

TP 1. COMPARAISON DE TROIS PROTOCOLES DE SYNTHÈSE DE L'ASPIRINE

Chimie et développement durable
LES SYNTHÈSES

CH II TRANSFORMATION SPONTANÉE
ET ÉVOLUTION D'UN SYSTÈME VERS
UN ÉTAT D'ÉQUILIBRE.

Objectifs :

- Reconnaître, entre deux protocoles, le paramètre qui a été modifié et justifier son rôle sur l'évolution du rendement.
- Comparer des protocoles de synthèse et choisir le plus performant (rendement, coût, respect de l'environnement).

Compétences travaillées :

APP 😊 😐 😞

REA 😊 😐 😞

ANA 😊 😐 😞

VAL 😊 😐 😞

I. INTRODUCTION :

DOCUMENT 1 : En 1825, un pharmacien italien, Francesco Fontana, isole le « principe actif » de l'écorce de saule et le baptise salicine. Par la suite, la salicine donnera de l'acide salicylique, plus efficace, puis un procédé de synthèse à partir de l'acide salicylique produira l'acide acétylsalicylique. C'est la naissance de l'aspirine, mise sur le marché en 1899.

DOCUMENT 2 : Nécessité de l'aspirine de synthèse

Chaque année, environ quarante mille tonnes d'aspirine sont consommées à travers le monde. Un saule nécessite une superficie de terre d'environ 20 m² pour son développement et pourrait fournir 2,6 kg d'aspirine. À titre d'exemple, la superficie de la ville de Paris couvre 10 500 hectares.

DOCUMENT 3 : Les 12 principes de la chimie verte ? L'économie d'atomes ?

Q1. Quelles sont les propriétés thérapeutiques de l'aspirine ?

Q2. Sur quelle surface de terre exprimée en hectares (1 ha = 10 000 m²) devrait-on abattre des saules, chaque année, pour produire l'aspirine uniquement à partir des saules ? Le résultat confirme-t-il la nécessité de synthétiser l'aspirine ?

Q3. Faites une recherche sur les 12 principes de la chimie verte. Qu'appelle-t-on « économie d'atomes » ?

II. SYNTHÈSE DE L'ASPIRINE AU LABORATOIRE :

Quand il existe plusieurs procédés pour synthétiser une molécule, il est important de les comparer afin de choisir le plus performant (rendement, coût, respect de l'environnement)

- **Au laboratoire**, la synthèse de l'acide acétylsalicylique, principe actif de l'aspirine, peut être réalisée de deux façons différentes :
 - * à partir d'acide salicylique et d'acide éthanoïque.
 - * à partir d'acide salicylique et d'anhydride éthanoïque.
- **Une autre synthèse** de l'aspirine utilise également l'acide salicylique mais remplace l'anhydride éthanoïque par du chlorure d'éthanoyle.

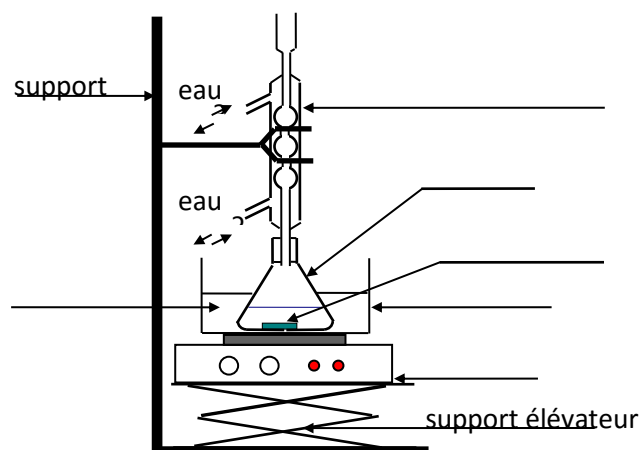
A. Les techniques utilisées :

Document 1 :

Le montage utilisé lors de la transformation est un

.....

- Légèrer le schéma du montage.
- Expliquer le principe du chauffage à reflux et justifier la nécessité d'un tel montage.

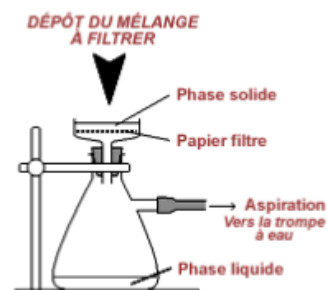


Document 2 : Purification du produit par recristallisation :

Cette technique est fondée sur la différence des solubilités à chaud et à froid entre l'espèce chimique d'intérêt et les espèces à éliminer. Le produit à purifier est dissous dans un solvant chaud bien choisi. On laisse ensuite le mélange refroidir très lentement. Les impuretés restent dissoutes dans le solvant alors que le produit cristallise lentement. Il reste ensuite à effectuer une filtration.

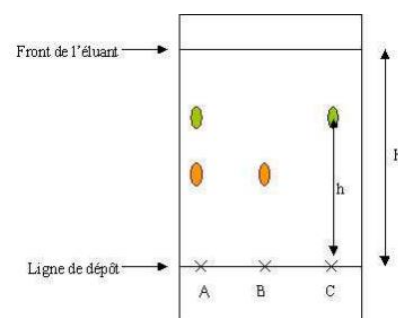
Document 3 : Filtration sur Büchner :

Il s'agit d'une filtration rapide, effectuée sous pression réduite.

**Document 4 :** Chromatographie sur Couche Mince (CCM)

La CCM est une technique de séparation et d'identification des espèces chimiques. Le mélange est entraîné par un liquide (la phase mobile est appelé « éluant ») et migre par capillarité sur un support (la phase stationnaire).

- On verse l'éluant en faible quantité dans la cuve puis on place le couvercle.
- On trace une ligne horizontale, avec précaution, à environ 1 cm du bas de la plaque.
- On dépose le produit à analyser et les authentiques en plusieurs touches successives pour enrichir le dépôt.
- On introduit la plaque dans la cuve, puis on met le couvercle.
- Quand le front arrive à 1 cm du haut, on retire la plaque. On trace un trait indiquant le front du solvant.
- On sèche la plaque, que l'on passe éventuellement sous la lampe UV.

**B. PROTOCOLES DE SYNTHÈSE DE L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE A RÉALISER AU LABORATOIRE:****GROUPES PAIRS : à partir d'acide salicylique et d'anhydride éthanoïque :**

1. Réaliser la synthèse de l'aspirine en utilisant 3,0 g d'acide salicylique et 7,0 mL d'anhydride éthanoïque (alors introduit en excès) en présence d'acide sulfurique concentré (5 gouttes). Chauffer au bain marie d'eau distillée durant 20 min à maximum 65°C.

Remarque : l'erenmeyer doit être bien sec.

2. Une fois refroidi, verser le contenu du ballon dans un bécher. Faire cristalliser l'aspirine : laisser refroidir le mélange puis ajouter lentement 70 mL d'eau très froide.

3. Réaliser une filtration sous vide pour récupérer l'aspirine cristallisée.

4. Laver le solide obtenu à l'eau glacée.

5. Sécher le produit à l'étuve à 80°C pendant 25 minutes, puis le peser

6. Effectuer un contrôle de qualité par CCM. Les solides seront dissous dans un peu d'éthanoate d'éthyle avant dépôt sur la plaque. Authentiques : solution dans l'éthanoate d'éthyle d'aspirine contenue dans un Comprimé et solution dans l'éthanoate d'éthyle d'Acide Salicylique.

GROUPES IMPAIRS : à partir d'acide salicylique et d'acide éthanoïque :

Suivre exactement le même protocole mais remplacer l'anhydride éthanoïque par un volume $V = 5$ mL d'acide éthanoïque.

QUESTIONS :

Pour répondre aux questions, vous pourrez vous aider de la présentation des techniques, des protocoles et du tableau des données.

Q4. Ecrire les équations des deux réactions de synthèse

Q5. Quel est l'intérêt du chauffage au bain marie ?

Q6. Comment peut-on purifier un mélange homogène formé de plusieurs liquides ?

Q7. Pour extraire un solide d'un mélange liquide, on peut effectuer une filtration. Quelle méthode utiliser pour extraire un soluté d'un mélange homogène ? Décrire le procédé.

Q8. À quoi sert l'acide sulfurique concentré ajouté en petite quantité ?

Q9. Pourquoi l'erenmeyer utilisé doit-il être bien sec ?

Q10. Montrer que l'anhydride éthanoïque (ou l'acide éthanoïque) est en excès. Déterminer alors les espèces présentes dans le milieu réactionnel en fin de réaction.

Q11. Vous avez relevé la masse m d'aspirine synthétisée. Sachant que l'incertitude associée à un niveau de confiance de 95 %, sur la valeur de la masse donnée par la balance est $U(m) = 0,1 \text{ g}$, proposer un encadrement de la masse de produit obtenu.

Q12. Définir et calculer (si possible) le rendement de la synthèse que vous avez réalisée, noter le rendement de la synthèse réalisée par les autres groupes.

Q13. Analyser les résultats de la CCM.



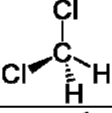

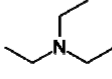

Q14. Sachant que l'aspirine synthétisée est peu soluble dans l'eau à chaud et à froid, soluble à chaud et peu soluble à froid dans l'éthanol, soluble dans l'éther à chaud et à froid, quel solvant utiliseriez-vous pour réaliser la recristallisation de l'aspirine synthétisée ?

Q15. Donner une autre méthode permettant de contrôler la pureté du produit obtenu.

III. ANALYSE D'UN AUTRE PROTOCOLE DE SYNTHÈSE :

Une autre synthèse de l'aspirine utilise également l'acide salicylique (3,0 g) mais remplace l'anhydride éthanoïque par du chlorure d'éthanoyle (85 mL). Le solvant est alors le dichlorométhane (85 mL) et la température doit être maintenue à 0°C. De plus, une base, la triéthylamine (4,0 g) doit être ajoutée. La verrerie doit être très sèche et une circulation de gaz comme le diazote permet d'éviter le contact avec l'air.

Données :

Molécules	Formule	Propriété	Pictogramme de sécurité
Chlorure d'éthanoyle		Réagit avec l'eau pour donner de l'acide acétique et du chlorure d'hydrogène.	
Dichlorométhane		Solvant organique	
Triéthylamine			

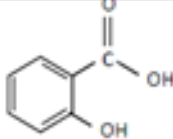
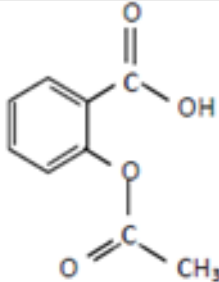
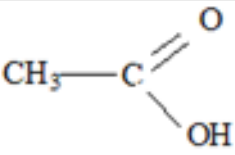
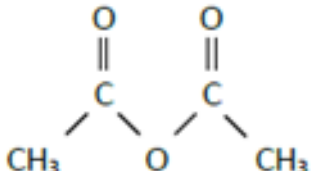





Q16. Pourquoi n'utilise-t-on pas ce protocole au niveau du lycée ?

Q17. Pourquoi faut-il à la fois que la verrerie soit sèche et que le milieu réactionnel ne soit pas au contact de l'air ?

Q18. Rédiger en une dizaine de lignes, les avantages et les inconvénients de chacune des synthèses proposées (conditions expérimentales, sécurité, impact environnemental, économie d'atomes, cinétique, coût des matières premières et coût énergétique..).

Q19. En déduire le protocole le mieux adapté pour une synthèse en laboratoire.

Données :

Nom	Acide salicylique	Acide acétylsalicylique	Acide éthanoïque	Anhydride éthanoïque	Acide sulfurique
Formule					H ₂ SO ₄
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	138	180	60	102	98
Etat physique à 20°C	solide	solide	liquide	liquide	liquide
Température d'ébullition			118°C	136°C	336 °C
Température de fusion	158 °C	135°C(risque de décomposition vers 80 °C)			
Masse volumique			1,05	1,08	1.84
Solubilité dans l'eau	Eau froide : peu soluble Eau chaude : soluble	Eau froide : peu soluble Eau chaude : soluble	Très soluble dans l'eau	Soluble S'hydrolyse facilement	Très soluble dans l'eau
Pictogramme					
remarques				S'hydrolyse au contact de l'eau en donnant de l'acide	on utilise ici une solution très concentrée : 5 mol/l

« La chimie verte a pour but de concevoir des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses ».

Paul Anastas, 1991

Les 12 principes fondateurs de la chimie verte sont définis en 1998 par les américains Paul Anastas et John Warner :

1. Éviter les déchets,
2. Maximiser l'économie d'atomes,
3. Concevoir des synthèses chimiques moins dangereuses,
4. Concevoir des produits chimiques plus sûrs,
5. Utiliser des solvants et des conditions de réaction plus sûrs,
6. Augmenter l'efficacité énergétique,
7. Utiliser des matières premières renouvelables,
8. Éviter d'utiliser des dérivés chimiques,
9. Utiliser des catalyseurs,
10. Concevoir des produits chimiques qui se dégradent après utilisation,
11. Analyser en continu pour éviter la pollution inutile,
12. Limiter les risques d'accidents.

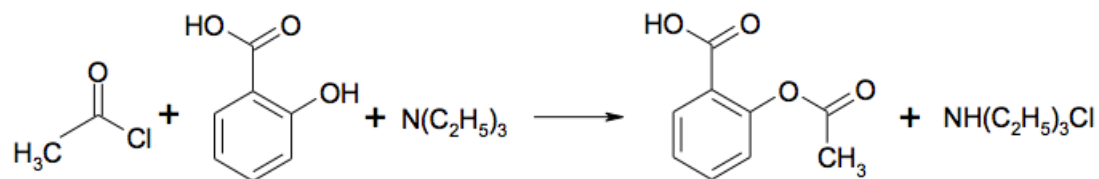
L'efficacité d'un procédé est traditionnellement mesurée par le rendement chimique, sans tenir compte de la quantité de sous-produits formés. Afin de prendre en compte la minimisation de la quantité de déchets, on utilise comme indicateur de l'efficacité d'un procédé son économie d'atomes (EA).

L'économie d'atomes est définie comme le rapport de la masse molaire du produit recherché sur la somme des masses molaires de tous les réactifs (ou de tous les produits) qui apparaissent dans l'équation stœchiométrique.

L'objectif est de maximiser le nombre d'atomes de réactifs transformés en produit au cours de la synthèse

Un procédé sera d'autant plus efficace, que son utilisation atomique sera proche de 100%.

Exemple : Calcul de l'économie d'atomes pour la réaction de l'acide salicylique avec le chlorure d'éthanoyle



M (g.mol⁻¹) : **78,5** **138,1** **101,2** **180,2** **137,5**

Pour la synthèse 1, l'économie d'atomes est égale à : $EA_1 = \frac{180,2}{78,5+138,1+101,2} \times 100 = 56,70 \%$

le produit est sec en vérifiant que la masse reste constante dans le temps.

Synthèse avec anhydride éthanoïque plus appropriée car :

Elle respecte davantage de principes de la chimie verte :

- elle nécessite moins de produits chimiques (donc moins de déchets, principe 1)
- elle produit moins de produits secondaires (donc moins de déchets, principe 1)
- elle limite l'utilisation de produits nocifs pour l'environnement et pour l'homme (principe 3).
- elle présente une meilleure économie d'atomes (principe 2)
- elle utilise un catalyseur (principe 9)
- elle n'utilise pas de solvant et les conditions de réaction sont moins dangereuses (principe 5)

Elle est moins coûteuse :

- l'anhydride éthanoïque est moins cher que le chlorure de benzoyle
- elle est plus rapide (20 minutes au lieu de plusieurs heures pour la synthèse 1)
- elle présente moins d'étapes expérimentales, donc elle limite la perte de produit et est moins onéreuse
- sa mise en place ne nécessite pas de conditions expérimentales délicates à mettre en place (comme un milieu anhydre pour la synthèse 1 : circulation de diazote.)

La synthèse 1 nécessite moins d'énergie que la synthèse 2 (la réaction se fait à température ambiante, alors que la synthèse 2 se fait à 60°C) donc respecte davantage le principe 6, mais la différence de température ne compense pas les autres avantages de la synthèse 2 d'une part, et cette synthèse présente plus de danger (utilisation du toluène, solvant toxique), d'autre part.

Chauffer le mélange réactionnel permet d'accélérer la vitesse de réaction en augmentant l'agitation des molécules

Soit Ac l'acide salicylique et An l'anhydride acétique,

$$n_{Ac} = m_{Ac} / M_{Ac} = 3,0 / 138,12 = 0,022 \text{ mol et } n_{An} = d_{An} \times 103 \times V / M_{An} = 1,08 \times 10^3 \times 6,0 \times 10^{-3} / 102,9 = 0,063 \text{ mol}$$

$n_{An} \square n_{Ac}$, les réactifs réagissent mole à mole, donc l'anhydride éthanoïque est en excès.

Placer un réactif en excès permet d'optimiser le rendement en déplaçant l'équilibre dans le sens direct, l'anhydride éthanoïque étant le moins cher des deux réactifs, il sera mis en excès.

$$(m_{As})_{maxi} = n_{As} \times M_{As} = n_{Ac} \times M_{As} = 3,96 \text{ g d'où, } \square = (m \square 100) / m_{As} = 2,3 \times 100 / 3,96 = 58,1\%$$

L'addition de 70 mL d'eau permet de cristalliser l'aspirine, peu soluble dans l'eau froide.

Le lavage des cristaux permet d'éliminer les impuretés solubles dans l'eau.

L'éthanol ferait un bon solvant de recristallisation car l'aspirine y est soluble à chaud, mais pas à froid, alors que l'acide salicylique restant y est soluble à chaud et à froid.

Choix du solvant adapté pour effectuer une recristallisation.