

SESSION 2025

**AGRÉGATION
CONCOURS EXTERNE**

**Section : PHYSIQUE-CHIMIE
Option : CHIMIE**

COMPOSITION DE CHIMIE

Durée : 5 heures

Calculatrice autorisée selon les modalités de la circulaire du 17 juin 2021 publiée au BOEN du 29 juillet 2021.

L'usage de tout ouvrage de référence, de tout dictionnaire et de tout autre matériel électronique est rigoureusement interdit.

Il appartient au candidat de vérifier qu'il a reçu un sujet complet et correspondant à l'épreuve à laquelle il se présente.

Si vous repérez ce qui vous semble être une erreur d'énoncé, vous devez le signaler très lisiblement sur votre copie, en proposer la correction et poursuivre l'épreuve en conséquence. De même, si cela vous conduit à formuler une ou plusieurs hypothèses, vous devez la (ou les) mentionner explicitement.

NB : Conformément au principe d'anonymat, votre copie ne doit comporter aucun signe distinctif, tel que nom, signature, origine, etc. Si le travail qui vous est demandé consiste notamment en la rédaction d'un projet ou d'une note, vous devrez impérativement vous abstenir de la signer ou de l'identifier. Le fait de rendre une copie blanche est éliminatoire.

Tournez la page S.V.P.

A

INFORMATION AUX CANDIDATS

Vous trouverez ci-après les codes nécessaires vous permettant de compléter les rubriques figurant en en-tête de votre copie.

Ces codes doivent être reportés sur chacune des copies que vous remettrez.

Concours	Section/option	Epreuve	Matière
EAE	1500B	101	0386

Critères de choix d'un solvant

Les transformations chimiques sont, dans la plupart des cas, menées en présence de solvants. Ces derniers sont utilisés pour favoriser les transferts de masse et de chaleur mais également pour favoriser les séparations et les purifications en fin de synthèse. Les solvants sont, pour la plupart d'entre eux, des COV (composés organiques volatils) qui ont un impact négatif sur l'environnement. Leur recyclage est souvent difficile, ce qui explique qu'une grande partie d'entre eux sont brûlés *in fine* pour assurer leur élimination. Ceci constitue une perte économique importante et interroge sur le plan environnemental.

Le cinquième principe de la chimie verte encourage à l'utilisation la plus réduite possible des solvants, et d'une façon générale des auxiliaires : « L'utilisation des solvants et des substances auxiliaires doit être réduite au maximum ». Par auxiliaires, on entend toutes les espèces chimiques, en dehors des réactifs, nécessaires au procédé chimique. Les solvants de transformation, mais aussi d'extraction, de chromatographie, de cristallisation constituent souvent la grande majorité des auxiliaires. Parmi les autres auxiliaires, citons les acides et les bases utilisés lors des neutralisations, les catalyseurs, les supports chromatographiques...¹

Plan du sujet

I] Propriétés générales des solvants-----	p. 2
A. Propriétés physiques des solvants	
B. Éco-compatibilité d'un solvant	
II] Un solvant pour solubiliser-----	p. 3
III] Un solvant pour extraire-----	p. 6
IV] Synthèse du Pro-Xylane® dans l'eau-----	p. 10
A. Réaction de Lubineau	
B. Synthèse du Pro-Xylane®	
V] Synthèse d'un précurseur de Grandifloracine dans l'eau-----	p. 13

Des questions considérées comme relevant d'un socle fondamental de connaissances et de compétences sont repérées par un astérisque (*).

Le candidat attachera une grande importance à la clarté, la précision et la concision des réponses qui devront être justifiées avec soin. L'écriture symbolique et la schématisation seront réalisées avec la plus grande rigueur.

Si au cours de l'épreuve, un candidat repère ce qui lui semble être une erreur ou une imprécision dans l'énoncé, il le signale sur sa copie et poursuit sa composition en expliquant les raisons des initiatives qu'il est amené à prendre.

Les données sont rassemblées en fin d'énoncé.

¹ Augé, J., Scherrmann, M.C. *Chimie verte Concepts et applications*, EDP Sciences, CNRS Éditions, Paris, 2016

II Propriétés générales des solvants

A. Propriétés physiques des solvants

La sélection d'un solvant est essentielle pour améliorer la transformation en termes de durée, de sélectivité ou de rendement. Dans cette optique, le choix est fondé sur les propriétés physico-chimiques des solvants.

Un solvant est caractérisé par son moment dipolaire μ , sa permittivité électrique relative ϵ_r et sa proticité.

1. (*) Représenter sur un schéma le moment dipolaire de la molécule d'éthoxyéthane en justifiant.

La permittivité électrique relative de l'éthoxyéthane vaut $\epsilon_r = 4$.

2. (*) Quelle information sur les propriétés du solvant cette grandeur fournit-elle ? Indiquer la conséquence sur l'écriture d'un composé ionique MX dans l'éthoxyéthane.
3. (*) Indiquer si l'éthoxyéthane est un solvant protique après avoir défini cette notion.

Ces propriétés physiques sont utilisées pour classer les différents solvants.

4. En justifiant systématiquement, compléter les cases vides du tableau ci-dessous après l'avoir recopié sur la copie avec les solvants suivants : l'acide éthanoïque ($\epsilon_r = 6$), le diméthylsulfoxyde (DMSO, $\epsilon_r = 49$), l'eau ($\epsilon_r = 79$), l'éthoxyéthane, le dichlorométhane ($\epsilon_r = 9$), le N,N-diméthylméthanamide (ou N,N-diméthylformamide, DMF, $\epsilon_r = 37$) et le tétrachlorométhane ($\epsilon_r = 2,2$).

Polaire				Apolaire
Dispersant		Peu dispersant		
Protique	Aprotique	Protique	Aprotique	

Le diméthylsulfoxyde (DMSO) est un solvant très utilisé lors des substitutions nucléophiles bimoléculaires lorsque le nucléophile est chargé.

5. Justifier ce choix à l'aide notamment d'un profil réactionnel et d'un exemple pertinent.

B. Éco-compatibilité d'un solvant

Dans un objectif de chimie éco-compatible, d'autres paramètres doivent être pris en compte et divers critères permettant d'évaluer l'éco-compatibilité d'un solvant ont été suggérés. Une réflexion commune de différentes compagnies regroupées dans *The American Chemical Society Green Chemistry Institute Pharmaceutical Roundtable (ACS GCIPR)* a conduit à un guide général².

Le guide évalue les solvants dans 5 domaines : sécurité, santé, environnement (air), environnement (eau) et environnement (déchet). Des critères ont été retenus pour chaque domaine (par exemple, l'inflammabilité est l'un des critères pour la sécurité). Le **tableau 1** donné à la fin du sujet (p. 18) précise un score de 1 à 10 pour chaque solvant dans les divers domaines, un score de 1 indiquant que le solvant pose peu de problèmes. Une

² ACS GCI Pharmaceutical Roundtable Solvent Selection Guide Version 2.0, 2011
<http://www.acs.org:gcipharroundtable> (accès septembre 2023)

simplification a été apportée par l'utilisation d'un code couleur : de 1 à 3 : vert, de 4 à 7 : jaune et de 8 à 10 : rouge. Une case blanche signifie que les données sont manquantes. Ceci permet une comparaison rapide entre les divers solvants.

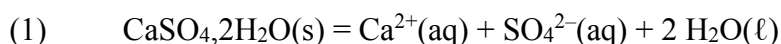
6. Proposer, en justifiant, un solvant susceptible de remplacer les solvants suivants en synthèse :
a. l'hexane b. l'éthoxyéthane.
7. (*) Expliquer pour quelle(s) raison(s) la température d'ébullition d'un solvant est également un critère à prendre en compte lors du choix d'un solvant de synthèse.

III) Un solvant pour solubiliser

Un des rôles essentiels dévolus à un solvant est de permettre la rencontre entre les réactifs en les intégrant au sein d'une même phase. Cette propriété nécessite de solubiliser des espèces chimiques dans le solvant, aspect qui est étudié dans cette partie du sujet.

Considérons la mise en solution dans l'eau du gypse, ou sulfate de calcium dihydraté, de formule $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. La détermination du produit de solubilité peut faire l'objet d'une démarche expérimentale sur la base d'un titrage complexométrique de l'ion calcium dans la solution saturée.

L'équation de réaction associée au produit de solubilité du gypse s'écrit :



La valeur tabulée de la constante d'équilibre thermodynamique associée à 25 °C est $K_s = 2,6 \times 10^{-5}$

Les solvants polaires dispersants permettent de solubiliser les espèces ioniques.

8. (*) Citer le type d'interactions mises en jeu et proposer un schéma pédagogique illustrant le mode d'action de ces solvants à l'échelle microscopique.
9. (*) Calculer la valeur de la solubilité du gypse dans l'eau à 25 °C en supposant que la dissolution du gypse dans l'eau est correctement modélisée par l'équation de réaction (1).

Un protocole opératoire³ a été mis en œuvre pour déterminer expérimentalement la valeur de la constante d'équilibre thermodynamique K_s et juger de la validité de la modélisation de la dissolution du gypse dans l'eau selon la réaction (1). Ce protocole est reproduit ci-après :

Dans un bécher de 250 mL contenant environ 100 mL d'eau, introduire 0,40 g de gypse. Agiter le milieu pendant au moins 1 heure.

Filtrer et conserver le filtrat.

Dans un bécher de 100 mL, introduire 1 mL d'une solution de chlorure de magnésium à $0,025 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 5 mL d'une solution tampon ammoniacal à $\text{pH} = 10$, une pointe de spatule de NET et 5 mL de filtrat.

Procéder au titrage de l'ion calcium par une solution d'EDTA ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{Y}$) à $0,010 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ jusqu'au changement de couleur de la solution.

Reproduire le titrage en remplaçant les 5 mL de filtrat par 5 mL d'eau.

³ J.D. Willey, The Effect of Ionic Strength on the Solubility of an Electrolyte, *Journal of Chemical Education*, 2004, 81 (11), 1644

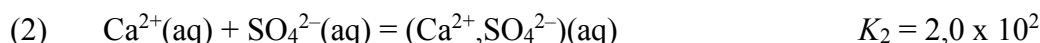
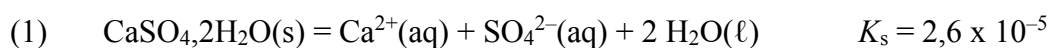
Les valeurs du volume équivalent obtenues sont 9,5 mL avec le filtrat, 2,5 mL avec l'eau.

10. (*) Proposer, en justifiant, des instruments de verrerie adaptés pour prélever les trois solutions : solution de chlorure de magnésium, solution tampon et filtrat.
11. (*) Écrire les équations des réactions support du titrage de l'ion calcium et de l'ion magnésium en faisant intervenir la forme prédominante de l'EDTA ainsi que les acide et base constitutifs du tampon ammoniacal. Calculer la valeur des constantes d'équilibre thermodynamiques associées et commenter.
12. (*) Dédire des résultats du titrage la valeur de la concentration en ion calcium dans la solution saturée de gypse. Comparer la valeur déterminée expérimentalement à celle calculée à la question 9. Conclure.
13. Déterminer, en justifiant à l'aide des données, le changement de couleur attendu pour ce titrage.

Cette expérience est réalisée en classe de PC (2^{ème} année CPGE) : la moitié de la classe l'effectue selon le protocole proposé ci-dessus, l'autre moitié de la classe ajoute 5 mL d'une solution de chlorure de magnésium au lieu de 1 mL du protocole initial.

14. Dans quel but le professeur a-t-il proposé cette modification du protocole ? Que cherche-t-il à mettre en évidence ?

Un modèle plus complexe pour modéliser la dissolution du gypse consiste à prendre en compte la formation de paires d'ions. Dans ces conditions, deux équations de réaction modélisent la dissolution du sel.



La solubilité du gypse s'identifie alors à la somme $s = [\text{Ca}^{2+}] + [(\text{Ca}^{2+}, \text{SO}_4^{2-})]$.

15. Calculer la valeur de la solubilité du gypse dans l'eau en tenant compte des deux réactions (1) et (2). Comparer la valeur nouvellement calculée à celle déduite du titrage de l'ion calcium. Conclure.

Une expérience complémentaire a consisté à opérer la dissolution du gypse, non pas dans de l'eau permutée, mais dans une solution aqueuse de chlorure de sodium de concentration égale à $0,25 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$. La valeur du volume équivalent relatif au titrage de l'ion calcium est alors plus grande que celle obtenue en suivant le protocole précédent.

16. (*) Définir l'effet d'ion commun et préciser son influence sur la solubilité d'un sel ionique. Justifier que cet effet ne permet pas d'expliquer la variation de solubilité du gypse constatée.

Le caractère non idéal de la solution saturée peut être évoqué pour justifier l'évolution de la solubilité du gypse lorsque la dissolution est menée dans la solution salée à la place de l'eau permutée. Le modèle retenu pour évaluer les coefficients d'activité des espèces chargées est le modèle de Debye-Hückel dont les principaux résultats sont rappelés ci-après. Pour les solutés neutres comme la paire d'ions $(\text{Ca}^{2+}, \text{SO}_4^{2-})$, on prendra un coefficient d'activité égal à 1.

Expression d'un coefficient d'activité dans le modèle de Debye-Hückel

Le modèle de Debye-Hückel propose de corriger l'activité d'un soluté ionique en calculant un coefficient d'activité qui tient compte de la *force ionique*. Cette grandeur est liée à l'abondance d'ions dans le milieu et à leur charge formelle respective, paramètres qui interviennent dans le comportement du solvant autour des ions.

- Force ionique (C_i : concentration et z_i charge formelle de chaque ion) :

$$F = \frac{1}{2} \sum_{\text{ions}} C_i z_i^2$$

- Expression du coefficient d'activité pour un ion k de charge z_k :

- Pour des solutions très diluées (force ionique $F < 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) :

$$\log(\gamma_k) = -\frac{1}{2} z_k^2 \sqrt{\frac{F}{C^\circ}}$$

- Pour des solutions diluées (forces ioniques $F < 1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) :

$$\log(\gamma_k) = -\frac{1}{2} z_k^2 \cdot \left(\frac{\sqrt{\frac{F}{C^\circ}}}{1 + \sqrt{\frac{F}{C^\circ}}} - 0,3 \times \frac{F}{C^\circ} \right)$$

Exemple Pour une solution de chlorure de zinc(II) ZnCl_2 à $1 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$:

$$F = \frac{1}{2} (10^{-3} \times 2^2 + 2 \times 10^{-3} \times (-1)^2) = 3 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$$

$$\log(\gamma_{\text{Zn}^{2+}}) = -\frac{1}{2} \times 2^2 \times \sqrt{3 \times 10^{-3}} = -0,11 \Rightarrow \gamma_{\text{Zn}^{2+}} = 0,78$$

$$\log(\gamma_{\text{Cl}^-}) = -\frac{1}{2} \times 1^2 \times \sqrt{3 \times 10^{-3}} = -0,027 \Rightarrow \gamma_{\text{Cl}^-} = 0,94$$

17. (*) Rappeler l'expression du potentiel chimique $\mu_i(T, P, C_i)$ d'un soluté à la concentration en quantité de matière C_i (en $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) dans le cas idéal d'une solution infiniment diluée. Modifier cette expression pour rendre compte de sa non-idéalité en introduisant un coefficient d'activité γ_i .
18. En considérant une concentration en ion calcium dans la solution saturée de $1,4 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ pour une dissolution dans l'eau permutée et de $2,1 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ pour une dissolution dans la solution de chlorure de sodium à $0,25 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, évaluer en utilisant le modèle de Debye-Hückel la force ionique de la solution saturée et en déduire les coefficients d'activité à affecter aux ions calcium et sulfate dans chaque cas. Commenter les valeurs obtenues.
19. En analysant les valeurs calculées, justifier qualitativement que le modèle de Debye-Hückel permette d'expliquer l'évolution de la solubilité du gypse en présence de chlorure de sodium.
20. Reprendre le calcul de la solubilité du gypse dans l'eau permutée d'une part, et dans l'eau salée d'autre part, en tenant en compte de la non-idéalité de la solution.
21. Conclure quant à la démarche de modélisation proposée pour rendre compte de la dissolution du gypse en phase aqueuse.

III] Un solvant pour extraire

Une opération courante des traitements de milieux réactionnels est l'extraction liquide-liquide. Deux phases liquides immiscibles sont nécessaires pour mener une telle opération. Cette partie du sujet aborde deux aspects fondamentaux liés à cette opération : la détermination expérimentale d'une constante de partage et l'influence du nombre d'extractions sur le rendement de l'opération.

On envisage la partition de trois espèces chimiques représentées à la **figure 1** entre deux milieux : un milieu organique constitué de cyclohexane et un milieu aqueux. Ces trois espèces chimiques, indifféremment symbolisées par la lettre E dans la suite du problème, sont couramment utilisées en tant que colorants.

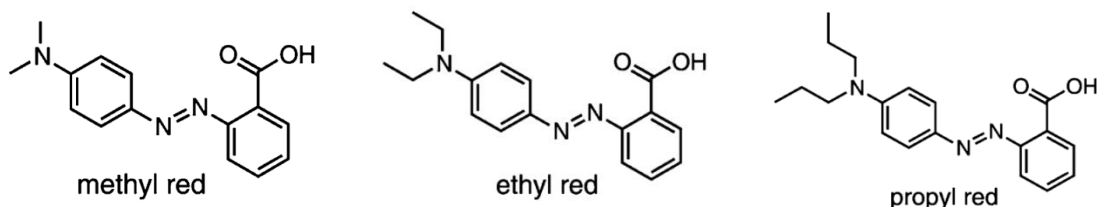
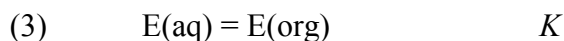


Figure 1 – Espèces chimiques

La constante de partage K est définie comme la constante d'équilibre thermodynamique associée à la réaction (3) dans laquelle E désigne l'espèce chimique dont on caractérise la répartition entre les deux phases.



- 22.** Proposer un classement par ordre de solubilité croissante dans le cyclohexane des trois espèces chimiques représentées à la **figure 1**. Justifier la réponse en citant les interactions intermoléculaires mobilisées.

Un protocole opératoire⁴ mis en œuvre pour déterminer expérimentalement la valeur des coefficients de partage de ces espèces chimiques entre les milieux aqueux et organiques est reproduit ci-après :

Préparer des solutions aqueuses de concentration $C_0 = 33 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ de l'espèce chimique E en utilisant comme solvant la solution tampon de pH = 7,0 fournie.

Dans un tube à essai, introduire 3,0 mL de la solution aqueuse de colorant puis, sous hotte, 3,0 mL de cyclohexane. Agiter pendant au moins 30 s.

Mesurer l'absorbance de la phase aqueuse à 445 nm dans des cuves de largeur interne égale à 1,0 cm.

Les valeurs des coefficients d'absorption molaires des trois espèces chimiques dans la solution aqueuse à 445 nm sont fournies dans le **tableau 2**. Y sont également fournies les valeurs des absorbances de la phase aqueuse après agitation.

	Rouge méthyle	Rouge éthyle	Rouge propyle
$\varepsilon_{445 \text{ nm}} (\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1})$	$21,9 \times 10^3$	$19,0 \times 10^3$	$25,1 \times 10^3$
Absorbance A	0,438	0,247	0,151

Tableau 2 – Valeurs des absorbances et des coefficients d'absorption molaire

- 23. (*)** Justifier le choix de la longueur d'onde du protocole opératoire.

⁴ D.F. McCain, O.E. Allgood, J.T. Cox, A.E. Falconi, M.J. Kim, and W-Y Shih, A Colorful Laboratory Investigation of Hydrophobic Interactions, the Partition Coefficient, Gibbs Energy of Transfer, and the Effect of Hofmeister Salts, *Journal of Chemical Education*, 2012, 89 (8), 1074-1077

24. (*) Préciser les principales étapes d'un protocole opératoire permettant de déterminer, avec une bonne précision, la valeur d'un coefficient d'absorption molaire.
25. (*) Justifier l'utilisation d'une solution tamponnée comme solvant de l'espèce chimique E.
26. (*) Évaluer les valeurs des concentrations en quantité de matière, à l'équilibre, de chaque espèce chimique dans la phase aqueuse et dans la phase organique.
27. (*) En déduire les valeurs des coefficients de partage à la température de l'étude.
28. Confronter les prévisions de la question 22 à l'évolution de la constante de partage selon la longueur de la chaîne carbonée latérale.

L'influence du nombre d'extractions successives sur le rendement de l'opération est désormais étudiée. Comme précédemment, la constante de partage reste définie comme la constante d'équilibre thermodynamique associée à la réaction d'équation (3) : $E(aq) = E(org) \quad K$

Les notations proposées pour l'étude sont rassemblées ci-dessous :

- V_0 Volume de la solution aqueuse à traiter, seule initialement à contenir l'espèce chimique E,
- V Volume total de solvant organique mis en œuvre, assimilé par la suite au volume de la phase organique,
- C_0 Concentration en quantité de matière de l'espèce chimique E dans la phase aqueuse avant toute extraction,
- C_i Concentration en quantité de matière de l'espèce chimique E dans la phase aqueuse après la $i^{\text{ème}}$ extraction,
- ρ_i Rendement d'extraction après la $i^{\text{ème}}$ extraction.

Lorsque N extractions sont menées successivement, le volume total V de phase organique mis en œuvre est équitablement réparti à chaque opération. Ainsi, chaque extraction utilise un volume $V_N = V/N$ de solvant organique. D'autre part, le volume de phase aqueuse est supposé constant tout au long des opérations.

La situation prise comme référence consiste en la réalisation d'une extraction unique (volume V_0 de phase aqueuse et volume V de solvant organique).

29. (*) Montrer que la concentration restante C_1 de l'espèce E en phase aqueuse et le rendement d'extraction s'expriment de la manière suivante lors d'une extraction unique :

$$C_1 = \frac{C_0}{1 + K \frac{V}{V_0}} \quad \rho_1 = 1 - \frac{1}{1 + K \frac{V}{V_0}}$$

La réalisation d'une extraction en deux temps (volume V_0 de phase aqueuse et volume $V_2 = V/2$ de phase organique pour chacune des extractions) est maintenant étudiée.

30. Montrer qu'après deux extractions, la concentration C_2 de l'espèce E restante en phase aqueuse et le rendement d'extraction ρ_2 s'expriment de la façon suivante :

$$C_2 = C_0 \cdot \left(\frac{1}{1 + K \cdot \frac{V}{2 \cdot V_0}} \right)^2 \quad \rho_2 = 1 - \left(\frac{1}{1 + K \cdot \frac{V}{2 \cdot V_0}} \right)^2$$

On admet la généralisation de ces résultats à un nombre N d'extractions unitaires.

$$C_N = C_0 \cdot \left(\frac{1}{1 + K \cdot \frac{V}{N \cdot V_0}} \right)^N \quad \rho_N = 1 - \left(\frac{1}{1 + K \cdot \frac{V}{N \cdot V_0}} \right)^N$$

31. En analysant la formule du rendement, et indépendamment du nombre d'extractions mises en œuvre, indiquer s'il est préférable d'utiliser des volumes de solvant organique inférieurs ou supérieurs au volume de la phase aqueuse à traiter.

La courbe reproduite à la **figure 2** illustre les variations du rapport ρ_N/ρ_1 (rendement à l'aide de N extractions comparé au rendement avec une extraction unique) en fonction de la valeur de la constante de partage (abscisse) et du nombre d'extractions envisagées (différentes courbes). La **figure 3** suivante représente la proportion, exprimée en pourcentage, de l'espèce chimique E restant en phase aqueuse en fonction de la constante du partage et du nombre d'extractions envisagées.

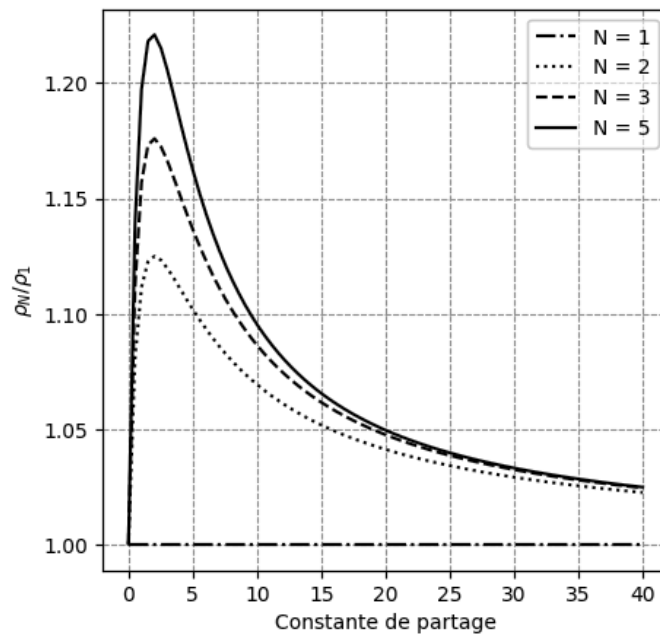


Figure 2 – Comparaison des rendements ρ_N/ρ_1 selon la valeur de la constante de partage et le nombre d'extractions.

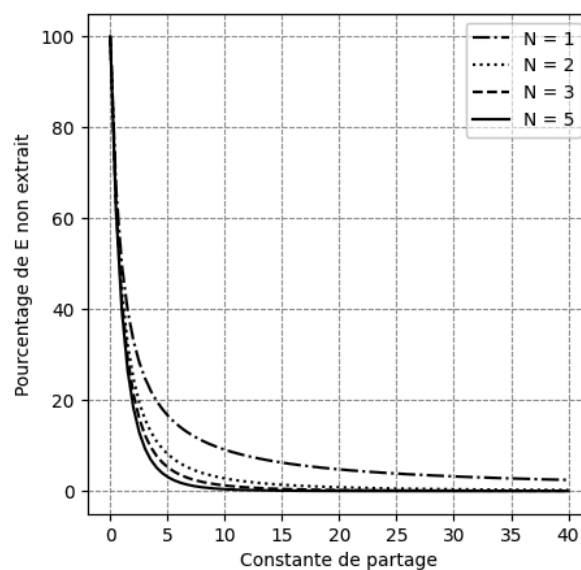


Figure 3 – Pourcentage de l'espèce E non extraite selon la valeur de la constante de partage et le nombre d'extractions.

Le code, rédigé en langage python, qui a été utilisé pour tracer ces courbes est partiellement reproduit ci-après. Le **tableau 3** précise la spécification de quelques fonctions python.

np.linspace(a,b,N)	Génère un tableau de N valeurs équiréparties dans l'intervalle [a,b]
np.exp(x0)	Calcule la valeur de la fonction exponentielle en x0.
np.array(liste)	Transforme une liste contenant N valeurs en un tableau à 1 ligne et N colonnes
plt.plot(x,y)	Trace le nuage de points y=f(x) . Des arguments optionnels permettent de contrôler la couleur du tracé, la forme et la taille du marqueur, l'étiquette associée.
plt.xlabel('nom')	Permet de légender l'axe des abscisses (ylabel fait de même pour l'axe des ordonnées).
plt.legend()	Ajoute une légende à partir des étiquettes des courbes (labels).

Tableau 3 – Spécification de fonctions python

1	#IMPORTATION DES BIBLIOTHEQUES
2	import matplotlib.pyplot as plt
3	import numpy as np
4	
5	#SAISIE DES DONNEES
6	K= np.linspace (.001,40,100) #valeurs de coefficients de partage
7	C0 = 33e-6 #concentration initiale en phase
8	aqueuse (en mol/L)
9	V0 = 50 #volume de solution aqueuse (en mL)
10	V = 50 #volume total de phase organique
11	(en mL)
12	N = np.array ([1, 2, 3, 5]) #nombre d'extractions
13	
14	#CALCUL DE RENDEMENT
15	def rho(K,N) :
16	return 1 - (1 + K * V/(N*V0))**(-N)
17	
18	#PROCEDURE DE TRACE
19	plt.figure (1,figsize=(5,5), dpi=100)
20	for n in N :
21	plt.plot (K , rho(K,n)/rho(K,1) ,label=f'N = {n}')
22	plt.xlabel ("Constante de partage")
23	plt.ylabel (r'\$\rho_N\$/\$\rho_1\$')
24	plt.grid (color='r', linestyle='--', linewidth=0.75)
25	plt.legend ()
26	plt.show ()

32. Proposer une modification des lignes 15, 16, 21 et 23 du code python afin de représenter la courbe de la **figure 3** donnant la proportion de l'espèce E non extraite en fonction de la valeur de la constante de partage (abscisse) et du nombre d'extractions.
33. En analysant les courbes des **figures 2 et 3**, préconiser un nombre d'extractions à mener pour une valeur de la constante de partage égale à 30. Même question pour une valeur de 5.

IV] Synthèse du Pro-Xylane® dans l'eau

On s'intéresse à la réaction de Lubineau menée sur le xylose, un sucre largement présent dans la biomasse végétale non comestible et à son application dans un procédé industriel pour préparer le Pro-Xylane®, un composé anti-âge commercialisé par L'Oréal. Il s'agit du premier exemple de synthèse verte en cosmétique.

A. Réaction de Lubineau

Le D-glucose **A** est traité par la pentane-2,4-dione en milieu basique dans l'eau. On obtient de façon quantitative une cétone β -C-glycosidique.

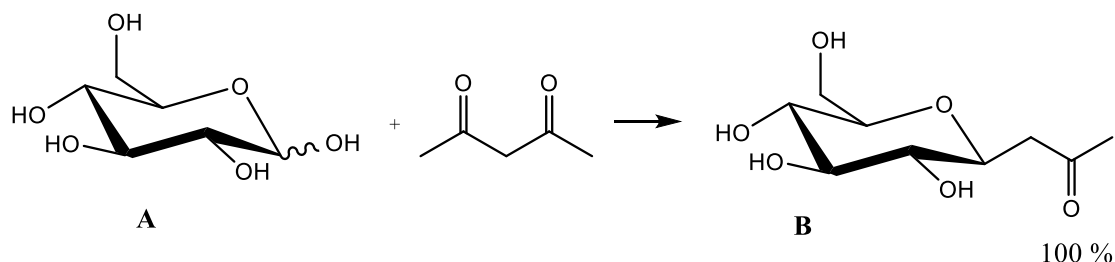


Schéma 1 - Réaction de Lubineau entre le D-glucose et la pentanedione
Conditions de réaction : NaHCO₃, H₂O

Le protocole expérimental mis en œuvre est le suivant⁵ :

« Monosaccharide (1 equiv), acetylaceton (1.2 equiv) and sodium bicarbonate (1.5 equiv) were refluxed in water for 12 h. The aqueous phase was cooled down to room temperature, washed with ethyl acetate, acidified with the resin Dowex 50X-200, filtered and concentrated in vacuo, to afford the pure product as a brown oil ».

34. (*) Nommer les familles de fonction présentes dans l'espèce chimique **A**.
35. (*) Préciser le rôle de l'acétate d'éthyle dans le traitement de la phase aqueuse et celui de la résine dans le traitement de la phase organique.
36. (*) Préciser une étape opératoire préalable à l'étape décrite par « concentrated in vacuo ».
37. Donner quatre arguments qui illustrent l'intérêt de cette réaction dans le cadre de la chimie verte.

En solution aqueuse, le D-glucose **A** est présent sous trois espèces chimiques différentes, deux formes cycliques **A₁** et **A₂** et une forme non cyclique, très minoritaire **A₀** représentées sur le schéma 2.

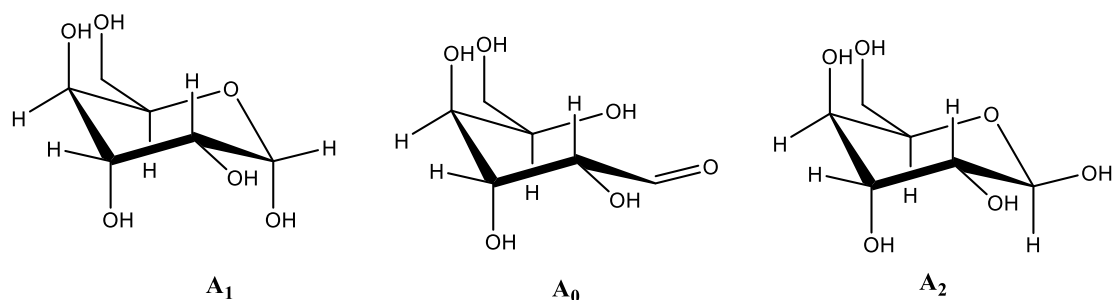


Schéma 2 – Représentations des espèces A₁, A₂ et A₀

⁵ Cavezza, A. ; Boule, C. ; Guéguiniat, A. ; Pichaud, P. ; Trouille, S. ; Ricard, L. ; Merea, C. ; Duprat de Paule, S. ; Pinchart, A. *Green Chem.*, **2014**, *16*, 1139.

38. (*) Quel est le lien stéréochimique entre **A**₁ et **A**₂ ?
39. (*) Proposer un mécanisme réactionnel permettant de passer de **A**₁ à **A**₂ en milieu basique.
40. (*) Citer la grandeur physique mesurable permettant de déterminer à l'équilibre les proportions de **A**₁ et **A**₂ puis énoncer la loi physique associée en précisant les unités des grandeurs.
41. (*) Préciser en justifiant l'espèce chimique majoritaire à l'équilibre entre **A**₁ et **A**₂.

Dans la réaction de Lubineau, le mécanisme de formation de l'espèce chimique **B** en milieu basique à partir de l'espèce chimique **A** se fait en plusieurs séquences dont une addition nucléophile de type 1,4 sur une α -énone lors d'une cyclisation intramoléculaire menant à une espèce chimique **B'** de formule brute C₁₁H₁₈O₇.

42. (*) Proposer un ordre de grandeur à la valeur du pK_a du couple acide-base de la penta-2,4-dione. Justifier l'intérêt de l'ion hydrogénocarbonate dans la réaction de Lubineau plutôt que l'ion hydroxyde et écrire l'équation de la réaction de déprotonation.
43. Proposer un mécanisme réactionnel en milieu basique pour la formation de l'espèce chimique **B'** dont on donnera la formule topologique. On utilisera la représentation de l'espèce chimique non cyclique **A**₀ proposée sur le schéma 2 et on ne se préoccupera pas de l'aspect stéréochimique.
44. Proposer un mécanisme pour la dernière séquence permettant de passer de **B'** à **B**. On précise que l'éthanoate de sodium est un co-produit de la réaction.

B. Synthèse du Pro-Xylane®

Breveté par L'Oréal, le Pro-Xylane® est obtenu à partir de xylose du hêtre selon un procédé de synthèse respectueux de l'environnement. C'est aujourd'hui l'un des actifs anti-âge de référence du groupe en cosmétique. Le Pro-Xylane® initie la formation de nouvelles entités de glycosaminoglycanes qui préservent la fermeté et la douceur de la peau et permet une régénération de l'épiderme⁶.

La synthèse du Pro-Xylane® met en jeu une réaction de Lubineau sur le xylose (molécule **C** sur le schéma 3) suivie d'une réduction dont on étudie l'influence des conditions opératoires sur la sélectivité.

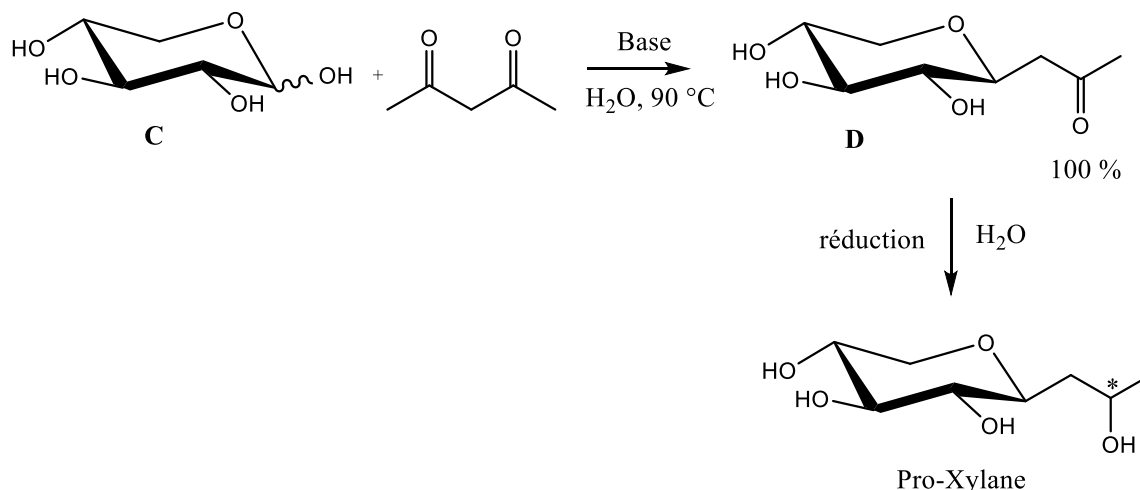


Schéma 3 : Synthèse du Pro-Xylane®⁷

⁶<https://www.loreal-finance.com/fr/rapport-annuel-2022/texte-pro-xylane-lactif-anti-age-revolutionnaire-issu-de-la-chimie-verte/>

⁷ Cavezza, A. ; Boule, C. ; Guéguiniat, A. ; Pichaud, P. ; Trouille, S. ; Ricard, L. ; Dalko-Sciba, M. *Bloor. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 845.

Différentes méthodes de réduction ont été étudiées et sont présentées dans le **tableau 4**.

Numéro de l'essai	Réducteur	Solvant	Acide	Rendement (%)	Excès diastéréoisomérique (%)
1	NaBH ₄	H ₂ O	Non	99	6
2	NaBH ₄	MeOH	Non	78	0
3	NaBH ₄	<i>i</i> -PrOH	Non	95	20
4	NaBH ₄	<i>i</i> -PrOH	HCl _{aq}	98	44
5	NaBH ₄	<i>i</i> -PrOH	AcOH	98	90
6	NaBH(OAc) ₃	<i>i</i> -PrOH	Non	90	92
7	NaBH ₄ /ZnCl ₂	<i>i</i> -PrOH	Non	0	-
8	NaBH ₄ /CeCl ₃	<i>i</i> -PrOH	Non	100	40
9	H ₂ , catalyseur Ru/C	H ₂ O	Non	82	0

Tableau 4 – Effet du solvant, de l'ajout d'un acide et du réducteur sur l'excès diastéréoisomérique

La réduction avec NaBH₄ dans l'*isopropanol* en présence d'acide éthanoïque conduit avec un excellent rendement après recristallisation à un produit pur dont la structure a été déterminée par diffraction des rayons X et reproduit **figure 4**.

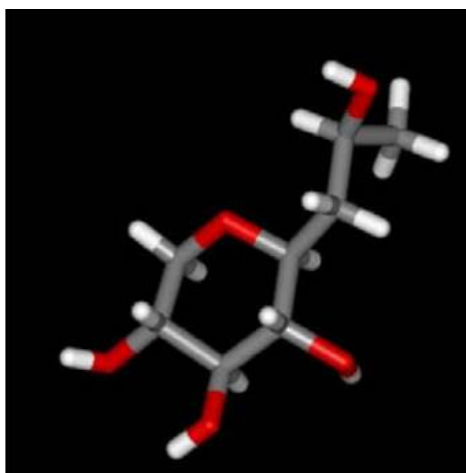


Figure 4 – Structure du C-glycoside majoritaire lors de la réduction stéréosélective

45. (*) Établir le stéréodescripteur de l'atome de carbone mis en jeu lors de la réduction pour le stéréoisomère majoritaire obtenu.
46. (*) Définir l'excès diastéréoisomérique de cette réduction et estimer le pourcentage du diastéréoisomère majoritaire obtenu dans le cas de l'essai 1.

Les auteurs de la publication suggèrent la formation de l'espèce chimique NaBH(OAc)₃ dans les conditions de l'expérience numérotée 5 dans le **tableau 4**.

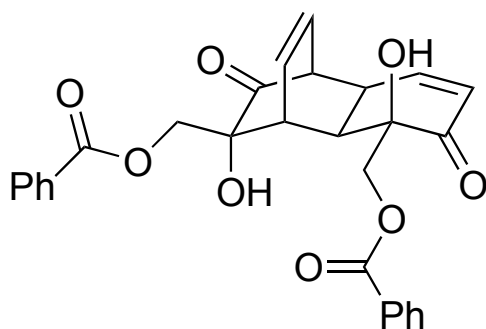
47. Écrire l'équation de la réaction modélisant la formation de cette espèce dans le milieu puis commenter les conditions de l'expérience numérotée 6 du **tableau 4**.

Industriellement la synthèse a été réalisée dans les conditions de l'expérience 9 du **tableau 4**.

48. Proposer des explications à ce choix industriel.

V] Synthèse d'un précurseur de Grandifloracine dans l'eau

Le cancer du pancréas est aujourd'hui associé à un taux de survie de 5 % cinq ans après le diagnostic, et le taux de survie n'a pas évolué au cours des dernières années. Le seul remède connu pour ce cancer est un diagnostic précoce et une ablation chirurgicale subséquente. Cependant, on a constaté que la grandifloracine **F**, un médicament anticancéreux potentiel, réduirait la capacité des cellules cancéreuses à supporter la privation de substances nutritives, entraînant ainsi leur mort. La grandifloracine est un produit naturel d'abord isolé d'*Uvaria grandiflora*, une fleur tropicale d'Asie du Sud-Est.



Grandifloracine **F**

On s'intéresse à la première étape de synthèse de la grandifloracine à partir de l'alcool salicylique **G** selon le **schéma 4**. Cette synthèse est réalisée dans l'eau et ne nécessite pas de solvant additionnel pour l'extraction, la recristallisation ou une colonne de chromatographie⁸.

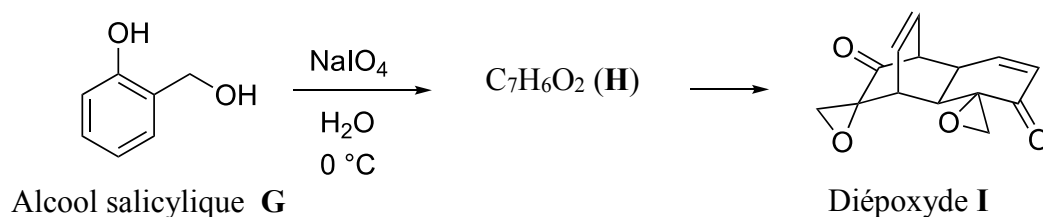


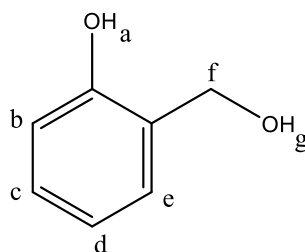
Schéma 4 –Synthèse du diépoxyle **I**

49. (*) La synthèse du diépoxyle **I** à partir de l'alcool salicylique **G** est dite monotopie ou « one-pot ». Expliquer ce terme.
50. (*) Proposer une séquence réactionnelle (réactifs, conditions opératoires) permettant de transformer le diépoxyle **I** en Grandifloracine **F**.

Le spectre IR de l'alcool salicylique **G** présente, entre autres, deux signaux larges à 3420 cm^{-1} et 3160 cm^{-1} .

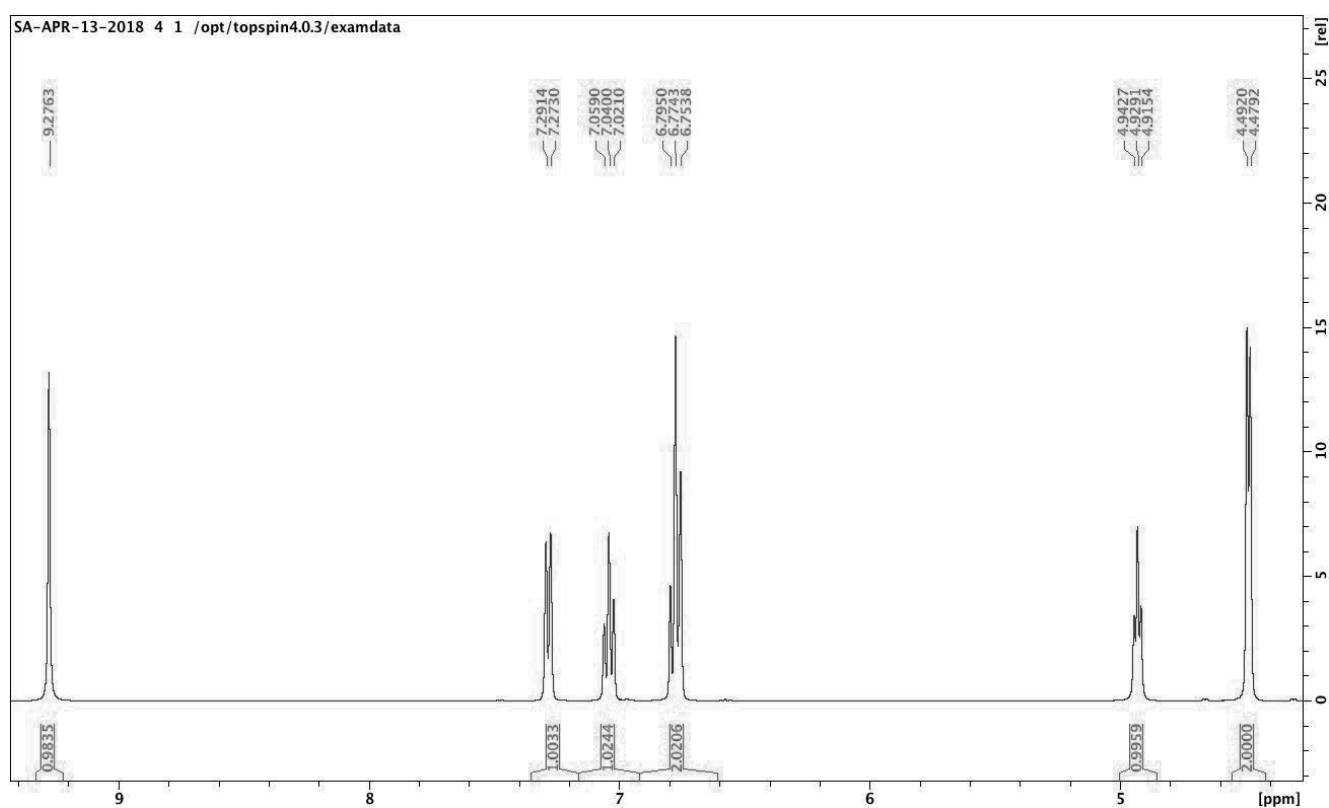
51. (*) Proposer une interprétation à la présence de ces deux bandes larges.
52. (*) Préciser l'allure théorique des signaux attendus dans le spectre de RMN du proton pour les protons notés b, c, d et e de l'alcool salicylique **G** en précisant les hypothèses sur les constantes de couplage. On se limitera aux couplages 3J .

⁸ Shimizu, E. A.; Cory, B.; Hoang, J.; Castro, G.C.; Jung, M. E.; Vosburg, E. A. Aqueous dearomatization/Diels-Alder cascade to a Grandifloracin precursor. *J. Chem. Educ.* **2009**, 96, 998-1001



Le spectre de RMN du proton de l'alcool salicylique **G** (400 MHz, DMSO- d_6) est représenté à la **figure 5** avec un agrandissement dans la zone 4-7 ppm suivi du spectre après ajout de D₂O sur la **figure 6**.

53. (*) Justifier l'intérêt de l'ajout de D₂O. Donner les informations que l'on peut en déduire.
54. En considérant l'effet électronique mésomère donneur du groupe OH sur le cycle aromatique, interpréter complètement le spectre de RMN de l'alcool salicylique : attribution des signaux, justification des multiplicités. On présentera les résultats sous forme d'un tableau.



¹H-NMR spectre de l'alcool salicylique (400 MHz, DMSO- d_6)

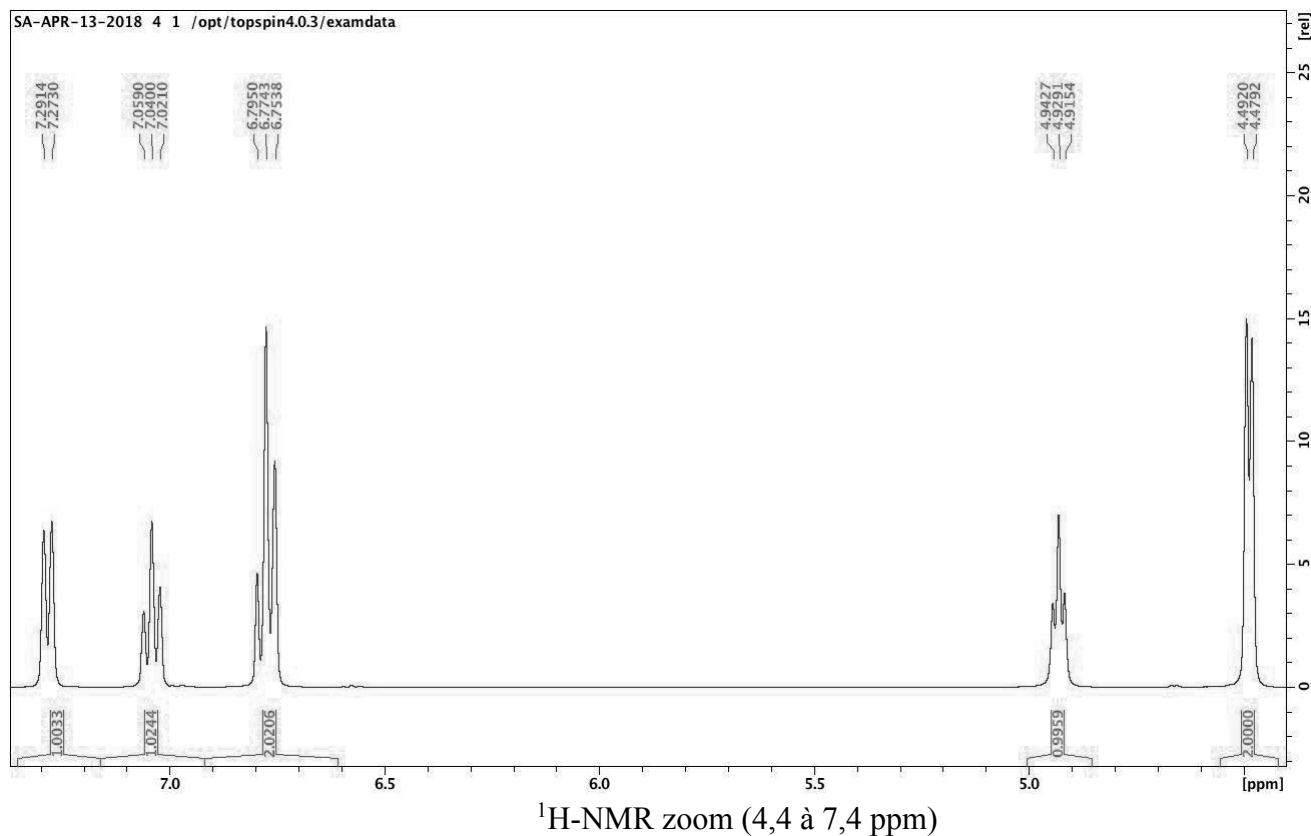


Figure 5 – Spectre de l'alcool salicylique et agrandissement

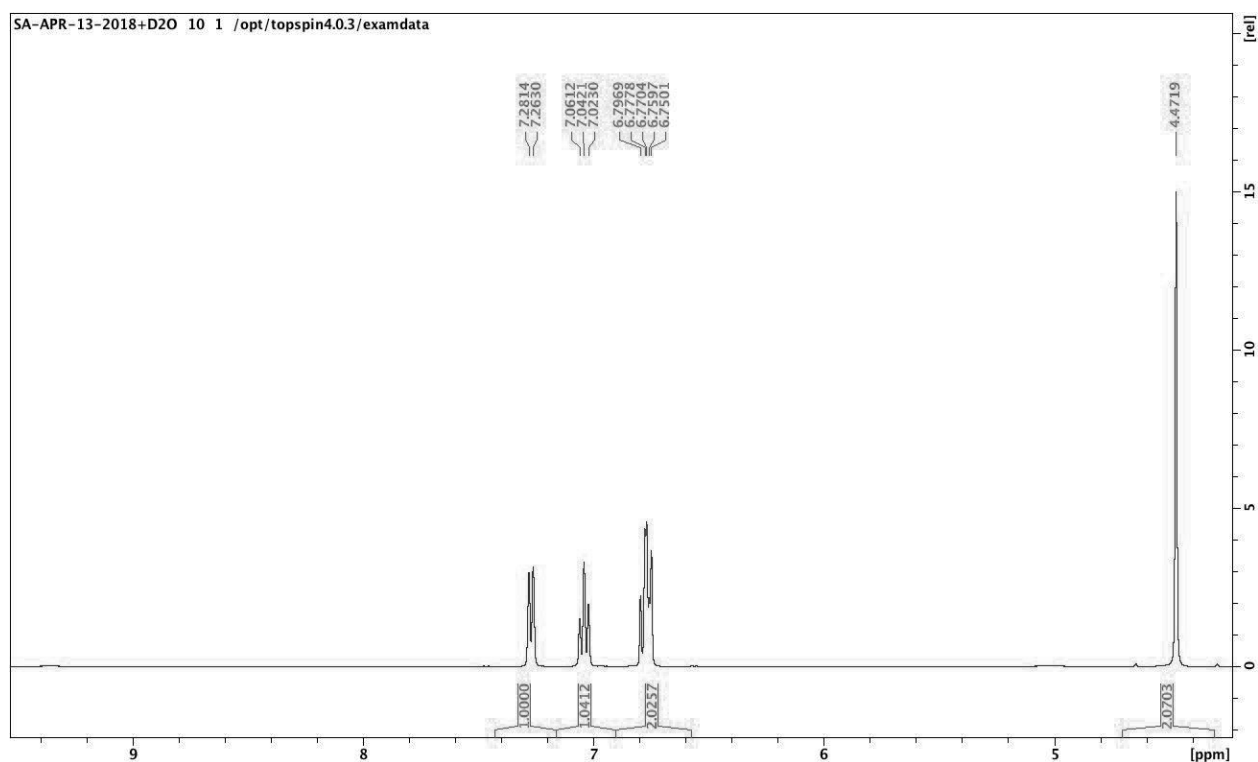


Figure 6 – $^1\text{H-NMR}$ spectre de l'alcool salicylique (400 MHz, DMSO-d_6) après ajout de deux gouttes de D_2O

Le periodate de sodium NaIO_4 permet le clivage oxydatif des diols-1,2. Au cours de la réaction, il se forme un intermédiaire ester periodate cyclique de formule brute $\text{NaIC}_6\text{H}_{12}\text{O}_5$ dans le cas du pinacol dont le schéma est précisé sur la **figure 7**.

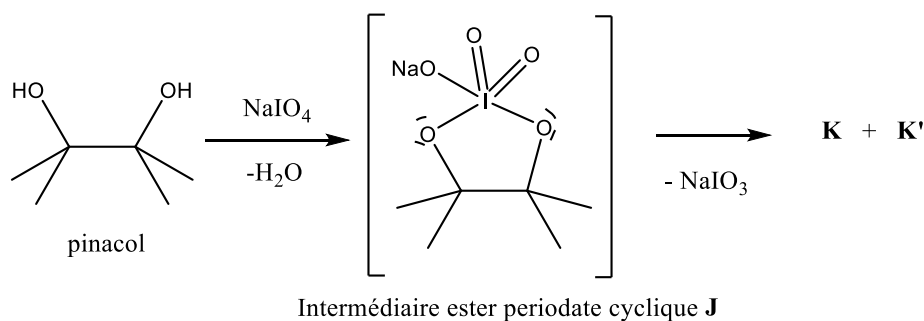


Figure 7 – Schéma d'action du periodate de sodium sur le pinacol

55. (*) Représenter les géométries prévues par la méthode VSEPR (Valence Shell Electron Pair Repulsion) de l'ion periodate IO_4^- et de l'ion iodate IO_3^- en justifiant. Estimer les valeurs approximatives des angles entre les liaisons pour chaque ion.
56. Représenter le mouvement des doublets d'électrons via le symbolisme des flèches courbes permettant de passer de **J** aux produits organiques **K** et **K'** dont on donnera les formules.
57. Dédurre des questions précédentes la structure de l'intermédiaire ester periodate cyclique obtenu lors de la réaction de l'alcool salicylique **G** et du periodate de sodium.
58. Proposer par analogie une structure pour la molécule **H** (voir **schéma 4**) de formule brute $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2$.
59. Nommer la réaction permettant d'obtenir l'espèce chimique **I** à partir de l'espèce chimique **H** et proposer un mécanisme réactionnel sans tenir compte de la stéréochimie.

La réaction précédente de la question 59 est fortement régiosélective.

60. Représenter le ou les autres espèces chimiques pouvant se former au cours de la réaction. On ne se préoccupe pas de la stéréochimie.

Données

- **Table spectroscopique IR**

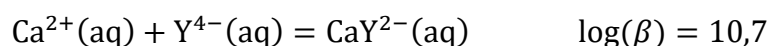
Liaison	Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Intensité
O-H alcool libre	3500 - 3700	Fine
O-H alcool lié	3200 - 3400	Large
O-H carboxylique	2500 - 3200	Fine ou large
C-H	2800 - 3100	Fine ou large
C=O ester	1700 - 1740	Fine
C=O aldéhyde et cétone	1650 - 1730	Fine
C=C alcène	1640 - 1680	Large

- **Constantes thermodynamiques d'acidité (à 298 K)**

- **EDTA noté H₄Y**
 - Couple H₄Y(aq)/H₃Y⁻(aq) $pK_{a1} = 2,0$
 - Couple H₃Y⁻(aq)/H₂Y²⁻(aq) $pK_{a2} = 2,7$
 - Couple H₂Y²⁻(aq)/HY³⁻(aq) $pK_{a3} = 6,2$
 - Couple HY³⁻(aq)/Y⁴⁻(aq) $pK_{a4} = 10,2$
- **NET noté H₃Ind**
 - Couple H₃Ind(aq)/H₂Ind⁻(aq) $pK_{a1} = 3,9$
 - Couple H₂Ind⁻(aq)/HInd²⁻(aq) $pK_{a2} = 6,4$
 - Couple HInd²⁻(aq)/Ind³⁻(aq) $pK_{a3} = 11,5$
- **Ammonium** Couple NH₄⁺(aq)/NH₃(aq) $pK_a = 9,2$
- **Eau** Couple H₂O(ℓ)/HO⁻(aq) $pK_e = 14$

- **Constantes de formation globale de complexes à 25 °C**

- Constante de formation globale du complexe calcium-EDTA



- Constante de formation globale du complexe magnésium-EDTA



- **Couleurs des solutions aqueuses de certaines espèces chimiques**

- Le complexe formé entre l'ion magnésium et le NET (noir ériochrome T) donne une teinte rose-violette à la solution.
- Les solutions aqueuses des espèces suivantes sont colorées :
 - H₂Ind⁻ : rouge,
 - HInd²⁻ : bleu,
 - Ind³⁻ : orange.

Substance information		Scoring information				
Solvent Class	Solvent Name	Safety	Health	Env (Air)	Env (Water)	Env (Waste)
Acid	acetic acid	3	6	6	3	6
Acid	acetic anhydride	3	6	6	2	7
Acid	formic acid	2	6	5	4	7
Acid	methane sulphonic acid			6	6	10
Acid	propionic acid	2	5	6	4	6
Alcohol	1-butanol	3	5	5	5	3
Alcohol	1-propanol	4	4	6	2	6
Alcohol	2-butanol	4	5	6	3	5
Alcohol	2-methoxyethanol	4	9	5	3	7
Alcohol	benzyl alcohol	4	3	4	2	4
Alcohol	ethanol	4	3	5	1	6
Alcohol	ethylene glycol	3	3	5	1	7
Alcohol	isoamyl alcohol	3	4	5	3	4
Alcohol	isobutanol	3	5	4	3	3
Alcohol	isopropyl alcohol (IPA)	5	5	6	2	6
Alcohol	methanol	3	5	6	3	6
Alcohol	<i>t</i> -butanol	3	5	7	2	6
Aromatic	benzene	5	10	6	6	2
Aromatic	toluene	5	7	6	6	2
Base	pyridine	3	6	7	7	6
Base	triethylamine (TEA)	4	7	5	7	4
Dipolar aprotic	acetonitrile	3	5	6	4	6
Dipolar aprotic	dimethyl acetamide (DMAC)	2	7	3	7	7
Dipolar aprotic	dimethyl sulfoxide (DMSO)	3	4	4	4	8
Dipolar aprotic	<i>N,N</i> -dimethylformamide (DMF)	3	7	3	2	7
Dipolar aprotic	<i>N</i> -methyl-2-pyrrolidone (NMP)	3	6	6	2	7
Dipolar aprotic	dimethylimidazolidinone	3				
Dipolar aprotic	<i>N</i> -ethyl-pyrrolidone (NEP)					
Dipolar aprotic	tetramethylurea	3				
Ester	amyl acetate	3	3	5	5	4
Ester	dimethyl carbonate		3			5
Ester	ethyl acetate (ETOAC)	5	4	6	4	4
Ester	isobutyl acetate (IBUOAC)	5	3	5	2	2
Ester	isopropyl acetate (IPAC)	3	4	6	3	3
Ester	methyl acetate	3	5	6	3	5
Ester	methyl formate	5	7	7		6
Ester	<i>N</i> -butyl acetate	4	4	6	3	4
Ether	1,2-dimethoxyethane (DME)		9		3	6
Ether	1,4-dioxane	8	7	4	4	6
Ether	2-methoxyethyl ether (diglyme)		8		3	7
Ether	anisole	5	4		3	4
Ether	ethyl ether	9	5	7	4	4
Ether	methyl <i>tert</i> -butyl ether (MTBE)	8	5	8	5	2
Ether	tetrahydrofuran (THF)	5	6	5	4	5
Ether	2-methyl tetrahydrofuran	5	6			4
Ether	sulfolane	2	3		5	8
Ether	cyclopentyl methyl ether (CPME)					3
Halogenated	1,2-dichloroethane (DCE)	4	9	6	6	6
Halogenated	chlorobenzene	3	5	5	8	6
Halogenated	chloroform	2	9	7	7	6
Halogenated	dichloromethane	2	7	9	6	7
Halogenated	carbon tetrachloride	3	8	8	5	7
Halogenated	trifluorotoluene		6	7	7	6
Hydrocarbon	cyclohexane	6	5	4	7	2
Hydrocarbon	methyl cyclohexane	6	4	4		2
Hydrocarbon	<i>N</i> -heptane	6	4	4	7	2
Hydrocarbon	<i>N</i> -hexane	6	7	5	8	1
Hydrocarbon	xylene (mixed isomers)	4	4	4	7	3
Hydrocarbon	<i>iso</i> octane	6	4	4		2
Ketone	acetone	4	4	7	1	5
Ketone	cyclohexanone	4	4	6	3	5
Ketone	methyl ethyl ketone (MEK)	5	4	7	2	5
Ketone	methyl isobutyl ketone (MIBK)	5	6	6	4	2

Tableau 1 – Guide général des solvants