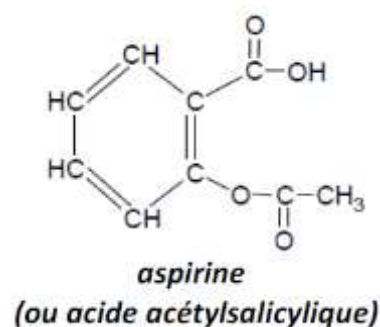
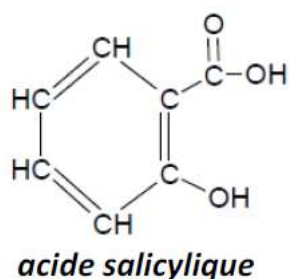


Stratégie de synthèse : exemple de l'aspirine

L'aspirine est un médicament antipyrétique, anti-inflammatoire (non stéroïdien) et analgésique ; il possède également des propriétés anticoagulantes. Son histoire commence avec l'utilisation de l'écorce de saule (en latin *salix*) ou d'extrait de reine-des-prés (la spiruline). En 1860, le chimiste allemand Hermann Kolbe réussit la synthèse chimique de l'acide salicylique à partir du phénol (ou hydroxybenzène, tiré de la pétrochimie), mais son acidité irrite le tube digestif ; c'est seulement en 1897 que Felix Hoffmann, jeune chimiste allemand travaillant pour la firme Bayer, isole un composé voisin, l'acide acétylsalicylique qui, lui, est bien toléré par l'organisme.



Lors d'une synthèse, le chimiste mélange des réactifs pour former un ou plusieurs produits. Les conditions expérimentales (température, agitation, durée de chauffage...) doivent être respectées scrupuleusement.

Pour accélérer la transformation, il est souvent nécessaire de chauffer et d'ajouter un catalyseur.

Dans ce TP, on essaiera de réaliser l'hémi-synthèse de l'aspirine à partir de l'acide salicylique.

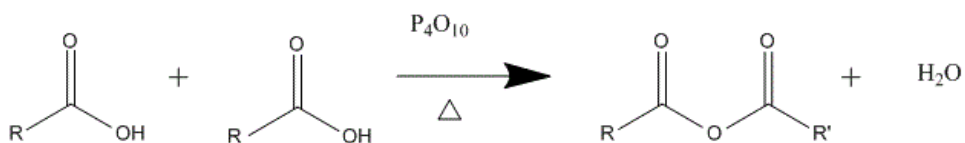
1. Repérer les groupes caractéristiques des deux molécules.
2. Observer les deux molécules : quelles sont les différences/similitudes structurales ?
3. On parle d'*acétylation* de l'acide salicylique : quelle espèce courante serait-elle susceptible de conduire à l'acide acétylsalicylique partant de l'acide salicylique ?
4. Pourquoi parle-t-elle ici d'une hémi-synthèse de l'aspirine ?

La réaction entre un acide carboxylique et un alcool est appelée **estérification** ; c'est une réaction athermique, lente et limitée.

infos

infos

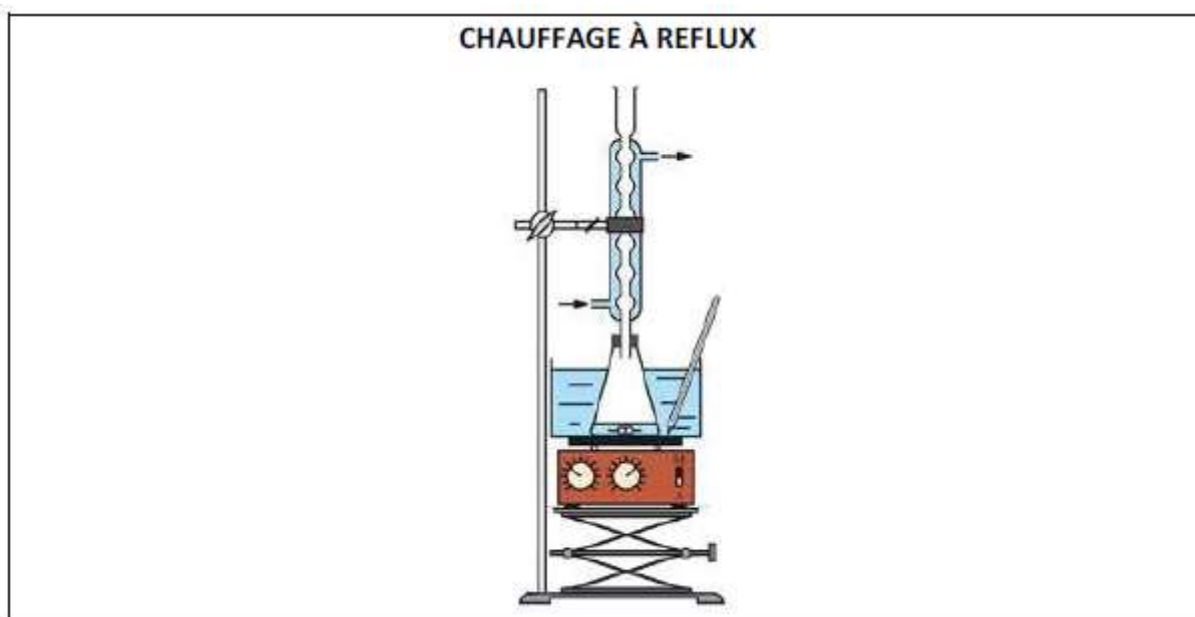
Les anhydrides d'acide sont obtenus par chauffage (déshydratation) des acides carboxyliques.



Ces composés réagissent **violemment** avec l'eau et s'hydrolysent en acides. Leur action sur les alcools conduit à la formation rapide et totale d'esters et d'acides carboxyliques.

Première étape : transformation

- Mettre de l'eau dans un cristalliseur et chauffer modérément, à l'aide d'un agitateur magnétique chauffant, pour maintenir l'eau à une température comprise entre 50 et 60°C tout au long de la transformation.
 - Dans un erlenmeyer bien sec, introduire un barreau aimanté puis 5,0 g d'acide salicylique.
 - Sous la hotte, introduire doucement et avec précaution 7 mL de réactif A (acide acétique glacial ou anhydride acétique pour les autres) mesurés à la pipette graduée. Boucher l'erlenmeyer.
 - Ajouter quelques gouttes d'acide sulfurique concentré puis reboucher l'erlenmeyer.
 - Placer l'erlenmeyer au bain-marie et le surmonter aussitôt du réfrigérant à air.
 - Maintenir la température et l'agitation pendant 10 à 20 minutes.
1. Identifier l'état physique des espèces réactionnelles.
 2. Pourquoi l'erlenmeyer doit-il être « bien sec » ?
 3. Pourquoi parle-t-on de chauffage à reflux ? Légendez le schéma ci-dessous.

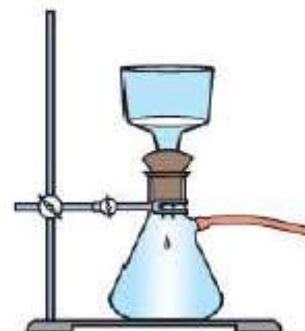


4. Il est assez courant d'utiliser des réfrigérants à eau (voir montage ci-contre, à légendez) : pourquoi fait-on le choix d'un réfrigérant à air ici ?
5. Quel est le rôle de l'acide sulfurique ? Pourquoi ?
6. Déterminer les quantités de matière des réactifs : lequel est-il ici a priori limitant ?
7. Quelle serait alors la masse théorique d'aspirine recueillie à la fin du protocole si le rendement η était de 100 % ?

Deuxième étape : séparation

- Au bout d'une vingtaine de minutes, arrêter le chauffage en retirant le cristalliseur.
- En ouvrant rapidement l'erlenmeyer, verser, par petites quantités, 30 mL d'eau distillée.
- Démonter le réfrigérant puis refroidir le mélange en plaçant l'erlenmeyer dans un bain d'eau glacée.

- Ajouter 30 mL d'eau distillée glacée et agiter : des cristaux blancs doivent se former.
- Filtrer sur Büchner le contenu de l'erlenmeyer.
- Bien rincer l'erlenmeyer à l'eau distillée froide et verser cette eau sur le Büchner afin d'entraîner tout le produit.
- Récupérer le filtre et la poudre après filtration.



1. Pourquoi ajoute-t-on de l'eau distillée après le chauffage ? Cet ajout est-il justifié quel que soit le réactif A utilisé (acide ou anhydride) ?
2. Quel est le but de la filtration sur Büchner ? Quelle est la principale « impureté » éliminée par filtration ? Pourquoi rince-t-on à l'eau glacée ?

Troisième étape : purification par recristallisation

- Chauffer prudemment, à l'aide du bain-marie utilisé précédemment, une éprouvette contenant 25 mL d'éthanol et une éprouvette contenant 25 mL d'eau distillée.
- Placer l'aspirine dans un bécher de 50 mL, ajouter le minimum d'éthanol (5 mL par 5mL) pour la dissolution complète, puis ajouter les 25 mL d'eau chaude.
- Laisser refroidir, à l'air puis dans un bain de glace, pendant une quinzaine de minutes : des paillettes d'aspirine pure se forment petit à petit.
 - Réaliser la filtration sous vide (Büchner). On pourra arrêter le vide, rincer le tout à l'eau froide, puis remettre la pompe à vide une dernière fois.

Le solide obtenu est séché à l'étuve à 80°C ; cette opération, particulièrement longue, ne pourra pas être réalisée lors du TP. Toutefois, lors de la préparation de celui-ci, l'équipe du laboratoire obtient, après recristallisation, une masse de 6,39 g de produit.

1. Pourquoi faut-il chauffer l'éthanol prudemment ?
2. Expliquer le principe de la recristallisation à l'aide des données.
3. Que permet d'ajout d'éthanol chaud ?
4. Pourquoi ajouter l'eau chaude ?
5. Déterminer le rendement de la synthèse.

Quatrième étape : identification et caractérisation des produits obtenus

Deux méthodes peuvent ici être utilisées : la CCM et la détermination du point de fusion sur banc Kofler.

a) Chromatographie sur Couche Mince

L'éluant utilisé est un mélange de solvants : 40 mL de cyclohexane + 20 mL d'acide formique + 20 mL d'acétate de butyle.

Vous réaliserez quatre dépôts : ATPa et ATPb (aspirine théoriquement synthétisée avant et après recristallisation), AC (aspirine commerciale, du Rhône par exemple), AS (acide salicylique seul).

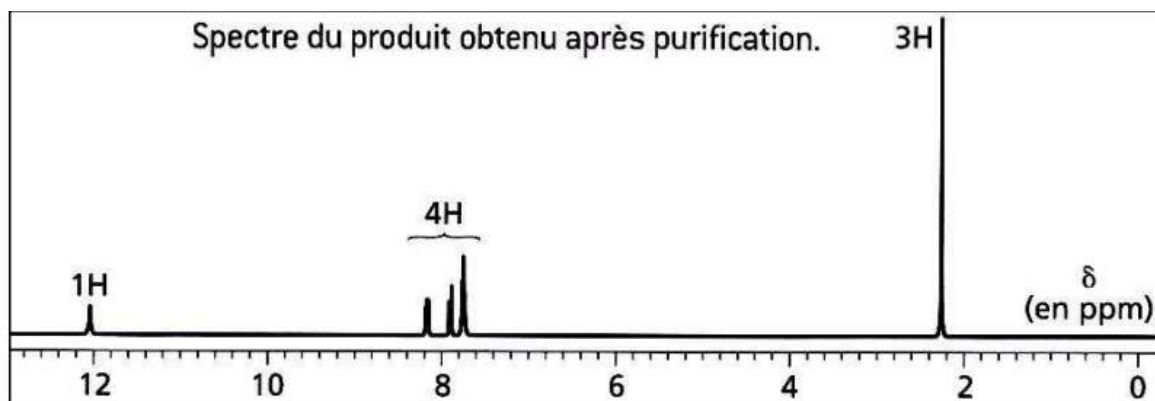
Les rapports frontaux théoriques sont de 0,93 pour l'acide salicylique et de 0,70 pour l'aspirine.

1. Représenter à l'échelle 1:1 sur votre compte rendu le chromatogramme obtenu.
2. Commenter les résultats obtenus : que pensez-vous de l'action de l'acide acétique sur l'acide salicylique ?

- b) Point de fusion : le banc Kofler
1. Décrire l'utilisation du banc Kofler.
 2. Commenter les résultats obtenus.





- c) Si l'on avait les moyens : spectre RMN du proton... !



Montrer que ce spectre RMN est bien celui de l'aspirine, à l'aide des tables de RMN.



Données

	Acide salicylique	Anhydride éthanoïque (ou anhydride acétique)
Aspect	Solide blanc	Liquide incolore d'odeur piquante
Formule brute		
Masse molaire		
Température de fusion	159 °C	-73°C
Température d'ébullition	211°C	136°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 cas d'inhalation, faire respirer de l'air frais. En cas de contact avec les yeux laver abondamment à l'eau, paupières écartées. En cas d'ingestion faire boire beaucoup d'eau et provoquer le vomissement.</p> 	<p>Réagit vivement avec l'eau ; en présence d'humidité (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. Produit inflammable. En cas d'incendie, extinction à la poudre (n'utiliser ni eau, ni mousse carbonique).</p> 

	Aspirine (ou acide acétylsalicylique)	Acide éthanoïque (ou acide acétique)	Acide sulfurique
Aspect	Solide blanc	Liquide incolore d'odeur piquante	liquide visqueux, incolore et inodore
Formule brute			H ₂ SO ₄
Masse molaire			98 g.mol ⁻¹
Température de fusion	135°C	17°C	3°C
Température d'ébullition	Se décompose à 140°C (température inférieure au point 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 à l'eau, totalement miscible à l'éthanol.	Miscible avec l'eau et l'alcool (réaction exothermique).
Sécurité		