

Expérience # 2

Synthèse de l'aspirine et du Tylenol

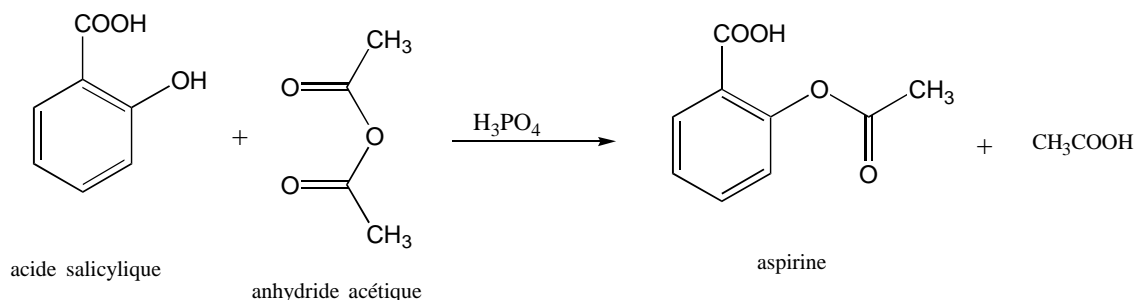
1. But

Le but de l'expérience consistera à effectuer la synthèse chimique de l'aspirine et du Tylenol. Nous pourrions alors en profiter pour se familiariser avec le calcul du rendement de réaction ainsi qu'avec les techniques de recristallisation et de détermination du point de fusion.

2. Théorie

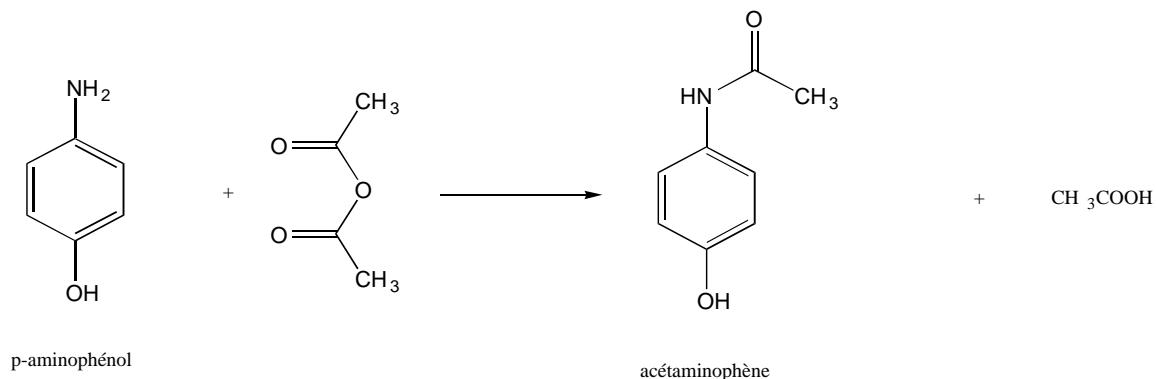
L'aspirine (acide acétylsalicylique) est un composé qui présente des propriétés analgésique, anti-inflammatoire et anti-coagulante. C'est la compagnie pharmaceutique allemande Bayer qui a inventé ce composé et l'a commercialisé en 1897 sous le nom d'Aspirine. C'est en fait l'acide salicylique dont le nom systématique est acide ortho hydroxybenzoïque qui présente les propriétés pharmacologiques, mais l'ingestion de cet acide est mal tolérée par l'estomac car elle provoque une forte acidité gastrique. On peut toutefois diminuer cette intolérance en modifiant la molécule d'acide salicylique. On réalise cette modification par une réaction d'estérification avec l'anhydride acétique, transformant ainsi le groupement -OH de l'acide salicylique en groupement -O-CO-CH₃ (on substitue le H du OH par un groupe -CO-CH₃ appelé acétyle) donnant ainsi l'acide acétylsalicylique. L'acide acétylsalicylique une fois ingéré, sera lentement retransformé en acide salicylique par l'acidité naturelle de l'estomac, ce qui diminue les problèmes gastriques, sans toutefois les éliminer.

Le groupement alcool, R-OH, est relativement inerte face à l'anhydride acétique, ce qui implique que la réaction serait très lente à compléter. Pour y remédier, on ajoute un catalyseur qui permet de faire la réaction dans un temps raisonnable. L'acide phosphorique ajouté en petite quantité au mélange réactionnel joue ce rôle de catalyseur. La réaction est:



éq. 1

Afin d'éviter les problèmes liés à l'absorption de l'aspirine, on peut préparer un autre composé ayant des effets analgésiques analogues à ceux de l'aspirine, tout en étant mieux toléré par l'estomac. Il s'agit de l'acétaminophène (qui se retrouve dans le Tylenol™ ou le Tempra™), que l'on prépare selon une réaction analogue à celle décrite plus haut. La différence réside sur le fait qu'on utilise le p-aminophénol comme produit de départ, au lieu de l'acide salicylique, qu'on fait réagir de la même manière, selon la séquence réactionnelle suivante:



éq. 2

Dans ce cas, c'est la fonction NH_2 qui subit la transformation, donnant ainsi une fonction amide. Il est à noter que cette réaction se fait sans catalyse acide, du fait de la forte réactivité du groupement NH_2 face à l'anhydride acétique.

Le produit obtenu lors de cette préparation contient des impuretés que l'on doit éliminer. Pour ce faire, on doit purifier l'acétaminophène obtenu par recristallisation. La recristallisation est une technique de séparation et de purification qui peut s'appliquer pour des composés organiques qui sont **solides à la température de la pièce.**

La recristallisation doit s'effectuer dans un solvant approprié. Ce solvant devra idéalement **dissoudre** le composé désiré à **chaud** (bouillant) mais en dissoudre **peu** à **froid** ($\sim 0^\circ\text{C}$), tandis que les impuretés devront y avoir soit une **grande solubilité à toutes les températures**, soit être **insolubles à toutes températures**. Dans le premier cas, les impuretés **resteront** en solution, même à **froid** et seront abandonnées dans le solvant froid. Dans le deuxième cas, les contaminants ne seront **pas dissous**, même à **chaud** et pourront être **retirés** de la solution par **filtration à chaud**. La différence de solubilité à chaud et à froid permet ainsi de récupérer la plus grande partie du produit désiré sous une forme cristalline.

Il existe plusieurs types d'impuretés:

- a) tout-à-fait insolubles: fragments de papier, sciures de bois, sable, poussières, etc...
- b) composés ayant une faible différence de solubilité à chaud et à froid,
- c) composés donnant un aspect peu attrayant à de très faibles concentrations: colorants

Pour choisir un bon solvant, il faut tenir compte du point de fusion du solide et du point d'ébullition du solvant. Il faut donc que le point d'ébullition du solvant soit inférieur au

point de fusion du produit à purifier (d'au moins 15 à 20°C), afin d'éviter que le produit ne se sépare sous la forme d'une huile avant de se solidifier.

Un bon solvant est donc **celui** qui dissout une bonne quantité de substance à haute température et une petite quantité de substance à basse température. Aussi il doit dissoudre les impuretés facilement, même à basse température. Le solvant ne doit pas réagir avec le produit que l'on veut purifier.

Suite à l'isolation du produit, il faut procéder à sa caractérisation. Lorsque la formule moléculaire du produit est connue, on peut mesurer une propriété chimique qui lui est caractéristique. L'ensemble des tests qui peuvent être effectués est alors très important. Pour cette expérience, nous nous limiterons à la mesure du point de fusion. Dans d'autres cas, nous pourrions utiliser des techniques de spectroscopie IR, de chromatographie...

La température de fusion, c'est-à-dire la température à laquelle les phases solide et liquide coexistent en équilibre permet généralement de vérifier la pureté d'un composé chimique. Cette valeur est normalement connue précisément et est facile à trouver dans la littérature. Cette valeur correspond à la fin de la fusion. On sait que cette température dépend des attractions intermoléculaires. Plus l'attraction entre les molécules est importante, plus l'énergie requise pour les séparer (passer d'un état ordonné, le solide, à un état moins ordonné, le liquide) sera élevée. Le point de fusion sera alors élevé.

Certaines molécules organiques ont tendance à se décomposer en approchant de leur point de fusion. Elles deviennent alors plus sombres. Le résultat obtenu est donc incertain et est rapporté en précisant que le solide se décompose. De même, si on observe une disparition du produit (vapeur), on peut conclure qu'il n'y a pas eu fusion. On parle alors de sublimation.

Généralement l'écart entre le début de la fusion et la fin de la fonte d'un solide pur est d'environ un degré. Un écart plus important est souvent l'indice de la présence d'impuretés. La présence d'impuretés dans notre produit a normalement pour effet d'abaisser la température de fusion observée. Il faut cependant être très attentif afin de ne pas confondre un ramollissement et/ou une contraction du composé avec le début de la fusion (l'écart serait ainsi considérable). La présence d'un résidu de solvant non évaporé peut aussi confondre le technicien qui effectue la mesure. Il faut donc s'assurer de travailler avec un produit relativement sec.

* Raymond Chang, Luc Papillon, *Chimie fondamentale volume 1, 2^{ième} édition*, Chenelière, Montréal (2002). pages 135-40.

* Notes de cours : Chimie fondamentale.

3. Mode opératoire

Pour effectuer cette expérience, le groupe sera séparé en deux. La première partie du groupe réalisera la synthèse chimique de l'aspirine tandis que l'autre partie du groupe réalisera celle du Tylenol. Les produits des réactions seront conservés et seront utilisés lors d'expériences subséquentes. La caractérisation des produits de la réaction pourra s'effectuer sur plus d'une semaine.

3.1 Synthèse, recristallisation et caractérisation de l'analgésique

3.1.1 L'aspirine

1. Pesez exactement environ 5,0 g d'acide salicylique dans un erlenmeyer de 125 mL. Ajoutez 7,0 mL d'anhydride acétique (mesuré au cylindre gradué) ainsi qu'environ 5 gouttes du catalyseur acide phosphorique concentré.
2. Agitez doucement le mélange pour mélanger les réactifs et placez ensuite l'erlenmeyer dans un bécher de 600 mL rempli d'eau chaude que vous chauffez sur une plaque chauffante (on laisse bouillir doucement). Agitez le mélange réactionnel de temps en temps et gardez-le dans l'eau chaude pendant 20 à 30 minutes. Il est important de respecter ce temps de réaction.
3. Retirez l'erlenmeyer de l'eau chaude et laissez refroidir quelques minutes. Ajoutez alors 50 à 75 mL d'eau glacée tout en maintenant une bonne agitation et placez l'erlenmeyer dans un bain d'eau glacée pendant 10 à 15 minutes supplémentaires.
4. Filtrez le produit sous vide sur un entonnoir Büchner. Rincez l'erlenmeyer avec 10 à 15 mL d'eau froide et lavez le solide contenu dans l'entonnoir avec cette eau afin d'enlever l'acide acétique résiduel.
5. Recristallisez l'aspirine avec 30 mL de méthanol (dans le même erlenmeyer que celui utilisé pour la réaction). Pour ce faire, chauffez le tout afin de dissoudre le solide et ajoutez lentement de l'eau distillée jusqu'à ce que la solution devienne brouillée. Retirez le tout de la plaque chauffante, laissez refroidir un peu et faites cristalliser dans un bain de glace pendant environ 10 minutes.
6. Pesez un papier filtre et un verre de montre et filtrez le produit sous vide sur un entonnoir Büchner. Rincez et lavez avec 10 à 15 mL d'eau froide.

7. Laissez sécher le produit à l'air et pesez le tout. Déterminez ensuite le point de fusion et comparez avec celui trouvé dans la littérature. **Identifiez et conservez votre produit.**

3.1.2 Le Tylenol

1. Pesez exactement environ 10,0 g de p-aminophénol dans un erlenmeyer de 125 mL. Ajoutez 30 mL d'eau distillée et 12 mL d'anhydride acétique (que vous mesurez au cylindre gradué). Agitez doucement pour tout mélanger et chauffez doucement le mélange sur une plaque chauffante de façon à provoquer une **légère** ébullition.
2. Chauffez jusqu'à ce que tout le solide soit dissout. Une fois que celui-ci est dissout, maintenez une **légère** ébullition pendant 15 minutes supplémentaires afin de compléter la réaction.
3. Laissez le mélange refroidir à la température ambiante afin de cristalliser l'acétaminophène. Si la cristallisation ne s'amorce pas, agitez le mélange avec une tige de verre en grattant les parois de l'erlenmeyer afin de provoquer la cristallisation. Laissez ensuite refroidir le mélange dans la glace.
4. Filtrez le solide obtenu sous vide sur un Büchner. Rincez l'erlenmeyer avec 5-10 mL d'eau glacée et lavez le produit dans le filtre avec cette eau. Répétez le lavage.
5. Transférez l'acétaminophène impur dans un erlenmeyer de 125 mL et recristallisez-le en utilisant 35 mL d'un mélange eau-méthanol 2:1 (préparez 75 mL de solution). Chauffez pour tout dissoudre, laissez refroidir quelques instants et faites cristalliser dans un bain d'eau glacée.
6. Pesez un papier filtre et un verre de montre et filtrez le produit sous vide sur un entonnoir Büchner. Rincez et lavez avec 10 à 15 mL du mélange 2:1 eau-méthanol froid.
7. Laissez sécher le produit à l'air et pesez le tout. Déterminez ensuite le point de fusion et comparez avec celui trouvé dans la littérature. **Identifiez et conservez votre produit.**

4. Cahier de laboratoire

1. Titre de l'expérience
2. But
3. Données et observations

5. Rapport de laboratoire

1. Page titre
2. Données et observations (3,0 pts)
 - Compléter un des 2 tableaux selon le cas

Tableau # 1 Résumé de la réaction de synthèse de l'acide acétylsalicylique

Masse d'acide salicylique \pm _____ g	
Gouttes d'acide phosphorique	
Volume d'anhydride acétique \pm _____ mL	
Masse volumique de l'anhydride acétique (g/mL)	
Temps de la réaction \pm _____ min	
Masse filtre +verre montre \pm _____ g	
Masse filtre +verre montre + composé \pm _____ g	
Point de fusion observé \pm _____ °C	
Point de fusion prévu °C	

OBSERVATIONS :

Tableau # 1 Résumé de la réaction de synthèse de l'acétaminophène

Masse de p-aminophénol \pm _____ g	
Volume d'eau \pm _____ mL	
Volume d'anhydride acétique \pm _____ mL	
Masse volumique de l'anhydride acétique (g/mL)	
Temps de la réaction \pm _____ min	
Masse filtre +verre montre \pm _____ g	
Masse filtre +verre montre + composé \pm _____ g	
Point de fusion observé \pm _____ °C	
Point de fusion prévu °C	

OBSERVATIONS :

3. Calculs (1,0 pt)
 - Déterminez le réactif limitant et calculez le rendement réactionnel.
4. Résultats (3,0 pts)

Tableau # 2 Résultats expérimentaux

Rendement maximum prévu (aspirine ou Tylenol)* (g)	
Masse de _____ après recristallisation (g)	
Le réactif limitant est :	
% rendement réaction	
Point de fusion prévu de _____ (°C)	
Point de fusion mesuré de _____ (°C)	
% écart des points de fusion	

*** Spécifiez adéquatement les produits...**

5. Discussion (1,0 pt)
 - Résumez et commentez vos résultats
 - Commentez la pureté de votre produit
 - Proposez et commentez deux sources d'erreurs (une qui affectera le rendement et l'autre le point de fusion). Donnez le sens de l'erreur (+ ou -)