

Chapitre 9 – Stratégies et synthèse

AE.9A – Synthèse de l'aspirine

Utilisation empirique de plantes médicinales de l'Antiquité jusqu'au XIXe siècle

Le saule est utilisé depuis l'Antiquité pour ses vertus curatives. On a retrouvé la trace de décoction de feuilles de saule sur des tablettes sumériennes de 5000 av. J.-C. et dans un papyrus égyptien datant de 1550 av. J.-C.

Hippocrate (460–377 av. J.-C.), médecin grec, conseillait une préparation à partir de l'écorce du saule blanc pour soulager les douleurs et faire baisser les fièvres.



Extraction d'une espèce naturelle

En 1829, P.J. Leroux, un pharmacien français, après avoir fait bouillir de la poudre d'écorce de saule blanc dans de l'eau, tente de concentrer sa préparation ; il en résulte des cristaux solubles qu'il baptise salicyline (de salix, nom latin de saule). Des scientifiques allemands purifient cette substance active, d'abord appelée salicyline, puis acide salicylique.

En 1835, le suisse K. Lowig cristallise un composé nommé « Spisäure » à partir d'un extrait de la reine des prés ou spirée, plante vivace des zones humides.

En 1839, le chimiste français J.B. Dumas démontre que le « Spisäure » est de l'acide salicylique. On utilise alors cette préparation pour faire tomber la fièvre, soulager les douleurs et les rhumatismes articulaires, mais elle provoque de graves brûlures d'estomac.

Synthèse d'une espèce chimique

En 1853, le chimiste strasbourgeois C.F. Gerhardt expérimente la synthèse chimique de l'acide acétylsalicylique. Son composé est malheureusement impur et thermolabile. Il meurt trois ans plus tard et ses travaux tombent dans l'oubli.

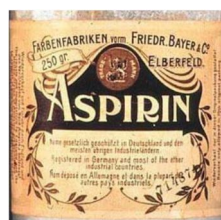
En 1859, Kolbe réussit la synthèse chimique de l'acide salicylique.

Felix Hoffmann, chimiste allemand, au service des laboratoires Bayer, reprend en octobre 1897 les travaux antérieurs de Gerhardt ; il trouve le moyen d'obtenir de l'acide acétylsalicylique pur qui possède des propriétés antalgiques comparable à l'acide salicylique sans présenter la même agressivité à l'égard des muqueuses stomacales.

Commercialisation de l'aspirine





Le 1er février 1899, la compagnie Bayer lança sur le marché un nouveau produit, l'acide acétylsalicylique, appelé Aspirin®

La préparation arrive en France en 1908 et est commercialisée par la Société chimique des usines du Rhône.

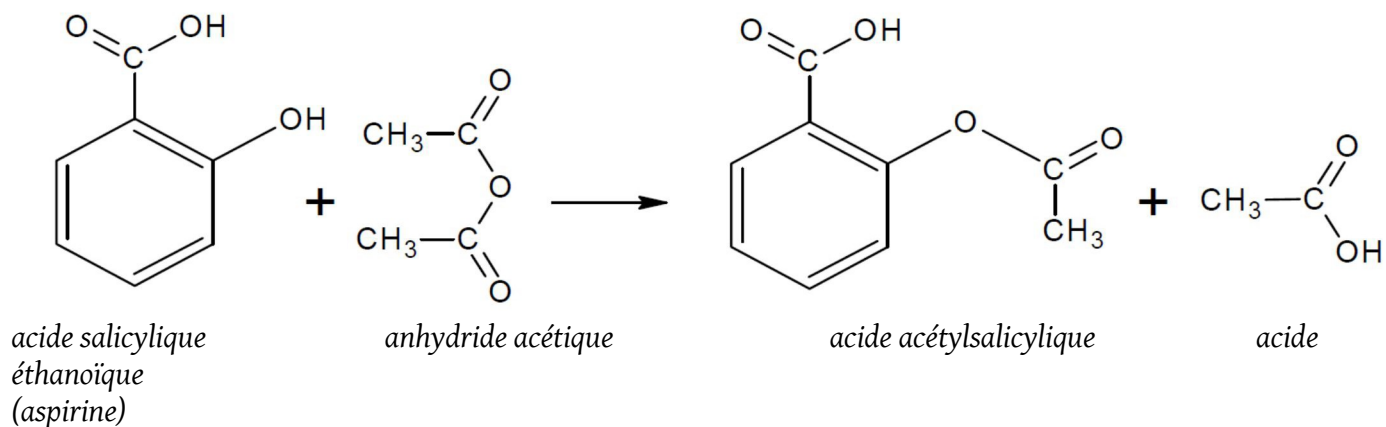


Chapitre 9 – Stratégies et synthèse

I – LA REACTION DE SYNTHÈSE

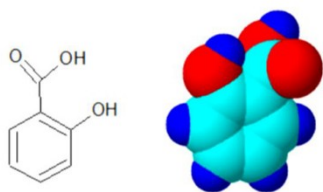
Espèce chimique	Acide salicylique	Anhydride éthanoïque <i>hydride acétiq</i>	Acide acétylsalicylique <i>aspirine</i>	Acide éthanoïque <i>acide acétique</i>	Acide sulfurique
Caractéristique	Solide Blanc	Liquide incolore	Solide Blanc	Liquide incolore et d'odeur piquante	Liquide visqueux
Formule brute					H ₂ SO
Température de fusion	159 °C	-73 °C	135 °C	17 °C	3 °C
Température d'ébullition	211 °C	136 °C	Se décompose à 140°C (avant	118 °C	335 °C
Densité	1,443	1,08	1,4	1,05	1,83
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	Soluble dans l'eau et l'éthanol	Miscible à l'eau, totalement miscible à l'éthanol.	Miscible avec l'eau et l'alcool (réaction exothermique).
Sécurité					
Masse molaire					98

On prépare l'**aspirine** (ou acide acétylsalicylique) par réaction entre l'**acide salicylique** et l'**anhydride acétique**.



Chapitre 9 – Stratégies et synthèse

ACIDE SALICYLIQUE



acide 2-hydroxybenzoïque

Formule brute : $C_7H_6O_3$

M =

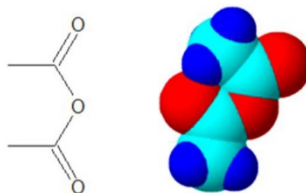
Solide cristallin blanc

$\theta_f = 158-161^\circ C$

Solubilité eau : $2 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ (à $20^\circ C$)

Solubilité éthanol : très soluble.

ANHYDRIDE ACÉTIQUE



Anhydride éthanoïque

Formule brute : $C_4H_6O_3$

M =

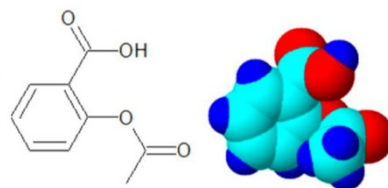
Liquide incolore, odeur piquante

$d = 1,08$

Solubilité eau : réaction vive (hydrolyse)

Solubilité éthanol : très soluble

ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE



Acide 2-acétoxybenzoïque

Formule brute : $C_9H_8O_4$

M =

Solide cristallin blanc

$\theta_f = 136^\circ C$.

Se décompose à $140^\circ C$

Solubilité eau : $3 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ (à $20^\circ C$)

Solubilité éthanol : très soluble.

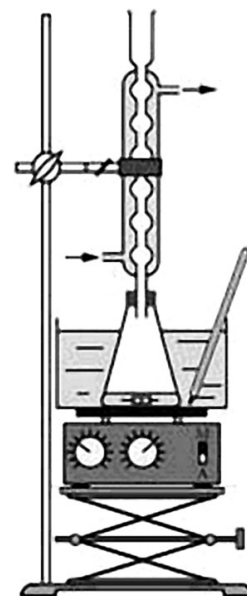
Chapitre 9 – Stratégies et synthèse

II – PROTOCOLE DE LA SYNTHÈSE

Préparation du montage à reflux

- Installer la potence sur votre paillasse et y fixer 2 grosses pinces
- Placer l'agitateur magnétique chauffant sur un support élévateur.
- Préparer le bain-marie à 60° C dans un cristalliseur pyrex rempli au 1/4 avec de l'eau sur l'agitateur chauffant
- Contrôler la température à l'aide d'un thermomètre.
- Dans une coupelle bien sèche, peser **3,0 g d'acide salicylique**
- Introduire les cristaux dans un ballon bien sec, à l'aide d'un entonnoir
- Sous la hotte :**
 - ajouter **6,0 mL d'anhydride éthanoïque** (anhydride acétique) à l'aide d'une pipette graduée
 - ajouter avec précaution, **3 gouttes d'acide sulfurique concentré**
- Introduire le turbulent (barreau magnétique plastifié)
- Monter le réfrigérant à boules sur la potence (fixé à l'aide d'une pince)
- Placer le ballon sous le réfrigérant (fixé à l'aide d'une pince)
- Appeler le professeur pour faire vérifier votre montage
- Mettre en route la circulation d'eau froide dans le réfrigérant
- Placer le ballon au bain-marie, dans le cristalliseur et sur l'agitateur magnétique chauffant

L'expérience doit durer 10 à 15 minutes à partir du moment où le bain-marie est à la bonne température.

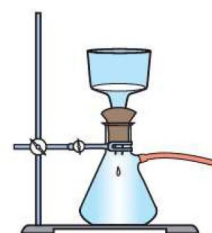


Cristallisation de l'aspirine

- Remplir une éprouvette graduée de 50 mL d'eau distillée froide.
- Retirer le bain-marie et l'agitateur en faisant descendre le support élévateur puis, sans arrêter le réfrigérant, verser, très lentement, par le haut du réfrigérant 5 à 10 mL d'eau distillée froide. Observer.
- Verser ensuite avec précautions le reste de l'eau froide.
- Arrêter le réfrigérant, dégager le ballon.
- Placer pour finir le ballon dans l'eau glacée quelques minutes (jusqu'à cristallisation complète).
- Filtrer sur Büchner, rincer le ballon à l'eau distillée froide afin de récupérer toute l'aspirine formée.

Recristallisation de l'aspirine

- Verser l'aspirine dans un erlenmeyer.
- Dissoudre les cristaux dans la plus petite quantité possible d'éthanol
- Après la dissolution, verser de l'eau glacée dans l'erlenmeyer afin que l'aspirine cristallise.
- Après recristallisation, filtrer, laver l'aspirine à **l'eau glacée** pour ne pas redissoudre ce qui reste
- Essorer sur Büchner



Questions

1. Dans le domaine médical, quel(s) avantage(s) l'aspirine présente par rapport à l'acide salicylique ?
2. Donner les groupes fonctionnels présents dans les molécules d'acide salicylique et d'acide acétylsalicylique.
3. Cette réaction est appelée réaction d'estérification : à quel type de réaction appartient cette réaction ?
4. Réaliser le tableau d'avancement de cette réaction
5. Quel est le réactif limitant ? Quelle est la masse maximale d'aspirine que l'on peut espérer obtenir ?
6. Pourquoi peut-on appeler cette synthèse, une héli-synthèse ?
7. Pourquoi chauffe-t-on ? Quel est le rôle de l'acide sulfurique ?

Document : rendement η

On appelle rendement η d'une réaction chimique le rapport entre la quantité de matière expérimentale n_{exp} et la quantité de matière maximale n_{max} que l'on obtiendrait si la réaction était totale, on peut aussi utiliser la masse comme définition.

$$\eta = \frac{n_{exp}}{n_{max}} \quad \text{ou} \quad \eta = \frac{m_{exp}}{m_{max}}$$

Calculer le rendement de votre synthèse.

1. Chromatographie sur couche mince (CCM)

Préparation de l'éluant

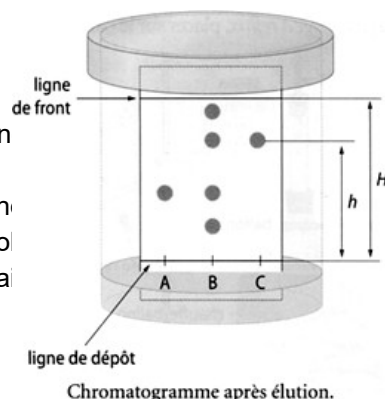
- Mélanger 6 mL d'acétate d'éthyle avec 4 mL de cyclohexane et 1 mL d'acide éthanóique
Utiliser une éprouvette graduée de 10 mL

Préparation de la plaque CCM et de la cuve à élution

- Sous la hotte, introduire dans la cuve à chromatographie une petite quantité d'éluant (niveau à environ 5 mm du fond).
- Recouvrir la cuve avec son couvercle et agiter un peu puis la rapporter sur votre paillasse.
Ne retirer le couvercle que le temps nécessaire à l'introduction de la plaque CCM et éviter d'inhaler les vapeurs.
- Tracer avec précaution, au crayon, la ligne de dépôt (1 à 1,5 cm du bord inférieur) sur la plaque de CCM
- Activer la silice en chauffant la plaque quelques minutes au sèche-cheveux.

Préparation de la chromatographie

- Dans 4 tubes à essais, préparer les échantillons pour les dépôts :
 - Dépôt A : Acide salicylique pur du commerce dissous dans 1 mL de cyclohexane
 - Dépôt B : résultats de la réaction dissous dans 1 mL de cyclohexane
 - Dépôt C : Aspirine du commerce écrasé puis dissous dans 1 mL de cyclohexane
 - Dépôt D : Acide acétylsalicylique pur du commerce dissous dans 1 mL de cyclohexane
- Procéder ensuite rapidement au dépôt sur la plaque CCM en utilisant un capillaire
Utiliser des capillaires différents pour chaque dépôt.
- Déposer la plaque CCM dans la cuve



Révélation de la CCM

- Lorsque l'éluant arrive à environ 1 cm du bord supérieur de la plaque, la sortir et refermer le couvercle de la cuve.
- Sécher la plaque CCM à l'aide du sèche-cheveux sous la hotte ou simplement en attendant.
- Allumer la lampe UV et placer votre plaque CCM sèche pour les taches
- Repérer les taches au crayon.
- Déterminer les rapports frontaux pour chaque dépôt (voir l'aide donnée en ANN)
- Conclure



2. Température de fusion

- Après avoir étalonné le banc Köfler, déterminer la température de fusion de l'aspirine synthétisée
 $T_{fus} = \dots\dots\dots$

Questions

8. Déterminer les masses molaires manquantes dans le tableau de la page 2.
9. Calculer les quantités de matière des réactifs utilisés. Faire un tableau récapitulatif.
10. Quel est le réactif limitant ? Quel est le réactif en excès ?
11. Si le rendement était de 100%, quelle masse d'aspirine devrait-on obtenir ?