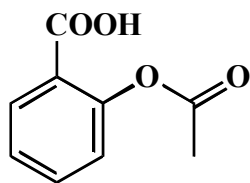
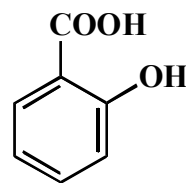


ACIDES CARBOXYLIQUES ET DÉRIVÉS

L'acide acétylsalicylique, plus connu sous le nom d'aspirine, est le principe actif de nombreux médicaments aux propriétés antalgiques, anti-inflammatoires ou anti-coagulantes. Sa consommation annuelle mondiale dépasse 100 milliards de comprimés de 300 mg. La synthèse industrielle de l'aspirine utilise notamment l'acide salicylique, composé naturel présent dans l'écorce de saule.



acide acétylsalicylique (aspirine)



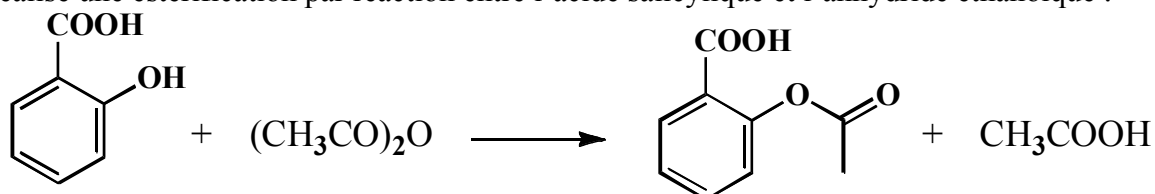
acide salicylique

L'activité expérimentale proposée a pour but de réaliser la synthèse de l'aspirine et le dosage d'un cachet commercial. Les deux manipulations seront menées en parallèle.

I. Synthèse de l'aspirine

1) Principe

On réalise une estérification par réaction entre l'acide salicylique et l'anhydride éthanoïque :



2) Manipulation

Introduire 2 g d'acide salicylique dans un erlenmeyer de 150 mL. Ajouter, à l'aide de la burette placée sous la hotte, 5 mL d'anhydride éthanoïque puis 10 gouttes (environ 0,5 mL) d'acide sulfurique concentré. Agiter jusqu'à complète dissolution. Laisser reposer 15 minutes.

3) Isolement et purification de l'aspirine

Q1) Justifier oralement les proportions des réactifs et les conditions opératoires (milieu acide, température ambiante,...)

Q2) Proposer oralement un protocole expérimental pour isoler puis purifier l'aspirine préparée à l'aide des produits et du matériel disponibles.

1^{er} appel du professeur avant d'effectuer les manipulations

Peser l'aspirine brute (avant purification) et l'aspirine purifiée. Mesurer leurs points de fusion.

4) Compte-rendu

Q3) Calculer le rendement avant et après recristallisation.

Q4) Conclusion de la synthèse : Commenter les résultats obtenus en terme de rendement et de pureté des produits obtenus. Proposer des améliorations éventuelles de la synthèse.

Q5) Quels sont les critères d'un bon solvant de recristallisation ?

Q6) Donner le mécanisme de la réaction.

II. Dosage d'un cachet d'aspirine

Données à 298 K : acide salicylique (diacide faible) : $pK_{A1} = 3,0$ et $pK_{A2} = 13,0$.

phénolphtaléine : pK_A entre 8 et 9 ; BBT : $pK_A = 6,8$; hélianthine : $pK_A = 3,7$

1) Principe

On fait réagir le cachet d'aspirine dans un excès de soude à chaud et après réaction de saponification, on dose le milieu réactionnel obtenu par une solution d'acide chlorhydrique.

2) Manipulations

- Préparer 100 mL de soude de concentration exacte à environ $0,40 \text{ mol.L}^{-1}$.
- Peser le cachet d'aspirine puis le dissoudre dans un peu d'eau et exactement 20,0 mL de soude. Porter le mélange à reflux dans un ballon de 250 mL pendant 15 min.
- Pendant ce temps : placer la solution de HCl (environ $0,2 \text{ mol.L}^{-1}$) dans la burette. Introduire 10,0 mL de soude dans un petit bécher en présence de quelques gouttes de phénolphthaléine. Faire deux dosages concordants. En déduire la concentration exacte de la solution de HCl.

3) Titrage acido-basique du milieu réactionnel obtenu

On supposera pour simplifier que la soude a été introduite suffisamment en excès pour considérer que le pH est proche de 14 dans le milieu réactionnel.

Q7) Quelle est la structure de la forme prédominante de l'acide salicylique dans ces conditions ? Proposer alors oralement une équation bilan permettant de modéliser les transformations de la molécule d'aspirine lors du chauffage à reflux.

Q8) Proposer oralement une méthode succincte (réactifs, équation-bilan des réactions de dosage, indicateur de fin de réaction) permettant de doser certaines espèces acido-basiques contenues dans le milieu réactionnel. Préciser la ou les relations à l'équivalence en justifiant la réponse.

2^{ème} appel du professeur avant d'effectuer les manipulations

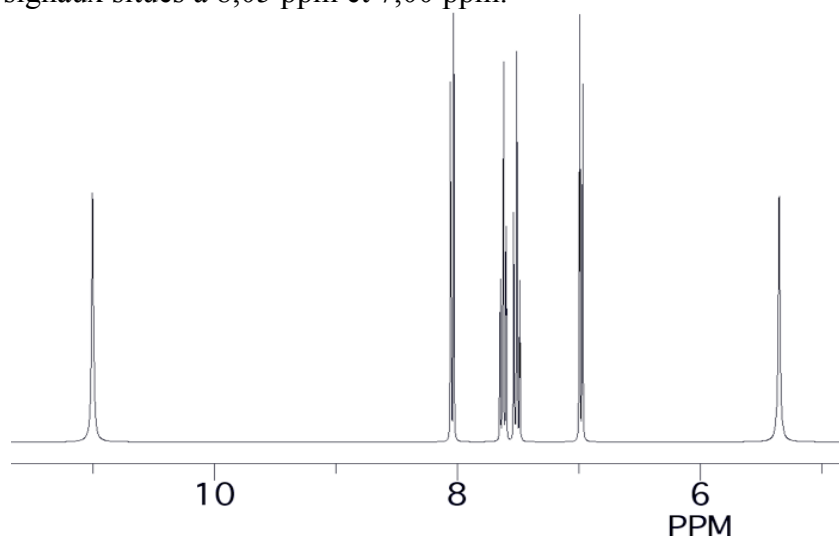
4) Compte-rendu

Q9) Quelle est la concentration exacte de la soude que vous avez préparée ? Quelle est la concentration de la solution de HCl ? Faire un calcul d'incertitude.

Q10) Déterminer la quantité d'aspirine contenue dans le cachet. Donner la masse correspondante et comparer à l'indication donnée par le fabricant. Calculer le titre massique en aspirine du cachet.

III. Analyse de spectre RMN

- Analyser le spectre RMN simulé de l'acide salicylique, donné ci-dessous. Justifier notamment l'attribution des signaux situés à 8,05 ppm et 7,00 ppm.



- Le spectre serait-il modifié par addition d'eau deutériée ? Expliquer.
- Quelles différences observerait-on entre ce spectre et celui de l'aspirine ?

PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX

I. Synthèse de l'aspirine : appel n°1

Placer l'ermeneyer dans un bain de glace. Ajouter 50 mL d'eau par petites fractions (quels sont les rôles de l'eau ?).

Filtrer les cristaux sur Büchner ou sur fritté, les laver deux fois avec un peu d'eau distillée **froide** (pourquoi ?), puis les essorer. Placer les cristaux dans une coupelle et les mettre à l'étuve à 75°C pendant 15 min. Peser les cristaux après refroidissement et prendre leur point de fusion.

Recristallisation :

Dissoudre les cristaux à chaud dans un minimum de solvant (eau / éthanol 75/25). Laisser refroidir et recrystalliser. Filtrer les cristaux sur Büchner puis essorer. Placer à l'étuve à 75°C pendant 15 min. Peser les cristaux après refroidissement et prendre leur point de fusion.

PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX

II. Dosage d'un cachet d'aspirine : appel n°2

– Titration du cachet d'aspirine :

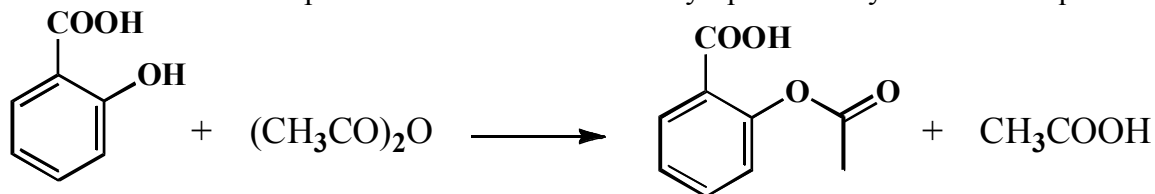
Après refroidissement (à température ambiante) du contenu du ballon, transvaser celui-ci soigneusement dans un bécher (ou erlenmeyer) de 200 mL. Rincer le ballon avec un peu d'eau pour récupérer la totalité du milieu réactionnel, à introduire dans le bécher de 200 mL. Ajouter quelques gouttes de phénolphthaléine et doser toute la solution résultante par HCl.

Pour le professeur

I. Synthèse de l'aspirine

1) Principe

On réalise une estérification par réaction entre l'acide salicylique et l'anhydride éthanóïque :



2) Manipulation

Introduire 2 g d'acide salicylique dans un erlenmeyer de 150 mL. Ajouter, à l'aide de la burette placée sous la hotte, 5 mL d'anhydride éthanóïque puis 10 gouttes d'acide sulfurique concentré. Agiter jusqu'à complète dissolution.

Laisser reposer 15 minutes puis placer l'erlenmeyer dans un bain de glace.

Ajouter 50 mL d'eau par petites fractions (quel est son rôle ?)

Filtrer les cristaux sur Büchner ou sur fritté, les laver deux fois avec un peu d'eau distillée **froide** (pourquoi ?), puis les essorer. Placer les cristaux dans une coupelle et les mettre à l'étuve à 75°C pendant 15 min. Peser les cristaux après refroidissement et prendre leur point de fusion.

3) Recristallisation

Dissoudre les cristaux à chaud dans un minimum de solvant (eau / éthanol 75/25). Laisser refroidir et recristalliser. Filtrer les cristaux sur Büchner puis essorer. Placer à l'étuve à 75°C pendant 15 min. Peser les cristaux après refroidissement et prendre leur point de fusion.

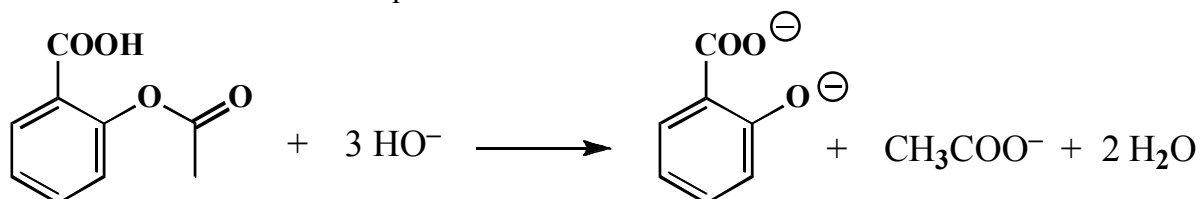
4) Compte-rendu

- Donner le mécanisme de la réaction.
- Justifier les proportions et les conditions opératoires.
- Expliquer le principe de la recristallisation. Quels sont les critères d'un bon solvant de recristallisation ?
- Comparer les points de fusion obtenus à celui de la littérature et commenter.
- Calculer le rendement avant et après recristallisation.

II. Dosage d'un cachet d'aspirine

1) Principe

Il s'agit d'un dosage en retour. On dissout le cachet dans un excès de soude et après réaction, on dose le milieu réactionnel obtenu par HCl.



On donne les pK_A de l'acide salicylique : $\text{pK}_{\text{A}1} = 3,0$ et $\text{pK}_{\text{A}2} = 13,0$.

2) Manipulation

Préparer 100 mL de soude à environ exactement 0,40 mol.L⁻¹.

Peser le cachet d'aspirine puis le dissoudre dans un peu d'eau et exactement 20,0 mL de soude.

Porter le mélange à reflux dans un ballon de 250 mL pendant 15 min.

Pendant ce temps, placer HCl dans la burette, faire une prise d'essai de 10,0 mL de soude dans un petit bécher en présence de quelques gouttes de phénolphthaléine. Doser HCl (environ $0,2 \text{ mol.L}^{-1}$) et en déduire sa concentration.

Après refroidissement du contenu du ballon, transvaser celui-ci soigneusement dans un bécher de 200 mL. Rincer le ballon avec un peu d'eau. Ajouter quelques gouttes de phénolphthaléine et doser la solution par HCl.

3) Compte-rendu

- Quelles sont les réactions qui se produisent sur la molécule d'aspirine ? Donner leur mécanisme et justifier l'écriture du bilan proposé ci-dessus.
- Quelle est la concentration exacte de la soude que vous avez préparée ?
- Quelle est la concentration de HCl ? Faire un calcul d'erreur.
- Pourquoi utilise-t-on la phénolphthaléine comme indicateur coloré lors du dosage en retour du cachet d'aspirine ? Quelle(s) réaction(s) ont eu lieu lors du virage de l'indicateur ? Aurait-on obtenu le même résultat en utilisant l'hélianthine comme indicateur ?
- En déduire la quantité d'aspirine contenue dans le cachet. Donner la masse correspondante et comparer à l'indication donnée par le fabricant.
- Calculer le titre massique en aspirine du cachet.