



TP N°14 : HEMISYNTHESE DE L'ASPIRINE A PARTIR D'UN ANHYDRIDE D'ACIDE

Objectifs :

- Réaliser au laboratoire une étape de la préparation industrielle d'un médicament, l'aspirine.
- Purifier un corps par recristallisation.
- Identifier le produit obtenu par chromatographie couche mince.
- Montrer que par le choix d'un réactif approprié, il est possible d'améliorer le rendement d'une transformation..

Matériel :

- Gants + lunettes
- Erlenmeyer
- Pipette graduée de 5 mL
- Propipettes
- Eprouvette graduée de 50 mL
- Agitateur en verre
- 2 tubes à essais
- Réfrigérant pour chauffage à reflux
- Agitateur magnétique chauffant
- Cristalliseur en pyrex
- Capsule en pyrex
- Capsule métallique
- Thermomètre
- Bec électrique avec support
- Buchner + trompe à vide + fiole à vide
- Balance + coupelle de pesées + spatules
- Banc Kofler
- Etuve

Pour la chromatographie :

- Pot de confiture avec couvercle
- Plaque à chromatographie
- Papier filtre
- Micropipettes
- Tubes à essais
- Lampe U.V.
- Pipettes graduées de 2, 5 et 10 mL

Produits :

- Acide salicylique : 2,5 g par binôme
- Anhydride acétique : 3 mL par binôme
- Acide sulfurique concentré : 2 gouttes par binôme
- Ethanol : 3 mL par binôme
- Eau distillée
- Glace
- Eau glacée

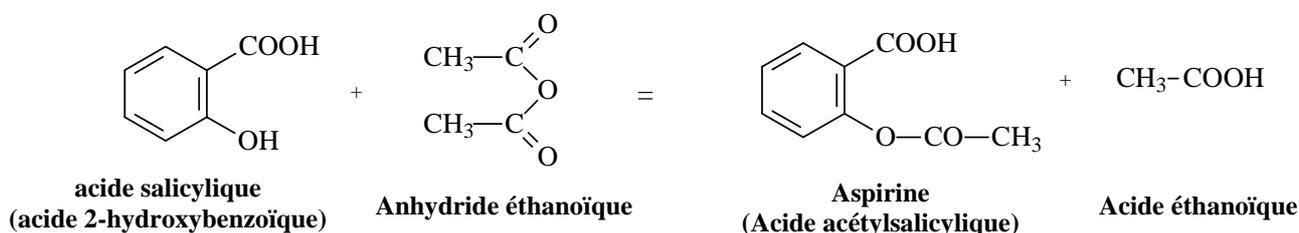
Pour la chromatographie :

- Ethanoate d'isopentyle : 6 mL par binôme
- Cyclohexane : 4 mL par binôme
- Acide formique (méthanoïque) : 1 mL par binôme
- Aspirine pure

Présentation et réaction :

L'aspirine est un médicament, anti-pyrétique, anti-inflammatoire et analgésique. Il possède également des propriétés anti-coagulantes. 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.

Le protocole proposé permet de réaliser une hémisynthèse de l'aspirine (hémi : demi, à moitié). L'ester : l'aspirine ou acide acétylsalicylique est obtenu par réaction totale entre l'acide salicylique et l'anhydride acétique (ou anhydride éthanoïque) ; la réaction est catalysée par les ions H^+ .





II Manipulation :

- 1) **Porter des lunettes ; opérer sous la hotte au moment de l'utilisation de l'anhydride acétique :**
Dans un **erlenmeyer sec**, introduire **2,5 g d'acide salicylique**, puis muni de gants et de lunettes, **3 mL d'anhydride acétique** mesurés avec une pipette graduée de 5 mL. Ajouter **2 gouttes d'acide sulfurique** à l'aide d'un compte-gouttes et avec précaution.
- 2) Adapter un **réfrigérant à air** et chauffer au **bain-marie** maintenu entre 50 et 60°C (thermomètre) pendant **15 à 20 minutes**, tout en agitant avec l'**agitateur magnétique**.
- 3) **Refroidir** l'erlenmeyer sous un **courant d'eau froide**, puis retirer le réfrigérant à air avant de procéder à l'**hydrolyse de l'anhydride en excès** : pour cela, **ajouter progressivement, par petites quantités successives, 25 mL d'eau** en agitant vigoureusement.
- 4) **Placer** ensuite l'erlenmeyer **dans de la glace** jusqu'à ce que la **crystallisation** soit complète.
- 5) A l'aide d'un agitateur en verre, écraser les grumeaux qui ont pu se former et **filtrer sur buchner** en tirant sous le vide de la trompe à eau.
Interrompre la trompe à eau lors du **lavage des cristaux avec un peu d'eau froide** avec laquelle l'erlenmeyer est rincé. **Aspirer à nouveau** et essorer les cristaux.
- 6) Nettoyer l'erlenmeyer et y **transférer les cristaux en vue de leur recristallisation**.

La recristallisation est une méthode de purification d'un solide qui utilise la différence de solubilité entre un corps pur et ses impuretés dans un solvant, ou un mélange de solvants, à une température donnée.

- 7) Ajouter au contenu de l'erlenmeyer **3 mL d'éthanol** et le **chauffer au bain-marie** porté à 80°C (thermomètre), en agitant jusqu'à dissolution totale.
- 8) **Ajouter alors un volume triple d'eau**. Si la solution se trouble, chauffer au bain-marie jusqu'à obtenir une **solution limpide**.
- 9) **Laisser refroidir** ensuite lentement à **température ambiante**, puis ensuite dans un **bain de glace**, sans agiter.
- 10) **Filtrer à nouveau** les cristaux formés **sur buchner** et laver avec un peu d'eau glacée. Bien essorer et récupérer les cristaux dans une petite **capsule en pyrex préalablement tarée**.
- 11) **Mettre à l'étuve** à 80°C pour sécher. Puis **peser** le produit obtenu lorsqu'il est sec.
- 12) 1^{ère} méthode de vérification de la pureté du produit obtenu :
Prendre le **point de fusion avec le banc Kofler**, comparer avec la valeur donnée dans les tables $\theta_f = 135^\circ\text{C}$ et conclure.

13) 2^{ème} méthode pour vérifier la pureté du produit obtenu : chromatographie sur couche mince (C.C.M.) :

- a. Dans le **pot à confiture**, pour constituer l'éluant, introduire **6 mL d'éthanoate d'isopentyle**, **4 mL de cyclohexane** et **1 mL d'acide formique**. Fermer de manière à ce qu'il **sature en vapeurs** de ce solvant.
- b. Sur une plaque à chromatographie sensible aux ultraviolets, **tracer un trait fin** à 1 cm du bord inférieur à l'aide d'un crayon à papier et **repérer les emplacements de trois dépôts** A, B et C.
- c. **Dissoudre** une pointe de spatule d'**aspirine synthétisée** dans environ **1 mL d'éthanoate d'isopentyle** et déposer, à l'aide de piques à apéritif, en A une goutte de cette solution, en B une goutte d'aspirine pure dans l'éthanoate d'isopentyle (paillasse prof), et en C une goutte de solution d'acide salicylique dans le même solvant (paillasse prof).
- d. **Placer rapidement** la plaque dans le bécher, le **fermer** et **laisser éluer jusqu'à environ 1 cm du haut de la plaque**.
- e. La retirer, **repérer le front du solvant** avec un trait de crayon, et laisser le solvant s'évaporer en séchant à l'aide d'un séchoir.
- f. Placer alors la plaque sous une **lampe à U.V.** et entourer les tâches qui apparaissent (méthode approximative).
- g. Faire également une **révélation avec une solution de permanganate de potassium** à 10^{-2} mol/L.
- h. Calculer les rapports frontaux. **L'aspirine synthétisée est-elle pure ?**





III Questions :

- 1) Faire des schémas représentant les principales étapes de préparation .
- 2) Écrire l'équation de la **réaction de l'hydrolyse de l'anhydride acétique** en excès.
- 3) Pourquoi recommande-t-on d'utiliser de la **verrerie bien sèche** ?
- 4) **Identifier** les espèces chimiques contenues dans le filtrat à la fin de l'opération de cristallisation.
- 5) Quelle est la **principale « impureté » éliminée par filtration** ?
- 6) Notre **première méthode de vérification** de la pureté des cristaux produits est-elle **judicieuse** ? justifier la réponse.
- 7) **Calcul du rendement :**
 - a. Déterminer la **quantité d'acide salicylique mise en jeu, ainsi que celle d'anhydride éthanoïque**.
 - b. Indiquer la **masse de produit recristallisé sec**.
 - c. Quel est le **réactif en défaut** ? Calculer le **rendement de la réaction de préparation**.
 - d. **Conclure** quant à la réactivité de **l'anhydride acétique par rapport à l'acide acétique**.

Données sur les composés chimiques manipulés :

- Anhydride acétique :
 - ✓ Liquide incolore d'odeur piquante
 - ✓ Soluble dans l'eau et l'éthanol
 - ✓ Densité : 1,082
 - ✓ Hydrolyse en présence d'humidité (bien refermer le flacon).
 - ✓ Vapeurs irritantes pour les muqueuses oculaires et respiratoires. 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).
- Acide salicylique :
 - ✓ Solide blanc
 - ✓ Température de fusion ($p = 1,013 \text{ bar}$) : 159 °C
 - ✓ Peu soluble dans l'eau à froid, soluble à chaud, très soluble dans l'alcool et l'éther.
 - ✓ 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.
- Aspirine :
 - ✓ Solide blanc
 - ✓ Solubilité dans eau à 25 °C : $3,3 \text{ g.L}^{-1}$
 - ✓ Décomposition à la chaleur (à partir de 128 °C , $p = 1,013 \text{ bar}$). Il est pour cette raison impossible de prendre un point de fusion (compris entre 135 et 140 °C , $p = 1,013 \text{ bar}$).
 - ✓ Très soluble dans l'éthanol.