

L'acide acétylsalicylique : l'aspirine

par Jeanne QUENTIN
Lycée Saint-Just - 69005 Lyon

1. HISTORIQUE : DU SAULE À L'ASPIRINE

Avec une production annuelle de quatre-vingts milliards de comprimés, l'aspirine est aujourd'hui le médicament le plus vendu dans le monde [1].

Il est utilisé comme analgésique, anti-inflammatoire et antipyrétique. Il est prescrit sous différentes formes : en poudre, en cachets, en capsules, ou combiné dans de nombreuses formulations. Il est disponible en pharmacie, dans les grandes surfaces et même dans les stations-service dans de nombreux pays.

Le marché est aujourd'hui considéré comme pratiquement mature, mais il n'est pas impossible que de nouvelles vertus, pour ce produit, soient encore à découvrir. On parle, par exemple, d'effets sur la prévention des attaques cardiaques, ou le traitement de l'artériosclérose. Des études complémentaires sont en cours pour confirmer ces résultats [2].

L'antiquité connaissait déjà les vertus du saule (*salix*, *salicis* en latin) [3] dont l'écorce, les feuilles et les chatons étaient utilisés dès le premier siècle selon Dioscoride.

Beaucoup plus tard, le 2 juin 1763, l'anglais **Stone** expose devant la Royal Society les vertus de la tisane d'écorces de saule dans le traitement des fièvres [1].

En 1828, **Johann Büchner** identifie et isole le principe actif, la salicine qui est le salicylate de glucose.

On découvre d'autres plantes riches en composés salicylés. **Karl Löwig** en 1835 réussit à extraire de la reine des prés (*spirea ulmaria*) l'acide salicylique qu'il nomma «*spirsäure*». Parallèlement, la recher-

che chimique progressait et des voies d'accès purement synthétiques apparaissaient.

En 1860, **Hermann Kolbe** [3] synthétise l'acide salicylique à partir du phénate de sodium et du dioxyde de carbone.

En 1874, **Friedrich von Heiden**, un élève de **Kolbe** ouvrit à **Dresde** la première usine et réduisit le coût de fabrication par dix.

A cette époque, le produit s'applique souvent sous forme de salicylate de sodium au rhumatisme articulaire dont il atténue les douleurs.

Dans le même temps en 1853, un alsacien **Ch. Gerhardt** [4] déclare avoir obtenu l'acide acétylsalicylique par action du chlorure d'éthanoyle sur le sel de sodium de l'acide salicylique. Un peu plus tard en 1868, l'Allemand **K. Kraut** [5] décrit l'acétylation directe de l'acide salicylique par le chlorure d'éthanoyle. Ni l'un ni l'autre n'avait pressenti les vertus pharmaceutiques de ce nouveau produit. Ils avaient, dit-on, sacrifié à une mode qui régnait à l'époque dans le monde de la recherche universitaire et qui consistait à pratiquer des acétylations sur la plupart des composés hydroxylés.

C'est une trentaine d'années plus tard que l'aspirine vit réellement le jour en tant que futur grand produit industriel.

En 1898, **Felix Hoffman**, chimiste à la **Farbenfabriken d'Elberfeld** (ancienne dénomination de la société allemande **Bayer**) eut l'idée de remplacer, dans le traitement que son père suivait, le salicylate de sodium par l'acide acétylsalicylique. Ce nouveau produit s'avéra nettement plus efficace et mieux toléré.

Hoffman mit alors au point un procédé d'acétylation plus facilement industrialisable, par action de l'anhydride acétique sur l'acide salicylique. La société **Bayer** introduisit ce nouveau médicament sur le marché en février 1899 sous le nom d'**aspirine**.

On trouve deux origines possibles à ce nom :

- de «a» privatif et «spiraea» nom latin de la reine des prés (pour signifier l'origine synthétique du produit),
- de «a» pour acétyl et «spirsäure» nom allemand de l'acide salicylique qui vient lui-même de spiraea.

Curieusement la consultation des tables de brevets français et allemands n'a pas permis d'identifier des correspondants dans ces pays. La demande aurait été refusée par l'office allemand et le brevet n'aurait jamais été délivré dans le pays d'origine de l'aspirine.

La première publication de brevet serait donc le texte américain U.S. 644077 déposé le 1^{er} août 1898 au nom d'**Hoffman** représentant la **Farbenfabriken of Elberfeld (Bayer)**.

Quelques années plus tard en 1908, la société des **Usines du Rhône** (la future **Rhône-Poulenc**) profitant vraisemblablement de cette lacune en matière de propriété industrielle entreprit la fabrication et la commercialisation de ce même produit sous le nom de «**Rhodine**» [8].

Ce n'est qu'en 1919 que cette société française eut le droit au titre de dommages de guerre d'utiliser l'appellation «aspirine». Cette marque qui, à l'époque, fut déposée dans beaucoup de pays est aujourd'hui acceptée comme nom générique synonyme d'acide acétylsalicylique.

2. SYNTHÈSE DE L'ASPIRINE

La méthode utilisée est celle décrite par **Hoffman**.

2.1 Principe de la réaction

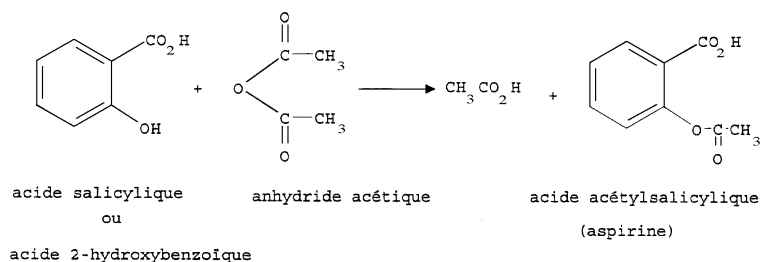


Figure 1

2.2. Le matériel

- Un bain thermostaté.
- Un thermomètre.
- Un réfrigérant à reflux.
- Un ballon de 250 ml.
- Un bêcher de 100 ml.
- Une éprouvette graduée de 50 ml.
- Une éprouvette graduée de 100 ml.
- Une pipette droite de 10 ml.
- Une propipette.
- Un compte-gouttes.
- Un agitateur en verre.
- Une balance.
- Du papier filtre.
- Un système de filtration sous vide.

2.3. Les produits

a - La liste

- Acide salicylique.
- Anhydre acétique.
- Acide sulfurique concentré.
- Éthanol.
- Eau distillée.
- Chlorure de fer III en solution aqueuse.

b - Les propriétés des principaux produits

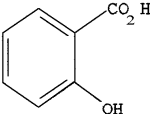
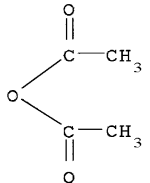
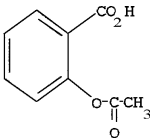
Noms	Formules	M (g/mol)	θ_f (°C)	θ_{eb} (°C)	d	Solubilité
Acide salicylique (cristaux)		138	157			<i>Eau</i> : 2 g/l <i>Alcool</i> : très soluble.
Anhydre acétique (liquide)		102	- 73	137	1.08	<i>Eau</i> : très soluble <i>Alcool</i> : soluble
Acide acétylsalicylique (paillettes ou aiguilles)		180	pas net décomp.			<i>Eau</i> : peu soluble <i>Alcool</i> : soluble

Tableau 1

L'acide salicylique

La molécule possède une fonction phénol. En présence d'ions Fe^{3+} il y a apparition d'une coloration violette due à la formation d'un ion complexe de type $[Fe(OR)_4]^-$ [9, 11].

R dans ce cas correspond à :

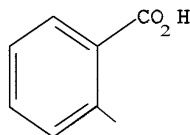


Figure 2

La coloration a pour origine un transfert de charges à l'intérieur de l'ion complexe $[Fe(OR)_4]^-$, favorisé par la nature aromatique de R.

Le solvant utilisé est l'eau ; certains solvants comme le chloroforme, le tétrachlorure de carbone ne permettent pas de mettre en évidence la coloration violette. En revanche, d'autres solvants donneront des couleurs différentes (rouge dans l'acétate d'éthyle). Les couleurs dépendent donc du solvant utilisé (tableau 2).

Remarque : Si le radical R est aliphatique, la coloration violette n'apparaît pas.

Solvant	Couleur du complexe	Couleur des Fe^{3+} en solution
Eau	Rouge-violet	Jaune
Éthanol	Violet	Jaune
Cyclohexanol	Rouge	Jaune
Acétate d'éthyle	Rouge	Jaune
Acétone	Rouge-violet	Jaune
Éther	Rouge-orangé	Jaune
Aniline	Rouge	Rouge-brun
Ammoniaque	Rouge	Rouge-brun

Tableau 2 : Effets des solvants sur la couleur des ions complexes $[\text{Fe}(\text{OR})_4]^-$.

La caractérisation de la fonction phénol par cette méthode est connue depuis plus d'un siècle. Elle est simple et rapide ; elle sera utilisée pour caractériser le produit formé au cours de la synthèse proposée dans le paragraphe (2.4).

L'anhydride acétique

C'est un liquide incolore très réfringent à forte odeur acétique. Industriellement, il est beaucoup plus utilisé comme agent d'acétylation que le chlorure d'acétyle.

L'acide acétylsalicylique

L'aspirine est un médicament hormonopœtietique provoquant l'hypersecretion des hydroxy-17 corticostéroïdes par stimulation de l'axe hypothalamus-hypophyse-cortex surrénal. Analgésique, anti-infectieux, anti-rhumatismal. On peut en prendre jusqu'à 6 g par jour (dose de tolérance pour un adulte). Il s'hydrolyse lentement pour donner de l'acide salicylique et de l'acide acétique. Il ne présente pas de point de fusion bien défini. Les valeurs trouvées dans la littérature varient de 133 à 141°C [12, 13, 14, 15], fusion et décomposition étant difficilement dissociables.

En analyse thermique différentielle (vitesse de montée en température de 10°C par minute, sous atmosphère d'azote), on observe avec le produit préparé un pic endothermique à 139°C. Avec le produit de

référence provenant du laboratoire Aldrich, le pic se situe à 137°C. (le catalogue donne 138-140°C, l'étiquette du flacon 140-142°C).

Au refroidissement, en n'ayant pas dépassé 137°C au chauffage il n'apparaît pas de pic exothermique net caractéristique d'une cristallisation, ce qui tendrait à supposer que le produit s'est partiellement décomposé.

En conséquence, nous admettrons qu'un point de fusion observé sur le banc de Kofler n'est pas très significatif.

2.4. Préparation du produit brut

a - Le montage

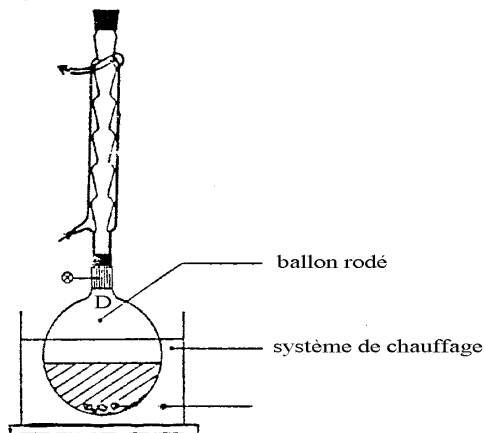


Figure 3

b - Obtention du produit brut

Dans un ballon de 250 cm³ muni d'un réfrigérant à reflux :

- introduire :

Acide salicylique	5 g	$3.6 \cdot 10^{-2}$ mol
Anhydride acétique	7 cm ³	$7.4 \cdot 10^{-2}$ mol
Acide sulfurique concentré	2 ou 3 gouttes	

Tableau 3

- bien agiter,
- chauffer au bain thermostaté entre 50 et 60°C pendant vingt minutes,
- laisser refroidir en agitant de temps en temps,
- ajouter 75 cm³ d'eau froide,
- bien agiter, au bout de quelques minutes l'aspirine précipite,
- filtrer sous vide, essorer, sécher.

c - Purification par recristallisation

- Dissoudre la totalité du produit brut dans 15 cm³ d'éthanol au bain-marie (60-70°C).
- Ajouter 38 cm³ d'eau chaude à 80°C.
- Laisser refroidir jusqu'à obtention de paillettes ou d'aiguilles.
- Filtrer sur büchner en tirant à la trompe à eau.
- Rincer avec de l'eau glacée.
- Sécher entre deux feuilles de papier filtre ou à l'étuve à 60°C.
- Peser la totalité du produit sec obtenu.

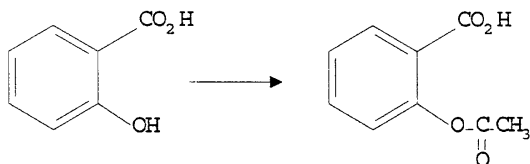
Cette masse nous permettra de calculer le rendement de la réaction.

3. CARACTÉRISATION DU PRODUIT OBTENU

Un test caractéristique de la fonction phénol met en évidence la présence ou l'absence de cette fonction dans le produit étudié.

Par acétylation de l'acide salicylique la fonction phénol disparaît. L'aspirine doit donc donner une réponse négative à ce test.

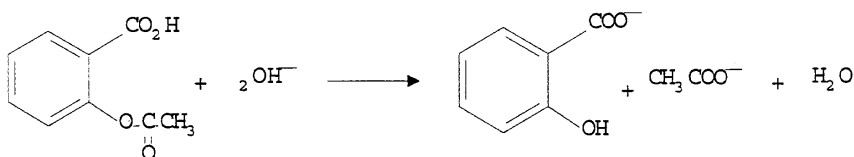
Saponifions l'acide acétylsalicylique par de la soude, la fonction phénol se reforme. Le test aux ions Fe³⁺ doit être positif. On aura ainsi caractérisé le produit obtenu ou tout au moins ces observations seront cohérentes avec la structure attendue.

Formules

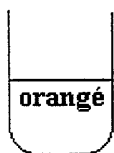
acide salicylique

aspirine

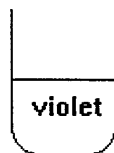
la fonction phénol a disparu

Figure 4**Figure 5**

La fonction phénol réapparaît.

Réalisons les expériences suivantes**Expérience I**

Eau + éthanol + solution aqueuse de $\text{Fe}^{3+} 3\text{Cl}^-$.
 La solution reste orangée.
 Le complexe $[\text{Fe}(\text{OR})_4]^-$ possède un radical R aliphatique : la coloration violette n'apparaît pas.
 ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5^-$).

Expérience II

Eau + phénol + solution aqueuse de $\text{Fe}^{3+} 3\text{Cl}^-$.
 La solution devient violette.
 Le complexe $[\text{Fe}(\text{OR})_4]^-$ possède un radical R aromatique : la coloration violette apparaît.
 ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5^-$).

Expérience III

Eau + acide salicylique + solution aqueuse de $\text{Fe}^{3+} 3\text{Cl}^-$.

La solution devient violette.

$(\text{R} - \text{C}_6\text{H}_4(\text{CO}_2\text{H})^-)$.

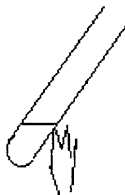
L'acide salicylique possède une fonction phénol.

Expérience IV

Eau + acide acétylsalicylique + solution aqueuse de $\text{Fe}^{3+} 3\text{Cl}^-$.

La solution reste orangée.

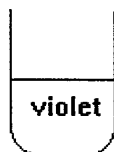
La fonction phénol a disparu.

Expérience V

Une pointe de spatule d'aspirine + 5 cm^3 de soude à 1 mol/l .

On chauffe pendant quelques minutes.

On verse ensuite le contenu du tube à essais dans un bêcher. On ramène le pH de la solution aux environs de 5-6 en ajoutant de l'acide chlorhydrique à 5 mol.L^{-1} ; on ajoute la solution de chlorure ferrique.



La solution devient violette.

La saponification de l'ester nous a permis de retrouver la fonction phénol, donc le complexe $[\text{Fe}(\text{OR})_4]^-$ coloré.

En conséquence, nous pouvons dire que le test au chlorure ferrique permet de caractériser facilement et rapidement la fonction phénol, même si le noyau aromatique est substitué.

Nous pouvons affirmer, comme d'ailleurs l'avait fait Hoffman en 1898, que le produit préparé est réellement l'acide acétylsalicylique.

4. CONCLUSION

L'étude que nous venons de faire peut être riche en enseignements si elle est proposée à des élèves de terminale.

Nous avons préparé, purifié, caractérisé un produit très utilisé dans la vie de tous les jours.

Au cours des différentes étapes, nous nous sommes familiarisés avec des notions simples de chimie organique : l'estérification et la saponification. Nous avons caractérisé les groupes fonctionnels et étudié leurs propriétés, vu ce qu'était un noyau aromatique, discuté de la notion de complexe métallique coloré.

Nous avons eu l'occasion de chercher la signification de certains termes plus connus des biologistes et des médecins que des chimistes (analgésique, antipyrétique...).

Des questions de propriété industrielle ont également été évoquées.

L'aspirine peut aussi être le point de départ d'autres manipulations :
– c'est un acide faible, on pourra donc le doser par de la soude diluée et froide,

– il possède une fonction ester, on pourra déterminer son indice de saponification [16] c'est-à-dire le nombre de mg de potasse nécessaire pour saponifier 1 g de cet ester [16].

Ce produit est intéressant comme remède mais aussi sur le plan pédagogique. Il est donc le bienvenu dans notre enseignement de terminale.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Science et Avenir, numéro spécial 70
- [2] Encyclopedia of Chemical Technology, Kirk-Othmer, p. 519-524.
- [3] Liebig Annalen der Chemie, H. KÖLBE, 115, 157, 1860.
- [4] Liebig Annalen der Chemie, Ch. GERHARDT, 87, 162, 1853.
- [5] Liebig Annalen der Chemie, K. KRAUT, 150, 10, 1868.
- [6] Grand Larousse Encyclopédique, Ed. 1964, vol. 1 et 9.
- [7] Réponse DPSE/R-4259 de l'INPI, R. ILCINKAS, M. LAVÉ.
- [8] Affiche publicitaire de l'époque (voir annexe).
- [9] Inorganic Chemistry, COTTON-WILKINSON, p. 718.
- [10] J.Am.Chem.Soc., W.-R. BRODE, 56, 1037-1042, 1934.
- [11] J.Am.Chem.Soc., S.-A. KOCH, 104, 5255, 1982.
- [12] Practical Organic Chemistry, A.-I. VOGEL, Longmans, Green and Co., chap. IX.
- [13] Beilstein, p. 67, vol. X.
- [14] Merck Index, onzième édition, p. 30, Centennial Ed.
- [15] Dictionary of Organic Compounds, vol. I.
- [16] Travaux pratiques de Chimie, M. GARRIC, Dunod, Paris 1964.

Annexe

UNITED STATES PATENT OFFICE.

FELIX HOFFMANN, OF ELBERFELD, GERMANY, ASSIGNOR TO THE FARBEN-FABRIKEN OF ELBERFELD COMPANY, OF NEW YORK.

ACETYL SALICYLIC ACID.

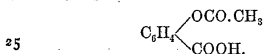
SPECIFICATION forming part of Letters Patent No. 644,077, dated February 27, 1900.

Application filed August 1, 1898. Serial No. 687,385. (Specimens.)

To all whom it may concern:

Be it known that I, FELIX HOFFMANN, doctor of philosophy, chemist, (assignor to the FARBENFABRIKEN OF ELBERFELD COMPANY, of New York,) residing at Elberfeld, Germany, have invented a new and useful Improvement in the Manufacture or Production of Acetyl Salicylic Acid; and I hereby declare the following to be a clear and exact description of my invention.

In the *Annalen der Chemie und Pharmacie*, Vol. 150, pages 11 and 12, Kraut has described that he obtained by the action of acetyl chlorid on salicylic acid a body which he thought to be acetyl salicylic acid. I have now found that on heating salicylic acid with acetic anhydride a body is obtained the properties of which are perfectly different from those of the body described by Kraut. According to my researches the body obtained by means of my new process is undoubtedly the real acetyl salicylic acid

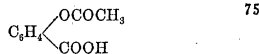


Therefore the compound described by Kraut cannot be the real acetyl salicylic acid, but is another compound. In the following I point out specifically the principal differences between my new compound and the body described by Kraut.

If the Kraut product is boiled even for a long while with water, (according to Kraut's statement,) acetic acid is not produced, while my new body when boiled with water is readily split up, acetic and salicylic acid being produced. The watery solution of the Kraut body shows the same behavior on the addition of a small quantity of ferric chlorid as a watery solution of salicylic acid when mixed with a small quantity of ferric chlorid—that is to say, it assumes a violet color. On the contrary, a watery solution of my new body when mixed with ferric chlorid does not assume a violet color. If a melted test portion of the Kraut body is allowed to cool, it begins to solidify (according to Kraut's statement) at from 113° to 118.5° centigrade, while a melted test portion of my product solidifies at about 70° centigrade. The melting-points of the two compounds cannot be compared, be-

cause Kraut does not give the melting-point of his compound. It follows from these details that the two compounds are absolutely different.

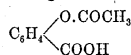
In producing my new compound I can proceed as follows, (without limiting myself to the particulars given:) A mixture prepared from fifty parts of salicylic acid and seventy-five parts of acetic anhydride is heated for about two hours at about 150° centigrade in a vessel provided with a reflux condenser. Thus a clear liquid is obtained, from which on cooling a crystalline mass is separated, which is the acetyl salicylic acid. It is freed from the acetic anhydride by pressing and then recrystallized from dry chloroform. The acid is thus obtained in the shape of glittering white needles melting at about 135° centigrade, which are easily soluble in benzene, alcohol, glacial acetic acid, and chloroform, but difficultly soluble in cold water. It has the formula



and exhibits therapeutical properties.

Having now described my invention and in what manner the same is to be performed, what I claim as new, and desire to secure by Letters Patent, is—

As a new article of manufacture the acetyl salicylic acid having the formula:



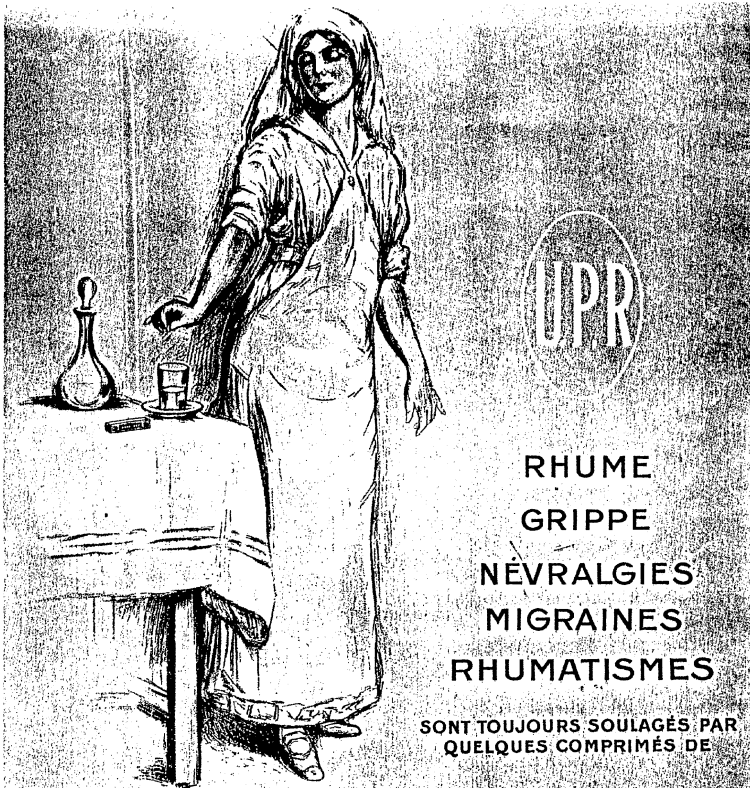
being when crystallized from dry chloroform in the shape of white glittering needles, easily soluble in benzene, alcohol and glacial acetic acid, difficultly soluble in cold water, being split by hot water into acetic acid and salicylic acid, melting at about 135° centigrade, substantially as hereinbefore described.

In testimony whereof I have signed my name in the presence of two subscribing witnesses.

FELIX HOFFMANN.

Witnesses:

R. E. JAHN,
OTTO KÖNIG.



RHUME
 GRIPPE
 NÉURALGIES
 MIGRAINES
 RHUMATISMES

SONT TOUJOURS SOULAGÉS PAR
 QUELQUES COMPRIMÉS DE

RHODINE

USINES DU RHÔNE

ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE DE FABRICATION FRANÇAISE



TUBE DE 20 COMPRIMÉS DE 0,50



1908

LABORATOIRE DES PRODUITS "USINES DU RHÔNE" 21, Rue Jean Goujon, PARIS