

# T.P. N° 11 de Chimie : Synthèse de l'aspirine

**Objectif :** Réaction entre un anhydride d'acide et un alcool.

## I. Généralités sur l'aspirine

Il y a 2400 ans, du temps d'Hippocrate, les **décoctions de feuilles de saule** étaient déjà utilisées pour combattre la fièvre (antipyrétique) et la douleur (analgésique). Au Moyen-Âge, ce sont les **fleurs de la reine-des-prés** ou spirée ulmaire qui sont utilisées.

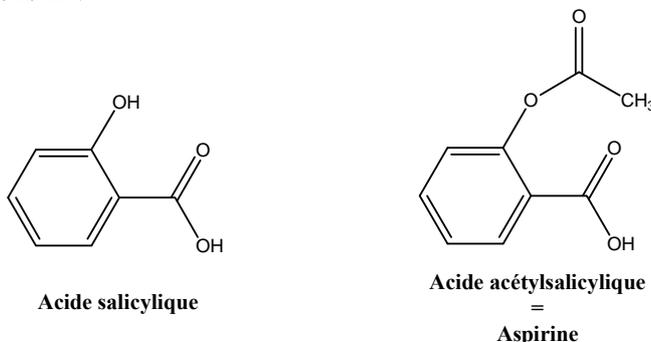
C'est en 1830 que le pharmacien français H. Leroux isole et identifie le principe actif de l'écorce de saule : la **salicine**.

En 1860, le chimiste allemand Hermann Kolbe réussit la synthèse chimique de l'**acide salicylique** à partir du **phénol** et du **dioxyde de carbone**. Il en établit ensuite la synthèse industrielle qui est un véritable succès.

Mais l'acide salicylique a mauvais goût et surtout il est souvent mal toléré, entraînant des désagréments gastriques. C'est pourquoi diverses modifications sont ensuite tentées et en particulier, son acétylation (cela signifie fixer le groupe acétyle – COCH<sub>3</sub>).

C'est Félix Hoffmann, chimiste allemand chez Bayer, qui, le premier, réussit cette entreprise en 1897, c'est-à-dire la première synthèse de l'**acide acétylsalicylique**, plus communément appelé **aspirine**, pur donc consommable.

Le protocole proposé permet de réaliser une hémisynthèse (hémi : demi, à moitié) de l'aspirine. L'ester (aspirine) est obtenu par réaction entre le groupe hydroxy porté par l'acide salicylique et l'anhydride acétique. La réaction est catalysée par les ions H<sup>+</sup>.



I.1. Identifier les groupes fonctionnels de chacune de ces molécules.

I.2. Quel groupe fonctionnel de l'acide salicylique va réagir pour former l'acide acétylsalicylique ?

I.3. Quel type de réaction va-t-il avoir lieu ?

## II. Caractéristiques de la réaction entre l'anhydride éthanoïque et l'acide salicylique

La réaction entre un anhydride d'acide et un alcool conduit à la formation d'un ester et d'un acide carboxylique. C'est une réaction totale et rapide à chaud.

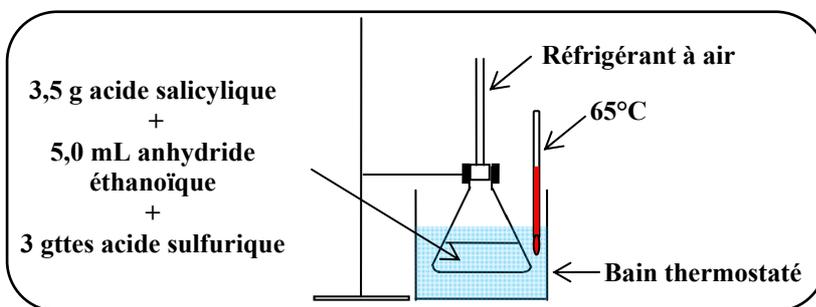
II.1. Écrire l'équation de la réaction d'estérification entre l'acide salicylique et l'acide éthanoïque.

II.2. Écrire la formule topologique de l'anhydride éthanoïque.

II.3. Pourquoi cette réaction est-elle totale contrairement à la réaction entre l'acide salicylique et l'acide éthanoïque ?

## III. Mode opératoire

- Mettre des gants et des lunettes de protection ;
- Remplir aux 2/3 le bain thermostaté d'eau du robinet et faire chauffer à 65°C ;
- Dans un erlenmeyer, introduire m<sub>acide</sub> = 3,5 g d'acide salicylique ;
- Ajouter V<sub>anhydride</sub> = 5,0 mL d'anhydride éthanoïque mesuré à l'éprouvette graduée ;
- Ajouter avec précaution 3 gouttes d'acide sulfurique concentré ;
- Agiter le mélange pour le dissoudre un peu
- Surmonter l'erlenmeyer d'un réfrigérant à air ;
- Accrocher l'erlenmeyer à une pince ;
- Chauffer le mélange réactionnel durant 10 minutes à 65°C tout en agitant régulièrement ;
- Pendant ce temps, introduire un béccher contenant environ 70 mL d'eau distillée dans un cristalliseur rempli d'eau et de quelques glaçons.



III.1. Pourquoi chauffe-t-on le milieu ? Quel est le rôle de l'acide sulfurique ?

III.2. Calculer la quantité de matière d'anhydride éthanoïque  $n_{\text{anhydride}}$  et celle d'acide salicylique  $n_{\text{acide}}$ .

III.3. Calculer l'avancement  $x_{\text{max}}$  de la réaction.

III.4. En supposant que la transformation a un rendement de  $\rho = 90\%$ , en déduire la masse d'aspirine obtenue.

Données :

NOM	Masse molaire (g·mol <sup>-1</sup> )	Température de fusion à P <sub>atm</sub> (°C)	Température d'ébullition à P <sub>atm</sub> (°C)	Solubilité
Anhydride acétique	102,0	- 73	136	Bonne dans l'eau froide et chaude Bonne dans l'éthanol
Acide salicylique	138,0	159		Bonne dans l'eau chaude Très bonne dans l'éthanol
Acide acétylsalicylique (aspirine)	180,0	135 - 138		Assez bonne dans l'eau chaude Très bonne dans l'éthanol

Il faut maintenant séparer les réactifs restants et les produits formés

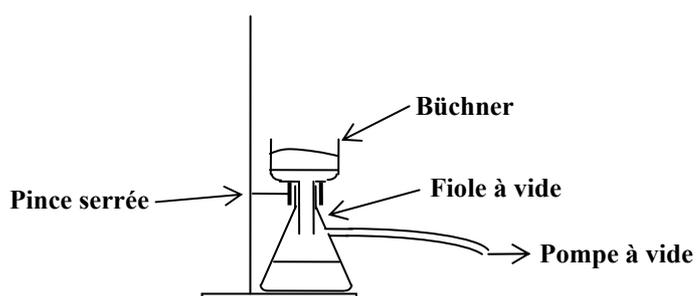
➤ Retirer l'erlenmeyer du bain marie et le refroidir sous l'eau froide du robinet ;

➤ Ajouter petit à petit (par portion de 10 mL) 50 mL d'eau distillée refroidie : on observe la cristallisation de l'aspirine ;

➤ Laisser l'erlenmeyer dans le cristallisateur rempli d'eau et de glace et ne pas y toucher pendant environ 5 min ;

➤ Filtrer le mélange réactionnel sur Büchner et rincer avec le reste d'eau distillée refroidie ;

➤ Sécher le solide sur papier filtre en étalant l'aspirine synthétisée à l'aide d'une spatule ;



III.5. Quel réactif est éliminé par ajout d'eau froide ?

III.6. Pourquoi doit-on utiliser l'eau refroidie ?

On réalise enfin une Chromatographie sur Couche Mince (CCM) où l'éluant choisi est un mélange de :

- 40 mL de cyclohexane ;
- 20 mL d'acide méthanoïque ;
- 60 mL d'éthanoate d'éthyle.

➤ Verser un peu d'éluant dans la cuve chromatographique (hauteur d'éluant inférieure à 1 cm) ;

➤ Tracer la ligne de dépôt de la plaque CCM à 1 cm du bord inférieur, y placer 3 croix et tirer un trait à 3 cm du haut de la plaque (ligne de front de solvant) sans toucher l'intérieur de la plaque avec la règle !

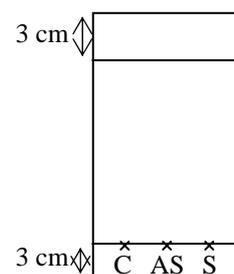
➤ Préparer un petit flacon contenant un peu d'aspirine synthétisée dans environ 3 mL d'éthanol : ce flacon sera appelé S (comme solution de produit Synthétisé) ;

➤ Sur la plaque CCM déposer à l'aide de capillaires les dépôts suivants :

- C : solution d'aspirine commerciale dans l'éthanol ;
- AS : solution d'acide salicylique dans l'éthanol ;
- S : solution de produit Synthétisé dans l'éthanol

➤ Mettre à éluer ;

➤ Sécher et révéler au crayon sous la lampe UV.



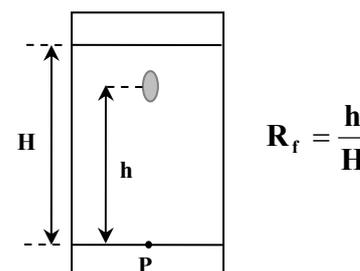
III.7. Représenter le chromatogramme sur votre feuille ;

III.8. Le produit synthétisé S contient-il de l'aspirine ? Justifier.

Chaque espèce chimique est caractérisée par son **rapport frontal**, noté  $R_f$ . C'est le rapport entre la distance parcourue par l'espèce chimique, notée  $h$ , et la distance parcourue par l'éluant, notée  $H$ .

Il s'exprime **sans unité**.

Calculer les rapports frontaux  $R_{f, \text{aspirine}}$  et  $R_{f, \text{acide salicylique}}$



III.9. Le produit synthétisé est-il pur ? Justifier.

### Matériel nécessaire pour le TP sur l'aspirine TS

Quantité	Matériel ou réactif
8	Bains thermostatés
8	Potences
8	Pinces + noix
8	Spatules
8	Couppelles
8	Erlenmeyers de 50 ou 100 mL avec réfrigérants à air adaptés
8	Büchners
16	Filtres pour Büchner
8	Fioles de succion
4	Pompes à vide
4	Potences + pinces 3 ou 4 doigts
Beaucoup	Glaçons
8	Pissettes d'eau distillée
8	Baguettes de verre
8	Petits cristallisoirs
8	Cônes pour Büchner
8	Feuilles de papier filtre
16	Paires de gants
8	Lunettes de sécurité
8	Bécher de 150 mL
100 g	Acide salicylique
150 mL	Anhydride acétique
10 mL	Acide sulfurique concentré
8	Thermomètres
2	Balances précision 0,01g
8	Balances précision 0,1 g
20	Plaques CCM
8	Bocaux pour CCM
1	<b>Mélange Eluant :</b> 40 mL Cyclohexane 20 mL Acide Méthanoïque 60 mL Éthanoate d'éthyle
1	Lampe UV
Plein	Capillaires
2	Petits flacons notés <b>C</b> avec un peu d'aspirine commerciale dissout dans l'éthanol
2	Petits flacons notés <b>AS</b> avec un peu d'acide salicylique dissout dans l'éthanol
8	Petits flacons pour mettre de l'aspirine synthétisée.

+ le matériel pour 3 montages à reflux (non installés)