éthanoïque pour cette synthèse ? Au vu de la réaction, pourquoi l'hydrolyse de l'acide acétylsalicylique ne peut-elle avoir lieu ?

L'avantage que présente la réaction avec l'anhydride acétique est que c'est une réaction totale. De plus, l'eau n'est pas présente dans les produits donc l'hydrolyse de l'ester (l'aspirine) ne peut pas avoir lieu.

Quels sont les moyens mis en jeu pour augmenter la vitesse de réaction ?

Les moyens utilisés ici pour augmenter la vitesse de la réaction sont :

- *Augmentation de la température du mélange réactionnel (on augmente l'agitation thermique et donc la proportion des chocs efficaces sur l'ensemble de chocs entre molécules) ;*
- *Introduction d'un catalyseur : acide sulfurique concentrée.*

Pourquoi utilise-t-on un montage à reflux ?

Le reflux empêche la perte de réactif ou de produit par évaporation. Dans le réfrigérant à air, la vapeur se liquéfie et retourne dans le milieu réactionnel. L'intérêt du réfrigérant à eau, dans ce mode opératoire, est de permettre de chauffer le mélange réactionnel (pour augmenter la vitesse de réaction) sans perdre de mélange réactionnel. Ce montage est le montage à chauffage à reflux.

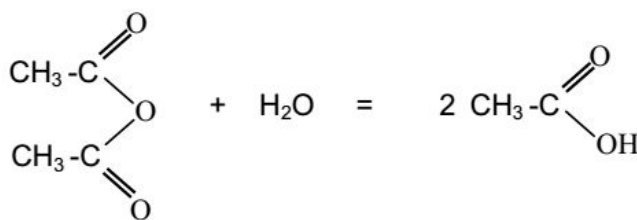
B – SYNTHÈSE DE L'ASPIRINE

L'anhydride éthanoïque est introduit en excès. Quel est l'intérêt ?

C'est le seul réactif restant à la fin (réaction totale) et il est facile à « éliminer ».

Expliquer comment l'excès d'anhydride éthanoïque est détruit par ajout d'eau froide après la synthèse ? Écrire l'équation de la réaction correspondante.

Lorsqu'on ajoute de l'eau par le sommet du réfrigérant il se produit une réaction d'hydrolyse de l'anhydride acétique :



Que reste-t-il donc dans l'erlenmeyer après cet ajout d'eau ? Pourquoi cet ajout d'eau n'entraîne-t-il pas l'hydrolyse de l'acide acétylsalicylique de façon significative ?

Dans l'erlenmeyer il reste : l'acide éthanoïque, l'acide sulfurique, l'aspirine (peut-être un peu d'acide salicylique si la réaction n'est pas terminée).

La température est un facteur cinétique donc l'hydrolyse de l'acide acétylsalicylique ne se produit pas de façon significative car l'eau est froide.

Justifier l'apparition de cristaux lors de l'ajout d'eau glacée.

L'aspirine est très peu soluble dans l'eau à froid, donc elle cristallise.

Quelle est la principale impureté éliminée par filtration ?

L'acide éthanoïque.

Après la filtration, pourquoi faut-il laver les cristaux à l'eau ? Pourquoi avec un minimum d'eau et pourquoi de l'eau glacée ?

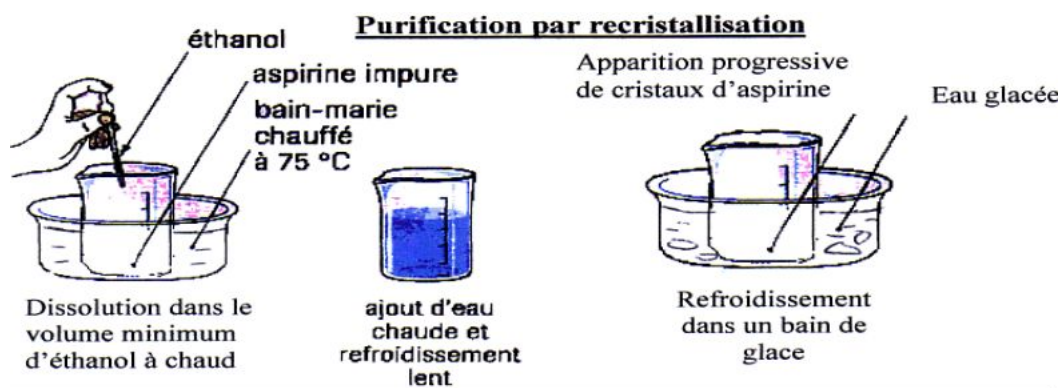
L'acide éthanoïque présent dans le mélange est très soluble dans l'eau. Un minimum d'eau est à utiliser afin de solubiliser le minimum d'aspirine paracétamol dans les eaux de rinçage.

On rince avec de l'eau glacée pour deux raisons :

- L'acide acétylsalicylique est très peu soluble dans l'eau froide ;
- On doit éviter de réaliser l'hydrolyse de l'acide acétylsalicylique, ainsi le fait de rincer à l'eau glacée permet de stopper cette réaction (on réalise une trempe).

C – RECRISTALLISATION

Proposer un protocole pour réaliser la recrystallisation de l'aspirine



- 1 Nettoyer à l'eau un erlenmeyer (ou un bécher) et y transférer les cristaux à l'aide d'une spatule.
- 2 Introduire 5 mL d'éthanol, mesurés à l'éprouvette, tout en rinçant la spatule et le filtre.
- 3 Chauffer au bain-marie, porté à 80°, en agitant avec l'agitateur de verre jusqu'à dissolution complète.
- 4 Si la dissolution n'est pas totale, ajouter progressivement 3 mL d'éthanol, au maximum.
- 5 Ajouter alors 25 mL d'eau distillée chaude (50 à 60°).
- 6 Retirer l'erlenmeyer du bain-marie et laisser refroidir à l'air sans agiter. Puis introduire l'erlenmeyer dans un bain d'eau-glace : l'acide acétylsalicylique recrystallise.
- 7 Filtrer sur Büchner, laver avec de l'eau glacée et essorer.
- 8 Transvaser le produit obtenu sur papier filtre dans une soucoupe préalablement pesée ($m_1 = \dots\dots\dots$ g).

Calculer les quantités de matière des réactifs.

Acide salicylique

$$n_1 = m / M(C_7H_6O_4)$$

$$\text{A.N.: } n_1 = 3,00 / 138 = 2,17 \times 10^{-2} \text{ mol}$$

Anhydride acétique

$$n_2 = m / M(C_4H_6O_3)$$

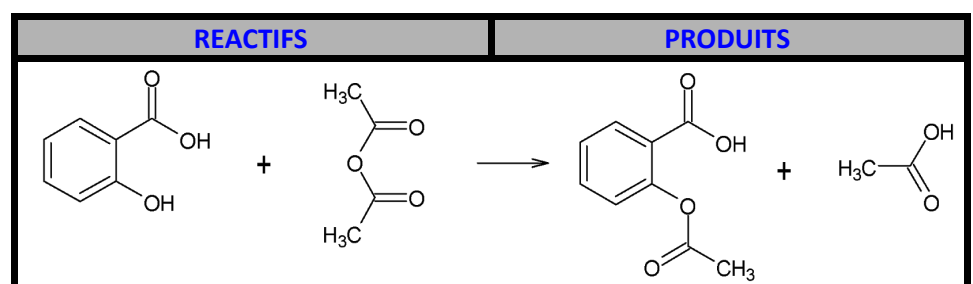
$$m = \mu(C_4H_6O_3) \times V$$

$$\Rightarrow n_2 = \mu(C_4H_6O_3) \times V / M(C_4H_6O_3)$$

$$\text{A.N.: } n_2 = 1,08 \times 4 / 102 = 4,24 \times 10^{-2} \text{ mol}$$

Quelle masse maximale d'aspirine peut-on espérer obtenir ?

Équation de la réaction :



État du système	Avancement (mol)	$n(\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_4)$	$n(\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_3)$	$n(\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4)$	$n(\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2)$
État initial	$x = 0$	n_1	n_2	0	0
État final	x_{\max}	$n_1 - x_{\max}$	$n_2 - x_{\max}$	x_{\max}	x_{\max}

Calcul du réactif limitant :

- Si l'acide salicylique est le réactif limitant alors : $n_1 - x_{\max} = 0 \Leftrightarrow x_{\max} = n_1$
- Si l'anhydride acétique est le réactif limitant alors : $n_2 - x_{\max} = 0 \Leftrightarrow x_{\max} = n_2$

\Rightarrow L'acide salicylique est le réactif limitant et $x_{\max} = 2,17 \times 10^{-2} \text{ mol}$

La masse d'aspirine attendue sera donc :

$$m_{\text{aspirine}} = n_{\text{aspirine}} \times M(\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4) = x_{\max} \times M(\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4)$$

A.N. : $m_{\text{aspirine}} = 2,17 \times 10^{-2} \times 180 = \mathbf{3,9 \text{ g}}$

Calculer le rendement de la réaction.

Le rendement de la réaction est le rapport entre la masse d'aspirine effectivement obtenue (expérimentalement) et la masse théorique d'aspirine que l'on obtiendrait si la réaction était totale.

$$\eta = \frac{m_{\text{expérimentale}}(\text{aspirine})}{m_{\text{théorique}}(\text{aspirine})}$$

A.N. : L'application numérique dépend de la masse d'aspirine obtenue expérimentalement.

Mécanisme réactionnel de la synthèse de l'aspirine :

