

**TP N°III**  
**Préparation de l'Acide 2- Acétyloxybenzoïque**  
**Synthèse de l'aspirine**

### **Manipulation 3 «Estérification»**

#### **I. Objectifs**

Ce travail pratique vise à réaliser au laboratoire la synthèse hémisynthétique d'un médicament d'importance thérapeutique : l'aspirine (acide acétylsalicylique).

L'objectif est double :

1. Préparer une molécule organique d'intérêt pharmaceutique en suivant un protocole expérimental rigoureux.
2. Vérifier la pureté du produit obtenu grâce à l'analyse du point de fusion et à un test chimique spécifique identifiant la fonction caractéristique.

#### **Mots clés :**

Aspirine, analgésique, antipyrétique, anti-inflammatoire, anticoagulant, estérification, catalyseur, hémisynthèse, purification.

#### **II. Compétences expérimentales visées**

- ☞ Réaliser une **réaction de synthèse** d'un médicament : l'aspirine.
- ☞ Mettre en place un **montage à reflux** avec réfrigérant à air.
- ☞ Maîtriser le **contrôle thermique** d'une réaction.
- ☞ Effectuer une **purification** par recristallisation.
- ☞ **Identifier** le produit obtenu par la mesure de son point de fusion.

#### **Techniques réalisées:**

Filtration sous vide (entonnoir de Büchner), chauffage à reflux, recristallisation, séchage, pesée, extraction, détermination du point de fusion.

#### **III. Historique et Intérêt de l'Aspirine**

Depuis l'Antiquité, l'écorce de saule (*Salix alba*) était utilisée pour traiter douleurs et fièvres grâce à l'acide salicylique qu'elle contient. Toutefois, ce dernier est **fortement irritant pour la muqueuse gastrique** (Vane et Botting, 2003).

C'est en **1897** que **Félix Hoffmann**, chimiste chez **Bayer (Allemagne)** « Figure III.1 », réussit à synthétiser l'**acide acétylsalicylique** « Figure III.2 » (nom commercial : **aspirine**), une molécule plus tolérable par l'organisme. Ce composé reste aujourd'hui **le médicament le**

plus consommé au monde pour ses propriétés antalgiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires et anticoagulantes (Patrono et al., 2017). Formule chimique de l'acide acétylsalicylique « Figure III.3 » :  $C_9H_8O_4$ .



Figure III.1 : Felix Hoffmann, chimiste • Podcast sur l'histoire des Allemands



Figure III.2 : Structure chimique de l'acide salicylique

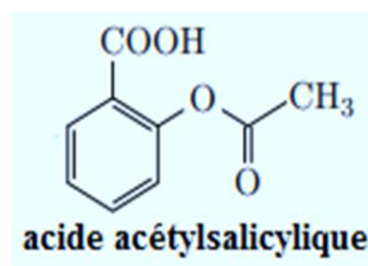


Figure III.3 : Structure chimique de l'acide acétylsalicylique

## VI. Principe de la Synthèse

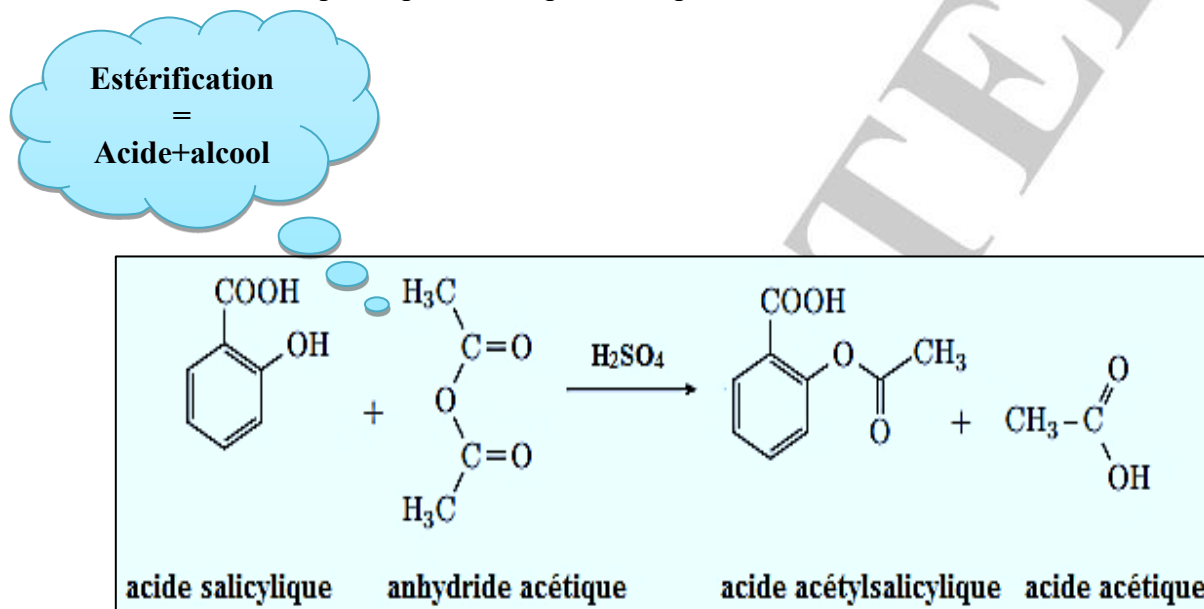
L'aspirine est obtenue par **acétylation de l'acide salicylique** à l'aide de **l'anhydride acétique** en présence d'un **catalyseur acide** ( $H_2SO_4$ ). Cette réaction d'estérification conduit à la formation d'un **ester** (acide acétylsalicylique) selon le mécanisme d'addition nucléophile sur le groupement carbonyle de l'anhydride suivi d'une élimination.

**L'acide acétylsalicylique**, connu sous le nom commercial d'**Aspirine**, est un médicament largement utilisé et connu depuis longtemps pour ses propriétés antalgiques, notamment dans le traitement des douleurs et des **céphalées**. L'aspirine est généralement synthétisée par **acétylation de l'acide salicylique** à l'aide de **l'anhydride acétique**, en présence d'une petite quantité d'**acide sulfurique** jouant le rôle de catalyseur.

Le **mécanisme réactionnel** de l'acétylation repose sur l'**addition nucléophile** de l'oxygène du groupement hydroxyle phénolique sur le **carbone carbonyle** de l'anhydride acétique, suivie d'une **fragmentation** de l'intermédiaire formé, conduisant au produit final.

Le composé obtenu, **dérivé acétylé de l'acide salicylique**, est appelé **acide 2-acétyloxybenzoïque**, plus connu sous le nom d'**acide acétylsalicylique (aspirine)**.

La formation de l'aspirine peut être représentée par le **schéma réactionnel suivant** :



## V. Protocole Expérimental

- ❖ **Matériels & réactifs**
- ❖ **Produits chimiques nécessaires et solvant utilisés**

Le tableau III.1 récapitule les réactifs et les quantités requises pour l'expérience, sur la base d'un ballon de 100 mL.

Tableau III.1 : Réactifs et quantités nécessaires à la synthèse

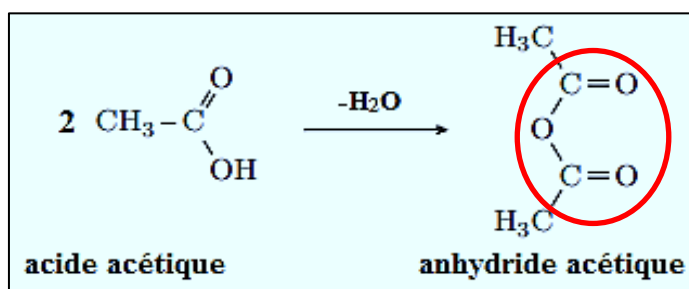
| Réactifs                                                     | Quantité            |
|--------------------------------------------------------------|---------------------|
| Acide salicylique                                            | 12,5 g              |
| Anhydride acétique* (d = 1,08 g/mL)                          | 35 mL               |
| Acide sulfurique concentré (H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ) | 10-15 gouttes       |
| Eau distillée                                                | Variable            |
| Éthanol absolu (95°)                                         | 15 mL               |
| Chlorure ferrique (solution 2%)                              | Pour test phénol    |
| Bicarbonate de sodium (NaHCO <sub>3</sub> )                  | Pour neutralisation |

♦ L'anhydride acétique est placé dans une burette sous la hotte. Avant de l'utiliser, veillez à retirer le bouchon situé sur la partie supérieure de la burette.



**Attention** : Les **anhydrides d'acide** réagissent de manière **violente avec l'eau**. Ils présentent un danger sérieux pour les **muqueuses oculaires et respiratoires**. Pour cette raison, il est impératif de manipuler ce produit en portant **des gants de protection et des lunettes de sécurité**.

Par ailleurs, l'**anhydride éthanoïque** (nom systématique de l'anhydride acétique ; « Figure III.4 ») est **très irritant pour les yeux**. Il est donc essentiel **d'éviter tout contact avec la peau** (notamment les mains) et **de ne pas inhaler ses vapeurs**. Le respect rigoureux de ces précautions est indispensable pour garantir la sécurité lors de la manipulation.



\*2 molécules d'acide acétique par condensation avec élimination d'eau (d'où le nom d'**anhydride**).

Figure III.4 : Structure chimique de l'anhydride éthanoïque

#### ❖ Verrerie & appareils

- ✓ **Verrerie utilisée** : Erlenmeyer, Becher, Spatule, Eprouvette, Verre de montre, ballon de 100ml, barreaux magnétiques, réfrigérant serpentin, pinces, noix, statif, l'élèveur Verre fritté de porosité 2 ou 3 ou Büchner, cristalliseur.
- ✓ **Appareils utilisés**: Balance, chauffe ballon, plaque chauffante magnétique
- ✓ **Montage utilisé** : Chauffage à reflux.

#### IV. Mode opératoire: Trois étapes essentielles (I, II & III)

**I. Réaction d'estérification : Acétylation de l'acide salicylique**

**II. Extraction de l'aspirine du milieu réactionnel**

**III. Purification de l'aspirine par recristallisation**

## V. 1. Étapes de la Synthèse

### a) Hémisynthèse de l'acide acétylsalicylique (aspirine)

#### I. Réaction d'estérification : Acétylation de l'acide salicylique

##### Protocole opératoire :

1. Réaliser un montage à reflux, équipé d'un condenseur à air.
2. Dans un ballon monocol de 500 mL soigneusement séché, introduire les réactifs suivants :
  - ☞ **12,5 g** d'acide salicylique anhydre (la quantité de matière, ***n***, sera calculée).
  - ☞ **35 mL** d'anhydride acétique mesurés avec une éprouvette graduée (**calculer *n*** également).
3. Ajouter **2 à 3 pierres ponce** pour assurer une ébullition régulière.
4. À l'aide d'une pipette, incorporer **10 à 15 gouttes** d'acide sulfurique concentré ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) sous agitation constante afin de catalyser la réaction.
5. Agiter vigoureusement le mélange, puis placer le ballon sous le réfrigérant.
6. Chauffer modérément le système à une température comprise entre **50 et 60 °C** (sans dépasser **80 °C**) jusqu'à dissolution complète de l'acide salicylique.
7. Maintenir le reflux sous agitation pendant environ **20 à 30 minutes**. La formation progressive d'un précipité blanc, accompagnée d'une augmentation de la viscosité du milieu réactionnel, est observée.
8. Après ce temps, laisser le ballon refroidir à température ambiante.

*(Un schéma légendé du montage à reflux doit être réalisé).*

**NB : Placer une pissette d'eau distillée dans le bac à glace.**

#### II. Extraction de l'acide acétylsalicylique (aspirine) du milieu réactionnel

##### Étapes :

1. Préparer **75 mL d'eau glacée** dans un erlenmeyer de 150 mL.
2. Lorsque le ballon est encore chaud, verser prudemment, par le haut du réfrigérant, **75 mL d'eau distillée froide**, en procédant par petites fractions (le port de lunettes de sécurité est obligatoire).
3. Détacher le ballon du montage et transférer délicatement son contenu tiède dans l'erlenmeyer contenant **25 mL d'eau distillée froide**. Rincer ensuite le ballon avec **10 mL** supplémentaires d'eau distillée, versés par le haut du réfrigérant.

4. Homogénéiser le mélange à l'aide d'une tige agitatrice en verre, ce qui permet la précipitation de l'aspirine brute sous forme de cristaux blancs.
5. Placer l'erlenmeyer dans un bain de glace afin de refroidir le mélange jusqu'à environ **10 °C**, en maintenant une agitation continue pendant **5 minutes** pour favoriser la cristallisation complète.
6. Procéder à une filtration sous vide à l'aide d'un entonnoir Büchner équipé d'un papier filtre :
  - ☞ Répartir le précipité uniformément.
  - ☞ Laver abondamment le résidu avec de l'eau glacée distillée afin d'éliminer les impuretés.
  - ☞ Essorer les cristaux après chaque lavage.
7. Sécher les cristaux obtenus sur papier filtre. (*Un schéma légendé du dispositif de filtration sous vide est requis*)
8. La pesée précise de la masse d'aspirine brute sera réalisée lors de la séance suivante.

### III. Purification de l'acide acétylsalicylique par recristallisation

#### Protocole :

1. Transférer l'aspirine brute dans un erlenmeyer et ajouter **15 mL** d'éthanol à 95 %.
2. Chauffer doucement le mélange au bain-marie, sous agitation, jusqu'à dissolution complète des cristaux.
3. Ajouter progressivement **40 mL** d'eau chaude à environ **60 °C** (prélevée du bain-marie), tout en poursuivant l'agitation. Poursuivre le chauffage si nécessaire jusqu'à obtenir une solution limpide.
4. Laisser refroidir la solution environ **15 minutes** à température ambiante sans agiter, puis achever le refroidissement dans un cristallisateur contenant de la glace. Cette étape permet la formation de beaux cristaux en aiguilles d'aspirine pure. (Attention : ne jamais approcher le visage du récipient).
5. Filtrer les cristaux obtenus à l'aide du Büchner, en maintenant une aspiration modérée.
6. Rincer les cristaux avec un petit volume d'eau glacée distillée pour éliminer les traces de solvant. Étendre ensuite les cristaux sur du papier filtre pour les égoutter.
7. Sécher soigneusement les cristaux dans une étuve réglée à **80 °C**.
8. La masse finale d'acide acétylsalicylique purifié sera déterminée lors de la prochaine séance.

Les tableaux III.2 et III.3 regroupent les principales propriétés physico-chimiques des molécules impliquées dans la synthèse de l'aspirine.

Tableau III.2 : Propriétés physico-chimiques de certaines molécules sélectionnées

|                         | Etat physique à 20°C | Masse molaire (g.mol <sup>-1</sup> ) | Masse volumique (g.mL <sup>-1</sup> ) | T <sub>fus</sub> (°C) |
|-------------------------|----------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| Acide éthanoïque        | Liquide incolore     | -                                    | 1,05                                  | 16,6                  |
| Anhydride éthanoïque    | Liquide incolore     | oui                                  | 102                                   | 1,08                  |
| Acide salicylique       | Solide blanc         | non                                  | -                                     | 159                   |
| Acide acétylsalicylique | Solide blanc         | non                                  | -                                     | 135                   |

Tableau III.3 : Données comparatives sur les propriétés physico-chimiques de différentes molécules

|                                | Etat physique à 20°C                 | M (g.mol <sup>-1</sup> ) | ρ (g/mL) | T <sub>fus</sub> (°C) | Solubilité                                                |
|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|----------|-----------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Acide éthanoïque</b>        | Liquide incolore                     | 60                       | 1,05     | 16,6                  | -                                                         |
| <b>Anhydride éthanoïque</b>    | Liquide incolore et d'odeur piquante | 102                      | 1,082    | -                     | Soluble dans l'eau et dans l'alcool                       |
| <b>Acide salicylique</b>       | Solide blanc                         | 138                      | 1,443    | 159                   | Peu soluble dans l'eau<br>Très soluble dans l'alcool      |
| <b>Acide acétylsalicylique</b> | Solide blanc                         | 180                      | 1,4      | <b>135</b>            | Très peu soluble dans l'eau<br>Très soluble dans l'alcool |

Données: M(C= 12,0 g. mol<sup>-1</sup>; M(O)= 16,0 g. mol<sup>-1</sup>; M(H)= 1,0 g.mol<sup>-1</sup>.

### Séance suivante (analyses chimiques + point de fusion « PF »)

Après la recristallisation, nous obtenons un produit censé être de l'aspirine pure. **Cependant, peut-on en être certain ?** Il est possible que le produit contienne de l'acide salicylique non réagi, ou encore un polymère formé en raison d'une température de réaction trop élevée.

**De plus, cette aspirine est-elle réellement pure ?** Il est donc nécessaire d'analyser ce composé pour en confirmer l'identité et évaluer sa pureté. Il est à noter que les méthodes que nous utiliserons ne sont pas nécessairement identiques, ni aussi précises, que celles employées dans des laboratoires de recherche ou dans l'industrie.



Appareil à point de fusion numérique et digital

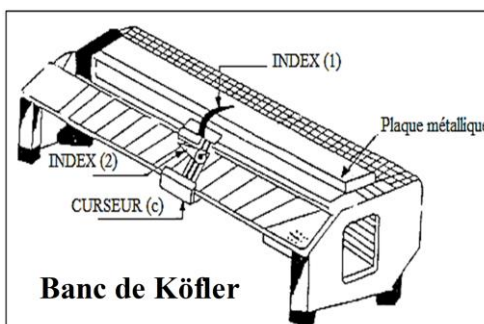


Figure III.5: Instruments de détermination du point de fusion

NB : La température de fusion théorique de l'aspirine : **135°C** (voir Tableau III.1 & III.1)

### ❖ Détermination de la température de fusion

Dans notre établissement, nous disposons de deux appareils pour cette analyse (figure III.5) : le banc de Köfler (voir compte rendu page -v-), qui est actuellement hors service, et un second appareil. **(Préciser la marque de l'appareil utilisé dans votre rapport.)** Le point de fusion sera mesuré à l'aide d'un tube capillaire.

L'expression « fond vers... » indique que la température à laquelle la substance devient totalement liquide, visible par la disparition du solide, peut différer de  $\pm 4$  °C de la valeur théorique, sauf indication contraire.

#### **Procédure :**

1. Placez la substance dans un tube capillaire sec, d'un diamètre intérieur de 1 mm, de manière à former une colonne d'environ 3 mm de hauteur.
2. Réglez l'appareil à une température de fusion estimée, en commençant avec une température inférieure de 5 à 10 °C à la température attendue, puis augmentez la température à un rythme d'environ 1 °C par minute.
3. Introduisez le tube capillaire contenant la substance dans l'enceinte chauffée. Notez la température à laquelle la substance devient totalement transparente, indiquant ainsi son point de fusion.

### ❖ **Test de la présence du groupe phénol (tests chimiques)**

Comparons les structures de l'acide salicylique et de l'aspirine (acide acétylsalicylique). On observe que le groupe phénol (alcool sur noyau phényle) a été remplacé par un groupe ester dans l'aspirine. Ce test permet de vérifier l'absence de groupe phénol dans l'aspirine.

#### **Principe**

Les groupes phénol et émol réagissent avec le chlorure ferrique pour former des complexes colorés caractéristiques selon la réaction suivante :



### ❖ Mode opératoire

Le test sera réalisé sur plusieurs échantillons :

- Acide salicylique

- Aspirine pure (commerciale non effervescente)
- Aspirine non recristallisée
- Aspirine recristallisée

Préparer une solution à 2% de chlorure ferrique en dissolvant une petite quantité du composé dans 3 ml d'eau (ou dans un mélange eau-éthanol si la substance n'est pas soluble dans l'eau). Ajouter ensuite 1 ml de solution de chlorure ferrique. Agiter et observer la coloration obtenue.

❖ **Présence du groupe phénol (résultats des tests chimiques)**

Les résultats attendus sont présentés dans le tableau suivant (Tableau III.4):

Tableau III.4 : Présence du groupe phénol (résultats des tests chimiques)

| Substance                   | Couleur                     |
|-----------------------------|-----------------------------|
| aspirine commerciale (pure) | incolore                    |
| aspirine de synthèse        | incolore                    |
| acide salicylique           | mauve                       |
| aspirine non recristallisée | mauve plus ou moins intense |

## VI. RAPPORT D'EXPÉRIMENTATION (COMPTE RENDU)

1. Indiquer les formules moléculaires de l'acide salicylique, de l'anhydride éthanoïque et de l'aspirine.
2. Fournir les formules semi-développées de l'acide salicylique, de l'anhydride éthanoïque et de l'aspirine. Mettre en évidence et nommer les groupes fonctionnels présents dans ces trois composés.
3. Rédiger l'équation chimique globale correspondant à la synthèse de l'acide acétylsalicylique. Préciser les caractéristiques de cette réaction.
4. Expliquer pourquoi l'anhydride éthanoïque est préféré à l'acide éthanoïque pur pour cette synthèse.
5. Calculer le nombre de moles des réactifs employés. Un des réactifs est-il en excès ? Si tel est le cas, justifier cette situation.
6. Expliquer l'ajout d'eau à la fin de la réaction.
7. Rédiger l'équation chimique correspondant à la réaction entre l'anhydride éthanoïque résiduel et l'eau.
8. Définir le principe de la recristallisation.
9. Justifier l'utilisation d'une quantité minimale d'éthanol pour dissoudre l'acide acétylsalicylique.
10. Calculer la masse d'acide acétylsalicylique pouvant être obtenue dans le cas d'un rendement théorique de 100 %.

11. Déterminer le rendement réel de cette synthèse.

### Références Bibliographiques

1. Botting, R. M. (2010). Vane's discovery of the mechanism of action of aspirin changed our understanding of its clinical pharmacology. *Pharmacological Reports*, 62(3), 518–525. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(10\)70310-7](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(10)70310-7)
2. Patrono, C., Morais, J., Baigent, C. (2017). Antiplatelet drugs: Current status and future directions. *European Heart Journal*, 38(45), 3255–3263. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx504>
3. Rang, H. P., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2019). Rang & Dale's Pharmacology (9th ed.). Elsevier, Amsterdam.
4. Vane, J. R., & Botting, R. M. (2003). The mechanism of action of aspirin. *Thrombosis Research*, 110(5-6), 255–258. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(03\)00379-7](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(03)00379-7)
5. Williamson, K. L., & Masters, K. M. (2018). Macrolab Techniques in Organic Chemistry (4th ed.). W. H. Freeman, New York.