

Applications de l'extraction liquide-liquide

PLAN

Introduction.

A- Extraction de molécules simples.

- 1- Influence de la structure des molécules extractibles par un solvant organique.
- 2- Influence du pH.

B- Extraction de chélates métalliques.

- 1- Principe.
- 2- Équilibres intervenant dans l'extraction.
- 3- Facteurs influençant l'extraction.
- 4- Modalités pratiques.

C- Extraction de paires d'ions.

- 1- Principe.
- 2- Mécanisme de l'extraction de paires d'ions.
- 3- Principaux types de paires d'ions.
- 4- Stabilité des paires d'ions.
- 5- Facteurs influençant l'extraction de paires d'ions.
- 6- Applications analytiques.
- 7- Application directe aux préparations pharmaceutiques.

Applications de l'extraction liquide-liquide

Introduction :

L'extraction liquide-liquide est une méthode de séparation qui consiste à transférer une substance dissoute dans un solvant A vers un solvant B non miscible au premier.

Le choix du solvant extractif se fait selon la règle : « un solvant dissout son semblable », c'est à dire que pour un échantillon apolaire, on choisit un solvant organique.

Certains facteurs peuvent interférer avec l'extraction par un changement de polarité, diminuant ainsi le rendement ou rendant l'extraction impraticable. Pour contrer ces facteurs, on a recours au changement du pH ou à la formation de chélates métalliques ou de paires d'ions.

A- Extraction de molécules simples :

La distribution est régulière à chaque fois que les molécules neutres ne sont ni solvatées ni solvolysées par l'un ou par l'autre solvant et ne sont pas associées entre elles d'une façon différente dans l'un et l'autre solvant. Très fréquemment, l'un des solvants est l'eau.

1- Influence de la structure des molécules extractibles par un solvant organique :

Un grand nombre de molécules organiques présentent une solubilité au moins dix fois plus forte dans les solvants organiques que dans l'eau ($S_B \geq S_A$). Le coefficient de partage est donc dans ce cas, supérieur à 10.

Mais, bien que plus rares, un certain nombre de composés minéraux, qui présentent des liaisons covalentes ou semi-polaires, peuvent eux aussi être extraits à partir d'une solution aqueuse. Il en est ainsi des halogènes (brome, iode) ou d'halogénures non ioniques (complexes) comme le chlorure mercurique ($[HgCl_2]$) mais également de certains oxydes comme par exemple le tétroxyde d'osmium (OsO_4).

1-1- Influence de la longueur de la chaîne carbonée : Dans chaque série homologue, l'accroissement de la chaîne augmente le coefficient de partage d'environ 4 unités pour chaque groupement méthylénique $—CH_2—$, incorporé dans la molécule.

1-2- Influence de la présence de ramifications : Un composé ramifié présente un coefficient de partage inférieur à celui de son isomère linéaire.

1-3- Influence de la présence d'insaturations : Un composé insaturé présente un coefficient de partage inférieur à celui du composé saturé ayant un même nombre de carbone.

Ceci s'applique, par exemple, pour un composé éthylénique ou acétylénique par rapport au composé saturé correspondant ou pour un substituant phényle par rapport à un cyclohexyle.

1-4- Influence de la présence d'hétéroatomes : L'existence d'un oxygène ou d'un azote diminue parfois considérablement le coefficient de partage (ou le taux de distribution). C'est ainsi que le remplacement d'un groupement méthylénique par un hydroxyle ou même un

Applications de l'extraction liquide-liquide

oxygène (éther oxyde) ou un carbonyle, abaisse la valeur de λ (ou de D) d'au moins 5 unités et parfois beaucoup plus.

De même, la présence d'une amine diminue le coefficient d'au moins 20 unités. La raison principale en est que ces atomes peuvent former avec l'eau des liaisons hydrogène et que les molécules sont ainsi beaucoup plus retenues dans cette phase.

L'introduction d'un halogène au contraire favorise le passage en phase organique en augmentant le coefficient de 4 à 40 unités.

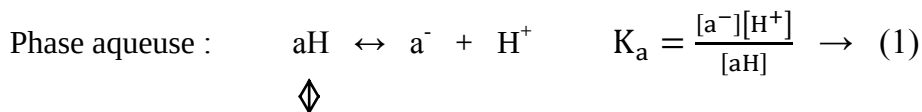
2- Influence du pH :

Contrairement aux molécules neutres, les ions ne sont pratiquement pas extractibles par les solvants hydrophobes. La méthode la plus simple pour permettre le transfert en phase organique est donc de supprimer le caractère ionique.

C'est ainsi que les anions d'acides carboxyliques, tels que ceux des savons, ne sont pas extractibles à partir d'une solution aqueuse. Mais en abaissant le pH, on obtient par recul d'ionisation, la formation de molécules d'acides solubles en milieu organique.

De même, les cations dérivés d'amines (sels d'alcaloïdes) peuvent par élévation du pH, perdre le proton lié à l'azote et se transformer en molécules peu solubles dans l'eau mais très solubles en phase organique.

2-1- Cas des acides :



$$\text{Nous avons : } D = \frac{[aH]_{\text{org}}}{[aH]_{\text{aq}} + [a^-]} \rightarrow (3) \quad \text{De (1) : } [a^-] = [aH] \frac{K_a}{[H^+]}$$

$$\text{On remplace dans (3) : } D = \frac{[aH]_{\text{org}}}{[aH]_{\text{aq}} \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right)}$$

$$D = \frac{\lambda}{1 + \frac{K_a}{[H^+]}}$$

$$1) \text{ Pour } \frac{K_a}{[H^+]} \ll 1 \Leftrightarrow K_a \leq 0,01[H^+] \Leftrightarrow \text{pH} \leq \text{p}K_a - 2 \Rightarrow D \approx \lambda \text{ et } \rho \approx 100\%.$$

$$2) \text{ Pour } \frac{K_a}{[H^+]} \gg 1 \Leftrightarrow K_a \geq 100[H^+] \Leftrightarrow \text{pH} \geq \text{p}K_a + 2 \Rightarrow \text{Log } D \approx \text{Log } \lambda + (\text{p}K_a - \text{pH}), \rho \downarrow.$$

Applications de l'extraction liquide-liquide

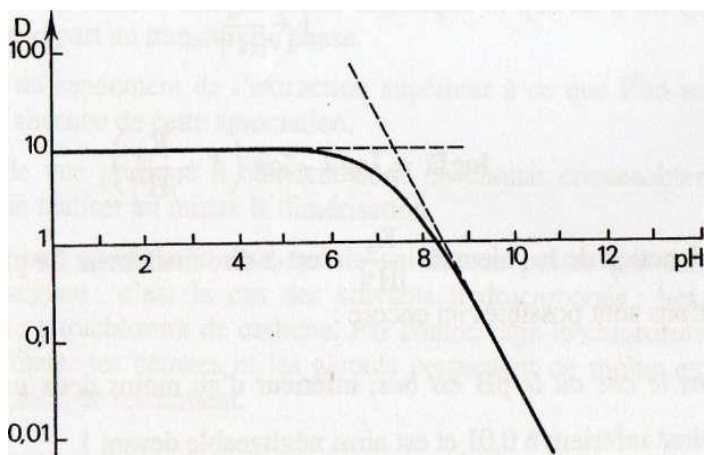
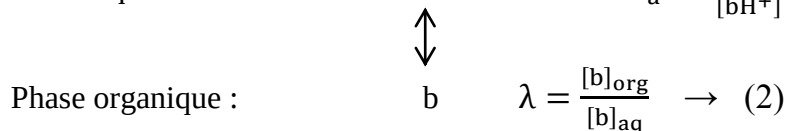
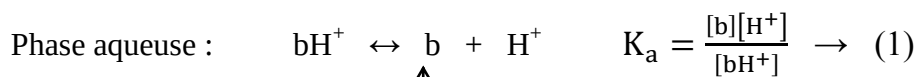


Figure 01 : Extraction d'un acide faible (barbiturique)
 $pK_a = 7,4$ et $\lambda = 10$

2-2- Cas des bases :



Nous avons : $D = \frac{[b]_{org}}{[b]_{aq} + [bH^+]} \rightarrow (3)$

De (1) : $[bH^+] = [b] \frac{[H^+]}{K_a}$

On remplace dans (3) : $D = \frac{[b]_{org}}{[b]_{aq} \left(1 + \frac{[H^+]}{K_a} \right)}$

$$D = \frac{\lambda}{1 + \frac{[H^+]}{K_a}}$$

1) Pour $\frac{[H^+]}{K_a} \ll 1 \Leftrightarrow [H^+] \leq 0,01K_a \Leftrightarrow pH \geq pK_a + 2 \Rightarrow D \approx \lambda$ et $\rho \approx 100\%$.

2) Pour $\frac{[H^+]}{K_a} \gg 1 \Leftrightarrow [H^+] \geq 100K_a \Leftrightarrow pH \leq pK_a - 2 \Rightarrow \log D \approx \log \lambda + (pH - pK_a)$, $\rho \downarrow$.

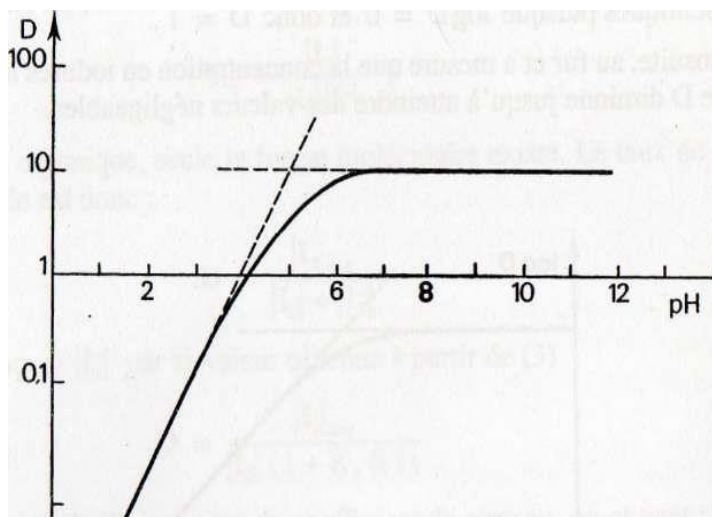


Figure 02 : Extraction d'une base faible (quinoline)
 $pK_a = 5$ et $\lambda = 10$

2-3- Cas des ampholytes :

Dans le cas d'un ampholyte (hydroxy-8-quinoléine), on observe une courbe qui est la résultante des 2 précédentes, avec une partie croissante, un palier, puis une partie décroissante. Le rendement maximal est obtenu dans un intervalle de pH : $[pK_a-2 \text{ à } pK_a+2]$.

B- Extraction de chélates métalliques :

Un ion métallique, de par sa charge électrique, possède une affinité très grande pour les solvants polaires et essentiellement pour l'eau. Il en résulte qu'en phase aqueuse, un certain nombre de molécules d'eau sont associées à cet ion, non seulement par des liaisons électrostatiques, mais fréquemment sous forme de complexes. Pour ces diverses raisons, un sel métallique ionisé n'a aucune tendance à se dissoudre dans un solvant organique hydrophobe.

Pour procéder à l'extraction de l'ion métallique, on a donc recours à la formation de complexes non chargés.

1- Principe :

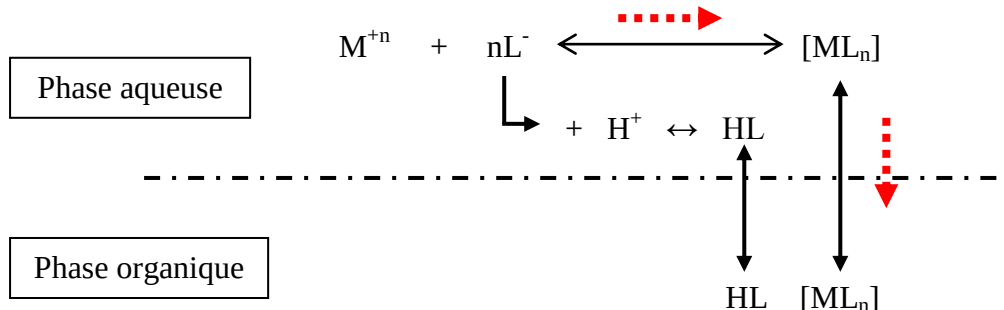
La méthode consiste en l'addition d'un ligand (coordinat) à la solution de cation métallique, ceci permettra la formation de complexes non chargés, plus stables que les complexes aquo initialement existants. Ces anions possèdent un certain caractère hydrophobe, en raison de leur structure, ils favorisent ainsi l'extraction du complexe métallique formé en phase organique.

Les ligands utilisés sont des anions organiques pluri-fonctionnels susceptibles de former des chélates qui se comportent comme des *composés pseudomoléculaires*.

Applications de l'extraction liquide-liquide

2- Équilibres intervenant dans l'extraction :

Il faut considérer à la fois les équilibres intéressant le chélateur (L^-) et ceux où intervient le chélate ([ML_n]).



3- Facteurs influençant l'extraction :

On a : $D = \frac{[ML_n]_{org}}{[ML_n]_{aq} + [M^{+n}]}$ (1)

Relation de la constante de stabilité du complexe : $K_s = \frac{[ML_n]_{aq}}{[M^{+n}][L^-]^n} \Rightarrow [M^{+n}] = \frac{[ML_n]_{aq}}{K_s[L^-]^n}$ (2)

Relation du coefficient de partage du complexe : $\lambda = \frac{[ML_n]_{org}}{[ML_n]_{aq}}$ (3)

On remplace (2) et (3) dans (1), on obtient :

$$D = \frac{\lambda_{cpx}}{1 + \frac{1}{K_s[L^-]^n}}$$

3-1- Influence de la nature du ligand :

Si $[L^-]$ augmente, le rapport $\frac{1}{K_s[L^-]^n}$ devient négligeable devant 1 $\Rightarrow D \approx \lambda_{cpx}$ et $\rho \approx 100\%$.

Pour augmenter la concentration du ligand $[L^-]$, on peut :

- ✚ Choisir un ligand dont le coefficient de partage (λ_L) est faible $\Rightarrow [HL]_{aq} > [HL]_{org}$.
- ✚ Augmenter le pH du milieu de telle sorte que $pH \geq pK_a + 2$.

3-2- Influence de la nature du métal :

Pour un même ligand, la constante de stabilité du complexe (K_s) dépend de la nature du métal.

Si K_s augmente, le rapport $\frac{1}{K_s[L^-]^n}$ devient négligeable devant 1 $\Rightarrow D \approx \lambda_{cpx}$ et $\rho \approx 100\%$.

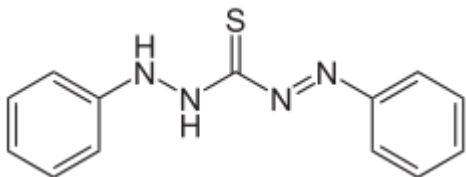
Applications de l'extraction liquide-liquide

Lorsqu'en solution aqueuse, plusieurs cations métalliques coexistent, c'est le cation métallique qui forme le complexe le plus stable avec le ligand qui s'extrait en premier, d'où la possibilité d'une extraction sélective.

4- Modalités pratiques :

4-1- Choix du chélateur : il est nécessaire que le chélateur possède un pôle hydrophobe suffisant. A titre d'exemple, on peut citer :

✚ La diphényl thiocarbazone (dithizone) :



Forme des complexes avec plusieurs métaux, surtout : le plomb et mercure

- ✚ La di-β-naphtyl thiocarbazone préférée pour l'extraction du mercure II en toxicologie ou en contrôle de médicaments.
- ✚ La pyrrolidine dithiocarbamate de sodium.
- ✚ L'hydroxy-8-quinoléine ou oxine.

4-2- Choix du solvant organique : il faut choisir un bon solvant du chélateur et du complexe. On utilise souvent des solvants chlorés : chloroforme (CHCl_3), tétrachlorure de carbone (CCl_4) notamment dans le cas où le ligand est la dithizone.

C- Extraction de paires d'ions :

1- Principe :

L'opération principale consiste à éliminer ou à masquer la charge d'un ion pour permettre son extraction avec un rendement suffisant.

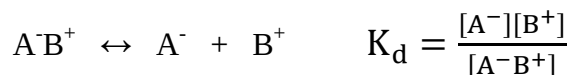
Les ions concernés sont des anions ou cations organiques présentant un pôle hydrophobe important mais qui ne permet, toutefois, pas de les transformer en acide ou en base non chargés extractibles quantitativement.

Exemple : les hydroxydes d'ammonium quaternaire ou les esters sulfuriques d'alcools gras.

2- Mécanisme de l'extraction de paires d'ions :

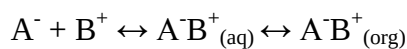
Les paires d'ions se comportent, dans les solvants peu dissociant, comme des molécules neutres.

Dans l'eau, ces associations ne peuvent pratiquement pas exister car la constante diélectrique est grande. Toutefois, il y a toujours un équilibre entre les ions libres et les paires d'ions :



Applications de l'extraction liquide-liquide

Cette constante est très grande dans l'eau. Cependant, pour des raisons diverses : précipitation ou extraction, la paire d'ion formée est éliminée du milieu et l'équilibre se déplace selon la loi de Berthollet :



Déplacement de l'équilibre dans le sens de
formation de la paire d'ion

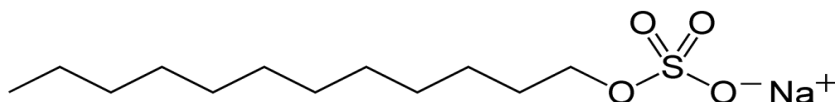
L'équilibre se déplace d'autant plus facilement que l'un des deux ions est volumineux, de poids moléculaire élevé, ou présente un nombre suffisant de groupements hydrophobes.

3- Principaux types de paires d'ions :

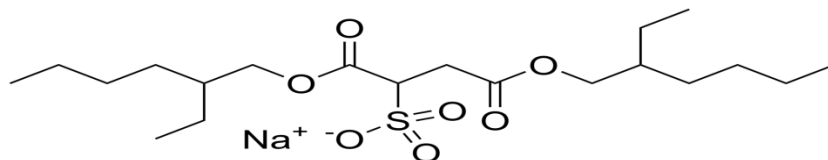
3-1- Les anions :

✚ Les tensioactifs anioniques :

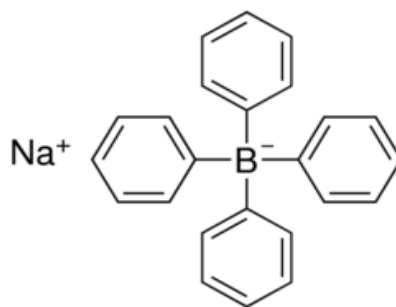
- Sulfate acide d'alcoyle, exemple : lauryl sulfate de Na (LSNa) = dodécylsulfate de sodium
→ $\text{NaC}_{12}\text{H}_{25}\text{SO}_4$ de PM = 288,372 g/mol :



- Sulfonates, exemple dioctyl sulfosuccinate de Na (DOSS) → $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{NaO}_7\text{S}$ de PM = 444,558 g/mol :



✚ Le tétraphénylborate :



✚ Les anions d'ampholytes, exemple : l'hélianthine.

✚ Les anions de colorants acides : ce sont des dérivés phtaléiques, exemple : sulfone phtaléine, fluorescéine.

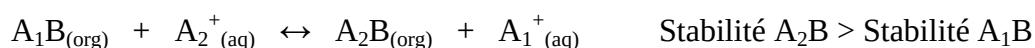
Applications de l'extraction liquide-liquide

3-2- Les cations : Ce sont des dérivés azotés, le plus souvent des ions ammoniums tertiaires ou quaternaires à caractère hydrophobe suffisant.

- ✚ Les ammoniums quaternaires à longue chaîne.
- ✚ Les dérivés d'amine à PM élevé, exemple : les alcaloïdes d'intérêt pharmaceutique tel que la phénothiazine.
- ✚ Les cations dérivés de colorants basiques : ce sont des dérivés du triphenylméthane (vert de méthyle), des dérivés azoïques (jaune de méthyle) ou des dérivés de phénothiazine (bleu de méthylène).

4- Stabilité des paires d'ions :

- ✚ Si en phase aqueuse coexistent plusieurs ions avec un ion antagoniste, c'est la paire d'ions la plus stable qui se forme en premier et qui est extraite préférentiellement.
- ✚ Si en phase organique coexistent plusieurs PI et est agitée avec une phase aqueuse contenant un ion, susceptible de former une PI avec l'un des ions de la phase organique, il y a déplacement mutuel selon la stabilité :



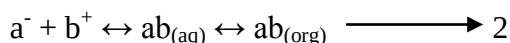
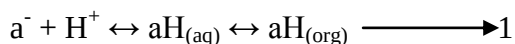
5- Facteurs influençant l'extraction de paires d'ions :

5-1- Les agents relargants : Lorsqu'une paire d'ion se forme en phase aqueuse, elle sera entourée par une couche d'hydratation qui va diminuer la stabilité de la PI en phase organique. Dans ce cas, il faut ajouter un électrolyte hétéroionique → formation d'aquocomplexe → Elimination de la couche d'hydratation.

5-2- pH de la solution aqueuse :

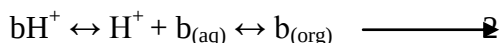
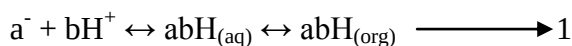
- ❑ Cas d'un antagoniste base conjuguée (a^-), ex: le tétraphénylborate.

On a deux équilibres :



Lorsque le pH augmente, le 1er équilibre se déplace dans le sens de la formation de a^- , il y a alors déplacement de l'équilibre 2, de telle sorte que PI augmente et le rendement de l'extraction avec.

- ❑ Cas d'un antagoniste acide conjugué (bH^+), ex: les alcaloïdes.



Applications de l'extraction liquide-liquide

En suivant le même raisonnement que précédemment, on conclut que le rendement de l'extraction augmente, lorsque le pH de la solution diminue.

- ☐ Pas d'effet de pH sur les ions conjugués d'électrolytes forts.

6- Applications analytiques :

6-1- La colorimétrie :

- + Consiste à former une PI colorée grâce à un antagoniste coloré.
- + En analyse courante, elle permet l'extraction de cations dérivés d'amine en utilisant un antagoniste colorant acide, ex : sulfone phtaléine.
- + On choisit le pH qui augmente l'ionisation de l'ion et du contre ion, pour cela, la connaissance des pKa des différents ions est nécessaire.
- + La lecture se fait par spectrophotométrie UV-visible surtout pour les alcaloïdes et les phénothiazines. L'antagoniste et le solvant doivent être transparents dans la zone spectrale considérée.

6-2- La volumétrie : Cette méthode permet de doser

- ☐ Les bases organiques (s/f de cations) en les associant à des anions : LSNa, DOSS, tétraphénylborate, ...
- ☐ Les agents tensioactifs (s/f d'anions) en les associant à des cations : ammoniums III^{re} et IV^{re}, ...

Les méthodes les plus développées sont le dosage des cations sous forme de DOSS et LSNa, ils sont en effet d'un emploi très fréquent dans les laboratoires de contrôle de qualité car ils permettent le dosage d'un grand nombre de bases d'intérêt pharmaceutique.

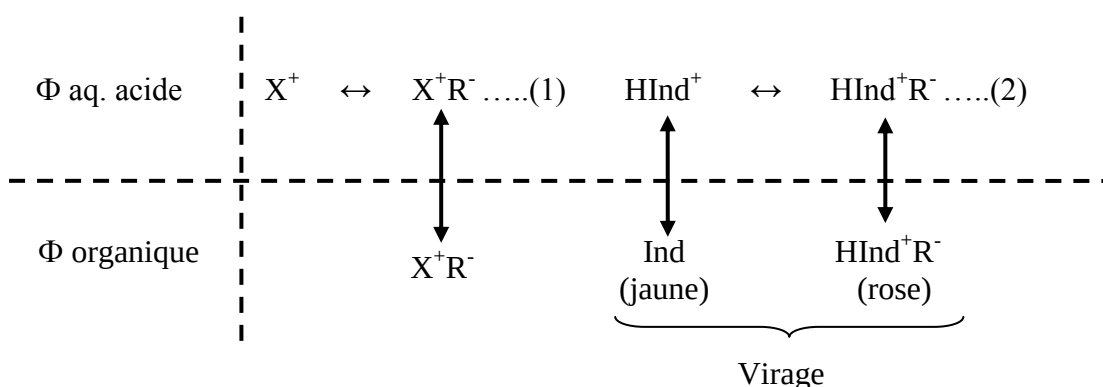
- + Les réactifs titrant sont des solutions de LSNa et DOSS aux concentrations : 0.01M, 0.005M et 0.001M. Elles sont de conservation satisfaisante.
- + Les étalons: Si l'on désire vérifier le titre des solutions précédentes avant usage, on peut utiliser des étalons cationiques tels que la papavérine, phénothiazine.
- + Les indicateurs sont des colorants basiques. Ex: para- diméthylaminoazobenzène = jaune de méthyle = jaune de beurre. Il est parfois associé à une amino-anthraquinone (le bleu Oracet B) pour sensibiliser le virage.

L'indicateur peut être préparé en solution acido-alcoolique ou chloroformique.

Applications de l'extraction liquide-liquide

Mécanisme de virage de l'indicateur :

- ❑ Avant toute addition de réactif titrant : l'indicateur existe essentiellement s/f basique moléculaire (Ind) en phase organique et en faible proportion en milieu aqueux (HInd^+).
- ❑ L'addition de la solution de réactif (R^-) entraîne la formation et l'extraction de la PI (X^+R^-), il en résulte un abaissement de la concentration en X^+ libre jusqu'à sa totale disparition (réaction 1).
- ❑ Du fait de l'addition du réactif titrant, il y a passage du colorant (Ind) vers la phase aqueuse et sa protonation selon la réaction 2.
- ❑ Au fur et à mesure, tout le colorant quitte la phase organique vers la phase aqueuse puis y retourne s/f HInd^+R^- .



Mécanisme de virage de l'indicateur (ex : jaune de méthyle)

7- Application directe aux préparations pharmaceutiques :

- ❑ Dans le cas de solutions aqueuses (ampoule, sirop, ...), le dosage peut être direct, alors que la protométrie en milieu anhydre est impraticable.
- ❑ L'utilisation d'un système biphasique permet, généralement, une excellente mise en solution des principes actifs et des excipients liposolubles (pommade et suppositoire).
- ❑ On peut, également, appliquer la méthode au dosage des détergents anioniques : échantillon / étalon cationique connu.

Inconvénients:

- ❑ Certains excipients peuvent gêner le dosage par DOSS, ex: carbonates et stéarates de calcium.
- ❑ Dans le cas du LSNA, c'est les stéarates de magnésium qui peuvent interférer.

Quelques cations dosables en volumétrie par extraction de PI:

- ❑ Ammonium quaternaires: cétrimonium, chlorure de benzalkonium, ...
- ❑ Alcaloïdes et leurs sels: papavérine, atropine, codéine, scopolamine, ...
- ❑ Bases organiques diverses: amidopyrine, procaïne, chlorpromazine, ...