

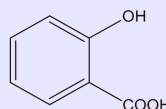
TP 1 : Synthèse de l'aspirine - Correction

Objectifs : - Synthétiser une molécule organique d'intérêt biologique à partir d'un protocole
- Identifier des réactifs et des produits à l'aide de spectres et de tables fournis

1°) Document : histoire de l'aspirine



Dès l'antiquité, les médecins grecs préparaient des décoctions à base de l'écorce de saule (salix en latin) pour soulager les douleurs et les fièvres. En effet, cette écorce contient la substance active appelée **acide salicylique** et sa pour formule :

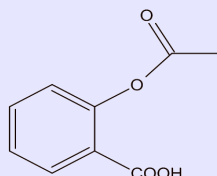


Le problème de l'acide salicylique est que son acidité irrite le tube digestif.

Il faut attendre 1897 pour que Félix Hoffmann, jeune chimiste allemand travaillant pour la firme Bayer trouve un moyen de faire de **l'acide acétylsalicylique** (qui, lui, est bien supporté par l'organisme). Le médicament commercialisé prend alors le nom d'Aspirine.

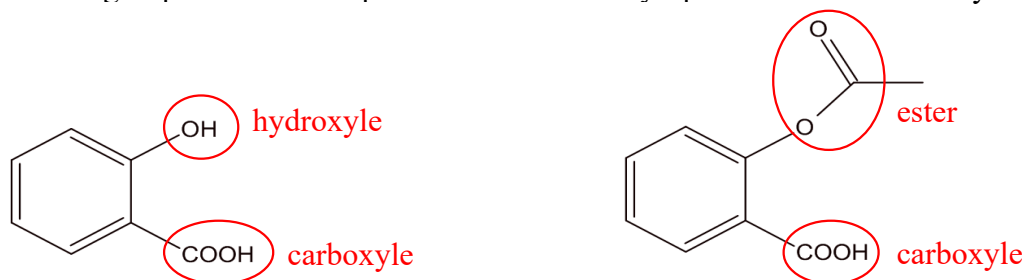


L'aspirine est le médicament le plus consommé au monde. Il a des propriétés **analgésiques** (diminution de la douleur et de la fièvre) et c'est un **anticoagulant**. Le principe actif qu'il contient est l'**acide acétylsalicylique**, qui a pour formule :

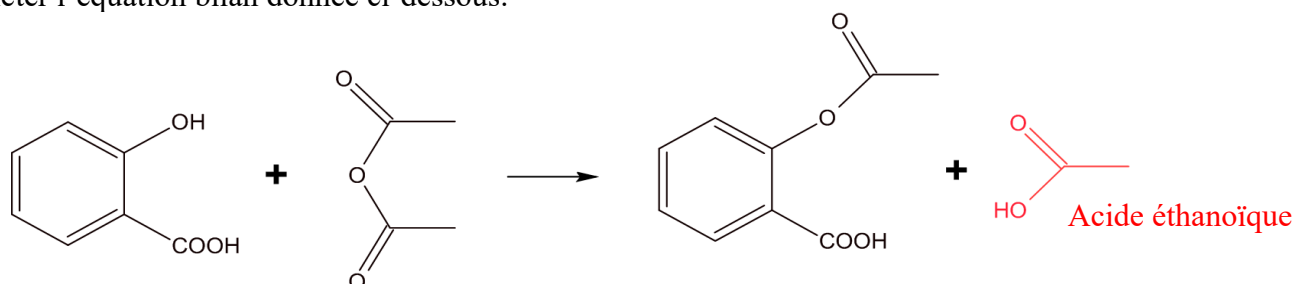


Questions :

1°) Entourer et nommer les groupes caractéristiques dans l'acide salicylique et dans l'acide acétylsalicylique.



2°) Pour réaliser la synthèse de l'aspirine à partir de l'acide salicylique, on utilise de l'anhydride éthanoïque. Compléter l'équation bilan donnée ci-dessous.



3°) Quelle type de réaction est-ce ? (addition, élimination ou substitution)

C'est une réaction de substitution.

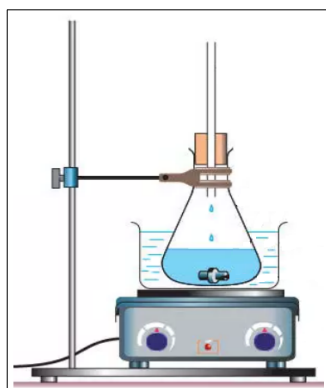
II° Quelques données physico-chimiques

	Caractéristiques	ρ (g.ml ⁻¹)	M (g.mol ⁻¹)	Solubilité
Acide salicylique	Solide blanc	1,443	138	Peu soluble dans l'eau Très soluble dans l'alcool
Anhydride éthanoïque	Liquide incolore et d'odeur piquante	1,082	102	Soluble dans l'eau et dans l'alcool
Aspirine	Solide blanc	1,4	180	Très peu soluble dans l'eau Très soluble dans l'alcool



Attention : Les anhydrides d'acide réagissent violemment avec l'eau. Donc attention aux muqueuses oculaires et respiratoires. Vous travaillerez avec des gants et des lunettes.

III° Protocole



a° Montage à reflux (réfrigérant à air)

- Introduire dans un erlenmeyer bien sec, **3,0 g d'acide salicylique**.
- Préparer un bain marie, l'eau doit être aux alentours de 50-60°C.
- Ajouter **6,0 mL d'anhydride éthanoïque** et 3 gouttes d'acide sulfurique H₂SO₄.
- Adapter un réfrigérant à air dessus l'erlenmeyer et chauffer environ 20 mn.
- Pendant ce temps, répondre aux questions ci-dessous + celles de la partie IV et V.

Questions :

1°) Pourquoi l'erlenmeyer doit-il être « bien sec » ?

L'anhydride éthanoïque réagit avec l'eau ce qui casse cette molécule, donc il faut éviter toute trace d'humidité pour cette réaction.

2°) Quel est le rôle du montage à reflux ?

Le montage à reflux permet d'éviter les pertes de matières à cause de l'évaporation due au chauffage. Les vapeurs se condensent au contact du réfrigérant à air et retombent dans le milieu (reflux = retomber).

3°) Pourquoi chauffe-t-on le milieu réactionnel ?

Car la température est un facteur cinétique. Plus la température est élevée plus la réaction est rapide.

4°) En observant l'équation bilan de la réaction, donner le rôle de l'acide sulfurique.

L'acide sulfurique est un catalyseur car il n'apparaît pas dans l'équation bilan.

5°) Compléter le tableau d'avancement de la réaction ci-dessous :

		Acide salicylique + Anhydride éthanoïque → Acide acétylsalicylique + Acide éthanoïque			
État initial	$x = 0$	n_1	n_2	0	0
État intermédiaire	x	$n_1 - x$	$n_2 - x$	x	x
État final	x_{max}	$n_1 - x_{max}$	$n_2 - x_{max}$	x_{max}	x_{max}

6°) Quel est le réactif limitant ? En déduire la masse maximale m_{\max} d'aspirine que l'on puisse espérer obtenir.

Calculons les quantités de matière introduites :

$$\text{Nous avons: } n_1 = \frac{m_1}{M_1} = \frac{3,0}{138,0} = 0,022 \text{ mol d'acide salicylique.}$$

$$\text{Et on a } n_2 = \frac{m_2}{M_2} = \frac{\rho_2 V}{M_2} = \frac{1,082 \times 6,0}{102,0} = 0,063 \text{ mol d'anhydride éthanoïque.}$$

$$\text{Nous avons } \begin{cases} n_1 - x_{\max} \geq 0 \rightarrow x_{\max} = n_1 = 0,022 \text{ mol} \\ n_2 - x_{\max} \geq 0 \rightarrow x_{\max} = n_2 = 0,063 \text{ mol} \end{cases}$$

On prend la valeur la plus petite, donc $x_{\max} = 0,022 \text{ mol}$ et le réactif limitant est l'acide salicylique.

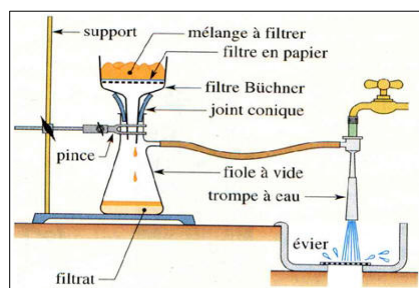
On peut donc espérer obtenir une quantité maximale de 0,022 mol d'acide acétylsalicylique.

Ce qui représente une masse maximale de : $m_{\max} = 0,022 \times 180 = 4,0 \text{ g}$

b°) Cristallisation de l'acide acétylsalicylique (aspirine)

Après les 20 mn, arrêter le bain marie et rajouter par petites quantités environ 30 mL d'eau froide pour détruire l'excès d'anhydride éthanoïque.

Placer l'erenmeyer dans un bain d'eau froide (glacée si possible). Agiter doucement à la main l'erenmeyer puis ajouter alors 50 mL d'eau glacée jusqu'à cristallisation commençante.



c°) Filtration sur Büchner et séchage

Pour récupérer l'acide acétylsalicylique, filtrer au Büchner le produit obtenu et sécher le avec du papier Sopalin.

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.

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

Questions :

Le solide obtenu est toujours humide. Pour le sécher efficacement il doit être passé à l'étuve à 80°C; cette opération, particulièrement longue, ne peut pas être réalisée lors du TP. Toutefois, le professeur obtient, après recristallisation, une masse de $m_{\text{exp}} = 3,23 \text{ g}$ de produit.

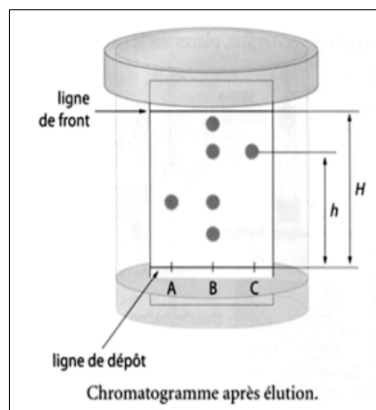
1°) Comparer alors m_{exp} et m_{max} . La réaction est-elle totale ?

On voit que $3,23 \text{ g} < 4,0 \text{ g}$ donc la réaction n'est pas finie. La réaction est normalement totale mais elle n'a pas eu le temps de se faire entièrement. On doit chauffer plus longtemps que 20 min.

2°) Exprimer le rendement de la réaction et calculer sa valeur. $\eta = \frac{m_{\text{exp}}}{m_{\text{max}}} = \frac{3,23}{4,0} = 81 \%$

d°) Chromatographie sur couche mince (Voir feuille principe chromatographie)

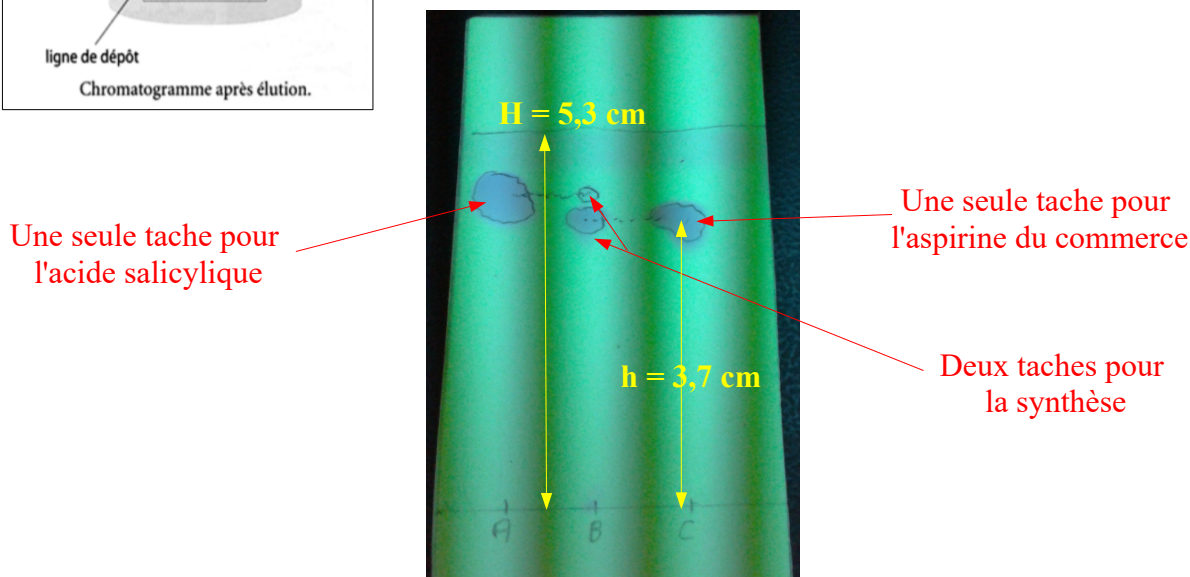
Vous réaliserez 3 dépôts sur la plaquette de silice.



- **Dépôt A** : Acide salicylique pur dissous dans 1 mL de solvant.
- **Dépôt B** : Résultats de la réaction dissous dans 1 mL de solvant.
- **Dépôt C** : Aspirine du Rhône (commerce) dissous dans 1 mL de solvant.

Effectuer la chromatographie puis passer à la révélation sous la lampe UV.

1°) Exploiter le chromatogramme et calculer les rapports frontaux.



Calculons le rapport frontal de l'aspirine: $R_f = \frac{h}{H} = \frac{3,7}{5,3} = 0,70$

2°) Que pouvez-vous dire sur la pureté du produit obtenu pour la réaction réalisée ?

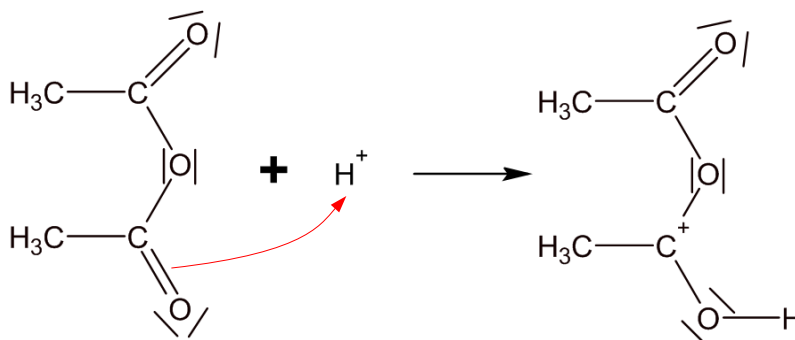
On remarque que le produit synthétisé n'est pas tout à fait pur car il y a 2 taches. La synthèse contient bien de l'acide acétylsalicylique car une des taches est au même niveau que celle de l'aspirine du commerce.

La synthèse contient encore des restes d'acide salicylique car il y a une petite tache au même niveau que la première.

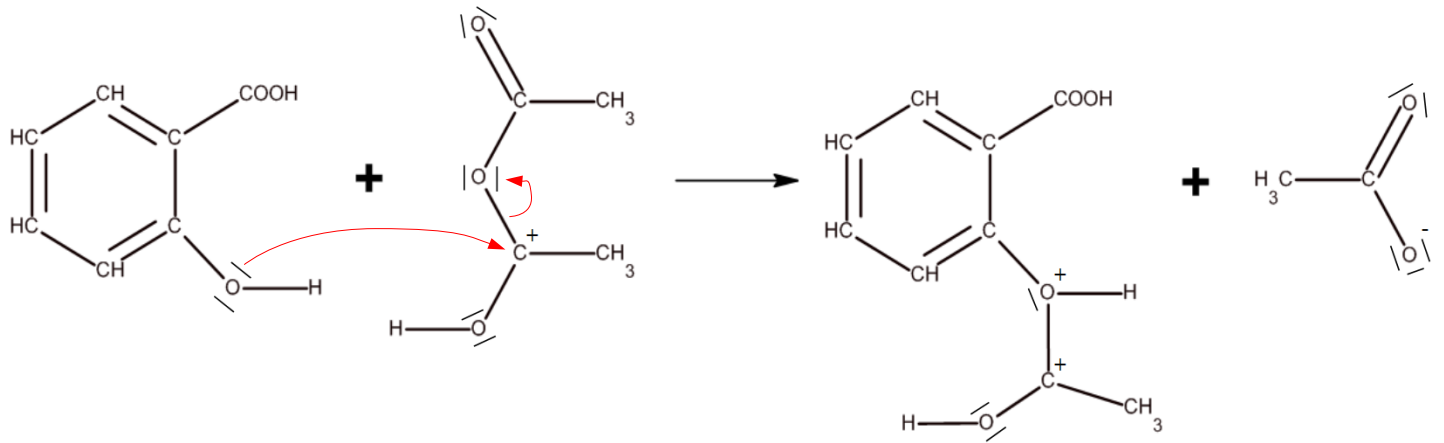
IV°) Mécanismes réactionnels

On donne pour cette réaction les mécanismes suivants :

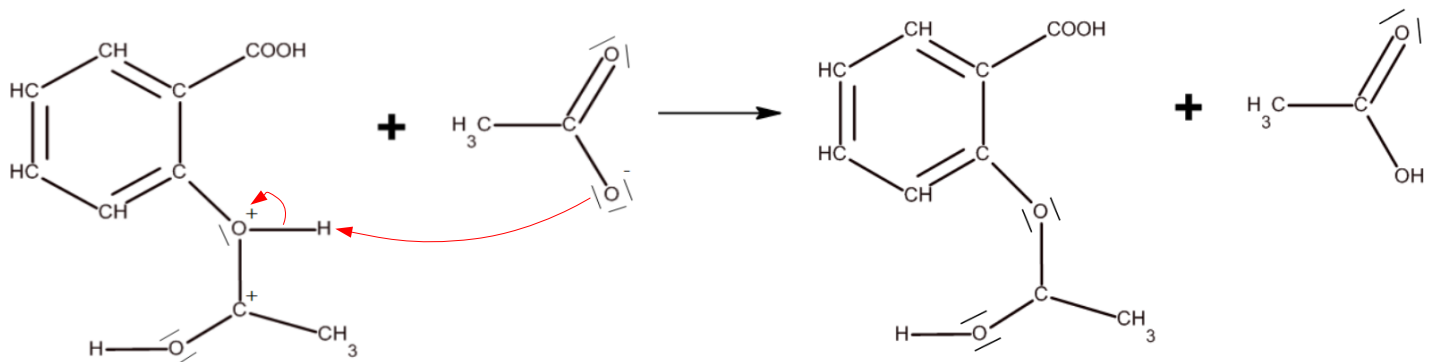
Étape 1 : protonation de l'anhydride éthanoïque



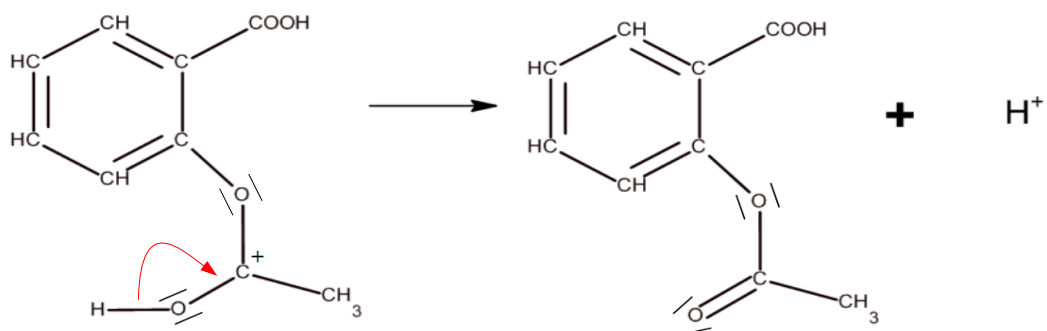
Étape 2 :



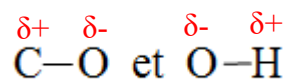
Étape 3 :



Étape 4 : restitution de l'acide



1°) Indiquer les charges partielles δ^+ et δ^- des atomes suivants



2°) A l'aide de flèches courbes, représenter le mouvement des doublets d'électrons dans le mécanisme.

3°) Qui fournit les ions H^+ (que l'on devrait noter H_3O^+) dans la réaction ?

Les ions H^+ sont fournis par l'acide sulfurique H_2SO_4 .

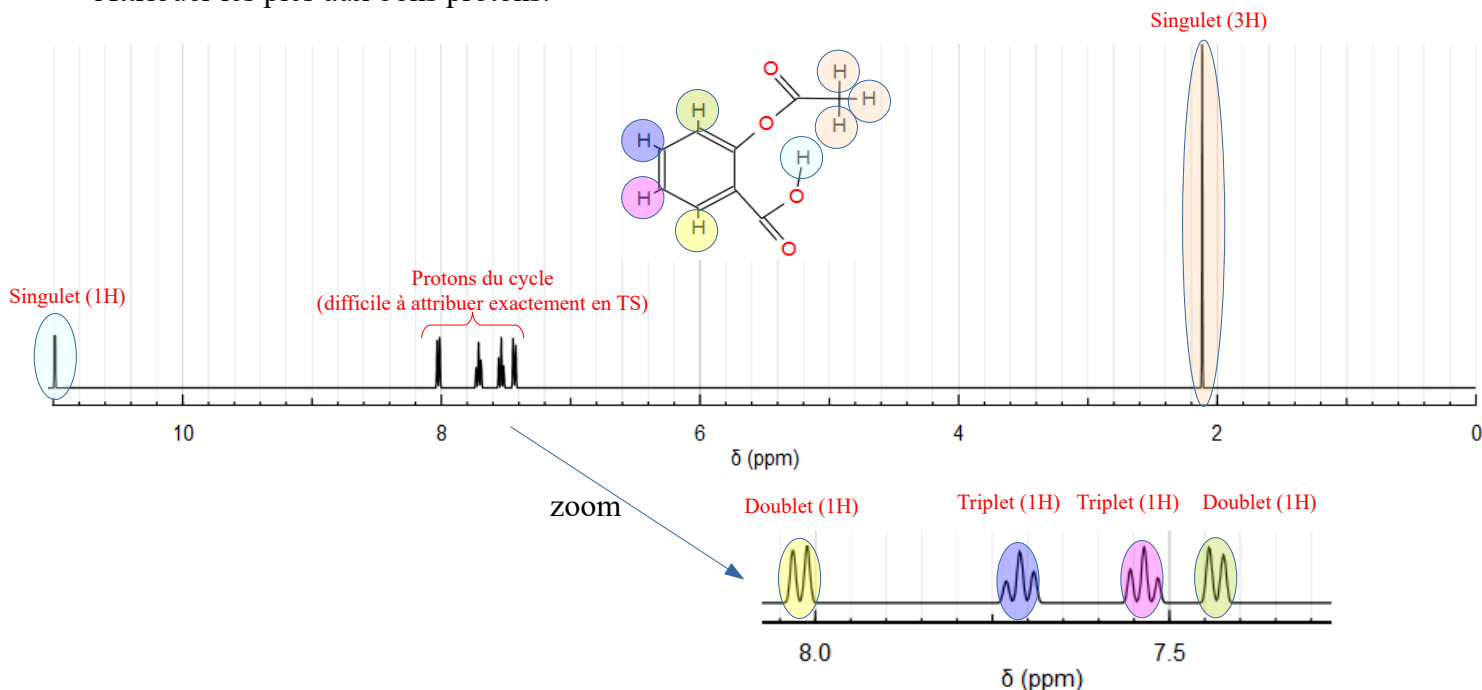
4°) H^+ est-il bien un catalyseur ?

C'est bien un catalyseur car il est consommé puis restitué à la fin de la réaction donc il n'intervient pas dans l'équation bilan globale.

V° Spectres des produits

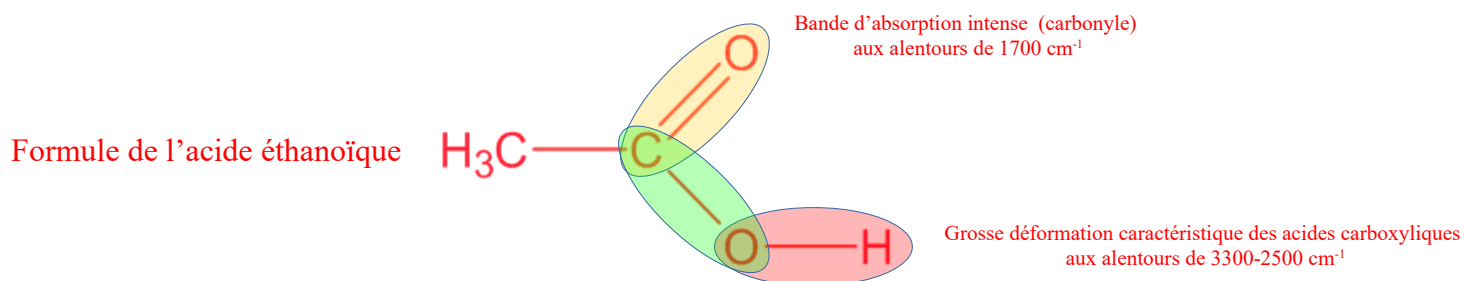
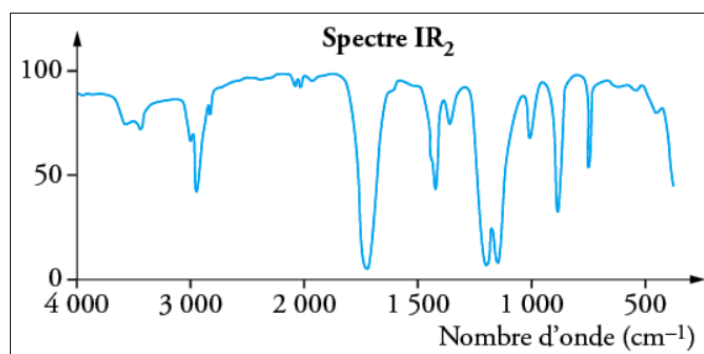
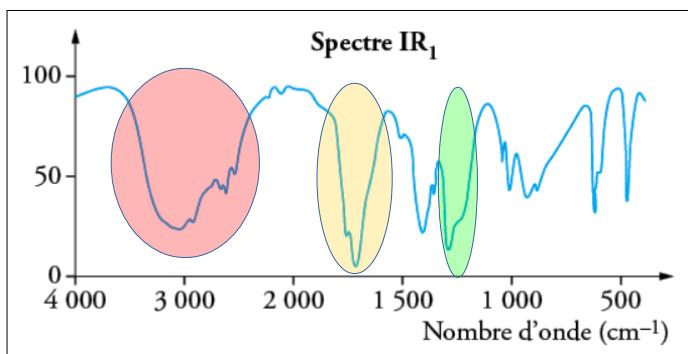
1°) On a représenté ci-dessous les spectres RMN de l'acide acétylsalicylique.

Attribuer les pics aux bons protons.



L'autre produit issu de la synthèse de l'aspirine est l'acide éthanoïque de formule brute C₂H₄O₂.

2°) On donne ci-dessous 2 spectres IR. Identifier celui qui correspond à l'acide éthanoïque.



C'est donc le spectre 1.

Remarque : la liaison C-O aux alentours de 1200-1300 cm⁻¹ est visible dans la zone de l'empreinte digitale du spectre (normalement on regarde pas dans cette zone sauf pour les esters).