

LC01: Séparations, purifications, contrôles de pureté (Term STL-SPCL)

Mathias Péault

Pré-requis:

1. Stéréisométrie
2. CCM
3. Réaction d'estérification

Sources: Mathieu, Le Maréchal/Mesplède Saluzzo

Les manip: Synthèse de l'aspirine (uniquement la filtration en direct)/Extraction de l'anéthol étoilé par solvant

INTRODUCTION

En chimie, les réactions mènent parfois à des rendements supérieurs à 100%. Bien que contre-nature, cette valeur qui s'affiche sur votre calculatrice n'est pas totalement saugrenue et peut être expliquée simplement: le produit obtenu n'est pas pur. En effet, si l'on prend l'exemple d'une synthèse quelconque, il est fort probable que l'on forme à l'arrivée plus de produits que désirés. On peut trouver, en plus du produit recherché, des produits peu intéressants, inertes, voire absolument indésirables: polluants, nocifs, Manuel Valls.

En outre, si la réaction considérée n'est pas totale, les produits cohabitent également avec le surplus de réactifs dans le mélange final. Sans oublier le solvant, par définition présent en large excès au cours de la réaction. L'ensemble de ces composés chimiques (produit+surplus+solvant) obtenu après synthèse est appelé "brut réactionnel".

Interviennent alors des problématiques de purification: pour isoler le produit désiré, il est nécessaire de séparer les différentes espèces (en respectant les consignes de la Chimie Verte), et de les purifier (à partir de différentes méthodes de contrôle). Les techniques de séparation et de purification utilisées varient, notamment en fonction de la nature des produits.

DANS CETTE LECON

1 L'EXEMPLE DE LA SYNTHÈSE DE L'ASPIRINE

La problématique de la pureté d'un produit de réaction chimique est, c'est une évidence, rencontrée par l'industrie pharmaceutique dans la production de médicaments (cf LC:Molécules de la santé). En effet, des différences minimales avec la molécule recherchée (entendez celle qui a des propriétés curatives) pouvant mener à des conséquences très graves.

1.1 LIEN ENTRE STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS

Les propriétés physico-chimiques d'une molécule découlent des fonctions chimiques qu'elle porte, des atomes qui la composent et de sa topologie/structure spatiale. On citera par exemple la **thalidomide**, molécule possédant deux énantiomères dont les actions sur le corps humain sont radicalement différentes:

- la R-Thalidomide, un sédatif, utilisé notamment pour calmer les nausées des femmes enceintes,
- la S-Thalidomide, un composé dangereux car tératogène, c'est à dire susceptible de provoquer des malformations chez les nouveaux-nés.

Pour l'ibuprofène, l'énantiomère S a des propriétés antalgiques, alors que l'énantiomère R n'a pas d'action (pas vraiment inactif mais environ 3 fois moins puissant, mais heureusement non toxique). On synthétise l'ibuprofène sous forme racémique (mélange 50/50 des deux énantiomères) car il est coûteux d'obtenir un énantiomère pur. Cela reste néanmoins du gaspillage de réactifs.

Remarque importante : les dénominations R et S ne semblent pas au programme, mais l'énantiomérisation oui...

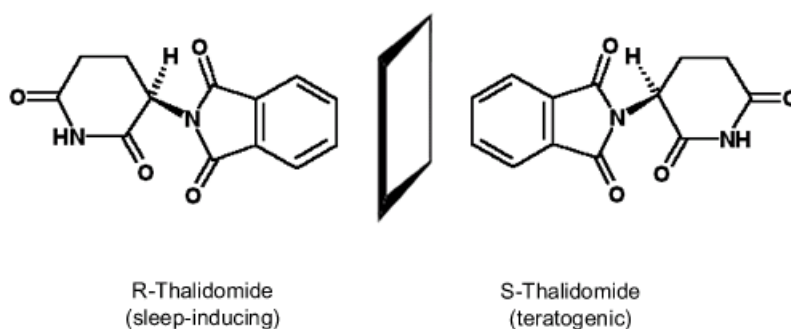


Figure 1.1: Énantiomères de la thalidomide.

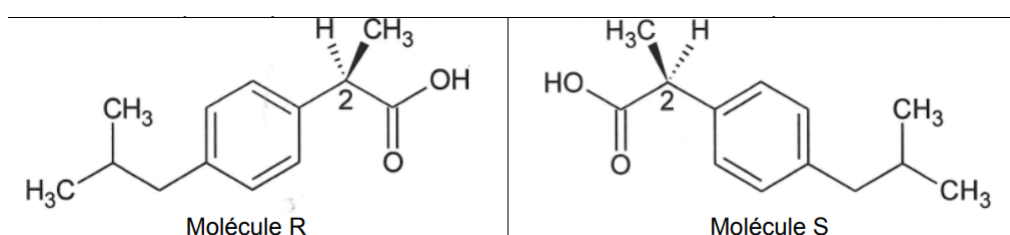


Figure 1.2: Énantiomères de l'ibuprofène.

2 SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DE L'ASPIRINE

On présente l'exemple concret de la synthèse de l'aspirine (que l'on souhaite pure naturellement).

L'écorce de saule est utilisée depuis l'Antiquité égyptienne pour ses propriétés curatives, notamment pour soulager les douleurs et les fièvres. Le principe actif des décoctions de saule, la **salicyline** a été isolée par Leroux en 1829 et transformée en **acide salicylique** par Piria en 1838 par une hydrolyse (conduisant à l'alcool salicylique et au glucose) suivie d'une oxydation ménagée (chaîne carbonée préservée) par le dioxygène de l'air. Le rendement est mauvais.

C'est en 1860 que Kolbe permet une production industrielle en découvrant une synthèse de l'acide salicylique à partir du phénol (par carboxylation: addition d'un groupe fonctionnel carboxyle à une molécule organique) [on remarquera qu'il n'y a pas de problème de chiralité ici]. En 1897, Hoffman met au point la synthèse de l'**acide acétylsalicylique**, brevetée sous le nom d'**Aspirine** par les laboratoires Bayer en 1899 (acétylation: addition d'un groupe fonctionnel acétyle).

L'acide acétylsalicylique possède des propriétés : antalgiques (calme la douleur), antipyrétiques (calme la fièvre), anti-inflammatoires et anticoagulantes (privilégiée aujourd'hui).

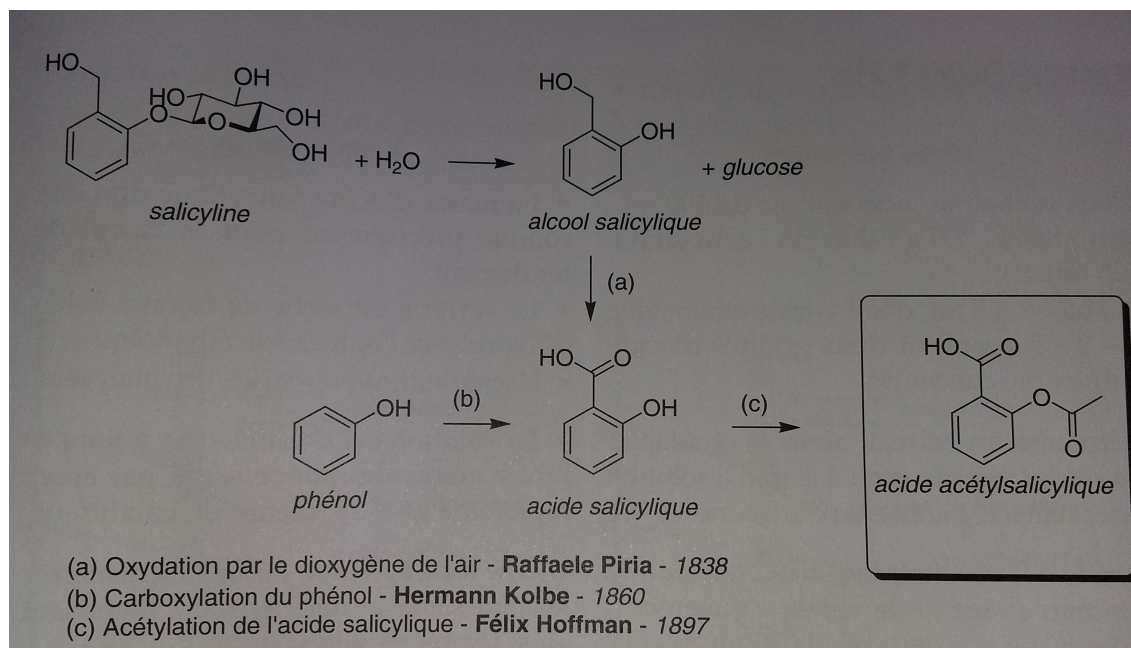


Figure 2.1: Historique de la synthèse de l'aspirine

2.1 HÉMISYNTHÈSE DE L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE (LE MARÉCHAL, TOME 2, P149)

Nous allons mettre en oeuvre un protocole similaire à celui mis au point par Hoffmann. La réaction formant l'acide acétylsalicylique à partir de l'acide salicylique est une réaction d'**estérification** avec l'**acide acétique**, l'**acide salicylique jouant le rôle d'alcool** via sa fonction phénol. Comme la réaction d'estérification est lente et équilibrée (rendement max

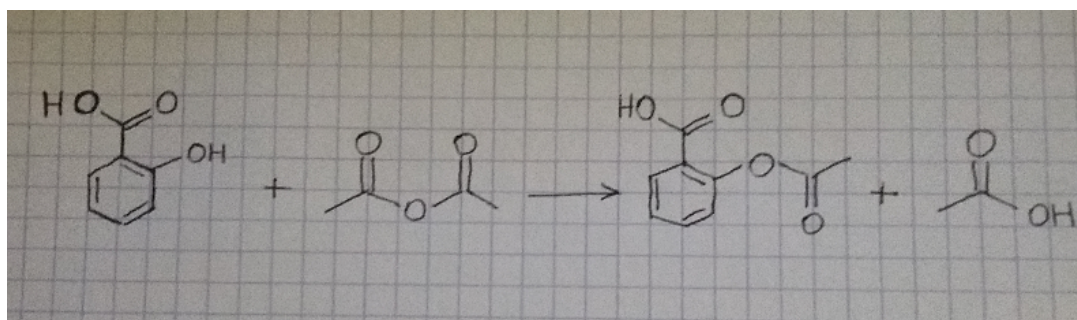


Figure 2.2: Réaction de synthèse de l'aspirine à partir de l'anhydride éthanoïque

66%), nous utiliserons plutôt l'**anhydride acétique** (issu du dessèchement de deux acides

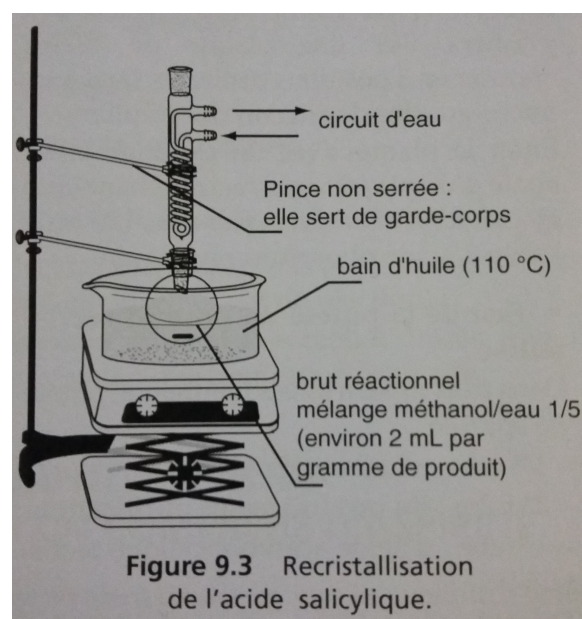
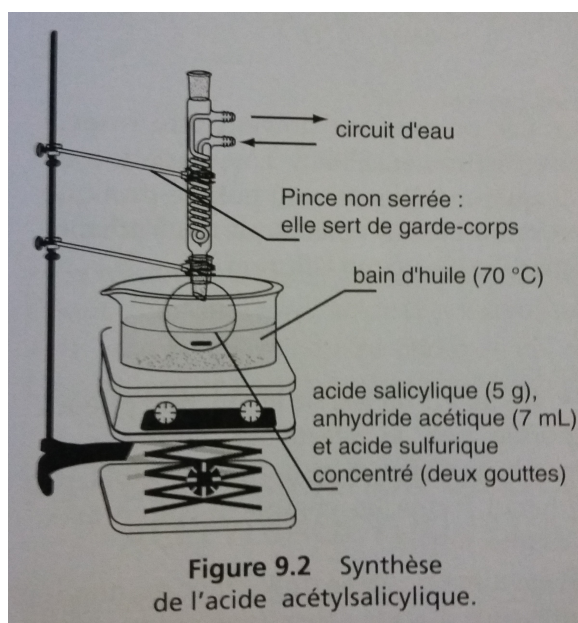
éthanoïques) en catalyse acide (cf Figure 2.2). Celui-ci présente plusieurs avantages :

- sa réactivité est plus grande que celle de l'acide éthanoïque, et le catalyseur l'augmente encore;
- l'anhydride assèche le milieu réactionnel et empêche par conséquent l'hydrolyse de l'ester (réaction inverse de l'estérification), ce qui implique que la réaction d'estérification soit totale, la réaction inverse étant bloquée faute de réactif (l'eau);
- l'anhydride est ainsi introduit en excès : il sert de solvant.

Instructions simplifiées

- **Faire deux synthèses en préparation : une complète avec recristallisation pour rendement (fait , une autre sans recristallisation pour faire la filtration en direct. Expliquer le protocole, donner les quantités utilisées.**
- **Diviser par deux les quantités** indiquées sur le livre.
- Montage de chauffage à reflux contenant (précision requise) 2.5 g d'acide salicylique, 4 mL d'anhydride éthanoïque (peser, pas de pipette car ce produit organique est pur) et 2 gouttes d'acide sulfurique concentré (catalyseur).
- Dès que les réactifs sont en contact, mettre en marche l'agitation pour éviter la précipitation.
- Chauffer à 70°C (bain-marie) pendant 15 minutes en agitant (pour accélérer tout ça).
- On refroidit le contenu puis on le verse sous vive agitation dans un bécher contenant 30g de mélange eau glace. L'acide acétylsalicylique est peu soluble à froid, il va donc précipiter (solide blanc). Pas trop d'eau, et bien froide, sinon la réaction risque de repartir dans le sens indirect.
- **Données de la réaction pour le calcul du rendement:**

| Espèce | Masse molaire g.mol ⁻¹ | Densité |
|-------------------------|-----------------------------------|---------|
| Acide salicylique | 138.1 | |
| Anhydride éthanoïque | 102.1 | 1.09 |
| Acide acétylsalicylique | 180.2 | |
| Acide éthanoïque | 60.1 | |



2.2 EXTRACTION ET PURIFICATION

2.2.1 SÉPARATION LIQUIDE/SOLIDE

On récupère le précipité issu de la synthèse : il contient à la fois l'acide acétylsalicylique mais aussi de l'acide salicylique et de l'anhydride. Nous allons donc chercher à éliminer ces intrus:

- 1/ **Penser à conserver un petit échantillon de l'acide impur pour la suite.**
- 2/ Filtrer le solide sur Büchner (le triturer d'abord avec une baguette de verre, avant d'activer l'aspiration, sans déchirer le papier filtre), rincer à l'eau froide. Le filtrat contient de l'eau et de l'acide éthanoïque (l'ajout d'eau permet d'éliminer l'anhydride restant, il se change en acide). Le précipité solide contient le produit (acide acétylsalicylique) et l'acide salicylique n'ayant pas réagi.

2.2.2 PURIFICATION PAR RECRISTALLISATION (PRÉPARATION)

Pour purifier le solide obtenu (éliminer l'acide salicylique piégé au milieu de l'acide acétylsalicylique), les deux espèces chimiques ayant des propriétés de solubilité voisines **à froid** on met en oeuvre un procédé de recrystallisation.

La recrystallisation est une technique de base pour purifier les solides. Elle repose sur la différence de solubilité entre le composé à purifier et ses impuretés dans le solvant choisi. Par hypothèse, nous supposons que les impuretés sont en concentration bien plus faible que le produit à purifier. La solubilité d'un composé augmente généralement avec la température.

Ainsi, on dissout le composé à purifier dans le minimum de solvant porté à ébullition. Par refroidissement, la solution se sature en composé à purifier (l'excédent précipite, c'est lui qu'on veut récupérer) mais les impuretés restent dissoutes. L'idéal est d'avoir un produit insoluble à froid, soluble à chaud et des impuretés plus solubles à chaud et à froid. On met juste la quantité de solvant nécessaire pour dissoudre à chaud le solide, de sorte qu'il puisse cristalliser quasi-totalement à froid. Le processus de recristallisation étant lent, les impuretés ne sont pas piégées dans le solide et peuvent être éliminées.

Protocole :

- Porter un mélange de solvants éthanol/eau en proportion 1/5 à ébullition. 15 mL suffisent.
- Dissoudre le brut réactionnel dans le mélange.
- Si on peut filtrer en maintenant la température, filtrer à chaud : on élimine d'éventuelles impuretés, sinon passer à l'étape suivante.).
- Laisser refroidir jusqu'à température ambiante. Les impuretés ne sont plus en assez grande quantité pour cristalliser.
- Filtrer à froid (filtration en direct) : les dernières impuretés partent dans le filtrat.
- Sécher à l'étuve.
- Peser le produit purifié et séché pour calculer le rendement.

2.3 CARACTÉRISATION DE L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

On veut s'assurer de la pureté du produit.

2.3.1 BANC KOFLER (INDISPENSABLE ET RAPIDE)

Le réactif et le produit ont des points de fusion différents. Un test au banc Kofler peut nous aider à confirmer la nature du produit obtenu. On doit le nettoyer avec un coton imbibé d'éthanol de la zone chaude à la zone froide. On étalonne avec un composé ayant une température de fusion entre 130° C et 140°C afin de bien placer la petite flèche.

- Point de fusion de l'acide acétylsalicylique : 138° C.
- Point de fusion de l'acide salicylique : 158° C.

Attention les impuretés peuvent abaisser le point de fusion de 3/4 degrés.

2.3.2 CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE

Pour s'assurer de la pureté de notre produit, on peut aussi faire une analyse comparative. Pour cela, on va faire une CCM (voir Document de Jérôme pour la composition de l'éluant). Faire un dépôt test avec l'acide acétylsalicylique pur, un second avec l'acide salicylique pur, un troisième avec le produit non recristallisé et un quatrième avec le produit fini. Révélation à l'UV.

Pendant que les espèces migrent, faire le point de fusion. Déterminer le rapport frontal :

$$Rf = \frac{h}{H} \quad (2.1)$$

où h désigne la hauteur atteinte par la tache et H la hauteur atteinte par le front de l'éluant.

Point de fusion: Refaire une mesure de point de fusion sur le banc Kofler, en repartant de l'endroit où le brut réactionnel a fondu. Conclure.

2.3.3 IDENTIFICATION PAR SPECTROSCOPIE IR

On peut aussi utiliser des spectres mais peut-être à garder pour la conclusion.

3 EXTRACTION DE L'ANÉTHOL

La synthèse de l'ammoniac permet d'illustrer une séparation entre composés solides et liquides. D'autres techniques expérimentales doivent être exploitées dans le cas de mélanges homogènes. Nous allons maintenant présenter une méthode d'extraction liquide-liquide par solvant de l'anéthol de l'anis étoilé.

L'anéthole est présent dans la badiane, le fenouil, et surtout dans l'anis. On l'utilise comme matière première dans la fabrication de liqueurs, et en médecine comme stimulant et aromatisant.

3.1 DÉCOCTION

La première étape consiste à réaliser une décoction. La décoction est une méthode très ancienne, qui consiste à placer la substance que l'on souhaite extraire dans de l'eau froide, que l'on porte ensuite à ébullition pour en dissoudre les constituants.

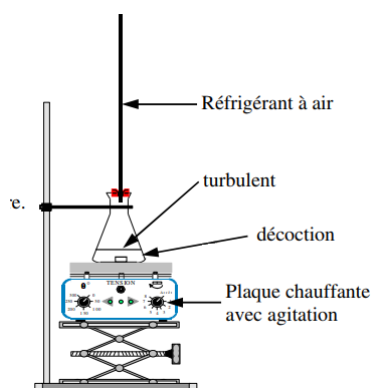
MATÉRIEL NÉCESSAIRE

- erlenmeyer de 100 mL;
- bécher de 150 mL;
- réfrigérant à air;
- barreau aimanté et agitateur magnétique chauffant;
- élévateur pour montage à reflux;

- filtre papier plissé, entonnoir de verre, tubes à essais;
- ampoule à décanter;
- matériel de CCM (révélation aux UV);
- réfractomètre.

PRODUITS NÉCESSAIRES

- 4 g d'anis étoilé (que l'on broie pour la décoction);
- cyclohexane, chlorure de sodium solide (pour la partie extraction);
- sulfate de magnésium anhydre (pour le séchage);
- dichlorométhane (CCM);
- anéthole dilué à 2% dans le cyclohexane (CCM);



PROTOCOLE

- Introduire l'anis étoilé broyé dans l'erenmeyer;
- Ajouter 20 à 30 mL d'eau chaude;
- Adapter le réfrigérant à air selon le schéma ci-contre;
- Chauffer à reflux 15 minutes environ, puis laisser refroidir;
- Filtrer.

Utilité du réfrigérant à air : on recondense les vapeurs, pour ne pas perdre de l'anéthole.

3.2 EXTRACTION LIQUIDE-LIQUIDE

On obtient un filtrat homogène à partir duquel nous souhaitons extraire l'anéthol. Pour ce faire nous allons réaliser une extraction par solvant en exploitant les différences de solubilité entre le solvant contenant le produit à extraire et le solvant utilisé pour l'extraction. Le but étant de provoquer une migration du produit vers le solvant d'extraction.

- Verser le filtrat dans l'ampoule à décanter;
- Dissoudre 3 g de chlorure de sodium;
- Extraire avec 2 fois 3 mL de cyclohexane;
- Recueillir dans un tube à essais à la phase organique.

PRINCIPE DE L'AMPOULE À DÉCANTER

Ces deux solvants doivent être peu miscibles entre eux. On introduit d'abord le filtrat (solution aqueuse), puis le solvant d'extraction (le cyclohexane). On agite vigoureusement en dégazant de temps en temps, pour évacuer l'excédent de pression. On laisse décanter. La phase la plus dense se trouve au bas de l'ampoule.

AJOUT DE CHLORURE DE SODIUM

L'ajout de chlorure de sodium permet deux choses :

- l'anéthole est insoluble dans l'eau salée : on favorise son passage dans le cyclohexane;
- l'ajout de chlorure de sodium permet de densifier la phase aqueuse.

EXTRACTIONS MULTIPLES

Il vaut mieux faire deux extractions avec un volume $V/2$ de solvant plutôt qu'une seule extraction avec un volume V : on extrait davantage de produit (meilleur rendement).

3.3 SÉCHAGE

Il faut ensuite sécher la phase organique, pour éliminer les dernières traces d'eau. On utilise pour cela du sulfate de magnésium anhydre, un solide.

PROTOCOLE

- Introduire une pointe de spatule de sulfate de magnésium anhydre dans le tube à essais;
- Boucher. Agiter vigoureusement une bonne minute durant;
- Bien maintenir le bouchon, une petite surpression étant susceptible de se produire;
- Si la solution reste trouble, ou si le sulfate de magnésium semble "mouillé", rajouter une nouvelle fois un peu de sulfate et agiter à nouveau.

3.4 FILTRATION

On l'a rajouté, il faut maintenant s'en débarrasser sans aucune compassion. Pour éliminer le sulfate de magnésium : on procède par filtration, en utilisant un entonnoir et du papier filtre plissé.

3.5 CONTRÔLE DE PURETÉ

De manière analogue au cas de l'aspirine, il faut pouvoir s'assurer de la réussite de l'étape d'extraction et de la pureté du produit obtenu. On présente dans la suite différentes méthodes.

CHROMATOGRAPHIE

On procède par CCM. La plaque est préparée avec 2 dépôts :

- un premier dépôt avec le filtrat,
- le second avec l'huile essentielle d'anéthole du commerce diluée à 2% dans le cyclohexane (2 gouttes dans 5 mL).

L'éluant utilisé pour le développement est le dichlorométhane (3 à 4 mL). Révéler aux UV.

Déterminer le rapport frontal :

$$R_f = \frac{h}{H} \quad (3.1)$$

où h désigne la hauteur atteinte par la tache et H la hauteur atteinte par le front de l'éluant.

RÉFRACTOMÉTRIE

Une méthode en plus à proposer peut être le contrôle de l'indice de réfraction du produit à l'aide d'un réfractomètre.

On mesure l'indice de réfraction (l'indice de l'anéthole va de 1.5590 à 1.5620). Cette mesure nous permet d'identifier la nature du produit et de contrôler sa pureté.

<https://www.fishersci.fr/shop/products/trans-anethole-99-acros-organics-3/10149931>

<http://culturesciences.chimie.ens.fr/content/le-refractometre-916>

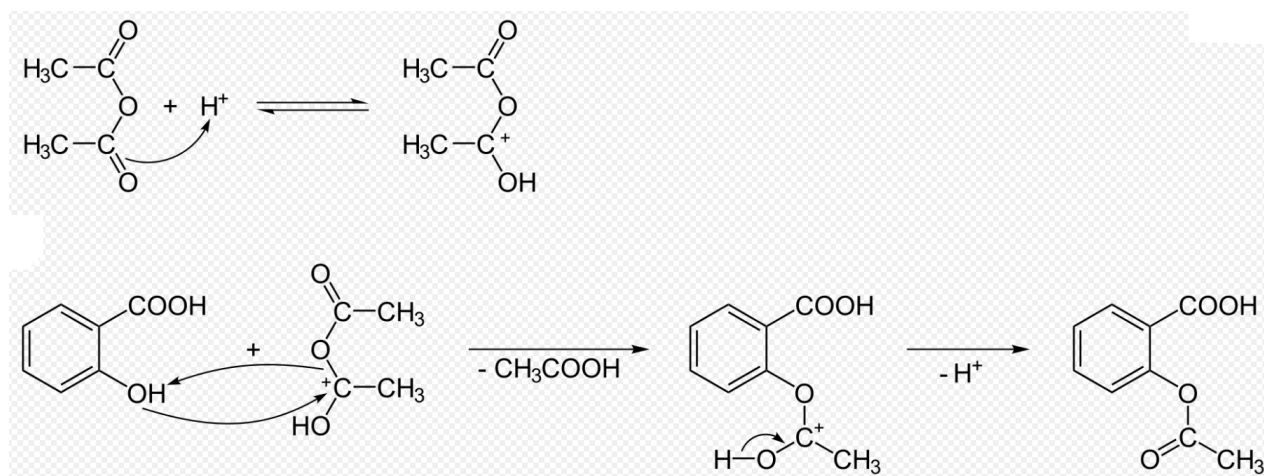
CONCLUSION

On aurait pu parler d'un grand nombre d'autres techniques d'extraction, utilisées par exemple en parfumerie :

- **l'hydrodistillation** consiste à chauffer un mélange d'eau et de substances organiques. Le mélange se vaporise et s'enrichit petit à petit en composés les moins volatils (on ne peut pas toujours atteindre une composition de 100%, s'il y a un azéotrope). Ces vapeurs sont recondensées dans un réfrigérant puis récupérées pour la suite du traitement. Le liquide récupéré, appelé distillat, est constitué de deux phases : **l'huile essentielle** (la phase organique) qui contient la majorité des composés odorants (car ils sont de nature organique) et **l'eau aromatique** (la phase aqueuse), qui en contient peu;
- **l'entraînement à la vapeur** repose sur un principe similaire à ceci près que le produit organique n'est pas chauffé directement : on envoie de la vapeur d'eau à son contact;
- **l'enfleurage**, reposant sur le pouvoir d'absorption d'une huile essentielle par les corps gras (à chaud ou à froid). Ce procédé permet de traiter les fleurs fragiles dont l'odeur ne survit pas à une élévation de la température. Le processus dure plusieurs mois.
- la **macération** pour l'exemple de l'anéthole: on peut aussi procéder par macération, comme proposé sur le Mesplède-Randon : on introduit l'anis étoilé en poudre dans du dichlorométhane (manipuler impérativement sous la hotte), à froid, et on met sous vive agitation pendant trente à quarante minutes. On ajoute de l'eau pour chasser l'eau[??] de la phase organique, dans une ampoule à décanter. Le dichlorométhane étant plus dense que l'eau, la phase organique sera au bas de l'ampoule.

ANNEXES

MÉCANISME DE LA SYNTHÈSE DE L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE



SPECTRES IR

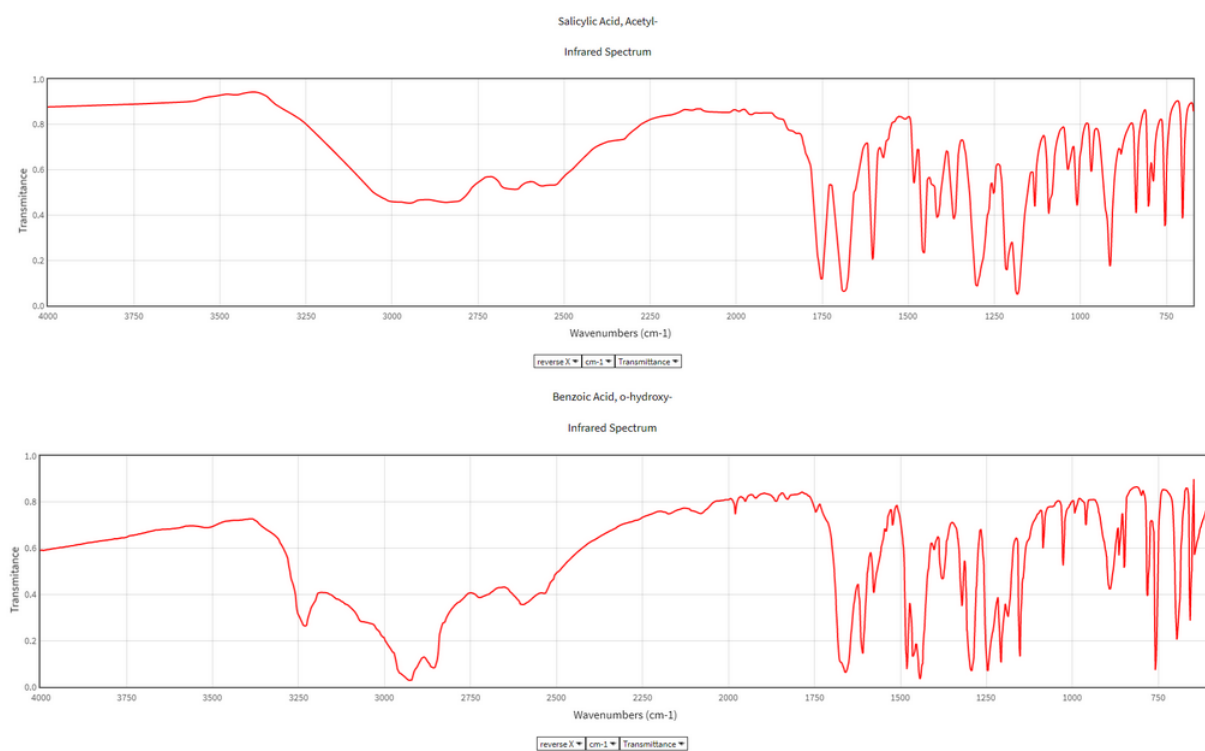


Figure 3.1: Spectres IR de l'aspirine (haut) et de l'acide salicylique (bas).