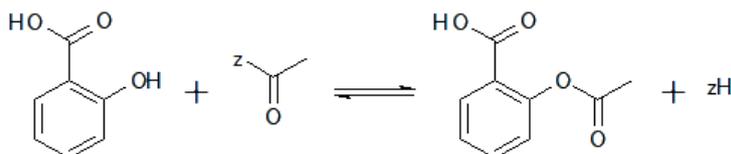


Niveau lycée.

Prérequis : estérification de Fischer ( $\text{RCOOH} + \text{R}'\text{OH} \rightleftharpoons \text{RCOOR}' + \text{H}_2\text{O}$ ), techniques exp en chimie orga**I | FIL ROUGE : LA SYNTHÈSE DE L'ASPIRINE**

Présentation historique, tonnage (40 000 t/an), structure de l'acide acétylsalicylique. [aspirine = acide acétylsalicylique + excipients (forme, consistance : domaine de la **galénique**)]



Optimisation de l'estérification de l'acide salicylique...

→ synthèse de Fischer : compétition estérification/hydrolyse, changement de dérivé d'acide z  
...pour former un composé *pharmaceutique*

→ synthèse industrielle (coût, énergie) et domaine de la santé (sécurité, sélectivité)

Notion de rendement [pertinence? définition de l'utilité atomique?]

**II | OPTIMISATION PRÉ-RÉACTION : LE CHOIX DU PROTOCOLE****II.A. Facteurs thermodynamiques**

Synthèse de Fischer équilibrée, non totale

→ déplacement d'équilibre : montage Dean-Stark [MANIP 1] [s'attendre à plein de questions sur le Dean-Stark : la loi de déplacement d'équilibre de Le Châtelier, différence entre "entraînement à la vapeur" (injection de vapeur d'eau dans un liquide organique : utilisé en parfumerie) et "hydrodistillation" (distillation d'un mélange eau/orga : principe du Dean-Stark), diagrammes binaires (eau/cyclohexane)...]

→ changement de dérivé d'acide z  
chlorure d'éthanoyle [MANIP 2]  
anhydride éthanoïque [MANIP 3]

**II.B. Facteurs cinétiques {1}**

Arrhénius :  $v \sim K \cdot e^{-\frac{E_{act}}{RT}}$

→ jeu sur l'agitation ( $K$  [MANIP 4])  
la température ( $T$  [MANIP 5])  
la catalyse ( $E_{act}$  [MANIP 5]) [APTS : acide doux, moins de dégradation des composés]

Rq.  $\eta \propto n_{aspirine} \sim v \cdot \Delta t$  donc à  $\Delta t$  constant la cinétique joue sur le rendement.

**II.C. Pour aller plus loin : la synthèse peptidique [Améliorer la transition]**

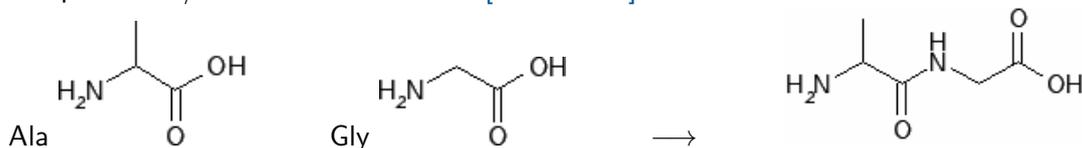
La synthèse peptidique est un exemple simple des stratégies applicables aux synthèses en plusieurs étapes, nécessitant des protections ou activations de groupes fonctionnels.

Exemple : alanine et glycine (chaînes carbonées simples)

Enjeu : créer une liaison peptidique Ala-Gly dans un ordre précis

Problème : formation de Ala-Ala, Gly-Ala et Gly-Gly

Solution : protection/activation de fonctions [méthodes?]



### III | TRAITEMENT : SÉPARATION, PURIFICATION ET CONTRÔLE DE PURETÉ

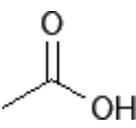
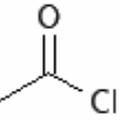
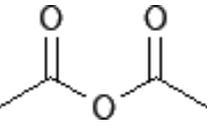
Transparent avec schéma bilan de la leçon LC02 et "chemin" suivi dans l'arborescence.

#### CONCLUSION-BILAN

Test de caractérisation/pureté + calcul de rendement [préciser qu'ils sont relatifs], tableau-bilan ci-dessous.

#### MANIPS :

- test Fe(III)Cl<sub>3</sub> (violet si présence de phénol, incolore/jaune sinon)  
[Très nocif! Avec des gants et des lunettes, voire sous hotte!]
- CCM (pas eu le temps de la faire en direct, j'ai montré la plaque préparée)  
éluant : cyclohexane / éthanoate d'éthyle / acide éthanoïque proportions 6/2/2
- $\theta_{\text{fus}}$  (n'était pas prévu en live, trop long, mais c'est bien de sortir le banc)

MANIP	1	2	3	4	5	6
Réactif				"	"	"
(Coût)	(10€/L)	(30€/L)	(15€/L)			
Agitation	oui	oui	oui	<b>non</b>	oui	oui
Température	120°C	5-10°C	80°C	80°C	<b>25°C</b>	80°C
Catalyseur	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Pyridine	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	"	"	<b>APTS</b>
(Coût)	(10€/L)	(7€/L)	(120€/L)			(50€/kg)
Test Fe(III)	∃ phénol	non	non	bof	bof	non
$\theta_{\text{fus}}$	158°C	X	138°C	142°C	153°C	136°C
Rendement	~0%	~100%	76%	X	54%	82%

COMMENTAIRE : • Très bon plan, à part peut-être la protection de fonctions, réfléchir au placement, voire essayer de faire une manip là-dessus pour caser cette notion (au programme donc obligatoire) de façon plus fluide.

Ex : faire la synthèse du paracétamol, qui a remplacé celle de l'aspirine dans le programme actuel et qui se rapproche des réactions peptidiques.

- S'attendre à des questions d'orga plus ou moins poussées (réaction de Fischer, autres exemples de protection/déprotection...)
- Dans le cadre d'une leçon dans l'année, il est possible de faire tout ça, à l'oral, virer la MANIP 4 voire 2 (qui sera considérée dangereuse par le jury).

#### Bibliographie :

{1} Barbe R., Le Maréchal J.F., *La chimie expérimentale 2*. Dunod 2007 (54.5 BAR)

{2} Manuels de Terminale S (Hachette 2012, Bordas 2012)

Rq : les manuels pré-2012 présentent la synthèse de l'aspirine, ensuite non, mais le chapitre "stratégie et sélectivité" appartient au programme 2012

## Fiche technique

Remarque générale : Ne pas tenter de laver, recristalliser, etc. avec un solvant plus ou moins constitué d'eau (ne pas prendre les solvants conseillés dans les bouquins sans réfléchir...), pour ne pas hydrolyser le produit.

### MANIP 1 – Montage réalisé :

Ballon bicol (Dean-Stark – thermomètre), chauffage ( $\theta = 120^\circ\text{C}$ ), agitation :

- ✓ acide salicylique (5 g)
- ✓ acide éthanoïque (10 mL)
- ✓ cyclohexane (10 mL + burette D-S)
- ✓ acide sulfurique 95% (2 gouttes)

Laver dans le cyclohexane, filtrer sur Büchner, peser.

**Remarques et conseils :** Il ne faut pas s'acharner, cette méthode a un rendement théorique maximal de 6%. Par contre c'est intéressant pédagogiquement et ne pas parler du Dean-Stark serait probablement mal vu dans cette leçon.

### MANIP 2 – Montage réalisé :

#### ⚠ VERRERIE SÈCHE

Ballon tricol (ampoule de coulée isobare – réfrigérant à boules – thermomètre) dans un bain de glace en agitation :

- ✓ acide salicylique (5 g)
- ✓ dichlorométhane (10 mL)
- ✓ pyridine (quelques grammes)

Ampoule de coulée en goutte-à-goutte :

- ✓ 10 mL de chlorure d'éthanoyle

Laver dans le dichlorométhane, filtrer sur Büchner, peser.

**Remarques et conseils :** Utiliser la triéthylamine, moins chère et d'odeur moins désagréable que la pyridine. Sinon, laver une deuxième fois à l'eau glacée pour dissoudre le chlorhydrate de pyridinium.

### MANIPS 3-6 – Montage réalisé :

Ballon bicol (réfrigérant – thermomètre)

**3,6** chauffé à reflux ( $\theta = 80^\circ\text{C}$ ) et agité

**4** chauffé à reflux ( $\theta = 80^\circ\text{C}$ )

**5** agité

- ✓ acide salicylique (5 g)
- ✓ anhydride éthanoïque (8 mL)
- ✓ **3-5** acide sulfurique 95% (2 gouttes)
- 6** APTS (0.7 g)

Laver à l'eau glacée, filtrer sur Büchner, peser.

**Remarques et conseils :** Ici, on lave à l'eau glacée car la solubilité de l'acide acétylsalicylique dans ce solvant est faible. Ne pas abuser d'eau quand même. Pour cette réaction, l'avertissement "verrerie sèche" concerne le rendement, pas la sécurité de l'expérimentateur.