

Tp N°4: Synthèse de l'acide 5-nitrosalicylique par nitration de l'acide salicylique

I. Introduction

Les dérivés nitrés sont utilisés pour la synthèse des colorants, explosifs, pesticides. Ils trouvent aussi des applications importantes dans le domaine médical comme l'acide 3,5-dinitrosalicylique, ou DNSA, qui était utilisé, il y a quelques années, dans les analyses d'urine. Aujourd'hui, l'acide 3,5-dinitrosalicylique sert surtout à évaluer le taux de glucides sanguins.

Les dérivés nitrés sont également des précurseurs importants dans l'industrie pharmaceutique à titre d'exemple : l'acide 5-nitrosalicylique est un précurseur pour la synthèse de l'**acide 5-aminosalicylique** connu sous les noms de **mésalazine**, **mésalamine**. C'est un anti-inflammatoire utilisé pour traiter certaines maladies inflammatoires du côlon et de l'intestin (MICI) telle que la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn lorsqu'elle est légère et modérée.

Les procédés adoptés pour la synthèse de ce composé sont :

Acide nitrique: HNO_3 (10%) à 343 K.

Mélange d'acides forts : $\text{HNO}_3 / \text{H}_2\text{SO}_4 / \text{H}_2\text{O}$.

Mélange: $\text{HNO}_3 / \text{Ac}_2\text{O} / \text{AcOH}$.

Mélange: $\text{HNO}_3 / \text{AcOH}$.

Mélange: $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 / \text{AcOH}$.

Mélange: $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 / \text{AcOH}$.

Principe :

La nitration de l'acide salicylique conduit à la formation de l'acide 2-hydroxy-5-nitro benzoïque (ou acide 5-nitrosalicylique) selon le schéma réactionnel suivant :

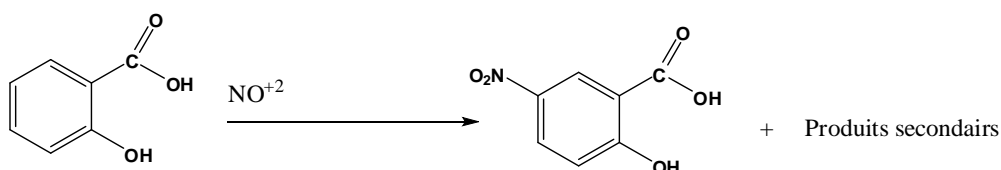


Schéma 1 : Synthèse de l'acide 5-nitrosalicylique par nitration du noyau aromatique de l'acide salicylique

Mode opératoire :

1. Préparation de l'acide 5-nitrosalicylique

- Préparer un montage à reflux avec un ballon de 100 mL (travailler sous la hotte).
- Introduire dans le ballon 1g d'acide salicylique et 12 mL de HNO_3 à 10%.
- Chauffer à reflux pendant 1h. L'acide salicylique se dissout complètement et la solution devient rouge foncé.
- Ajouter 5 mL d'eau distillé en maintenant l'agitation 5mn. Refroidir à température ambiante puis dans un bain de glace. Le dérivé nitré se précipite par refroidissement du mélange réactionnel.
- Filtrer sur Büchner. Laver à l'eau distillée froide.
- Filtrer les cristaux jaunes obtenus sur Büchner.

2. Recristallisation de l'acide 5-nitrosalicylique

- Dissoudre à chaud un montage à reflux le produit brut dans un mélange éthanol/eau : 1/1 en volume (utiliser le minimum de ce mélange).
- Refroidir lentement à T ambiante, puis dans un bain de glace. Filtrer sur Büchner, laver avec l'eau distillée glacée puis sécher.

Compte rendu :

1. Identifier et discuter la pureté du composé synthétisé en mesurant la température de fusion et par réalisation d'une CCM.
2. Calculer le rendement de la synthèse
3. Pourquoi ajoute-t-on de l'eau glacée ?
4. L'acide salicylique possède un groupe hydroxyle et un groupe carboxyle en position ortho, en quelle(s) position(s), un substituant électrophile sera-t-il orienté ?
5. Ecrire l'équation bilan de la nitration en tenant compte des effets stériques.
6. Expliquer le mécanisme mis en jeu, lors de la réaction de nitration.
7. Quels sont les produits secondaires de cette réaction.
8. Quels sont les domaines d'applications des composés nitrés.
9. Proposer une méthode de synthèse du médicament **mésalazine** à partir de l'acide 5-nitrosalicylique.
10. Quels sont les propriétés pharmaceutiques de 5-nitrosalicylique et du médicament **mésalazine**.