

Charles Gerhardt
1816-1856

Partie 2 - synthèse d'un composé organique

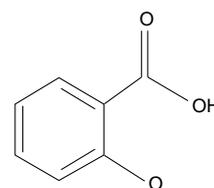


TP 14 : SYNTHÈSE DE L'ASPIRINE

Objectif : choisir et mettre en œuvre un protocole de synthèse d'un composé organique d'intérêt médical

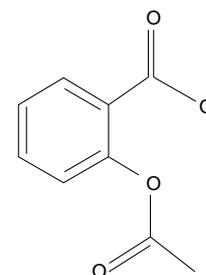
Doc 1 : L'aspirine et sa synthèse

• En 1825, un pharmacien italien, Francesco Fontana, isole le « principe actif » de l'écorce de saule et le baptise salicine. En 1853, le français *Charles-Frédéric Gerhardt* réalisa l'acétylation de l'acide salicylique en créant l'acide acétylsalicylique, ou acide 2-acétyloxybenzoïque, plus connu sous le nom commercial d'aspirine®, mais ses travaux tombèrent dans l'oubli. Commercialisée en 1899 par les laboratoires allemands Bayer, à la suite de la découverte par l'allemand *Félix Hoffman* des propriétés du composé, l'aspirine a depuis de nombreuses indications. D'abord connu pour ses propriétés antipyrétique et analgésique, on découvre ensuite ses propriétés anticoagulantes et anti-inflammatoires. On cherche actuellement à vérifier ses actions sur le système immunitaire. L'aspirine peut cependant provoquer des ulcères gastriques et des hémorragies à forte dose.



acide salicylique

• Chaque année, environ quarante mille tonnes d'aspirine sous forme de comprimés, cachets, gélules, suppositoires, sont consommées à travers le monde. La synthèse de l'aspirine est donc une nécessité : un saule a besoin d'une superficie de terre d'environ 20 m² pour son développement et pourrait fournir 2,6 kg d'aspirine par extraction de l'acide salicylique puis synthèse de l'acide acétylsalicylique. À titre d'exemple, la superficie de la ville de Paris couvre 10 500 hectares...

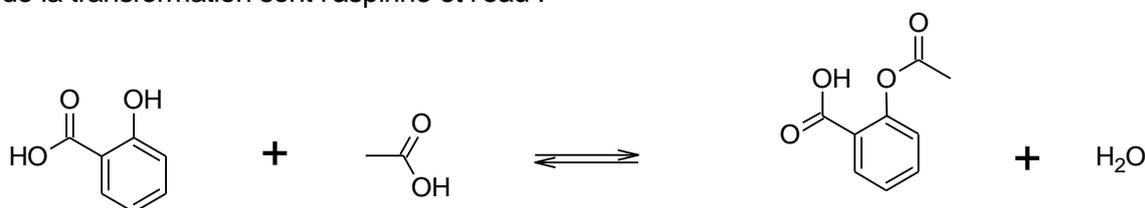


acide acétylsalicylique

• Aujourd'hui l'aspirine est synthétisée en deux étapes : la première étape est la synthèse de l'acide salicylique, la deuxième étape est l'acétylation de l'acide salicylique, appelée hémisynthèse.

Doc 2 : protocole d'hémisynthèse de l'aspirine par réaction avec l'acide éthanoïque

• On peut réaliser la synthèse de l'aspirine à partir de l'acide éthanoïque et de l'acide salicylique. Les produits de la transformation sont l'aspirine et l'eau :



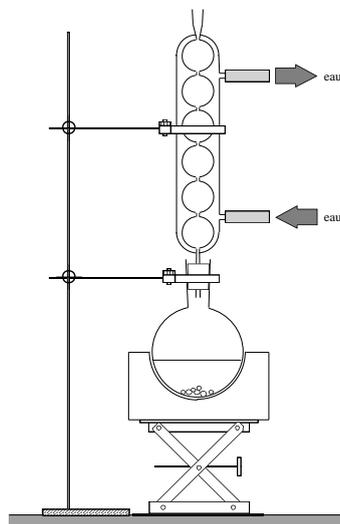
• Il s'agit de l'estérification de la fonction alcool de l'acide salicylique. L'estérification est une *réaction lente et limitée* : on peut chauffer pour accélérer la réaction et utiliser un catalyseur comme l'acide sulfurique, mais on ne peut pas empêcher la *réaction inverse d'hydrolyse* de la fonction ester de se produire. Avec un alcool tertiaire, le rendement est voisin de 5 %.

On parle d'hémisynthèse car l'aspirine est synthétisée à partir d'un composé déjà élaboré, l'acide salicylique.

Protocole expérimental de la synthèse

- ▶ Introduire dans un ballon 10,0 g d'acide salicylique, 20,0 mL d'acide éthanóique et quelques gouttes d'acide sulfurique avec quelques grains de pierre ponce.
- ▶ Réaliser un montage de chauffage à reflux représenté ci-contre et chauffer à ébullition douce pendant trente minutes.
- ▶ Filtrer sur büchner le mélange obtenu et récupérer les cristaux d'aspirine.
- ▶ Les cristaux récupérés sont impurs. Les purifier par recristallisation.
- ▶ Filtrer de nouveau sur büchner et laisser sécher à l'étuve les cristaux récupérés.

Montage de chauffage à reflux ↗



Doc 3 : Utilisation d'un dispositif de Dean et Stark

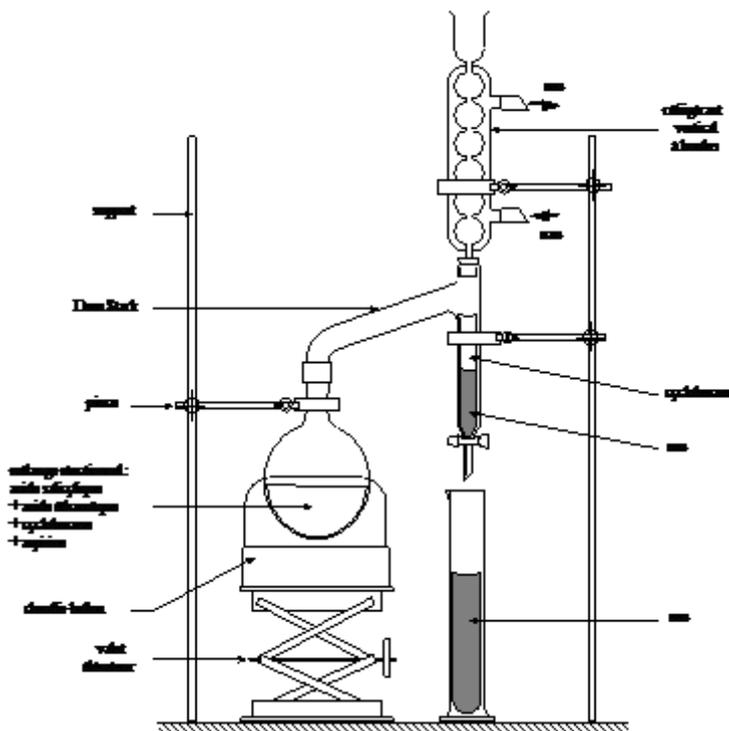
• Pour éviter la réaction d'hydrolyse de la fonction ester lors de la synthèse de l'aspirine par réaction avec l'acide éthanóique, on peut utiliser un dispositif appelé *séparateur de Dean et Stark*, qui permet de séparer l'eau formée au cours de la réaction du reste du milieu réactionnel par distillation en présence de cyclohexane.

• Le cyclohexane et l'eau formée, non miscibles à l'état liquide, s'accumulent dans la colonne du Dean-Stark.

Le cyclohexane constitue la phase supérieure du mélange diphasé recueilli dans la colonne, et finit par retourner dans le ballon : cela permet une alimentation continue en cyclohexane dans le ballon.

• L'eau plus dense se situe sous le cyclohexane, au fond de la colonne graduée. Elle est régulièrement évacuée dans une éprouvette par l'expérimentateur.

• Ainsi, ce dispositif évite la réaction de l'eau avec l'aspirine formée et le rendement de la synthèse est nettement amélioré et atteint souvent 90 %. La synthèse est cependant plus longue et le dispositif est assez coûteux.



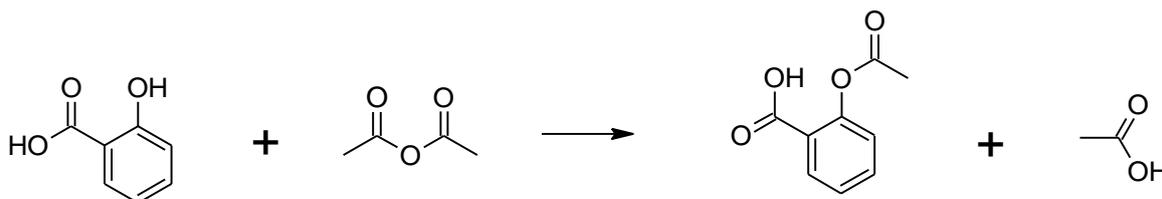
Protocole expérimental de la synthèse

▶ Introduire dans un ballon 10,0 g d'acide salicylique, 20 mL d'acide éthanóique, 20 mL de cyclohexane, 10 gouttes d'acide sulfurique concentré. Ajouter quelques grains de pierre ponce.

▶ Placer le ballon dans un chauffe-ballon, sur un valet élévateur et surmonter celui-ci du dispositif de Dean et Stark. Lancer la circulation d'eau et le chauffage à reflux. Stopper la réaction lorsque le volume d'eau recueillie ne varie plus. Laisser refroidir puis verser le mélange réactionnel dans un bécher contenant 70 mL d'eau glacée, sous agitation forte. Filtrer sur büchner. Recristalliser pour purifier. Filtrer de nouveau sur büchner et laisser sécher à l'étuve.

Doc 4 : Hémisynthèse de l'aspirine par réaction avec l'anhydride éthanoïque

On peut réaliser la synthèse de l'aspirine à partir de l'anhydride éthanoïque et de l'acide salicylique. Les produits de la transformation sont l'aspirine et l'acide acétique. La réaction est *rapide et totale* :



Protocole expérimental de la synthèse

- ▶ introduire dans un erlenmeyer sec :
 - 3,5 g d'acide salicylique directement dans l'erlenmeyer,
 - 5,0 mL d'anhydride éthanoïque prélevé sous hotte à l'éprouvette graduée,
 - 5 gouttes d'acide orthophosphorique concentré.
- ▶ Placer l'erlenmeyer dans un béccher de 400 mL rempli de 150 mL d'eau bouillante posé sur une agitateur magnétique. Surmonter l'erlenmeyer d'un réfrigérant à air.
- ▶ Laisser 15 min à **70-80°C** en maintenant sous agitation modérée. Rajouter de l'eau bouillante si nécessaire. La solution doit devenir limpide.
- ▶ Laisser refroidir le mélange réactionnel. Quand le ballon est froid, verser le mélange réactionnel dans un béccher contenant 70 mL d'eau distillée glacée, sous agitation forte. Filtrer sur büchner.
- ▶ Purifier l'aspirine par recristallisation. Filtrer de nouveau sur büchner.
- ▶ Sécher les cristaux à l'étuve.

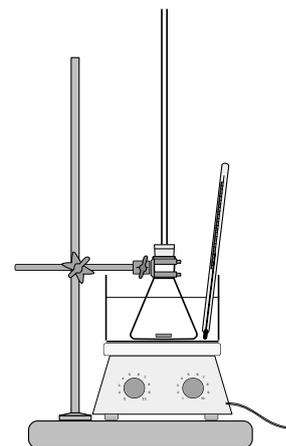


Schéma du montage

Doc 5 : Technique de recristallisation

La recristallisation est une technique de base pour purifier les solides. Elle repose sur la différence de solubilité entre le composé à purifier et ses impuretés dans le solvant choisi. On suppose que les impuretés sont en concentration bien plus faible que le produit à purifier.

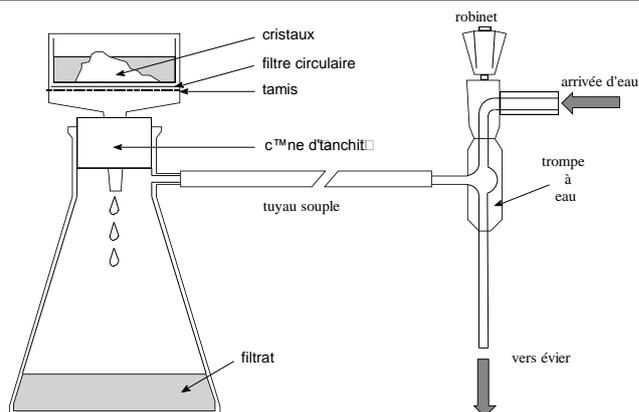
La solubilité d'un composé augmente généralement avec la température. Ainsi, on dissout le composé à purifier dans le minimum de solvant porté à ébullition. Par refroidissement, la solution se sature en composé à purifier. Les impuretés sont séparées du produit final en deux grandes étapes :

- Une filtration à chaud (verser la solution encore bouillante sur un filtre) de la solution permet l'élimination des impuretés insolubles à chaud.
- Les impuretés solubles restent alors en solution. Une filtration permettra de séparer le solide pur de la solution.

Doc 6 : Montage de filtration sur büchner

• La filtration sur dispositif de büchner est une filtration sous pression réduite réalisée grâce à une trompe à eau : l'eau qui circule rapidement crée une dépression qui permet l'aspiration de l'air dans la fiole à vide (la pression dans la fiole à vide est plus faible que la pression atmosphérique).

• Le joint d'étanchéité doit être bien ajusté et le papier filtre utilisé doit être suffisamment épais : dans la pratique, on place deux papiers filtre sur l'entonnoir du dispositif et on les humidifie avec de l'eau distillée



pour qu'ils adhèrent correctement au tamis.

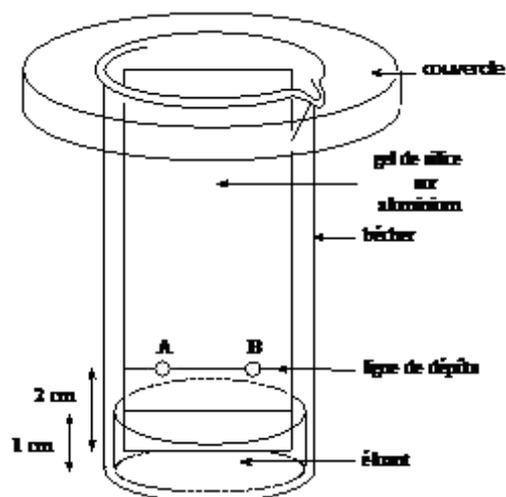
Doc 7 : Données physico-chimiques

	Masse molaire (g/mol)	Masse volumique (g/mL)	Température d'ébullition (°C)	Solubilité dans l'eau	Pictogrammes de danger
Acide éthanoïque	60	1,05	118	Grande	 
Acide salicylique	138	1,44	221	Faible	 
Cyclohexane	84	0,78	81	Insoluble	  
Acide sulfurique	98	1,83	340	Très grande	
Acide acétylsalicylique	180	1,4	140	Très faible	
Anhydride éthanoïque	102	1,08	139	Grande	 

Doc 8 : Analyse du résultat de la synthèse - chromatographie

Protocole expérimental de la CCM

- ▶ Verser 5 mL environ d'éluant dans le bécher à chromatographie.
- ▶ Préparer une solution du produit synthétisé et purifié dans l'éthanol (4 pointes de spatule dans un tube à essai).
- ▶ Préparer de même une solution d'aspirine du commerce dans l'éthanol.
- ▶ Sur la plaque, avec des piques, faire 3 dépôts et vérifier les dépôts sous UV.
 - C : solution dans l'éthanol d'aspirine contenue dans un Comprimé.
 - AS : solution d'Acide Salicylique dans l'éthanol.
 - S : solution du produit Synthétisé dans l'éthanol.
- ▶ Mettre à éluer.
- ▶ Révéler sous UV et entourer les tâches observées.



TP 14 - Synthèse de l'aspirine

Compétences travaillées			
Mettre en œuvre un protocole expérimental		Analyser des protocoles expérimentaux	
✚ Respecter les consignes de sécurité en suivant précisément les étapes.		✚ Extraire des informations concernant un protocole de synthèse.	
✚ Contrôler un chauffage à reflux.		✚ Calculer des quantités de matière.	
✚ Réaliser une filtration sous vide.		✚ Calculer un rendement.	
✚ Réaliser une pesée précise.		✚ Justifier les différentes étapes d'une synthèse.	
✚ Manipuler en binôme de façon autonome.		✚ Justifier le choix d'un protocole.	

Questionnaire

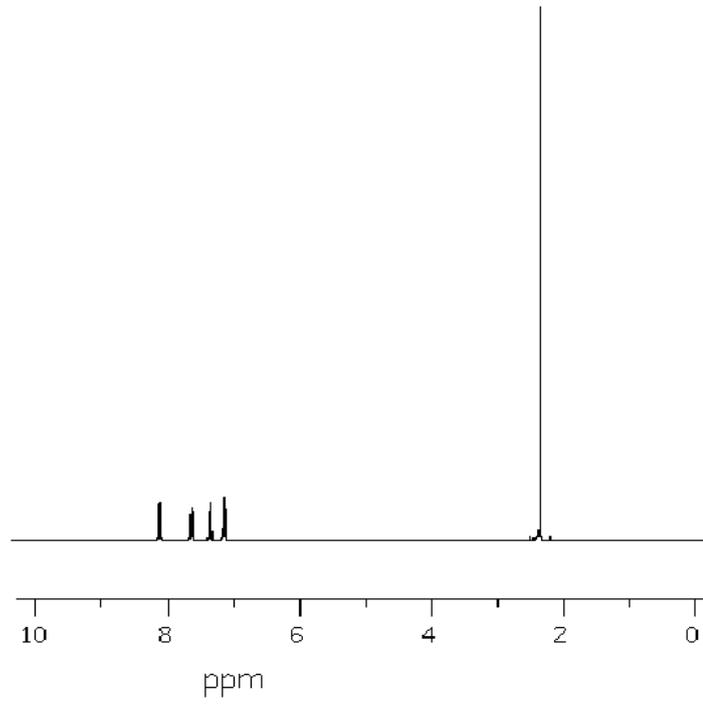
Vous pourrez rassembler les réponses aux questions suivantes dans un tableau :

- Quels réactifs peut-on mettre en jeu pour synthétiser l'aspirine ?
- Quel est le réactif limitant ?
- A quelle température s'effectue la synthèse ? pourquoi ?
- Quel est le solvant ? Est-on en milieu acide ou basique ?
- Quels sont les catalyseurs utilisés ?
- Quels sont les rendements attendus ?
- Comparer les méthodes de synthèse en terme d' « économie d'atomes ».
- Quelle est la méthode qui paraît la plus facile à mettre en œuvre ?
- Quelle est la méthode la moins dangereuse pour le chimiste ?

Les questions suivantes sont plus spécifiques :

- Choisir le protocole de synthèse le plus pertinent en argumentant.
- Rédiger le protocole complet de la synthèse.
- Pourquoi chauffe-t-on ? Quel est le rôle du réfrigérant vertical ?

ANNEXE : spectres H-RMN et IR de l'aspirine.



Spectre IR de l'acide acétylsalicylique (Aspirine)

