

Interrogation n°5 (28/01/2025) (4h)

Toute réponse ou mot clé non souligné ne sera pas lu.

Toute réponse non justifiée sera considérée comme nulle.

Tout résultat numérique non accompagné de son unité sera considéré comme faux.

Les calculatrices sont **INTERDITES**.

Certaines questions indiquées par une barre à gauche concernent des questions ouvertes. Le barème tiendra compte de tout raisonnement.

PARTIE I : SYNTHÈSE STÉRÉOSÉLECTIVE DE LA (+)-TUBELACTOMICINE A

La (+)-tubéactomicine A (**1**) (Schéma 1) a été isolée de bouillons de culture d'une souche d'actinomycètes de *Nocardia* sp. MK703-102F1 et a montré une activité microbienne forte et spécifique contre *Mycobacterium* sp. Sa structure, qui a été déterminée par cristallographie de diffraction aux rayons X, est constituée d'une macrolactone (ester cyclique) à 16 chaînons fusionnée avec un squelette trans-décane.

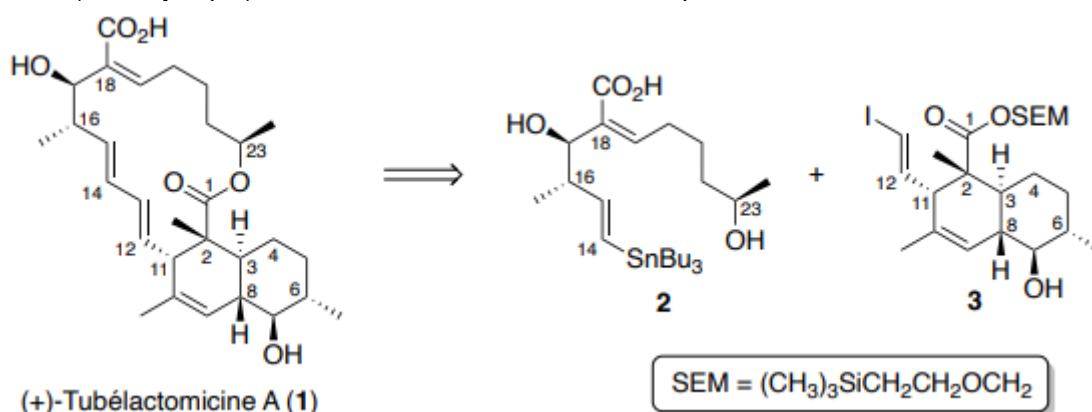


Schéma 1. Approche rétrosynthétique de la (+)-tubéactomicine A.

Une synthèse totale de la (+)-tubéactomicine A (**1**) a été décrite par l'équipe de Tadano et repose sur l'assemblage du précurseur **2** de la partie macrolactone avec l'iodure vinylique **3**, possédant un motif trans-décane (Schéma 1). Dans la suite, seule la synthèse du précurseur **3** sera étudiée.

1. Donner la configuration absolue des centres stéréogènes **2** et **3** de la (+)-tubéactomicine A (**1**) en justifiant votre réponse.

L'iodure vinylique **3** a été préparé à partir de l'aldéhyde **4** et du phosphonate **5** (Schéma 2), dont nous allons détailler les synthèses.

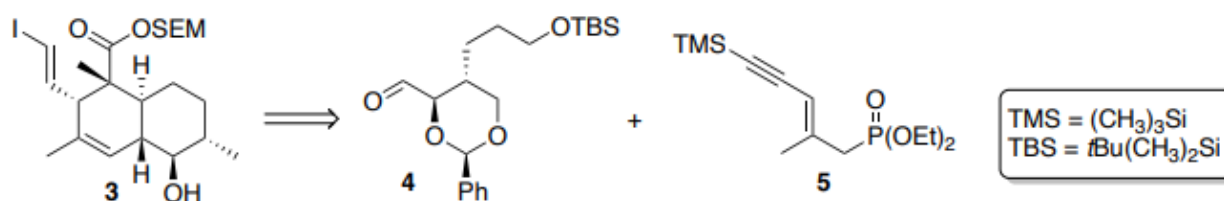


Schéma 2. Préparation de l'intermédiaire **3**.

Synthèse de l'aldéhyde 4

La synthèse stéréosélective **4** a été réalisée, en plusieurs étapes, à partir d'une source de chiralité commerciale, l'acide (R)-malique (**6**) (Schéma 3).

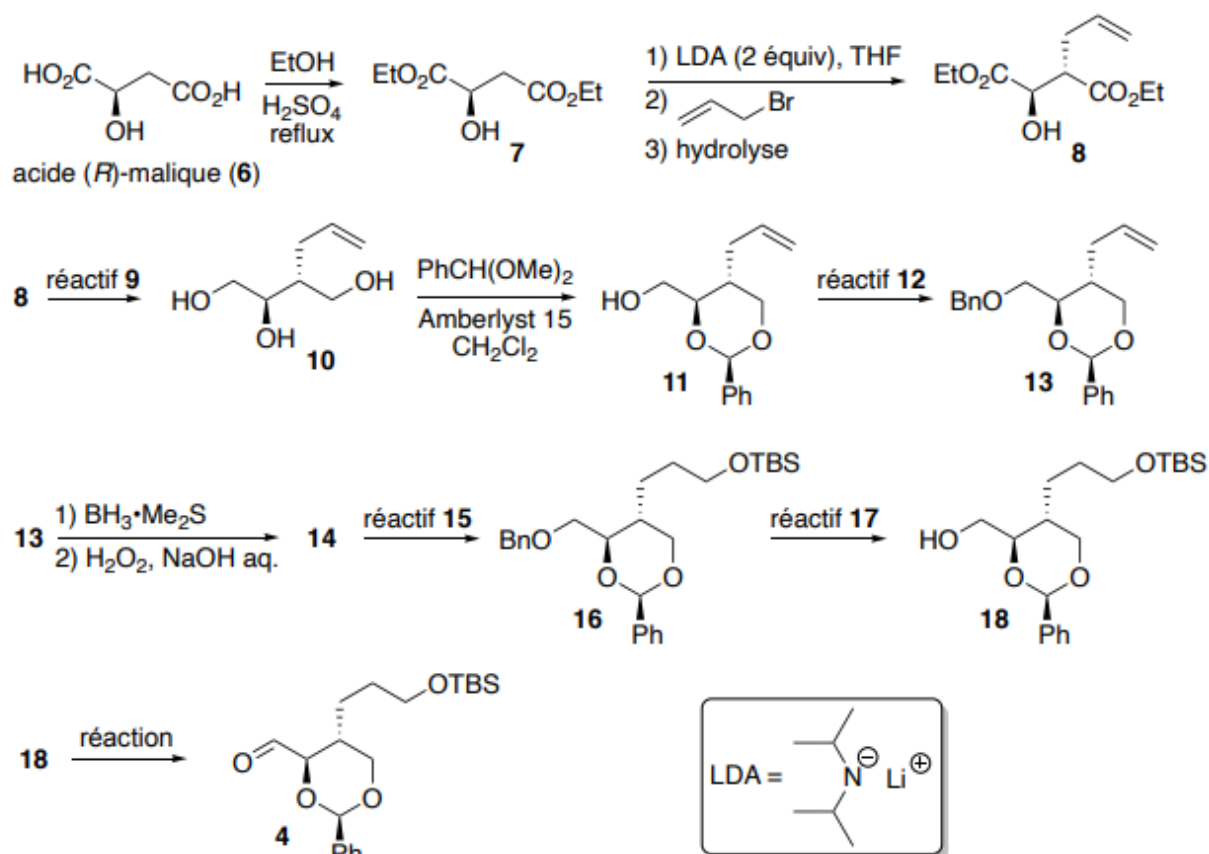
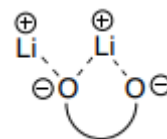


Schéma 3. Synthèse de l'aldéhyde 4 à partir de l'acide (R)-malique (6)

L'acide (R)-malique (**6**) est dans un premier temps estérifié à l'aide de l'éthanol en excès en utilisant le protocole suivant : à une solution d'acide (R)-malique (**6**) (6,7 g) dans l'éthanol (300 mL) sont ajoutés 1,4 mL d'acide sulfurique à 99,8 %. Le mélange est chauffé au reflux pendant 2 heures, concentré sous vide puis purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner 8,6 g du diester **7** sous forme d'une huile incolore.

- Proposer un mécanisme pour la réaction d'estérification d'un acide carboxylique (noté RCOOH) par de l'éthanol en milieu acide.
- Calculer le rendement obtenu dans cette première étape. Quelles sont les conditions utilisées qui permettent d'optimiser le rendement de cette réaction ?
- Proposer une méthode pour préparer le diisopropylamide de lithium (LDA) à partir du *n*-butyllithium (*n*BuLi). Pourquoi n'a-t-on pas fait réagir directement du *n*-butyllithium sur le composé **7** ?
- Donner la structure de l'intermédiaire formé par action du diisopropylamide de lithium (LDA) sur le substrat **7** et justifier la quantité de LDA utilisée.
- Proposer un mécanisme pour la formation de **8** à partir de **7**.



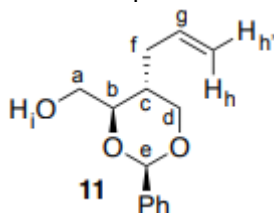
- Sachant que les cations lithium peuvent chélater deux oxygènes différents d'une même molécule afin de former un cycle rigide (ici à 6 atomes) comme indiqué sur la figure ci-contre, justifier la diastéréosélectivité observée lors de la formation du composé **8** et donner la structure du stéréoisomère minoritairement formé.
- Proposer des conditions réactionnelles (réactif **9**) pour effectuer la transformation du diester **8** en triol **10**.

L'acétalisation du triol **10** en hydroxyacétal **11** est effectuée en utilisant du (diméthoxyméthyl)benzène et de l'Amberlyst 15, une résine échangeuse d'ions capable de fournir des protons. Le spectre RMN du proton du produit **11** (300 MHz, CDCl₃) présente les signaux suivants (en ppm) :

1,60–2,42 (3H, *m*), 3,70–4,00 (5H, *m*), 4,20 (1H, *s* large), 5,05 (1H, *d*, *J* = 10,2 Hz), 5,06 (1H, *d*, *J* = 17,1 Hz), 5,48 (1H, *s*), 5,79 (1H, *ddt*, *J* = 17,1 ; 10,2 et 7,0 Hz), 7,15–7,55 (5H, *m*).

(*s* = singulet ; *d* = doublet ; *t* = triplet ; *m* = multiplet)

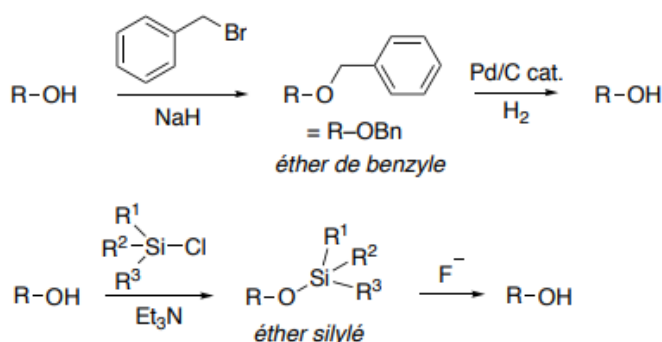
9. A l'aide des tables (Annexe page), attribuer le plus précisément possible l'ensemble des signaux du spectre RMN H du composé **11** en utilisant la numérotation proposée. Justifier soigneusement les attributions.



10. Proposer des réactifs (réactif **12**) permettant la transformation **11** en **13** (voir Document 1).

Document 1. Protection de la fonction alcool via la formation d'éthers.

Dans une synthèse, les groupements hydroxy sont, la plupart du temps, protégés. Parmi les groupements protecteurs couramment utilisés, on rencontre les éthers de benzyle ($R-OBn$) ou les éthers silylés ($R-OSiR^1R^2R^3$) qui sont formés via des réactions de substitution.



Les éthers de benzyle sont facilement déprotégés par hydrogénolyse (H_2 , Pd/C cat.), alors que les éthers silylés sont retirés en présence d'ions fluorures (Bu_4NF), permettant de régénérer la fonction alcool. Parmi les éthers silylés courants on rencontre le triméthylsilyle ($R^1 = R^2 = R^3 = Me$), le *tert*-butyldiméthylsilyle ($R^1 = tBu$, $R^2 = R^3 = Me$) abrégé TBS ou le *tert*-butyldiphénylsilyle ($R^1 = tBu$, $R^2 = R^3 = Ph$) abrégé TBDPS.

Le composé **13** est ensuite transformée en un intermédiaire **14** selon le mode opératoire suivant : sous atmosphère d'argon, le composé **13**, en solution dans le THF anhydre, est traité par $BH_3 \cdot Me_2S$ et agité pendant 2,5 heures à température ambiante avant d'ajouter un mélange de soude et de peroxyde d'hydrogène. Après une heure de réaction, une solution à 10 % de thiosulfate de sodium est ajoutée à $0^\circ C$ avant traitement et purification pour donner le composé **14** avec un rendement de 86 %.

11. Donner la structure du composé **14** formé et justifier la régiosélectivité de la réaction. Quel est l'intérêt d'ajouter une solution de thiosulfate de sodium à la fin de la réaction ?
12. Proposer des réactifs (réactif **15** et réactif **17**) permettant la transformation de **14** en **18**.
13. Quel type de réaction permet la transformation de l'alcool **18** en aldéhyde **4** ?

Synthèse du phosphonate **5**

Le composé **4** ainsi formé a été mis en réaction avec le phosphonate **5**, dont la synthèse a été réalisée à partir du malonate **19** (Schéma 4). La synthèse du phosphonate **5** débute par l'action de l'hydruire de sodium sur le malonate **19** en présence de triiodométhane dans l'éther diéthylique au reflux. Un composé **20**, de formule $S_9H_{14}I_2O_4$, est obtenu avec un rendement de 65 %. La réaction de ce composé **20** avec de l'hydroxyde de potassium dans un mélange hydroalcoolique au reflux permet la formation d'un intermédiaire ionique instable [**21**] qui se décompose rapidement avec dégagement gazeux. L'iodure vinylique **22** est ensuite obtenu après acidification du milieu réactionnel.

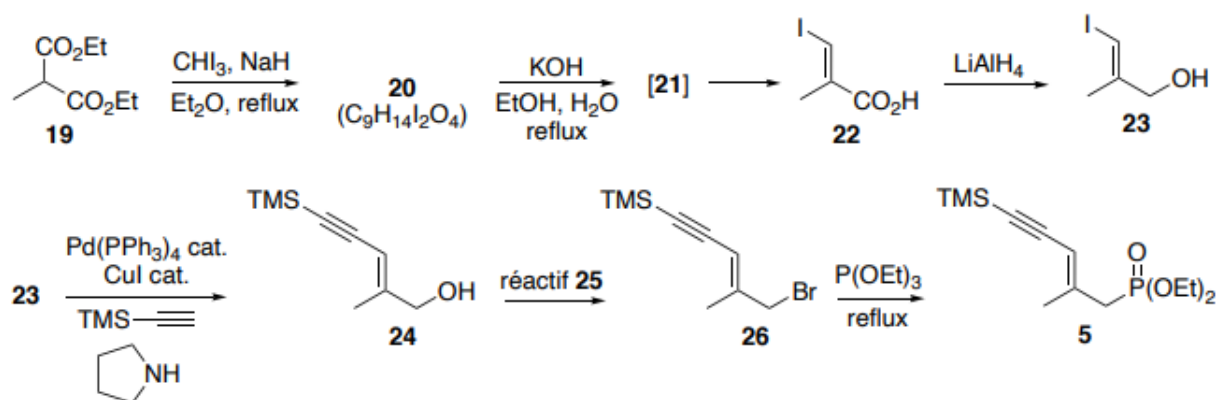


Schéma 4. Synthèse du phosphonate 5

14. Donner la structure du composé **20** formé lors de la première étape et indiquer le type de réaction qui a permis son obtention.
15. Donner la structure de l'intermédiaire instable **[21]** obtenu à partir du composé **20**. Proposer un mécanisme permettant d'expliquer sa formation.
16. Proposer un mécanisme réactionnel pour l'obtention du composé **22** à partir de l'intermédiaire ionique **[21]**.

Dans la suite de la synthèse, l'alcool allylique **23**, obtenu par réduction de **22**, est mis en réaction avec le triméthylsilylacétylène via une réaction de Sonogashira, catalysée par le palladium, pour conduire au composé **24** (Schéma 4). Le mécanisme de cette réaction de Sonogashira peut être décrit via un cycle catalytique simplifié faisant intervenir quatre étapes (Schéma 5).

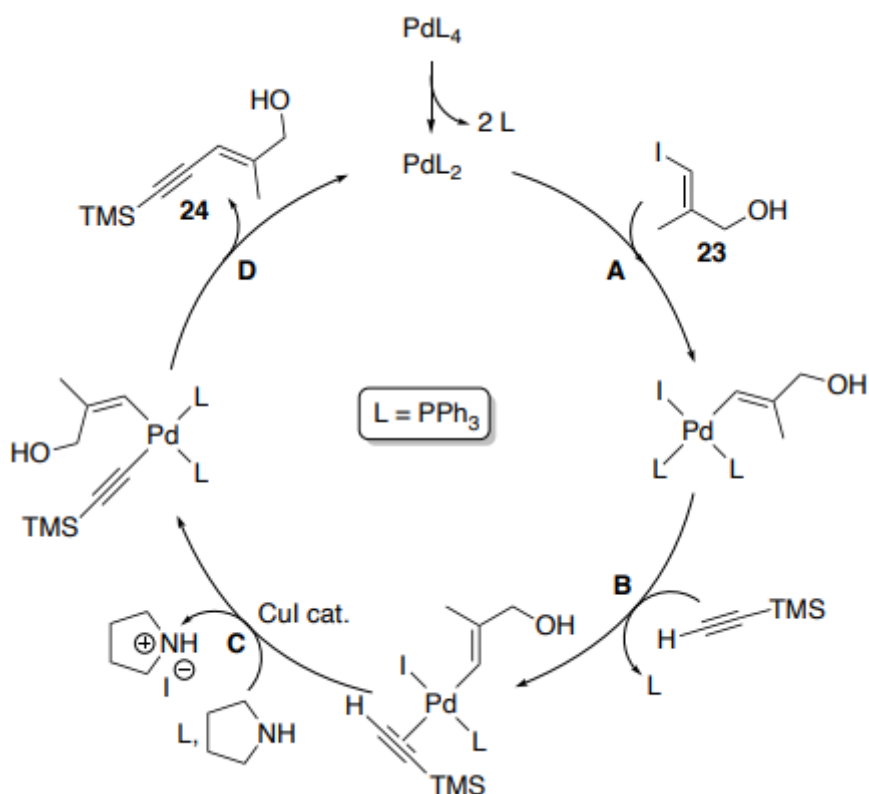


Schéma 5. Cycle catalytique simplifié de la réaction de Sonogashira.

17. Donner les noms des étapes A, B et D du cycle catalytique. Indiquer la variation du nombre d'oxydation formel du centre métallique pour chacune des étapes.

L'alcool **24** obtenu est alors transformé en bromure allylique **26**, qui permet de conduire au phosphonate **4** par réaction au reflux du phosphite de triéthyle ($P(OEt)_3$) (Schéma 4).

18. Proposer deux méthodes différentes (réactif **25**) pour transformer l'alcool allylique **24** en bromure allylique **26**. Quelles seraient les conditions les plus adaptées dans le cas de cette synthèse ?

Synthèse de l'iodure vinylique **3**

L'aldéhyde **27** a été obtenu à partir de l'aldéhyde **4** et du phosphonate **5** par une suite de réactions qui ne sont pas détaillées ici (Schéma 6). Cet aldéhyde **27** a ensuite été transformé en iodure vinylique **3** en quelques étapes que nous allons étudier. Il subit dans un premier temps une réaction d'oxydation, en utilisant du chlorite de sodium NaClO_2 , pour conduire à l'acide carboxylique **28** qui est ensuite transformé en diol **29** en trois étapes, l'une de ces trois étapes étant une hydrolyse acide de l'acétal présent dans le composé **28** par l'acide éthanoïque aqueux.

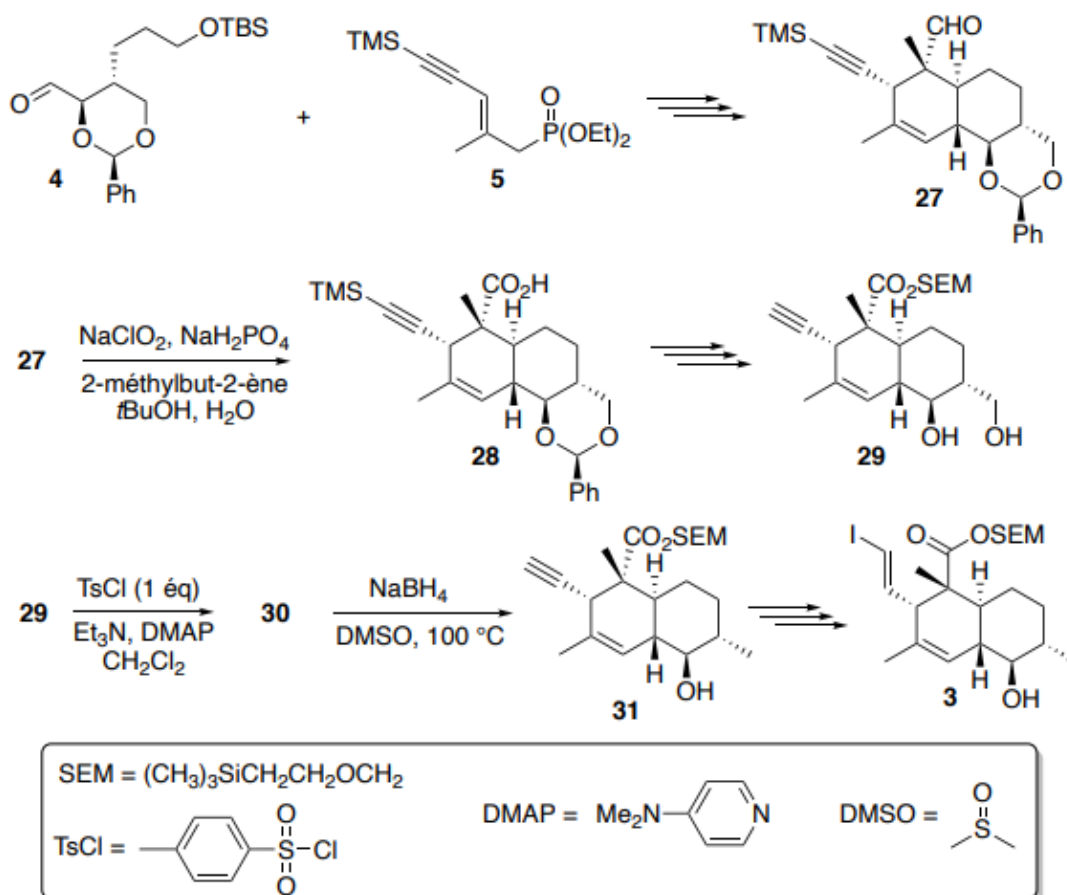


Schéma 6. Fin de la synthèse de l'iodure vinylique **3**.

19. Proposer une structure de Lewis de l'ion chlorite ClO_2^- .
20. Expliquer pourquoi un mélange de deux solvants *tert*-butanol/eau est employé lors de la réaction de formation de **28**.
21. Proposer un mécanisme pour l'hydrolyse en milieu acide de la fonction acétal du composé **28** (on utilisera une notation simplifiée pour **28**).

L'alcool primaire du diol **29** est ensuite réduit en alcane en deux étapes pour conduire au composé **31** qui est finalement transformé en iodure vinylique **3** (Schéma 6).

22. Donner la structure du composé **30**. Expliquer la régiosélectivité de cette réaction.
23. Quel type de réaction permet d'obtenir le composé **31** à partir du composé **30** ? Aurait-on pu utiliser de l'hydruide de sodium à la place du borohydrure de sodium ? Justifier.

Finalement, la (+)-tubéactomincine A (**1**) a été synthétisée, en quelques étapes, qui ne seront pas étudiées ici, par couplage, catalysé par le palladium, des composés **2** et **3** (Schéma1) suivi de réactions de fonctionnalisation.

Données

Constantes d'acidité à 25 °C, R est une chaîne alkyle

| Couple | H ₂ O/HO ⁻ | RH/R ⁻ | R ₂ NH/R ₂ N ⁻ | RCOOH/RCOO ⁻ | ROH/RO ⁻ | EtO ₂ CCH ₂ R/EtO ₂ CCH ⁻ R | H ₃ O ⁺ /H ₂ O |
|--------|----------------------------------|-------------------|---|-------------------------|---------------------|---|---|
| pKa | = 14 | ≈ 50 | ≈ 36 | ≈ 4 | ≈ 17 | ≈ 25 | = 0 |

RMN¹H (gamme de déplacements chimiques)

| Proton | δ (ppm) | Proton | δ (ppm) |
|--------|---------|--------|----------|
| | 0,8–1,3 | | 3,4–4,2 |
| | 1,5–2,4 | | 3,9–5,2 |
| | 1,9–3,1 | | 4,5–7,2 |
| | 1,9–2,8 | | 6,5–9,0 |
| | 2,3–2,9 | | 9,0–10,5 |
| | 2,3–3,7 | | 6–10 |
| | 3,3–4,2 | | 10–12 |

Constantes de couplage ¹H-¹H usuelles

| Protons | | | | | | | |
|---------|-----|------|-------|-----|------|-----|-----|
| J (Hz) | 6–8 | 8–12 | 13–18 | 0–3 | 6–10 | 1–4 | 0–1 |

Oxydants couramment utilisés en chimie organique

| Oxydants | Conditions d'utilisation |
|--|---|
| CrO ₃ (s), H ₂ SO ₄ | Oxydation d'alcools simple non fonctionnalisés, suroxydation possible |
| Complexe CrO ₃ -pyridine | Oxydation ménagée d'alcools (sans suroxydation), composé sensible aux acides forts |
| Chlorochromate de pyridinium : ClCrO ₃ ⁻ pyrH ⁺ | Oxydation des alcools allyliques en aldéhydes correspondant, oxydation des alcools primaires en aldéhydes ou en acides carboxyliques suivant les conditions |

Réactivité relative des agents réducteurs donneur d'hydrure

| | Chlorure d'acyle | Aldéhyde ou cétone | Ester | Ion carboxylate |
|---------------------------------------|------------------|--------------------|----------|-----------------|
| LiAlH ₄ | alcool | alcool | alcool | alcool |
| LiAlH(O ^t Bu) ₃ | aldéhyde | alcool | alcool | |
| NaBH ₄ | | alcool | | |
| DIBAL | | alcool | aldéhyde | alcool |

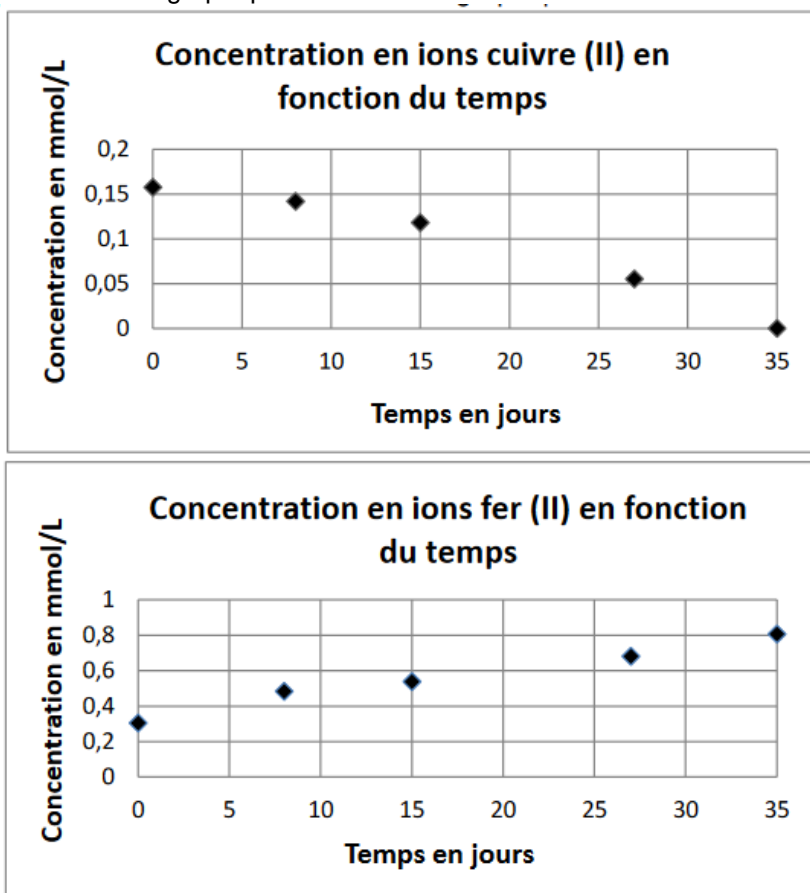
PARTIE II : TRAITEMENT DES EAUX DE RUISSELLEMENT CHARGÉES EN CATIONS MÉTALLIQUES

Les eaux de ruissellement des mines de fer sont acides. Dans la mine de Iron Mountain en Californie, ce pH vaut 3,6. Ces eaux acides attaquent les sols qui libèrent divers cations métalliques piégés dans le sol sous forme d'hydroxydes $M(OH)_x$ (s), entraînant une pollution des eaux aux métaux. Pour remédier à cela, une technique consiste à utiliser les bactéries sulfato-réductrices. Le sulfure d'hydrogène formé H_2S , se comporte comme un « donneur d'ions sulfure S^{2-} » permettant de faire précipiter les cations métalliques sous forme de sulfures métalliques MS_y (s). On propose dans cette partie d'étudier quelques aspects de cette technique de traitement des eaux de ruissellement des mines de fer.

Document 1 : Modélisation du traitement des eaux de ruissellement des mines de fer.

On considère une solution S_0 contenant des ions Fe^{2+} à la concentration molaire de $3,0 \cdot 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ et des ions Cu^{2+} à la concentration molaire de $1,6 \cdot 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$. Le pH de cette solution est de 3,6.

On place la solution S_0 dans un réacteur avec de la terre contenant essentiellement du fer sous forme d'hydroxydes $Fe(OH)_2$ (s) et quelques autres hydroxydes métalliques à l'état de traces. On ajoute des bactéries sulfato-réductrices. On suit l'évolution de la concentration en ions Fe^{2+} et Cu^{2+} au cours du temps. Les résultats sont donnés sur les graphiques ci-dessous.



24. Calculer le pH de précipitation des ions Fe^{2+} sous forme de $Fe(OH)_2$ (s) dans les conditions de concentration molaire en ions Fe^{2+} de la solution S_0 .

Les précipités formés lors de l'action des bactéries sont CuS (s) et FeS (s). Les valeurs des produits de solubilité (pKS) de ces deux précipités sont suffisamment écartées pour que les précipitations ne soient pas simultanées.

25. À l'aide des courbes du **document 1**, hiérarchiser les valeurs des pKS de CuS (s) et FeS (s).
 26. Expliquer les évolutions obtenues sur les courbes du document 1.

Afin de déterminer les concentrations en ions métalliques lors de l'expérience décrite dans le **document 1**, on prélève, à différents instants, 5,0 mL de la solution dans le réacteur. Après filtration, on dose le filtrat par une solution d'hydroxyde de sodium ($Na^+ + HO^-$) à $1,00 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$.

On présente **figure A** le résultat des titrages effectués à différents instants de prélèvement.

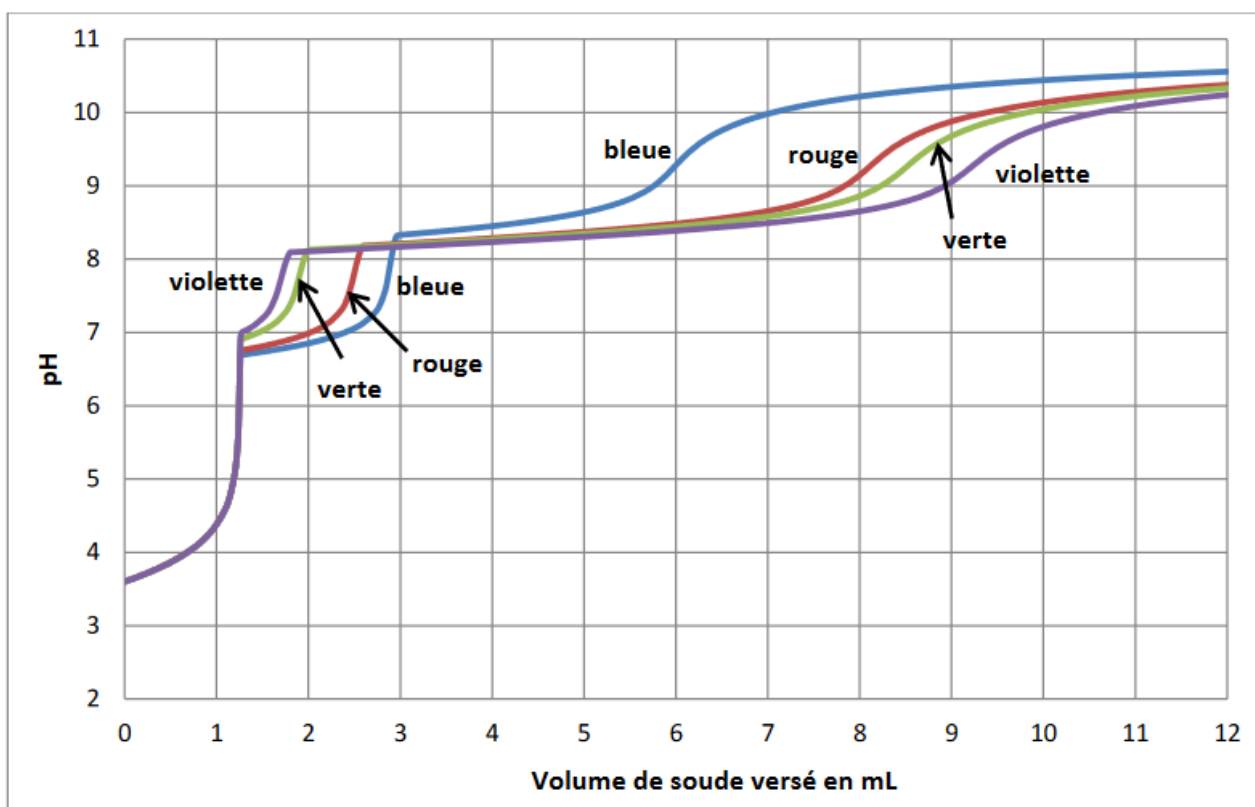


Figure A : Titrage à différents instants de 5,0 mL de solution du réacteur préalablement filtrée.

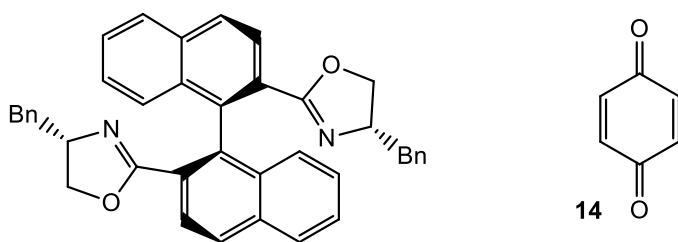
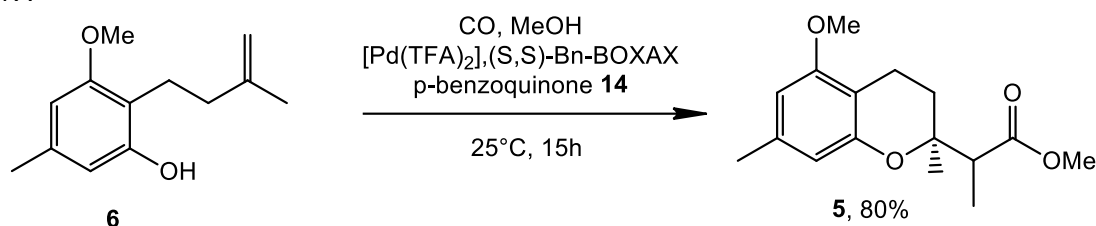
Pour chaque courbe la première équivalence est celle correspondant au titrage des ions H_3O^+ présents dans la solution et responsables de son acidité.

27. Écrire les réactions de titrage se produisant sans chercher dans un premier temps à les relier à l'une ou l'autre des équivalences.
28. À l'aide des données des produits de solubilité, déterminer à la fin de quelle réaction correspondent les deuxième et troisième équivalences.
29. En déterminant la concentration en ions Fe^{2+} et Cu^{2+} contenus dans la solution titrée pour obtenir la courbe bleue, montrer que la courbe bleue correspond à la situation initiale.
30. À l'aide du **document 1**, classer les autres courbes par ordre chronologique des prélèvements effectués dans le milieu réactionnel.
31. On poursuit l'expérience du **document 1** plus de 35 jours. La précipitation de FeS (s) est plus rapide que la dissolution de $\text{Fe(OH)}_2 \text{ (s)}$. Esquisser et superposer les allures des courbes obtenues lorsqu'on réalise le titrage de 5,0 mL de la solution du milieu réactionnel au 40ème et au 45ème jour. On considèrera que, dans cette expérience, le volume maximal de soude versé vaut 12 mL. On ne cherchera pas à déterminer les valeurs du volume ou du pH aux points caractéristiques de ces titrages.

Produits de solubilité à 298 K : $\text{pK}_{\text{S}1}(\text{Fe(OH)}_2) = 15,1$ $\text{pK}_{\text{S}2}(\text{Cu(OH)}_2) = 19,3$
 $\text{pK}_\text{e} = 14,0$

PARTIE III : PROCÉDE WACKER

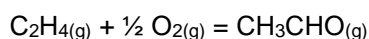
On s'intéresse à la synthèse du composé **5** à partir du composé **6** grâce à une réaction dérivée du procédé WACKER :



(S,S)-Bn-BOXAX : ligand chiral noté **L***

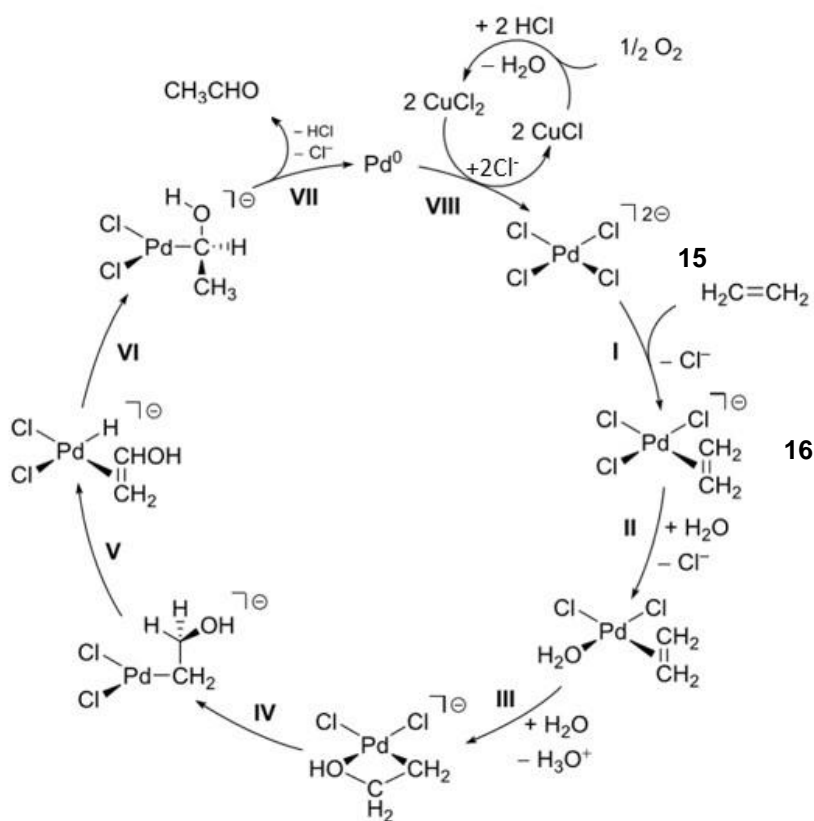
SCHEMA 3

Dès 1894, F. C. PHILLIPS réalise la réaction stœchiométrique d'oxydation aérobie de l'éthène en éthanal par le chlorure de palladium (II) PdCl_2 . Cette réaction a été ensuite perfectionnée dans l'industrie par l'ajout de chlorure de cuivre (II) CuCl_2 donnant naissance au procédé WACKER décrit par l'équation de réaction :



$$\Delta_r H^\circ(25^\circ\text{C}) = -218 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$$

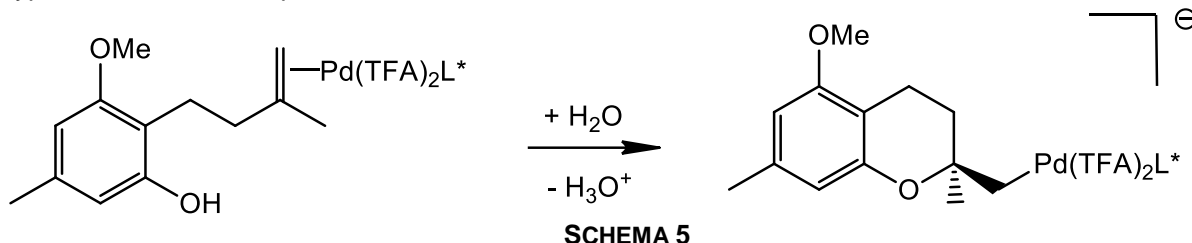
Le cycle catalytique rendant compte de la formation de l'éthanal décrit par le groupe de GODDARD est représenté sur le **SCHEMA 4**. En solution aqueuse, PdCl_2 est sous la forme de $[\text{PdCl}_4]^{2-}$.



SCHEMA 4

32. Indiquer l'intérêt d'introduire du chlorure de cuivre (II) CuCl_2 lors de la synthèse industrielle de l'éthanal.
33. Nommer les étapes élémentaires **V** et **VI**.
34. Déterminer la variation du nombre d'oxydation du palladium au cours de l'étape **VI**.

Lors de la synthèse du composé **5**, le catalyseur subit une réaction d'oxypalladation selon des étapes analogues aux étapes élémentaires **III** et **IV** présentées dans le cycle catalytique (**SCHEMA 4**). Le bilan de l'oxypalladation est décrit par le **SCHEMA 5**.



35. Justifier la formation d'un intermédiaire énantio pur à l'issue de l'oxypalladation alors que le composé **6** est achiral.
36. Expliquer pourquoi la réaction d'oxypalladation ne peut pas être suivie d'une étape analogue à l'étape élémentaire **V**.

DOCUMENT 6 – A PROPOS DE LA SYNTHÈSE INDUSTRIELLE DE L'ETHANAL

Le procédé WACKER de production de l'éthanal $\text{CH}_3\text{CHO}_{(g)}$ à partir de l'éthène $\text{C}_2\text{H}_{4(g)}$ et du dioxygène $\text{O}_{2(g)}$ fut développé dans ses deux versions, l'une catalytique, l'autre stœchiométrique :

- la première, moins coûteuse en investissement puisque réalisée dans un réacteur unique, nécessite l'emploi de dioxygène pur, avec les problèmes de sécurité que pose son mélange avec l'éthène. L'oxydation s'effectue entre 120 °C et 130 °C sous 3 à 4 bar.
- la seconde, plus coûteuse en investissement, nécessite de résoudre le problème du pompage d'une suspension de métal et de sels dans une solution saline très corrosive ; elle permet, par contre d'utiliser l'air comme oxydant ; sa sélectivité est comparable à celle du procédé catalytique.

37. Pour justifier le choix d'une pression supérieure à la pression atmosphérique, montrer qu'une élévation de la pression contribue à optimiser la synthèse.
38. Discuter du choix de la température. Prévoir s'il est préférable d'un point de vue thermodynamique d'utiliser de l'air ou du dioxygène pur.

Le complexe de ZEISE **16** qui intervient dans le cycle catalytique a été synthétisé dès 1830. Il présente une importance historique dans le domaine de la chimie organométallique puisqu'il s'agit d'un des premiers complexes connus où un alcène joue le rôle de ligand. On cherche à comprendre pourquoi la longueur de la liaison carbone-carbone est de 133,7 pm dans l'éthène libre alors qu'elle est de 137,5 pm dans le complexe de ZEISE.

Le diagramme d'orbitales moléculaires correspondant au bloc d du complexe de ZEISE **16** peut être construit par l'interaction des orbitales du bloc d du complexe ML_3 avec les orbitales haute occupée et basse vacante de l'éthène (**FIGURE 5**). Dans le cas du complexe de ZEISE **16**, les orbitales du bloc d du fragment ML_3 sont peuplées de 8 électrons alors que l'orbitale haute occupée de l'éthène est peuplée de 2 électrons.

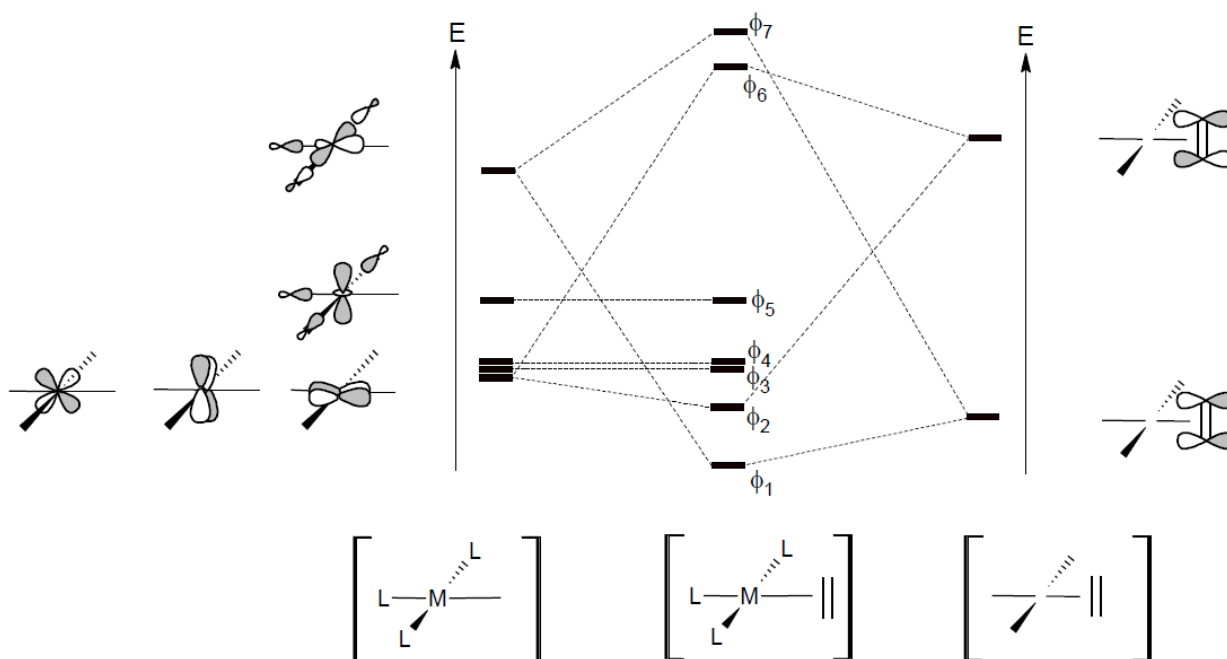


FIGURE 5

39. Parmi les orbitales ϕ_1 à ϕ_7 , indiquer celles qui sont peuplées puis représenter les orbitales ϕ_1 et ϕ_2 . Expliquer soigneusement pourquoi la liaison carbone-carbone est plus courte dans l'éthène libre que dans le complexe de ZEISE 16.

Une orbitale du bloc d du complexe $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ 15 est représentée ci-dessous (FIGURE 6) :

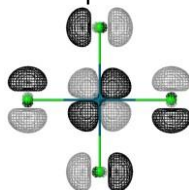
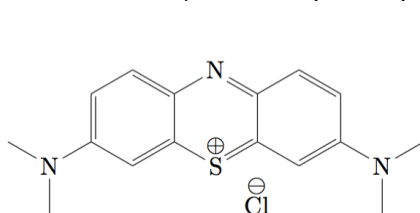
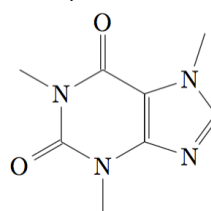


FIGURE 6

40. Indiquer quelle propriété du ligand Cl a été négligée lors de la construction des orbitales du bloc d du complexe de ZEISE 16.

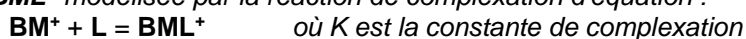
PARTIE IV : COMPLEXATION DE LA CAFEINE A UN INDICATEUR COLORE

Les indicateurs colorés, tels que le bleu de méthylène, sont des molécules ioniques solubles dans l'eau. La présence de charges rend aussi ces entités capables de se complexer avec un grand nombre de molécules polaires organiques comme la caféine (moment dipolaire proche de 3,7 D).

Bleu de méthylène (BM^+ ; Cl^-)

Caféine

Cette complexation modifie légèrement les propriétés des deux constituants, en particulier, l'absorption UV-visible du colorant. On se propose de déterminer par spectrophotométrie UV-Visible la valeur de la constante de complexation K entre la caféine (L) et le bleu de méthylène (BM^+). On supposera la formation d'un seul complexe de formule BML^+ modélisée par la réaction de complexation d'équation :

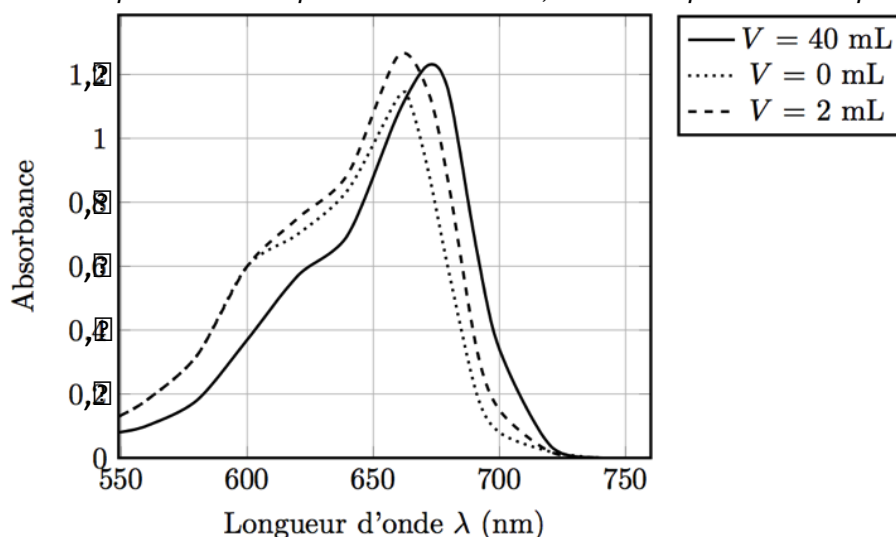


41. Rappeler le type de transition énergétique générée par l'absorption de lumière UV-visible et expliquer à partir de la structure des molécules pourquoi le bleu de méthylène est coloré en solution tandis que la caféine ne l'est pas.

Une série de mesures a été effectuée à partir des solutions numérotées 1 à 7 préparées par mélange des volumes V_1 , V_2 , et V_3 respectivement de trois solutions de référence (bleu de méthylène, caféine et tampon phosphate). Ces mélanges sont réalisés dans des fioles jaugées de 50 mL, puis leur volume est complété à 50 mL avec de l'eau distillée. Les spectres des sept solutions ont été alors enregistrés entre 550 et 750 nm (cuves en verre, $\ell = 1\text{ cm}$, blanc : eau distillée).

| Solution | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|---|---|---|---|----|----|----|
| Volume V_1 (en mL) de la solution de bleu de méthylène $c_{\text{ref BM}^+} = 1,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Volume V_2 (en mL) de la solution de caféine $c = 5,0 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$ | 0 | 1 | 2 | 5 | 10 | 20 | 40 |
| Volume V_3 (en mL) de la solution tampon phosphate ($\text{pH} = 6,8$) ; $c_{\text{tampon}} = 0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |

Pour simplifier, seuls les spectres d'absorption des solutions 1, 3 et 7 sont présentés ci-après :



42. Définir l'absorbance A et rappeler la loi de Lambert-Beer ainsi que son domaine de validité.
43. À partir de la structure de la caféine, quel site peut raisonnablement se complexer au bleu de méthylène ? Justifier la réponse.
44. Comment se manifeste la complexation sur le spectre d'absorption ? Quelle hypothèse concernant la force de l'interaction entre le bleu de méthylène et la caféine peut-on avancer ?
45. Quelle longueur d'onde de travail λ_T faut-il alors choisir pour étudier la complexation ?

À la longueur d'onde λ_T , le bleu de méthylène (BM^+) et le complexe (BML^+) absorbent la lumière (la caféine L absorbe uniquement dans l'UV). Juste après mélange, on note c_L la concentration initiale en ligand (L) et c_{BM^+} la concentration initiale en bleu de méthylène (BM^+), avant complexation. On considère que dans les expériences la concentration en caféine libre est toujours très supérieure à celle de la caféine complexée et peut donc être considérée comme constante. On note $\varepsilon_{\text{BM}^+}$ et $\varepsilon_{\text{BML}^+}$ les coefficients d'extinction molaire de l'indicateur coloré et du complexe à la longueur d'onde λ_T et c° la concentration de référence égale à 1 mol.L^{-1} . Enfin A désigne l'absorbance des solutions à λ_T avec A_0 l'absorbance pour une concentration en caféine nulle (solution n°1 dans le tableau suivant).

| Solution | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Volume V_2 (en mL) de la solution de caféine ($c = 5,0 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$) | 0 | 1 | 2 | 5 | 10 | 20 | 40 |
| Absorbance | 0,2593 | 0,3596 | 0,4531 | 0,5532 | 0,7109 | 0,7910 | 0,8419 |

46. Exprimer les concentrations à l'équilibre $[BM^+]$ et $[BML^+]$ en fonction de K , c° , c_L et c_{BM^+}
 47. Etablir la relation:

$$\frac{1}{A - A_0} = \frac{1}{(\varepsilon_{BML^+} - \varepsilon_{BM^+})\ell c_{BM^+}} \left[\frac{c^\circ}{K c_L} + 1 \right]$$

Le tracé de $1/(A - A_0)$ en fonction de $1/c_L$ conduit à une droite d'équation (R étant le coefficient de corrélation):

$$\frac{1}{A - A_0} = 8,59 \cdot 10^{-3} \times \frac{1}{c_L} + 1,45 \quad \text{avec } R = 0,99667$$

48. Déterminer la valeur de la constante de formation K du complexe. Le résultat trouvé confirme-t-il l'hypothèse émise sur la force de l'interaction entre le bleu de méthylène et la caféine ?

Extraction de la caféine du thé vert.

Depuis la mise en œuvre de la directive REACH (visant à assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine et de l'environnement contre les risques que peut poser l'utilisation des solvants organiques chimiques), l'utilisation du CO_2 supercritique a été introduite comme alternative fiable aux procédés d'extraction par solvants organiques.

À l'aide des documents en annexe ci-après, l'objectif est de déterminer les conditions expérimentales optimales pour extraire sélectivement la caféine présente dans la variété de thé vert choisie à l'aide du CO_2 supercritique.

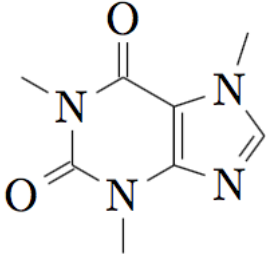
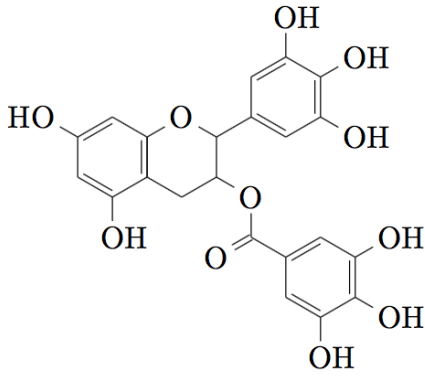
49. Justifier le choix du CO_2 supercritique par rapport aux solvants classiques (eau, éthanol, chloroforme, ...)
 50. Justifier la détermination des conditions expérimentales optimales utilisées pour extraire sélectivement la caféine du thé vert et préserver la teneur en catéchine EGCG dans le thé vert.
 51. Expliquer l'influence de l'ajout d'eau lors de l'extraction au CO_2 supercritique.
 52. Evaluer les quantités de caféine et d'épigallocatechine-3-gallate (EGCG) obtenues lors de l'extraction par du CO_2 supercritique dans les conditions expérimentales optimales.

ANNEXE

Document n°1 – Présentation d'une variété de thé vert

Le thé vert est issu d'une variété de plante *Camelia Sinensis* dont l'oxydation des feuilles est immédiatement interrompue après la cueillette. Il en résulte une teneur importante en catéchines mais également en caféine.

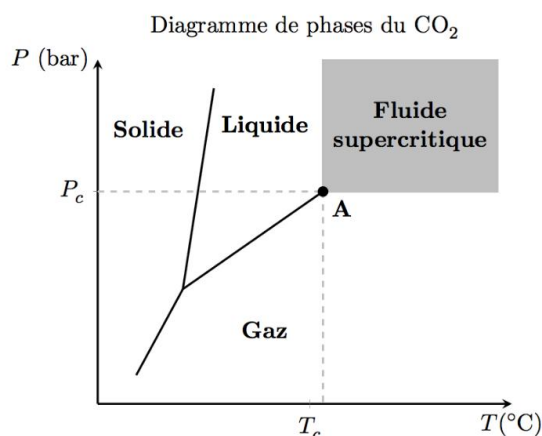
- **Les catéchines** : ingrédient précieux du thé vert - Responsable de l'amertume et de l'astringence du thé vert, les catéchines possèdent des effets bénéfiques pour l'organisme (propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, ...) en synergie avec les autres constituants du thé vert. Bien que la plupart des recherches scientifiques se focalisent sur l'épigallocatechine-3-gallate (EGCG), catéchine principale du thé vert, d'autres sont présentes dans le thé en proportions moindres).
- **La caféine** - Le thé vert contient également de la caféine dont la teneur varie en fonction de la variété choisie. Cette espèce chimique peut être à l'origine d'effets indésirables ou de symptômes en cas de forte consommation (nervosité, agitation, insomnie, ...).

| Espèces chimiques étudiées | Caféine | EGCG |
|---|---|--|
| Moment dipolaire (D) | 3,6 | Non connu |
| Structure |  |  |
| Teneur dans la variété de thé vert étudié (mg/g de thé) | 32,9 | 122,8 |

Ainsi il semble très important d'extraire sélectivement la caféine du thé vert tout en conservant les catéchines afin d'obtenir une production plus saine.

Document n°2 – Quelques caractéristiques du dioxyde de carbone CO₂

Etats physiques et propriétés - Le dioxyde de carbone CO₂ est une molécule qui ne présente pas de moment dipolaire.



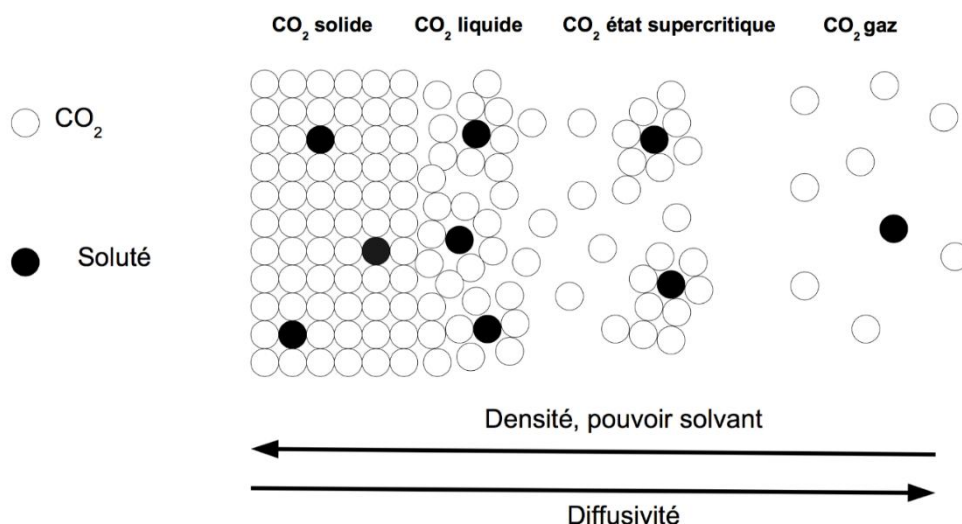
Le diagramme de phase (ci-dessus) indique les différents états physiques : solide, liquide, gaz et supercritique dont les domaines d'existence dépendent de la pression P et de la température T imposées.

| Etat physique | Masse volumique (kg.L ⁻¹) | Viscosité (μPa.s) | Diffusivité (cm ² .s ⁻¹) |
|----------------------|---------------------------------------|-------------------|---|
| Gaz | 0,0006 – 0,002 | 10 - 30 | 0,1 – 0,4 |
| Fluide supercritique | 0,2 – 0,5 | 10 - 30 | 0,0001 – 0,1 |
| Liquide | 0,6 – 1,6 | 200 - 3000 | 0,00002 – 0,0002 |

La diffusivité mesure la capacité d'une espèce chimique à se déplacer dans un milieu donné où il existe un gradient de concentration de cette espèce.

Le CO₂ supercritique et l'extraction végétale - Le CO₂ supercritique est très rapidement apparu comme un candidat particulièrement approprié à l'extraction végétale, et ce notamment comme alternative aux solvants organiques chlorés. Non toxique, non polluant, non inflammable, largement disponible à de très hauts degrés de pureté (jusqu'à 99,99999 %) et à des coûts modérés (de l'ordre de 1 euros/kg), ce *solvant vert* possède des paramètres critiques accessibles. Les procédés supercritiques s'acquittent des opérations d'élimination des résidus de solvant (extraction, imprégnation, formulation), opérations indispensables lorsque ce solvant est un composé organique (chloroforme, dichlorométhane...). De plus, les faibles températures mises en œuvre (en général de l'ordre de 40 à 60°C) permettent de conserver l'intégrité chimique des molécules thermosensibles traitées et de minimiser les coûts opératoires.

Capacité de solvation du CO₂ supercritique - Dans une phase supercritique, les molécules ne sont pas uniformément distribuées. Les agrégats formés autour des molécules de soluté montrent que la densité locale est élevée avec une solvation relative. En influant sur les conditions de température et de pression, on parvient à adapter le pouvoir solvant ou la capacité de solvation du fluide supercritique en fonction de l'opération envisagée.



Le pouvoir solvant à géométrie variable du fluide supercritique peut être mis à profit en faisant varier la pression et la température des conditions opératoires. Ainsi :

- une augmentation de la pression influence le pouvoir solvant du fluide par accroissement de sa densité ;
- une augmentation de la température à pression élevée permet à la fois d'augmenter la pression de vapeur saturante de la substance et de diminuer les interactions soluté-soluté.

Document n°3 – Utilisation des paramètres de solubilité δ dans le cadre de l'extraction sélective de la caféine par CO_2 supercritique

C'est Joël Hildebrand, chimiste américain (1881 - 1983), qui a introduit le premier le paramètre de solubilité δ dans le but de prévoir la solubilité entre un soluté et un solvant. Sa théorie, initialement basée sur les lois de la thermodynamique, permet donc de déterminer le *bon solvant* pour un soluté donné.

Bonne solubilité si $\delta(\text{solvant}) \approx \delta(\text{soluté})$

D'autres scientifiques (Crowley ou encore Hansen) ont contribué à améliorer le système créé par Hildebrand.

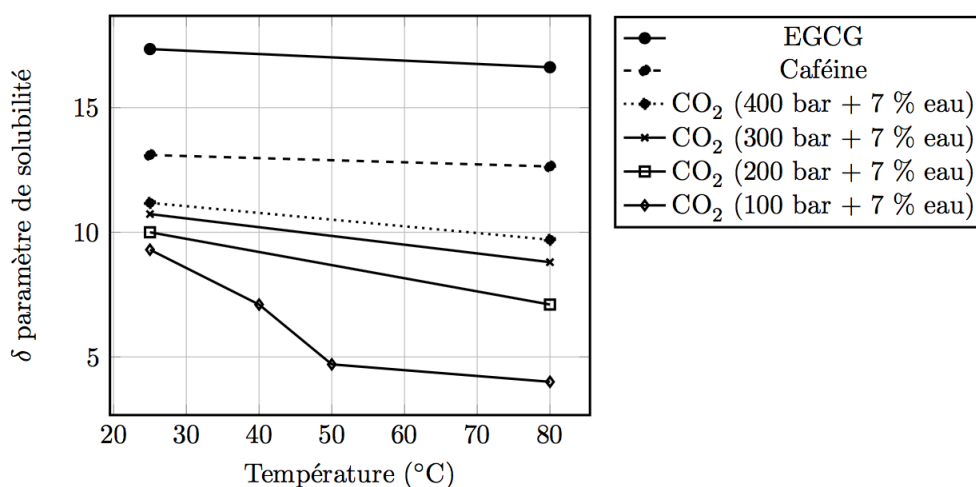


Figure 1 - Evolution des paramètres de solubilité δ de la caféine, de la catéchine (EGCG) et du mélange (CO_2 supercritique + teneur massique de 7 % eau) en fonction de la température et de la pression.

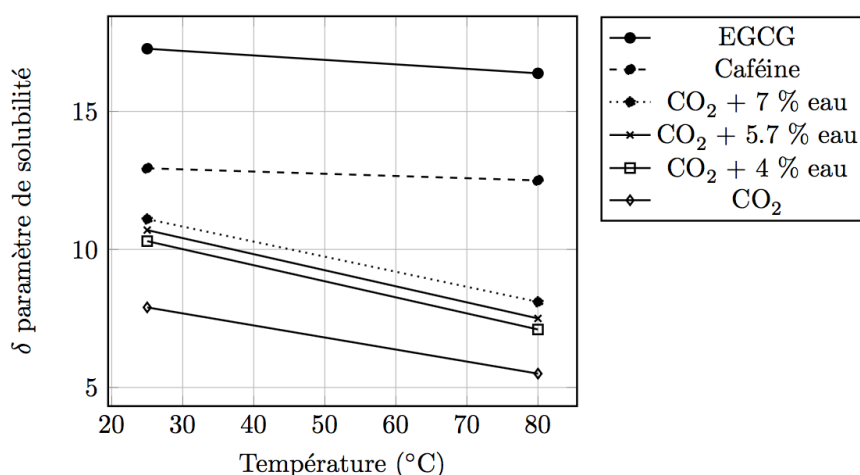


Figure 2 - Evolution des paramètres de solubilité δ de la caféine, de la catéchine (EGCG) et du CO_2 supercritique en fonction de la température et de la teneur massique en eau à une pression de 200 bar.

Document n°4 - Effets de la pression, de la température et de la teneur en eau lors de l'extraction sélective de la caféine par le CO₂ supercritique

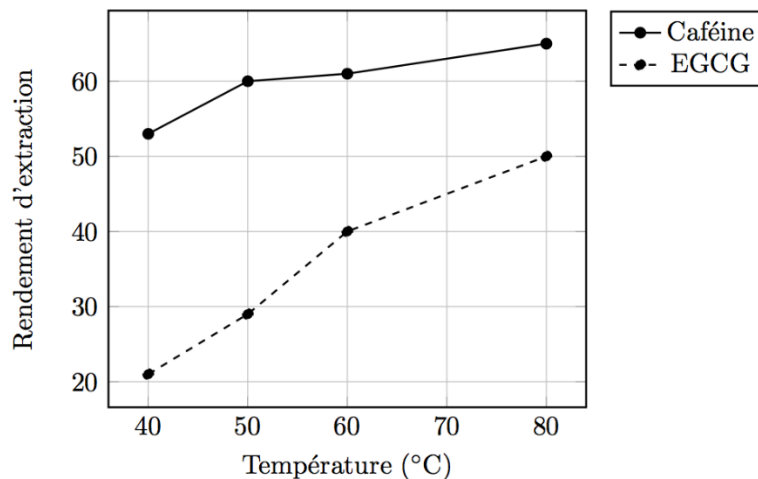


Figure 3 - Evolution du rendement d'extraction de la caféine et de la catéchine (EGCG) en fonction de la température (pression fixe de 400 bar, teneur massique en eau de 7 %, débit de CO₂ fixe de 28,08 kg de CO₂/kg de thé/h et période d'extraction fixe de 5 h).

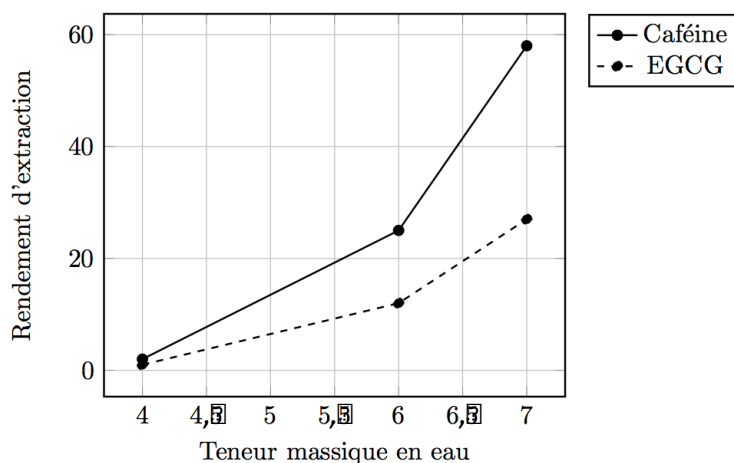


Figure 4 - Evolution du rendement d'extraction de la caféine et de la catéchine (EGCG) en fonction de la teneur massique en eau (température fixe de 50°C, pression fixe de 400 bar, débit de CO₂ fixe de 28,08 kg de CO₂/kg de thé/h et période d'extraction fixe de 5 h).

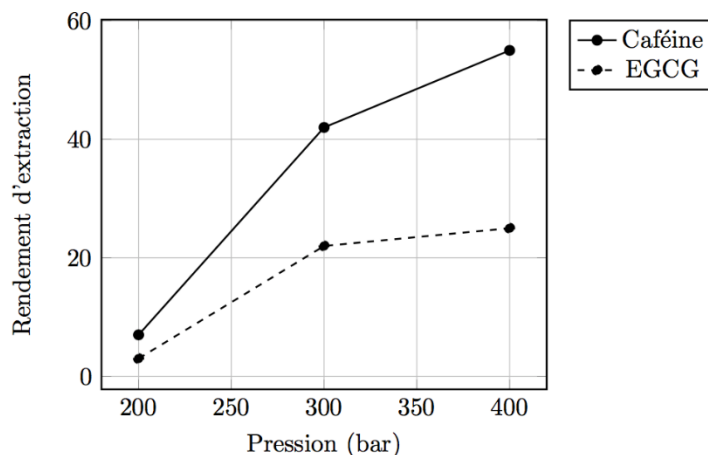


Figure 5 - Evolution du rendement d'extraction de la caféine et de la catéchine (EGCG) en fonction de la pression (température fixe de 50°C, teneur massique en eau de 7 %, débit de CO₂ fixe de 28,08 kg de CO₂/kg de thé/h et période d'extraction fixe de 5 h).

Document n°5 - Extraction de la caféine à l'aide de solvants classiques

Des extractions classiques ont été réalisées en utilisant de l'eau ou de l'éthanol afin de pouvoir comparer les résultats avec ceux obtenus lors d'une extraction au CO_2 supercritique dans les conditions optimales. La caféine et l'épigallocatechine-3-gallate (EGCG) ont été extraites en utilisant 30 g de thé vert moulu dans un ballon à fond rond contenant 600 mL d'eau ou d'éthanol. L'extraction a été menée à une température constante (40 ou 50°C) pendant 5h sous agitation.

| Température (°C) | Solvant (pression) | Rendement d'extraction | | Sélectivité |
|------------------|--------------------|------------------------|------|----------------|
| | | Caféine | EGCG | |
| 40 | Eau (1 bar) | 81 | 92 | $81/92 = 0,88$ |
| | Ethanol (1 bar) | 15 | 63 | $15/63 = 0,24$ |
| 50 | Eau (1 bar) | 83 | 92 | $83/92 = 0,90$ |
| | Ethanol (1 bar) | 21 | 54 | $21/54 = 0,39$ |

Données:

Masse molaire de la caféine $M = 194 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

