

**TP N°2 : Synthèse de l'acide acétylsalicylique (aspirine)**

**PRINCIPE :**

1. Acétylation par l'anhydride acétique de l'hydroxyle phénolique de l'acide salicylique (ortho-hydroxy-benzoïque).
2. Elle correspond donc au remplacement de l'hydrogène d'un groupe OH par le radical acétyle.

**MATIERES PREMIERES :**

1. **Acide orthohydroxybenzoïque : acide salicylique**  
 $C_6H_4(OH)(CO_2H)$  (PM)

Quantité mise en œuvre : 1g.

Le nom d'acide salicylique vient de l'écorce de saule (salix) qui contient un glucoside (saloside) générateur d'alcool ortho-hydroxy-benzylique (saligénine).

L'acide salicylique se présente en fins cristaux incolores, de température de fusion égale à 157°C, très peu soluble dans l'eau (2g/l) mais très soluble dans l'alcool (25% à froid).

Il est obtenu industriellement par la synthèse de KOLBE .

L'ion salicylique présente une réaction colorée extrêmement sensible : en présence d'ions ferriques, il donne lieu à la formation d'un complexe coloré en violet (réaction sensible à une concentration de 1/100000).

Il a des propriétés antiseptiques et kératolytiques.

Son administration orale est interdite en raison de son pouvoir irritant.

2. **Anhydride acétique**  
 $(H_3CCO)_2O$  (PM)

Vous devez calculer la quantité théoriquement requise par **1g** d'acide salicylique, en poids et en volume.

L'anhydride acétique est un liquide incolore, très réfringent, à forte odeur acétique, soluble seulement dans 10 parties d'eau froide, ce qui la différencie de l'acide acétique (densité et t° d'ébullition très voisine, mais qui est miscible à l'eau).

Il est préparé par action de l'oxychlorure de phosphore,  $POCl_3$ , sur l'acétate sodium, avec formation de chlorure et de phosphate de sodium.

Il est utilisé en industrie comme agent d'acétylation.

## PRODUITS A OBTENIR :

### 1. *acide acétylsalicylique (aspirine)*



Calculer le rendement théorique.

Il a été préparé dès 1853 par Gerhardt.

L'origine de ce nom est la suivante:

A pour Acétyl

SPIR pour Spirea, nom latin de la famille de la Reine de prés

RINE suffixe classique en chimie industrielle

Il se présente en paillettes ou fines aiguilles incolores, brillantes, de saveur acide, très peu soluble dans l'eau (1/200), PF 135 °c, qui s'hydrolyse peu à peu en solution aqueuse, en acide salicylique ou acétique.

L'aspirine est un médicament du groupe des Anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S). C'est un analgésique, antirhumatismal, antipyrétique, anticoagulant (par son action secondaire anti-aggrégante plaquettaire).

### 2. *Acide acétique*



Calculer le poids théoriquement formé.

Ce produit ne sera pas isolé et restera en solution.

## MODE OPERATOIRE :

### 1. **acétylation**

Préparer le bain Marie et régler le thermostat à 60°C.

Dans une fiole erlenmeyer de 100 à 125 ml, introduire 1,4 ml d'anhydride acétique au moyen d'un entonnoir (éviter de mouiller le col).

Y dissoudre par petites portions, en faisant tourner vigoureusement : 1g d'acide salicylique. Quand tout est dissous, ajouter deux gouttes d'acide sulfurique concentré (catalyseur d'acétylation).

Plonger le récipient dans le bain d'eau à 60°C, jusqu'au col pendant 15 à 20 minutes.

### 2. **Isolement du produit brut**

Retirer le récipient du bain d'eau et laisser refroidir en agitant de temps en temps. Maintenir le chauffage à 60°C du bain marie. Dès que le mélange est froid, ajouter peu à peu 15 ml d'eau, en agitant violemment. On observe alors se former un abondant précipité d'aspirine impure.

Essorer sur Buchner, en arrosant avec quelque ml d'eau.

### **3. Purification**

Remettre le précipité essoré dans son récipient initial. Ajouter 3 ml d'alcool éthylique à 95°C.

Plonger le récipient dans le bain d'eau à 60°C, en agitant. L'aspirine impure se dissout peu à peu.

Quand tout est dissous, on ajoute dans le récipient 10 ml d'eau chaude à 60°C (prélevée dans le bain marie).

Bien agiter pour que le mélange, un instant troublé, redevienne limpide. Sinon, réchauffer avec précaution le mélange hydro-alcoolique jusqu'à limpidité totale.

Couvrir l'orifice du récipient avec un papier filtre puis laisser refroidir lentement (30 à 45 mn).

Agiter vigoureusement pour remettre en suspension les cristaux formés. Essorer à fond sur Büchner en tassant bien le « gâteau » cristallin d'aspirine avec un bouchon propre ou le manche d'un pillon de porcelaine.

Verser le « gâteau » cristallin dans une capsule puis le laver avec un peu d'eau tout en agitant. Essore immédiatement après.

Tester les eaux de lavage au chlorure ferrique.

Refaire le lavage tant que cette réaction ci-dessus est positive.

Mettre à sécher à l'étuve.

Calculer le rendement pratique en pourcentage de la valeur théorique pour 1 g d'acide salicylique.

### **CARACTERES DU PRODUIT OBTENU :**

D'après l'essai du codex, l'acide acétylsalicylique ne doit pas donner de coloration immédiate avec le chlorure ferrique.

**TP n°3 : Identification de matières premières synthétisées**

**(Cas de l'aspirine)**

**INTRODUCTION**

-L'aspirine synthétisée au laboratoire va subir une batterie de tests d'identification révélant ses critères qualitatifs.

-3 méthodes au laboratoire seront optées, en l'occurrence les réactions colorimétriques, le point de fusion et la chromatographie sur couche mince.

**1. REACTIONS COLORIMETRIQUES**

-Réaction de chlorure ferrique (Test de l'absence de groupement phénol) :

**-Principe :** Les groupements phénol forment des complexes colorés caractéristiques avec le chlorure de fer III suivant la réaction:



**-Réactif :** dissoudre 8,25 gr de chlorure ferrique hexahydraté dans 100 ml d'eau distillée.

-Méthode : ajouter 1 à 2 gouttes de la solution de FeCl<sub>3</sub> au produit en solution alcoolique (éthanol)

**-Application : Coloration :** Aspirine : jaune marron

Acide salicylique : violet ou mauve

**2. DETERMINATION DU POINT DE FUSION**

Le point de fusion déterminé par la méthode au tube capillaire correspond à la température à laquelle la dernière particule solide de substance introduite dans un tube en colonne compacte passe à l'état liquide.

-La substance finement pulvérisée est desséchée sous vide et sur gel de silice anhydre pendant 24 heures.

-Une quantité suffisante d'aspirine synthétisée desséchée est introduite dans un tube capillaire pour former une colonne compacte d'une hauteur de 4 mm à 6 mm.

-Après avoir chauffé jusqu'à obtention d'une température d'environ 10°C inférieure au point de fusion présumé, la vitesse de chauffage est ensuite réglée à environ 1°C par minute.

-Dès qu'une température de 5°C inférieure au point de fusion présumé est atteinte, le tube capillaire est introduit correctement dans l'appareil.

-Enfin, la température à laquelle la dernière particule passe à l'état liquide est notée.

## **2. CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE**

### **\*Principe**

La chromatographie sur couche mince (CCM) repose principalement sur des phénomènes d'adsorption.

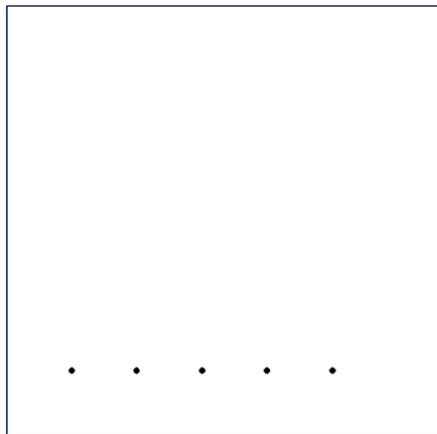
La phase mobile est un solvant ou un mélange de solvants, qui progresse le long d'une phase stationnaire fixée sur une plaque de verre ou sur une feuille semi-rigide de matière plastique ou d'aluminium.

Après que l'échantillon ait été déposé sur la phase stationnaire, les substances migrent essentiellement par capillarité, à une vitesse qui dépend de leur nature et de celle du solvant.

Cette vitesse dépend d'une part, des forces électrostatiques retenant le composant sur la plaque stationnaire et, d'autre part, de sa solubilité dans la phase mobile.

Les principaux éléments d'une séparation chromatographique sur couche mince sont:

- la cuve chromatographique : un récipient habituellement en verre, de forme variable, fermé par un couvercle étanche.
- la phase stationnaire : une couche mince de gel de silice ou d'un autre adsorbant (l'alumine, le kieselguhr ou la cellulose) est fixée sur une plaque de verre à l'aide d'un liant comme le sulfate de calcium hydraté, l'amidon ou un polymère organique.
- l'échantillon : environ un microlitre ( $\mu\text{l}$ ) de solution diluée (2 à 5 %) du mélange à analyser, déposé en un point repère situé au-dessus de la surface de l'éluant.
- l'éluant (un solvant pur ou un mélange) : il migre lentement le long de la plaque en entraînant les composants de l'échantillon.



### Calcul du rapport frontal (Rf)

**Rf** = Distance parcourue par l'échantillon spoté en cm / Distance parcourue par la phase mobile en cm

### \*Applications de la CCM

Lorsque les conditions opératoires sont connues, elle permet un contrôle aisé et rapide de la pureté d'un composé organique. Si l'analyse, réalisée avec divers solvants et différents adsorbants, révèle la présence d'une seule substance, on peut alors considérer que cet échantillon est probablement pur.

De plus, étant donné que la chromatographie sur couche mince indique le nombre de composants d'un mélange, on peut l'employer pour suivre la progression d'une réaction.

La chromatographie sur couche mince est également la technique habituellement employée pour rechercher le meilleur solvant, avant d'entreprendre une séparation par chromatographie sur colonne.

#### **Cas : Aspirine**

#### **Manipulation**

Dans trois petits tubes A, B et C, verser de l'éthanol puis y dissoudre :

- tube A : de l'acide salicylique
- tube B : de l'acide acétylsalicylique préparé.
- tube C : de l'aspirine du commerce préalablement broyée au mortier.

Préparation de l'éluant :

- 60 % de cyclohexane
- 20 % d'acétate d'éthyle
- 20 % d'acide acétique.

Révélation :

La révélation de la plaque s'effectue avec une lampe U.V.