

Compétences : Réaliser un montage à reflux, effectuer une filtration sous vide, procéder à une cristallisation suivie d'une recristallisation.

### TP : Synthèse de l'aspirine

## 1. Histoire de l'aspirine

L'Aspirine® est l'un des médicaments les plus utilisés au monde : on estime sa production annuelle à plus de 35 000 tonnes, soit près de 100 milliards de comprimés. Sa molécule d'origine, l'acide salicylique, se trouve naturellement dans plusieurs plantes, notamment l'écorce de saule.

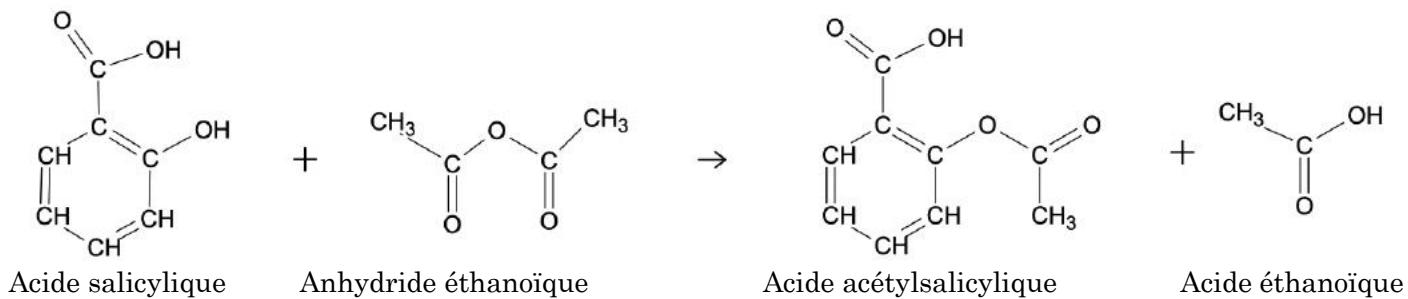
Au XIX<sup>e</sup> siècle, le pharmacien français Pierre Leroux met en évidence cette molécule active. Pourtant, l'acide salicylique présente des limites : il est mal toléré et provoque des effets secondaires importants.

En 1897, le chimiste allemand Felix Hoffmann met au point l'acide acétylsalicylique, mieux accepté par l'organisme. Les laboratoires Bayer le commercialisent alors sous le nom d'Aspirine®, qui devient rapidement un anti-inflammatoire de référence.

Depuis les années 1980, l'Aspirine® est progressivement concurrencée par une autre molécule courante : le paracétamol, présent notamment dans le Doliprane®.

## 2. Réaction chimique

L'acide salicylique ( $C_7H_6O_3$ ) réagit avec l'anhydride éthanoïque ( $C_4H_6O_3$ ) lors d'une réaction d'estérification. Cette transformation conduit à la formation d'acide acétylsalicylique ( $C_9H_8O_4$ ) et d'acide éthanoïque ( $C_2H_4O_2$ ), selon :



1. Identifier les groupes fonctionnels présents dans la molécule d'acide salicylique, les entourer et les nommer.

## 3. Caractéristiques des produits et des réactifs

Le port de la blouse, de lunettes de protection et de gants est obligatoire pour réaliser cette synthèse.

⚠️ Les anhydrides d'acide réagissent violemment avec l'eau. Donc attention aux muqueuses oculaires et respiratoires !!

Produits	Acide salicylique	Acide éthanoïque	Anhydride éthanoïque	Acide acétylsalicylique
Masse molaire	$M = 138,1 \text{ g.mol}^{-1}$	$M = 60,1 \text{ g.mol}^{-1}$	$M = 102,9 \text{ g.mol}^{-1}$	$M = 180,2 \text{ g.mol}^{-1}$
Formule topologique				
Température changement état	$T_{\text{fus}} = 159^\circ\text{C}$ $T_{\text{éb}} = 118^\circ\text{C}$	$T_{\text{fus}} = 16,6^\circ\text{C}$ $T_{\text{éb}} = 140^\circ\text{C}$	$T_{\text{fus}} = -73,1^\circ\text{C}$ $T_{\text{éb}} = 140^\circ\text{C}$	$T_{\text{fus}} = 135^\circ\text{C}$
Solubilité dans l'eau pure	Peu soluble dans l'eau	Grande solubilité à froid et à chaud	Très soluble dans l'eau	Très peu soluble dans l'eau $3\text{--}5 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ à $25^\circ\text{C}$ $0,3\text{--}0,6 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ à $0^\circ\text{C}$
Solubilité dans l'éthanol	Très soluble	Très soluble	Très soluble	Très soluble dans l'éthanol à chaud et moins à froid
Pictogramme de sécurité				
Densité	1,44	1,03	1,08	1,40

📌 Rappel :  $\rho_{\text{eau}} = 1,0 \text{ g.mL}^{-1}$

## 4. Synthèse de l'aspirine

### ① Préparation des réactifs

- Dans une coupelle, peser  $m_{AS} = 5,0$  g d'acide salicylique.
- À l'aide d'une éprouvette graduée, mesurer 6 mL d'anhydride éthanoïque (mesure à effectuer sous hotte aspirante).
- Ajouter **5 gouttes** d'acide sulfurique dans l'éprouvette.

 Remarque : noter précisément toutes les valeurs mesurées ; elles seront nécessaires pour les calculs à venir.

### ② Synthèse de l'Aspirine<sup>®</sup> : Protocole expérimental

#### Mettre en place le système de reflux

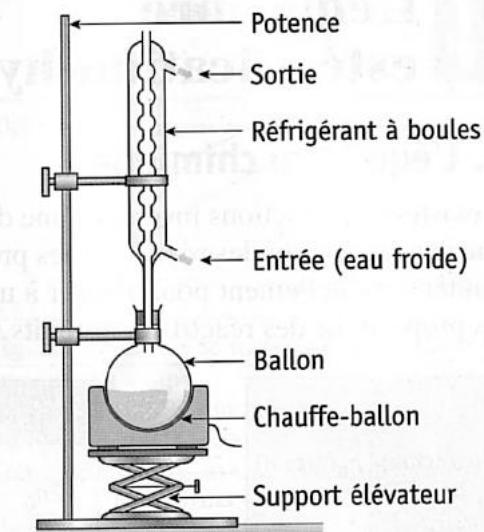
- Brancher le réfrigérant au robinet, ouvrir l'arrivée d'eau et vérifier que l'eau circule correctement dans les parois (de bas en haut).
- S'assurer que toutes les connexions sont bien fixées.

#### Préparation du milieu réactionnel

- Dans un ballon sec, introduire l'acide salicylique (à l'aide d'un entonnoir).
- Ajouter ensuite l'anhydride éthanoïque acidifié (sous hotte).
- Introduire quelques pierres ponces pour faciliter l'ébullition régulière.

#### Montage et chauffage

- Sur le rodage mâle du ballon, appliquer **une fine couche uniforme de graisse silicone** (éviter les excès) pour faciliter le démontage en fin de synthèse (sinon le ballon dilaté thermiquement se coince).
- Ajuster le ballon sous le réfrigérant, maintenu par le système de serrage du réfrigérant (vis de maintien).
- Placer le chauffe-ballon sous le montage.
- Mettre en route **un chauffage modéré** jusqu'à obtenir une **ébullition douce et régulière**.
- **Ajuster la puissance de chauffe :**
  - o Si le chauffage est **trop fort** : on observe des vapeurs s'échapper par le haut du réfrigérant → **réduire immédiatement la puissance**, car le reflux n'est plus efficace et des produits peuvent s'échapper.
  - o Si le chauffage est **trop faible** : il n'y a pas ou peu de reflux (aucune goutte ne retombe) → **augmenter légèrement la puissance**.
- Maintenir ces conditions pendant **environ 20 minutes**.



#### Observation

- Au cours du chauffage, le mélange devient visqueux et un précipité solide peut apparaître : il s'agit du produit formé (acide acétylsalicylique).

Pendant le temps de réaction, répondre aux questions suivantes :

2. Pourquoi le ballon doit-il être parfaitement sec ?
3. Pourquoi chauffe-t-on le milieu réactionnel ?
4. Quel est le rôle du montage à reflux ?
5. L'acide sulfurique ne figure pas dans l'équation de la réaction bilan. Quel peut être son rôle ?
6. Calculer les quantités de matière des réactifs introduits.
7. Déterminer le réactif limitant et l'avancement maximal de la réaction.
8. Déterminer la composition finale du système (en quantités de matière), puis calculer la masse théorique d'acide acétylsalicylique notée  $m_{AA-th}$  attendue.

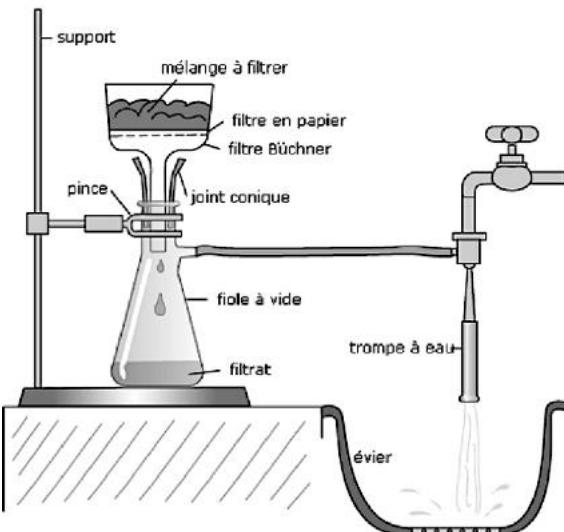
## 5. Cristallisation de l'aspirine

- Abaisser le chauffe-ballon à l'aide de l'élévateur pour laisser refroidir le ballon à température ambiante.
- Démonter délicatement le ballon du réfrigérant.
- Ajouter **environ 50 mL d'eau glacée** dans le ballon, puis agiter doucement pour homogénéiser.
- Placer ensuite le ballon dans un **bain glacé** (eau + glaçons + gros sel) afin d'accélérer la cristallisation.
- Lorsque des cristaux apparaissent nettement, passer à la filtration.

**9.** Quel est le rôle de l'eau glacée ?

## 6. Filtration sous pression réduite (Büchner)

- Ouvrir la trompe à eau (l'eau en coulant crée un vide partiel dans la fiole à vide).
- Verser progressivement le mélange à filtrer dans l'entonnoir Büchner.
- Rincer le ballon qui contenait le mélange, avec un peu de l'eau distillée avec une pissette et verser le liquide de rinçage dans l'entonnoir Büchner.
- Ouvrir le tuyau du côté du fiole à vide pour casser l'aspiration (sinon de l'eau remonte dans le montage depuis la trompe à eau).
- Fermer la trompe à eau.
- Récupérer le produit filtré et le sécher entre deux feuilles de papier filtre (ou feuille sopalin).



**10.** Qu'élimine-t-on par filtration ?

## 7. Recristallisation de l'aspirine

On a obtenu l'acide acétylsalicylique « brut » contenant des impuretés. Cette étape de recristallisation a pour objectif de jouer sur les solubilités des solvants et de réduire les impuretés présentes dans le produit formé. Ainsi, cette étape permet de purifier notre produit.

- Verser les cristaux dans un erlenmeyer.
- Recristalliser les cristaux en ajoutant 5mL d'éthanol.
- Introduire 20 mL d'eau chaude dans ce même erlenmeyer. Agiter manuellement.
- Puis plonger l'erlenmeyer dans un bain d'eau et de glace. Les cristaux d'aspirine se reforment.
- Réitérer l'étape de filtration sur Büchner décrite précédemment.
- Récupérer le produit et le déposer entre deux feuilles de papier filtre pour le sécher.

**11.** Peser le produit séché. Et noter sa masse :  $m_{AA-exp} =$

**12.** Comparer l'aspect du produit cristallisé avant et après recristallisation. Que remarquez-vous au niveau de son apparence ?

**13.** Quel est le rôle de l'éthanol lors de la recristallisation ?

**Document 1** Rendement d'une réaction chimique

Le rendement est compris entre 0 et 1 (ou entre 0 et 100 % s'il est exprimé en pourcentage) et se calcule à partir des relations suivantes :

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

- $m_{exp}$  : masse du produit d'intérêt obtenu expérimentalement
- $m_{max}$  : masse du produit d'intérêt maximale que l'on aurait pu former au vu de la quantité de réactifs
- $n_{exp}$  : quantité de matière du produit d'intérêt obtenu expérimentalement
- $n_{max}$  : quantité de matière du produit d'intérêt maximale que l'on aurait pu former au vu de la quantité de réactifs

14. Calculer le rendement  $\eta$  de cette réaction défini par la relation  $\eta = \frac{m_{AA-exp}}{m_{AA-th}}$

15. Avez-vous réellement formé de l'acide acétylsalicylique ? Comment peut-on le vérifier ?

16. Proposer un protocole expérimental, basé sur une chromatographie sur couche mince (CCM), permettant d'identifier l'aspirine dans le produit obtenu et de vérifier s'il s'agit d'aspirine suffisamment pure.

#### Document 2 Mesure du point de fusion d'un solide à l'aide d'un banc Köfler

Le banc Köfler est une réglette métallique dont la température varie progressivement d'une extrémité froide à une extrémité chaude. Il permet de déterminer rapidement le **point de fusion** d'un solide en observant à quelle température il passe de l'état solide à liquide. La mesure le point de fusion permet d'évaluer la pureté d'un produit.

#### Protocole de mesure de point de fusion

1. Déposer une très petite quantité du solide (trace) sur la surface du banc.
2. Déplacer le solide lentement le long du gradient de température.
3. Observer la zone où le solide commence à fondre.
4. Lire la température correspondante sur l'échelle graduée du banc.
5. Pour confirmer la pureté, comparer ce point de fusion avec celui d'un échantillon de référence.

On observe une fusion qui débute vers 115 °C et qui s'étale jusqu'à 132 °C, avec une transition progressive et non nette pour le produit synthétisé.

17. À partir de ces résultats, le produit obtenu peut-il être considéré comme de l'aspirine pure ?

