

**DOC1/ La petite histoire de l'aspirine**➤ Utilisation empirique de plantes médicinales de l'Antiquité jusqu'au XIXe siècle.

- **Le saule** est utilisé depuis l'Antiquité pour ses vertus curatives.

On a retrouvé la trace de décoction de feuilles de saule sur des tablettes sumériennes de **5000 av. J.-C.** et dans un papyrus égyptien datant de **1550 av. J.-C.**

**Hippocrate (460–377 av. J.-C.)**, médecin grec, conseillait une préparation à partir de l'écorce du saule blanc pour soulager les douleurs et faire baisser les fièvres.

➤ Extraction d'une espèce naturelle

- **En 1829, P.J. Leroux**, un pharmacien français, après avoir fait bouillir de la poudre d'écorce de saule blanc dans de l'eau, tente de concentrer sa préparation ; il en résulte des cristaux solubles qu'il baptise salicyline (de *salix*, nom latin de saule)

Des scientifiques allemands purifient cette substance active, d'abord appelée salicyline, puis acide salicylique

- **En 1835**, le suisse **K. Lowig** cristallise un composé nommé « Spisäure » à partir d'un extrait de **la reine des prés** ou spirée, plante vivace des zones humides
- **En 1839**, le chimiste français **J.B. Dumas** démontre que le « Spisäure » est de l'acide salicylique. On utilise alors cette préparation pour faire tomber la fièvre, soulager les douleurs et les rhumatismes articulaires, mais elle provoque de graves brûlures d'estomac.

➤ Synthèse d'une espèce chimique

- En 1853, le chimiste strasbourgeois **C.F. Gerhardt** expérimente la synthèse chimique de l'acide acétylsalicylique. Son composé est malheureusement impur et thermolabile. Il meurt trois ans plus tard et ses travaux tombent dans l'oubli.

- **En 1859, Kolbe** réussit la synthèse chimique de l'acide salicylique

- **Felix Hoffmann**, chimiste allemand, au service des laboratoires Bayer, reprend en **octobre 1897** les travaux antérieurs de **Gerhardt** ; il trouve le moyen d'obtenir de l'acide acétylsalicylique pur qui possède des propriétés antalgiques comparable à l'acide salicylique sans présenter la même agressivité à l'égard des muqueuses stomacales

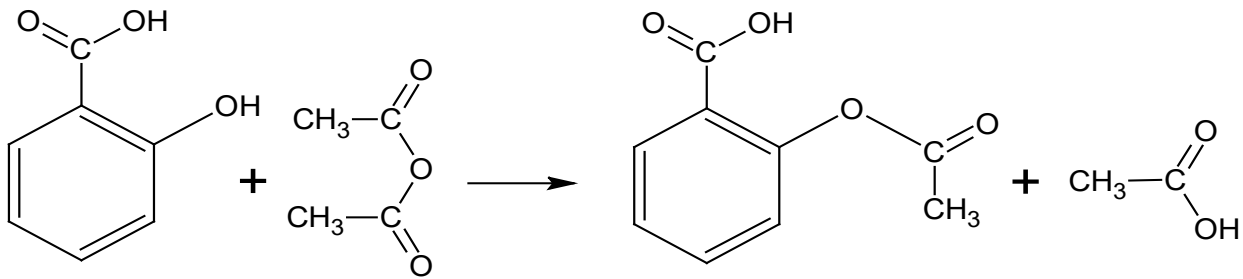
➤ Commercialisation de l'aspirine

- **Le 1er février 1899**, la compagnie Bayer lança sur le marché un nouveau produit, l'acide acétylsalicylique, appelé Aspirin®
- La préparation arrive en France en **1908** et est commercialisée par la Société chimique des usines du Rhône.



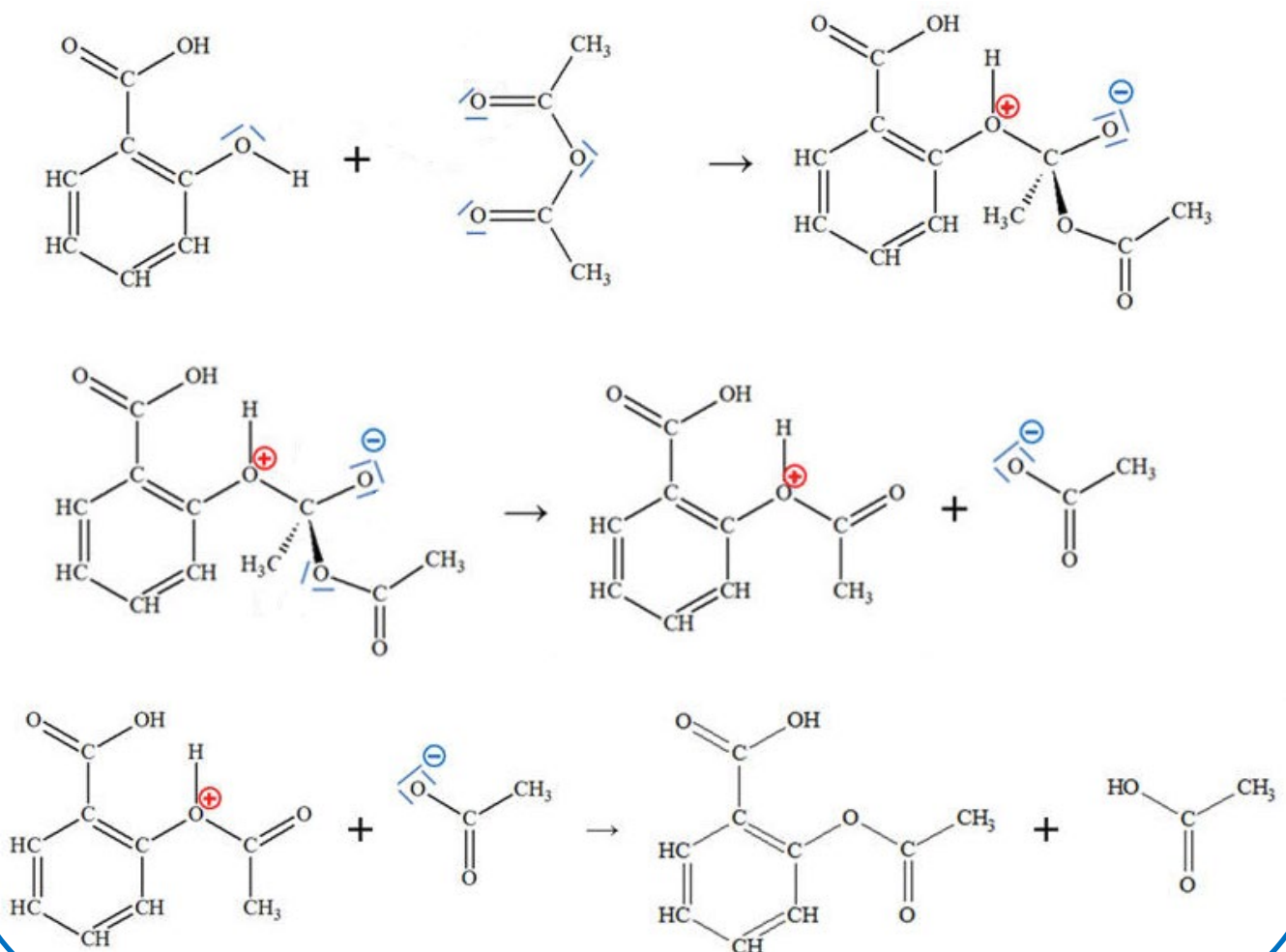
## DOC2/ La réaction de synthèse

- On prépare l'**aspirine** (ou acide acétylsalicylique) par réaction entre l'**acide salicylique** et l'**anhydride acétique**



acide salicylique + anhydride acétique      acide acétylsalicylique (= aspirine)

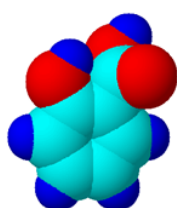
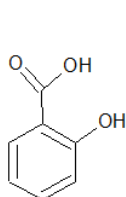
## DOC3/ Le mécanisme réactionnel



## DOC2/ Quelques données...

	caractéristique	densité	M (g.mol <sup>-1</sup> )	solubilité
<b>Acide éthanoïque</b>	Liquide incolore et d'odeur piquante	<b>1,05</b>	<b>60,0</b>	Très soluble dans l'eau
<b>Anhydride acétique</b>	Liquide incolore et d'odeur piquante	<b>1,082</b>	<b>102,0</b>	Soluble dans l'eau et l'éthanol
	Solide blanc	<b>1,443</b>	<b>138,0</b>	Peu soluble dans l'eau mais très soluble dans l'alcool
<b>Aspirine (acide acétylsalicylique)</b>	Solide blanc	<b>1,4</b>	<b>180,0</b>	Très peu soluble dans l'eau mais très soluble dans l'éthanol

### ACIDE SALICYLIQUE



#### acide 2-hydroxybenzoïque

Formule brute :  $C_7H_6O_3$

M = 138 g.mol<sup>-1</sup>

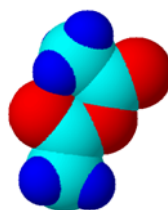
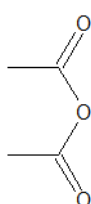
Solide cristallin blanc

$\theta_f$  = 158-161°C

Solubilité eau : 2 g.L<sup>-1</sup> (à 20°C)

Solubilité éthanol : très soluble.

### ANHYDRIDE ACÉTIQUE



#### Anhydride éthanoïque

Formule brute :  $C_4H_6O_3$

M = 102 g.mol<sup>-1</sup>

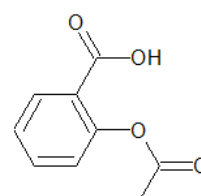
Liquide incolore, odeur piquante

d = 1,08

Solubilité eau : réaction vive (hydrolyse)

Solubilité éthanol : très soluble

### ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE



#### Acide 2-acétoxybenzoïque

Formule brute :  $C_9H_8O_4$

M = 180 g.mol<sup>-1</sup>

Solide cristallin blanc

$\theta_f$  = 136°C.

Se décompose à 140°C

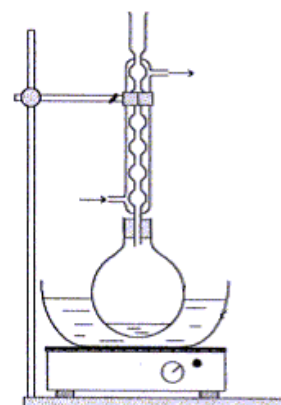
Solubilité eau : 3 g.L<sup>-1</sup> (à 20°C)

Solubilité éthanol : très soluble.

## Mode opératoire de la synthèse

### Préparation

- Préparer le bain-marie (cristalliseur pyrex, rempli au 1/4 avec de l'eau, sur l'agitateur chauffant, index sur 150)60°
- Dans un verre de montre bien sec, peser **3,0 g d'acide salicylique**
- Introduire les cristaux dans un ballon bicol bien sec, à l'aide d'un entonnoir
- Ajouter **6,0 mL d'anhydride éthanoïque** (acétique) (pipette graduée et pipeteur, sous la hotte)
- Ajouter enfin, toujours avec précautions, **3 gouttes d'acide sulfurique concentré**.
- Introduire le turbulent (barreau magnétique plastifié)
- Monter le réfrigérant à boules sur le ballon, mettre en route la circulation d'eau froide.
- Placer le ballon au bain-marie, dans le cristalliseur et sur l'agitateur magnétique chauffant



- L'expérience doit durer 10 à 15 minutes à partir du moment où le bain-marie est à la bonne température.

## Cristallisation de l'aspirine

- Remplir une éprouvette graduée de 50 mL d'eau distillée froide.
- Retirer le bain-marie et l'agitateur puis, sans arrêter le réfrigérant, verser, très lentement, par le haut du réfrigérant 5 à 10 mL d'eau distillée froide. Observer. Verser ensuite avec précautions le reste de l'eau froide. Arrêter le réfrigérant, dégager le ballon.
- Placer pour finir le ballon dans l'eau glacée pendant quelques minutes (jusqu'à cristallisation complète).
- Filtrer sur Büchner, rincer le ballon à l'eau distillée froide afin de récupérer toute l'aspirine formée.

## Recristallisation de l'aspirine

- Verser l'aspirine dans un erlenmeyer
- Dissoudre les cristaux dans la plus petite quantité possible d'éthanol qu'on pourra éventuellement faire "tiédir" sur une plaque chauffante (dans ce cas, boucher l'erien avec un réfrigérant à air)
- Après la dissolution, verser de l'eau glacée dans l'erlemeyer afin que l'aspirine cristallise.
- Après recristallisation, filtrer, laver l'aspirine (attention : à l'eau glacée pour ne pas redissoudre ce qui reste) et essorer sur Büchner

## Identification de l'aspirine

### ► ► Chromatographie sur couche mince

#### Préparation de la plaque CCM et de la cuve à élution

- Sous la hotte, introduire dans la cuve à chromatographie une petite quantité d'éluant (niveau à environ 5 mm du fond). Recouvrir la cuve avec son couvercle et agiter un peu puis la rapporter sur votre paillasse. Ne retirer le couvercle que le temps nécessaire à l'introduction et à l'extraction de la plaque CCM et éviter d'inhaler les vapeurs.
- Tracer avec précaution, au crayon, la ligne de dépôt (1 à 1,5 cm du bord inférieur) sur la plaque de CCM
- Activer la silice en chauffant la plaque quelques minutes au sèche-cheveux.

#### Préparation de la chromatographie

- Dans 4 tubes à essais, préparer les échantillons pour les dépôts :
  - Dépôt A** : Acide salicylique pur du commerce dissous dans 1 mL d'acétone
  - Dépôt B** : résultats de la réaction dissous dans 1 mL d'acétone
  - Dépôt C** : Aspirine du commerce préalablement écrasé puis dissous dans 1 mL d'acétone
  - Dépôt D** : Acide acétylsalicylique pur du commerce dissous dans 1 mL d'acétone
- Procéder ensuite rapidement au dépôt sur la plaque CCM (l'acétone s'évapore vite) en utilisant une pipette Pasteur et un sèche-cheveux ; utiliser des pipettes pasteur différentes pour chaque dépôt
- Déposer la plaque CCM dans la cuve sous la hotte

#### Révélation

- Lorsque l'éluant arrive à environ 1 cm du bord supérieur de la plaque, la sortir, et la sécher à l'aide du sèche-cheveux **sous la hotte**.
- On pourra ensuite observer les taches sous UV et les repérer au crayon.

## ►► Températures de fusion

- Après avoir étalonné le banc Köfler, déterminer la température de fusion de l'aspirine synthétisée

### Questions

- Dans le domaine médical, quel(s) avantage(s) l'aspirine présente par rapport à l'acide salicylique ?
- Donner les groupes fonctionnels présents dans les molécules d'acide salicylique et d'acide acétylsalicylique
- Quel est le nom de la molécule qui se forme en plus de l'acide acétylsalicylique ?
- Cette réaction est appelée **réaction d'estérification** ; A quel type de réaction (élimination, substitution, addition) appartient cette réaction ?
- Dans le mécanisme réactionnel, représenter les flèches courbes rendant compte du mécanisme des trois étapes. Justifier précisément l'orientation de ces flèches. Pour chacune des trois étapes, indiquer la catégorie de la réaction.
- Pourquoi faut-il une verrerie bien sèche lorsque l'on utilise de l'anhydride éthanóique ?
- Pourquoi chauffe-t-on ? Quel est le rôle de l'acide sulfurique ?
- A quoi sert le réfrigérant ? Quel nom porte ce montage ?
- A quoi sert la recristallisation de l'aspirine ?
- Calculer les quantités de matière des réactifs utilisés. Faire un tableau récapitulatif. Quel est le réactif limitant ? Quel est le réactif en excès
- Pourquoi rajoute-t-on lentement de l'eau dans le réfrigérant après la synthèse ?
- Si le rendement était de 100%, quelle masse d'aspirine devrait-on obtenir ?