



MINISTÈRE
DE L'ÉDUCATION
NATIONALE

EAE PHC 3

SESSION 2018

AGRÉGATION CONCOURS EXTERNE

Section : PHYSIQUE-CHIMIE
Option : CHIMIE

PROBLÈME DE CHIMIE

Durée : 6 heures

Calculatrice électronique de poche - y compris calculatrice programmable, alphanumérique ou à écran graphique – à fonctionnement autonome, non imprimante, autorisée conformément à la circulaire n° 99-186 du 16 novembre 1999.

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

Dans le cas où un(e) candidat(e) repère ce qui lui semble être une erreur d'énoncé, il (elle) le signale très lisiblement sur sa copie, propose la correction et poursuit l'épreuve en conséquence, si cela conduit à formuler une ou plusieurs hypothèses, il est demandé de la (ou les) mentionner explicitement.

NB : *La copie que vous rendrez ne devra, conformément au principe d'anonymat, comporter aucun signe distinctif, tel que nom, signature, origine, etc. Si le travail qui vous est demandé comporte notamment la rédaction d'un projet ou d'une note, vous devrez impérativement vous abstenir de signer ou de l'identifier.*

I N F O R M A T I O N A U X C A N D I D A T S

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	103	2709

Synthèses à partir de l'acide lactique

L'acide lactique est un acide organique qui se trouve dans de nombreux produits d'origine naturelle (lait, vin, fruits et légumes) et dans les muscles après l'effort. Les premiers rapports parlant de l'extraction de l'acide lactique du lait datent de 1780. L'acide lactique peut être produit par fermentation des sucres (issus du maïs, de la cellulose,...).

Cet acide a trouvé de nombreuses applications dans l'industrie alimentaire (en tant qu'additif - E 270 - pour son action d'anti-oxygène, acidifiant, exhausteur de goût), dans les produits pharmaceutiques ou cosmétiques. L'acide lactique est aussi un synthon biosourcé pour la synthèse de nombreux composés : des esters d'acide lactique, du propylène glycol, de l'oxyde de propylène, de l'acide acrylique, des lactones ou du poly(acide lactique).

Le sujet aborde lors d'une première partie la synthèse d'une lactone à partir d'un ester de l'acide lactique et dans une seconde partie la synthèse de polyesters biodégradables à partir de l'acide lactique, selon le plan suivant :

Partie 1. Synthèse d'une lactone

Partie 2 : Synthèse de polyesters biodégradables

- A. Comparaison de la polymérisation de différentes lactones
- B. Différentes voies de synthèse du poly(acide lactique)
 - B.I. Synthèse par polymérisation par étapes
 - B.II. Synthèse par polymérisation en chaîne
- C. Caractérisation des polymères par chromatographie d'exclusion stérique (SEC)
- D. Etude cinétique de la synthèse d'un poly(acide lactique)
- E. Propriétés de certains polymères

L'importance de la communication écrite pour un futur enseignant conduit à exiger de la clarté dans la présentation et la rédaction. La concision dans les réponses et la rigueur dans le vocabulaire scientifique sont des qualités prises en compte dans l'évaluation.

Il est conseillé de bien reporter le numéro de chaque question.

Lorsqu'il est demandé d'écrire la structure d'un composé, celle-ci devra comporter tous les substituants, sans omettre la stéréochimie lorsqu'elle est connue. L'écriture des mécanismes réactionnels devra être réalisée avec la plus grande précision possible ; dans un souci de gain de temps, cette écriture pourra se faire avec des groupes génériques pour représenter les parties non réactives des espèces.

Partie 1. Synthèse d'une lactone

Le 2-epibotcinolide (Figure 1) est une espèce chimique extraite pour la première fois d'une plante pathogène *Botrytic cinerea* en 1996¹. Il a été montré que les espèces de la famille des botcinolides, utilisées à faible concentration, présentent une activité biologique significative qui inhibe la croissance de certaines plantes.

La synthèse totale du 2-epibotcinolide s'effectue en 3 étapes : une réaction de lactonisation, la synthèse de la chaîne latérale et le couplage de la chaîne latérale sur la lactone². Les structures du réactif initial, (*R*)-lactate de méthyle, et de quelques espèces intermédiaires sont représentées en Figure 2.

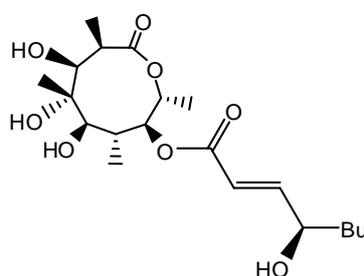


Figure 1. Structure du 2-epibotcinolide A

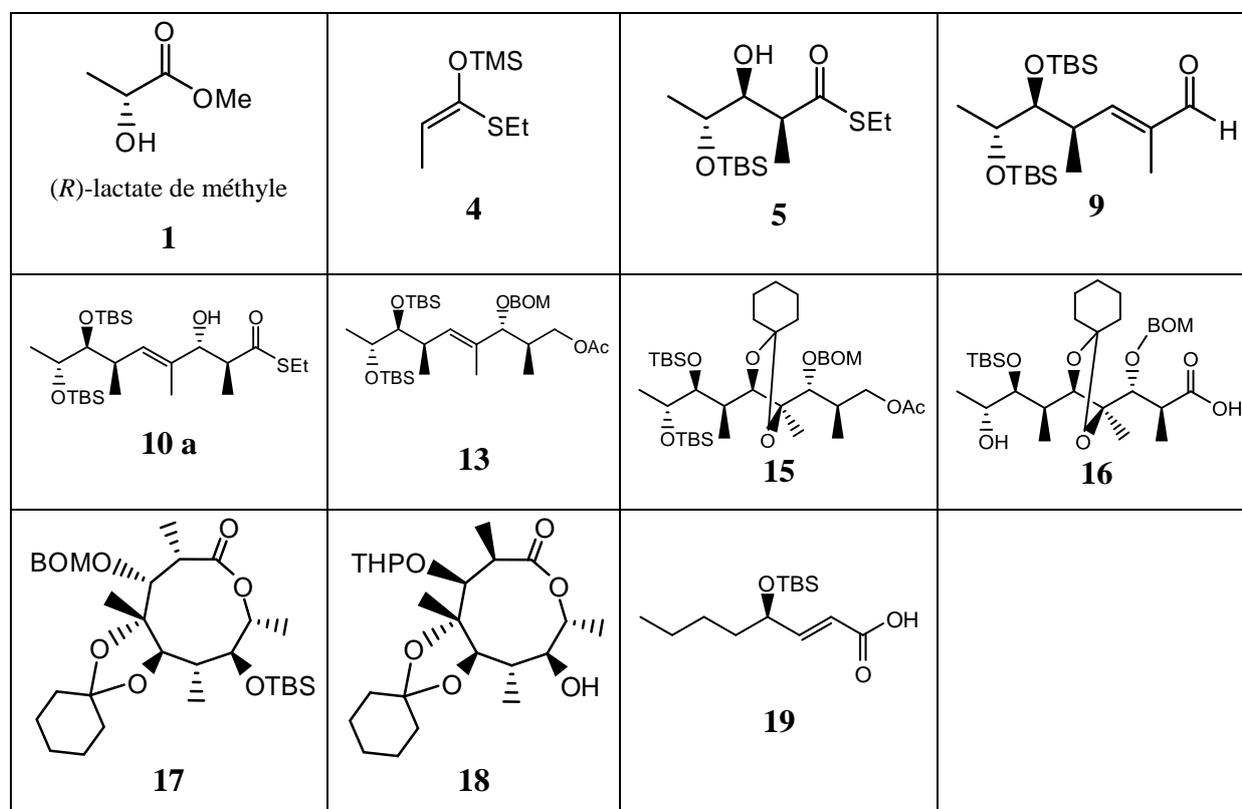


Figure 2. Structure de quelques espèces chimiques intervenant dans la synthèse

¹ I. Collado *et al.* *Phytochemistry* 1996, 42, 1621-1624

² I. Shiina *et al.* *Organic Letters* 2006, 8, 5279-5282

À une solution d'hydrure de sodium en suspension dans le THF est ajouté du (*R*)-lactate de méthyle. Le mélange réactionnel est agité 10 minutes à 0 °C puis du *t*-butylchlorodiméthylsilane (noté TBSCl) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité pendant 50 min à température ambiante puis le solvant est évaporé. Un mélange dichlorométhane / eau (90 / 10) (% v/v) est ajouté au milieu réactionnel. Après décantation, la phase organique est lavée, séchée et filtrée. Le produit **2** est obtenu après évaporation du solvant de la phase organique.

1. Justifier le descripteur stéréochimique (*R*) dans le (*R*)-lactate de méthyle utilisé comme réactif dans la synthèse et représenté en figure 2 ; expliciter succinctement la démarche retenue.
2. Proposer une voie de synthèse du (*R*)-lactate de méthyle à partir du (*R*)-acide lactique.
3. Préciser le rôle de l'hydrure de sodium. Pourquoi doit-on maintenir une température de 0 °C lors de son ajout ?
4. Ecrire la réaction de formation du produit **2** obtenu lors de l'ajout de TBSCl. De quel type de réaction s'agit-il ?
5. Quel appareil du laboratoire de chimie peut-on utiliser pour évaporer le solvant ? Sur quel principe fonctionne-t-il ?
6. Expliquer en quoi consiste une extraction liquide / liquide.

Une solution d'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL) (26,1 mmol) est ajoutée à une solution du produit **2** (26,1 mmol) dans le dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité 5 h à -78 °C, puis du méthanol est ajouté avant de ramener le mélange réactionnel à température ambiante. Le produit **3** est obtenu après son extraction du milieu réactionnel. En présence d'un réactif d'activation d'un éther silylé, les produits **3** et **4** sont mis en solution dans le dichlorométhane et mélangés en quantité stœchiométrique à -78 °C. Le milieu réactionnel est agité pendant 12 h à -78 °C. Après le traitement du milieu réactionnel par des opérations d'extraction et d'évaporation du solvant, le produit **5** obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

7. Expliquer le rôle du DIBAL.
8. Proposer un réactif d'activation et écrire le mécanisme de la réaction du produit **2** avec le DIBAL.
9. Proposer un mécanisme réactionnel pour la transformation conduisant au composé **5**.

10. Proposer, en une demi-page, un protocole à mettre en œuvre pour réaliser la purification par chromatographie sur colonne de silice du composé **5**.

Le produit **5**, après réaction avec TBSCl, est transformé en aldéhyde **6** en présence de palladium sur charbon activé et de triéthylsilane dans l'acétone. La modélisation de la catalyse par le palladium est décrite par le cycle catalytique représenté Figure 3.

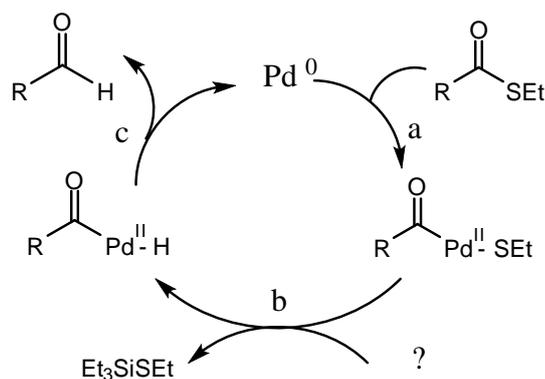


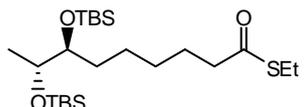
Figure 3. Représentation du cycle catalytique du palladium lors de la formation de l'aldéhyde **6**.

11. Ecrire la formule du produit obtenu lors de la réaction du composé **5** avec TBSCl et identifier le groupe R.
12. Compléter le cycle catalytique (Figure 3) en indiquant le type de réaction intervenant dans chaque étape (a,b,c) et en donnant la formule de la molécule manquante.
13. Ecrire l'équation de la réaction résultant du cycle catalytique et préciser le nom de la réaction dont il s'agit.

A une solution d'aldéhyde **6** dans le toluène est ajouté du $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{Me})\text{COOEt}$ (1,3 équivalent) à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité 6,5 h à 100 °C et le solvant est évaporé. Après purification, un mélange de stéréoisomères **7a** et **7b** est obtenu sous forme d'une huile incolore. Le produit **7a** est ensuite transformé en composé **9** en plusieurs étapes (non étudiées). Une solution de (*S*)-éthyl propanethioate (EtCOSEt) dans le THF à -78 °C est ajoutée à une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (LHMDS) dans le THF. Après agitation du milieu réactionnel durant 20 min, une solution du composé **9** dans le THF est ajoutée. Le milieu réactionnel est agité pendant 3 h à -78 °C et une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium est ajoutée. Après différents traitements du milieu réactionnel (extraction liquide / liquide et évaporation du solvant), le produit **10a** et ses stéréoisomères sont obtenus.

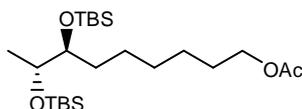
14. Donner les structures des stéréoisomères **7a** et **7b**. Préciser la relation de stéréoisomérisme reliant ces deux stéréoisomères.

15. Ecrire le mécanisme réactionnel conduisant au stéréoisomère majoritaire **7a**. Préciser le nom de la réaction.
16. En prenant appui sur le modèle des orbitales moléculaires, rendre compte de la stéréosélectivité observée de **7a**.
17. Ecrire le mécanisme réactionnel conduisant au composé **10a**.
18. Donner la structure de tous les diastéréoisomères du composé **10a** qui auraient pu être formés eux-aussi au cours de la réaction en complétant la formule suivante :



Le produit **10a** subit plusieurs transformations (non étudiées) pour donner le composé **13**. A une solution du composé **13** dans la pyridine maintenue à 0 °C est ajouté du tétraoxyde d'osmium (1,6 équivalent). Le milieu réactionnel est agité 48 h à température ambiante, puis est saturé par du sulfure d'hydrogène gazeux et sec. Après évaporation du solvant et purification, on obtient les produits **14a** et **14b** qui sont séparés. Le spectre infra-rouge du produit **14a** présente notamment deux signaux d'absorption à 3502 cm⁻¹ et à 1739 cm⁻¹. Le composé **14a** est ensuite solubilisé dans du dichlorométhane, puis du 1-méthoxycyclohexène est ajouté avec de l'acide (1*R*)-(-)-10-camphorsulfonique (CSA). Le milieu réactionnel est agité 8 h à température ambiante puis une solution aqueuse saturée d'hydrogencarbonate de sodium est ajoutée à 0 °C. Après extraction liquide / liquide, le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne. Le produit **15** est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 97 %.

19. Donner les structures des composés **14a** et **14b** en complétant la formule suivante :



20. Préciser les groupes fonctionnels correspondants aux bandes d'absorption IR indiquées dans le protocole.
21. Proposer un mécanisme rendant compte de la transformation du composé **14a** au composé **15**, en précisant le rôle du CSA.
22. Ecrire l'équation de la réaction se produisant lors de l'ajout de la solution aqueuse saturée d'hydrogencarbonate de sodium.
23. Proposer la succession des transformations permettant d'obtenir le composé **16** à partir du composé **15** (les mécanismes et les réactifs ne sont pas demandés dans cette question).

Le composé **16** est ajouté à une solution d'anhydride 2-méthyl-6-nitrobenzoïque (MNBA) et de 4-*N,N*-(diméthylamino)pyridine (DMAP) dans le dichlorométhane maintenue à température ambiante. Après agitation du milieu réactionnel pendant 4 h à température ambiante, une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium est ajoutée à 0 °C. Après différents traitements du milieu réactionnel et évaporation du solvant, le composé **17** est obtenu avec un rendement de 71 %. Puis le composé **17** subit une suite de transformations pour conduire au composé **18**.

24. Ecrire le mécanisme réactionnel de formation du composé **17**.

25. Préciser le rôle du MNBA et de la DMAP dans cette étape.

Une chaîne latérale (composé **19**) est préparée. Les données des signaux du spectre RMN ¹H du composé **19** sont regroupées dans le Tableau 1. Le composé **19** est couplé sur le composé **18** pour donner le composé **20**. Le composé **20** est mis en solution dans du THF et un mélange de fluorure d'hydrogène / pyridine est ajouté à 0 °C. Le mélange est agité 3 h à température ambiante et une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium est ajoutée à 0 °C. Après différents traitements du milieu réactionnel, le 2-epibotcinolide **A** est obtenu.

Tableau 1. Signaux du spectre RMN ¹H du composé **19**

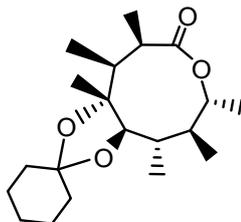
δ (ppm)	multiplicité, constante de couplage, n _H	δ (ppm)	multiplicité, n _H , attribution
7,05	dd, <i>J</i> = 4.6, 15.7 Hz, 1H	0,91	s, 9H, TBS
5,99	dd, <i>J</i> = 1.9, 15.7 Hz, 1H	0,06	s, 3H, TBS
4,35-4,30	m, 1H	0,04	s, 3H, TBS
1,59-1,51	m, 2H		
1,34-1,25	m, 4H		
0,96-0,87	m, 3H		

n_H : nombre d'atomes d'hydrogène

26. Attribuer les signaux RMN ¹H donnés dans le Tableau 1 au composé **19**.

27. Indiquer le nom de la réaction de couplage et proposer un (ou plusieurs) réactif(s) pour la réaliser.

28. Donner la structure du composé **20** en complétant la formule suivante :



29. Indiquer le rôle du mélange de fluorure d'hydrogène / pyridine utilisé lors de la dernière étape de la synthèse du 2-epibotcinolide **A**.

Partie 2. Synthèse de polyesters biodégradables

A. Comparaison de la polymérisation de différentes lactones

Les lactones sont des esters cycliques de taille variable. Dans cette partie, on s'intéresse à trois monomères : ϵ -caprolactone, β -propiolactone et une dilactone, le lactide qui existe sous forme de 3 stéréoisomères (Figure 4).

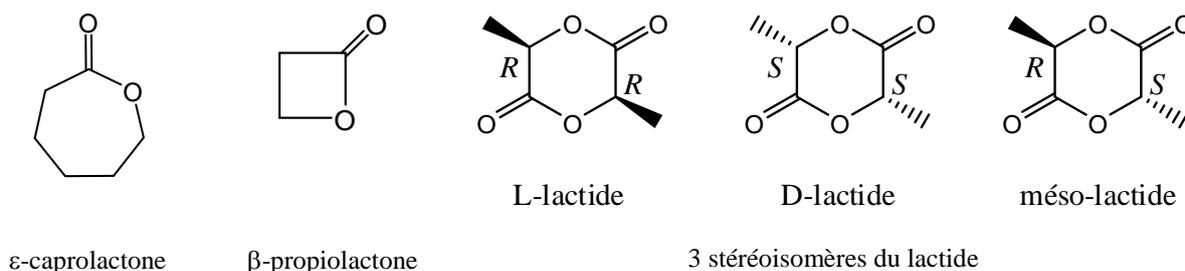


Figure 4. Structure de lactones

De nombreux monomères cycliques, comme les lactones ou les lactides peuvent être polymérisés par ouverture de cycle. Trois méthodes de synthèse peuvent être proposées selon le monomère : la polymérisation anionique, cationique ou de coordination. La polymérisabilité ou l'aptitude à la polymérisation d'un monomère cyclique dépend de facteurs thermodynamiques et cinétiques. Le facteur thermodynamique met en jeu la stabilité relative du monomère cyclique par rapport à la structure linéaire du polymère. Dans le Tableau 2, on donne les valeurs d'enthalpie et d'entropie standard de propagation pour trois monomères.

Tableau 2. Valeurs d'enthalpie et d'entropie standard de propagation pour trois monomères.

Monomère	$\Delta_p H^0$ (kJ.mol ⁻¹)	$\Delta_p S^0$ (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)
ϵ -caprolactone	- 28,8	- 53,9
β -propiolactone	- 82,3	- 74
lactide	- 22,9	- 41

$\Delta_p H^0$: enthalpie standard de propagation ; $\Delta_p S^0$: entropie standard de propagation

30. Lors d'une polymérisation en chaîne, on considère que toutes les réactions se produisant au cours de la propagation possèdent les mêmes grandeurs thermodynamiques ($\Delta_p H^0$, $\Delta_p S^0$). Proposer une explication.
31. Justifier le signe de l'entropie standard de propagation.
32. Expliquer la différence d'enthalpie standard de propagation observée pour l'ouverture de cycle des trois monomères.
33. Ecrire, pour les trois monomères, la réaction d'amorçage par le méthanolate de sodium en supposant que cette réaction conduit à la formation d'anions alcoolates.

34. En fait, dans le cas de la β -propiolactone, on observe principalement la formation d'un anion carboxylate. Proposer un mécanisme d'ouverture conduisant à cette espèce.
35. Une fois la réaction d'amorçage réalisée, écrire la première étape de la réaction de propagation se produisant lors de la polymérisation de l' ϵ -caprolactone et de la β -propiolactone.

B. Différentes voies de synthèse du poly(acide lactique)

Toute une famille de poly(acide lactique)s peut être synthétisée à partir du lactide ou de l'acide lactique. Ces polymères diffèrent par la composition énantiomérique des chaînes macromoléculaires. La polymérisation des monomères optiquement purs de L-lactide (ou L-acide lactique), et de D-lactide (ou D-acide lactique) conduisent à des homopolymères isotactiques respectivement de poly(L-acide lactique) (PLLA) et poly(D-acide lactique) (PDLA). Le terme générique « poly(acide lactique) (PLA) » est utilisé indépendamment de la configuration des unités de répétition et de leur distribution le long de la chaîne macromoléculaire.

B.I. Synthèse par polymérisation par étapes

Les premières synthèses de « poly(acide lactique) (PLA) » réalisées dès 1845, notamment par le chimiste français Théophile-Jules Pelouze ³, ont été faites par polymérisation par étapes de l'acide lactique et ont conduit à des poly(acide lactique)s de faible masse molaire. Dans le même temps, la synthèse de lactide a été effectuée par dépolymérisation d'un polymère de faible masse molaire (oligomère) du PLA. En 1995, la première synthèse d'un PLA de grande masse molaire ayant un indice de polymolécularité de 2 a été réalisée par polymérisation par étapes du L-acide lactique⁴. Dans cette synthèse du PLLA, la courbe représentant l'évolution des valeurs de la masse molaire moyenne en nombre \bar{M}_n à l'équilibre thermodynamique en fonction de la quantité d'eau formée a été représentée en Figure 5⁵.

36. En utilisant la représentation topologique, écrire l'équation de la réaction de polymérisation par étapes du PLLA.
37. Proposer une explication pour rendre compte de l'allure de la courbe d'évolution de la masse molaire moyenne en nombre en fonction de la quantité d'eau de la Figure 5.

³ H. Benninga, « A History of Lactic Acid Making », Springer, New York, 1990

⁴ M. Ajioka *et al.*, Bull. Chem. Soc. Jpn, 1995, 68, 2125-2131

⁵ Matsutani *et al.* Chap 1, « Poly(lactic acid) Science and Technology: Processing, Properties, Additives and Applications » RSC Polym.Chem.Series N°12, 201, DOI:10.1039/9781782624806-00001

38. Indiquer la quantité d'eau que le milieu réactionnel contient lorsque le polymère a un degré de polymérisation moyen en nombre (\overline{DP}_n) de 139.
39. Proposer une méthode permettant d'éliminer l'eau au fur et à mesure de sa formation.
40. Ecrire le mécanisme de formation du lactide à partir d'un oligomère de PLA en catalyse acide (sans tenir compte de sa stéréochimie).
41. La polymérisation de l'acide lactique conduit à la même famille de polymère que le lactide. Donner une explication.

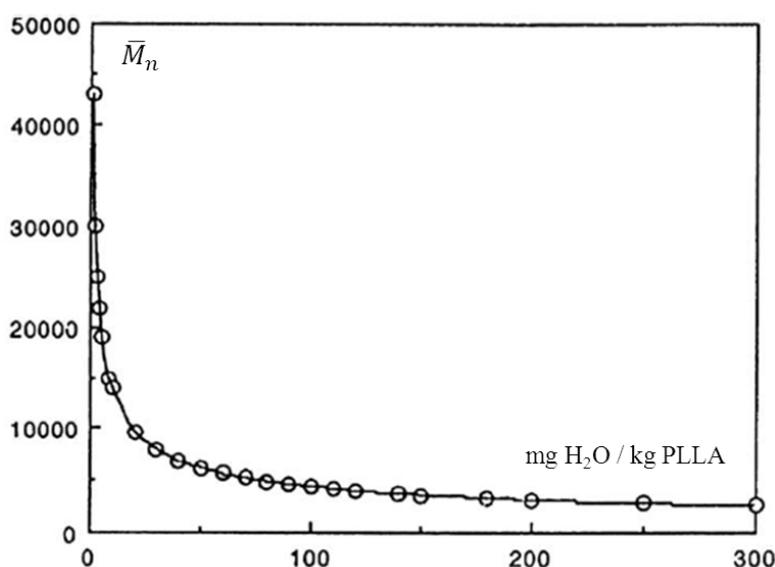


Figure 5. Evolution des valeurs de la masse molaire moyenne en nombre du PLLA (\overline{M}_n) en fonction de la quantité d'eau contenue dans le milieu réactionnel lors de la polymérisation par étapes.

B.II. Synthèse par polymérisation en chaîne

Industriellement, le procédé de polymérisation le plus utilisé pour fabriquer du PLA est la polymérisation par ouverture du cycle lactide qui est catalysée par différents composés organométalliques à base notamment d'étain, d'aluminium ou de zinc. Ce procédé permet de préparer des PLA ayant des valeurs de masses molaires supérieures à 10^6 g.mol⁻¹. Des chercheurs⁶ ont développé un catalyseur à base d'aluminium : le (*R,R*)-alcoolate de cyclohexylsalen aluminium (ou (*R,R*)-cyclohexylsalen-Al-O*i*Pr) (Figure 6) pour polymériser le lactide selon un mécanisme de coordination - insertion. Une première expérience a été réalisée afin d'obtenir un polymère de faible masse molaire. Après recristallisation du monomère dans le toluène, le L-lactide (0,28 g, 1,94 mmol), le (*R,R*)-cyclohexylsalen-Al-O*i*Pr

⁶ Zhong *et al.* JACS 2003, 125, 11291-11298

(noté *(R,R)*-1) (0,102 g , 0,162 mmol) et le toluène (12 mL) sont introduits dans un réacteur fermé muni d'un agitateur magnétique. Le réacteur est placé dans un bain d'huile thermostaté à 70 °C pendant 24 h. A la fin de la réaction de polymérisation, de l'acide acétique est ajouté. Après évaporation du solvant, le brut de réaction est mis en solution dans le dichlorométhane et le polymère est précipité dans un excès de méthanol froid. Après filtration et séchage sous vide à 40 °C, le polymère (poly(L-acide lactique) PLLA) est obtenu sous forme d'une poudre blanche avec un taux de conversion de 92 %. La caractérisation du polymère a permis d'obtenir une masse molaire moyenne en nombre (\bar{M}_n) de $1,7 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$ et un indice de polymolécularité (I_p) de 1,05. Le spectre RMN ^1H du polymère est donné Figure 7.

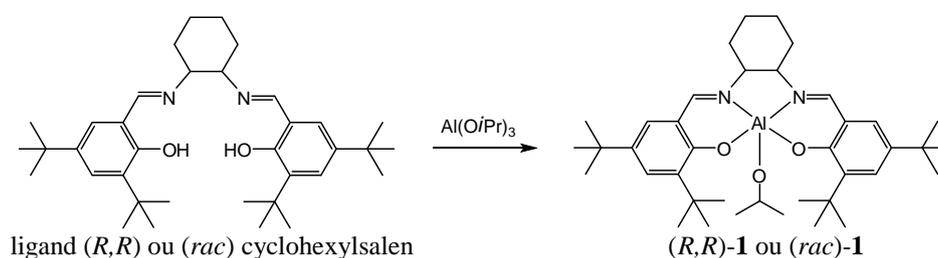


Figure 6. Synthèse du *(R,R)* ou *(rac)* cyclohexylsalen-Al-OiPr noté *(R,R)*-1 ou *(rac)*-1

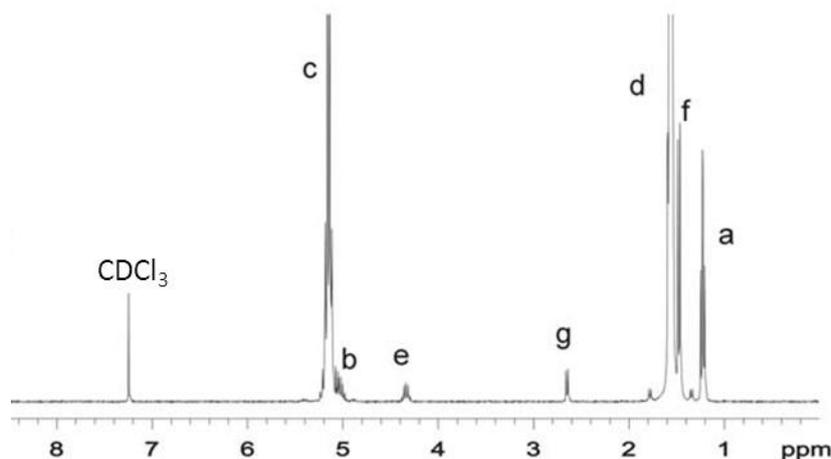


Figure 7. Spectre RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) du PLLA.

42. Attribuer les différents signaux du spectre RMN ^1H aux groupes d'atome correspondant du polymère obtenu, en sachant que le rapport des intégrales des pics **a** et **b** vaut 6.
43. La polymérisation du lactide se produit selon un mécanisme de coordination du monomère avec le complexe d'aluminium puis insertion du monomère. Proposer un mécanisme pour l'étape d'amorçage.

44. Ecrire l'équation de la réaction se produisant lors des étapes de propagation de la réaction de polymérisation.
45. Ecrire l'équation de la réaction entre l'acide acétique et la chaîne macromoléculaire obtenue à la fin des étapes de propagation.
46. Expliquer comment la masse molaire moyenne en nombre \bar{M}_n du polymère pourrait être calculée à partir d'un spectre RMN ^1H .
47. Dans le protocole, il est indiqué qu'il est possible de solubiliser le polymère dans le dichlorométhane et que ce polymère précipite dans le méthanol. Proposer une explication.

C. Caractérisation des polymères par chromatographie d'exclusion stérique (SEC)

Une des conformations que peut prendre une chaîne macromoléculaire flexible isolée dans des conditions non perturbées (absence d'interaction à longue distance et absence de solvant), suite au repliement et rotation des différents segments de la chaîne, est la conformation de « pelote statistique » représentée Figure 8.

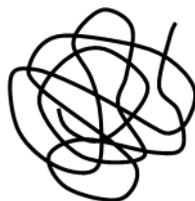
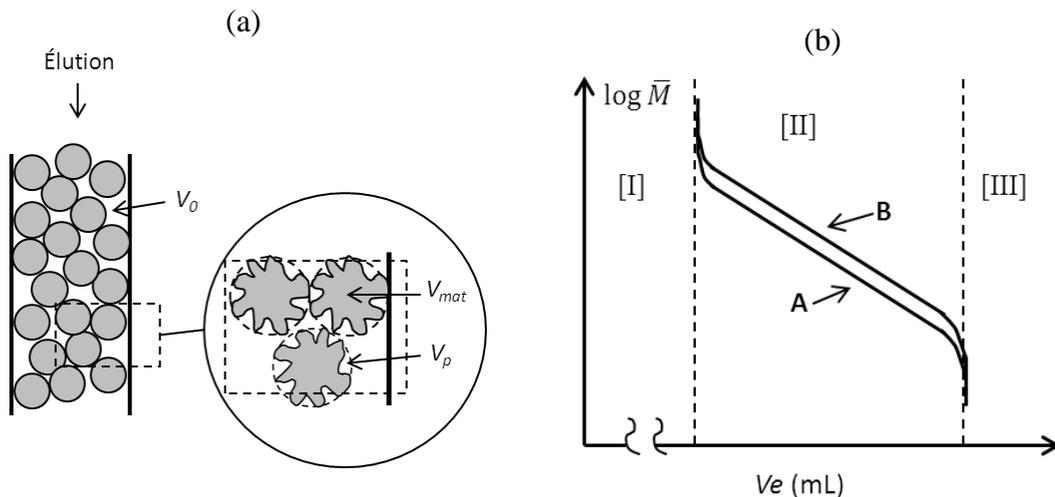


Figure 8. Représentation d'une chaîne macromoléculaire flexible en conformation de « pelote statistique ».

La méthode la plus répandue pour déterminer les masses molaires des polymères et la distribution des masses molaires est la chromatographie d'exclusion stérique (SEC). La SEC est une technique de chromatographie liquide consistant à éluer une solution diluée d'un échantillon de polymère dans une ou plusieurs colonnes dont la phase stationnaire est un matériau poreux, réticulé et gonflé par la phase mobile (Figure 9a). En règle générale, la phase mobile est choisie de façon à être un « bon solvant » du polymère, plutôt qu'un « mauvais solvant ». En effet, en « bon solvant », on considère que la chaîne est isolée dans le solvant, tandis qu'en « mauvais solvant », on dit que la chaîne s'effondre (collapse). Un solvant à la limite entre un « bon solvant » et un « mauvais solvant » est appelé « solvant θ ». Lorsqu'un « solvant θ » est utilisé, des rétentions anormales peuvent se produire et conduire à des interprétations erronées des chromatogrammes SEC. Un détecteur est installé à la sortie des colonnes. Le détecteur le plus couramment utilisé est un détecteur réfractométrique

différentiel dont le signal est proportionnel à la quantité de produit injectée donc à la concentration du polymère. Le détecteur mesure les variations d'indice de réfraction Δn_i entre une cellule de référence qui contient de l'éluant pur et une cellule de détection où s'écoule la solution de polymère éluée à travers les colonnes afin de tracer un chromatogramme. L'exploitation du chromatogramme obtenu nécessite l'étalonnage préalable du jeu de colonnes (Figure 9b) et conduit à l'obtention de masses molaires relatives.



V_0 : volume interstitiel rempli par le solvant
 V_p : volume poreux rempli par le solvant
 V_{mat} : volume de la phase stationnaire

\bar{M} : masse molaire du polymère

Figure 9. (a) Représentation de la colonne de SEC. (b) Deux courbes d'étalonnage classique A et B pour des polymères de nature chimique différente.

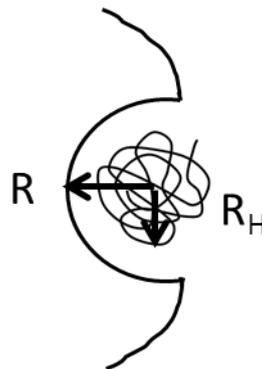


Figure 10. Représentation d'une pelote statistique dans un pore de la phase stationnaire (R est le rayon du pore et R_H appelé rayon hydrodynamique de la pelote, constitue une mesure du rayon de la pelote).

48. Expliquer ce qu'on appelle « bon solvant » d'un polymère. Réaliser un schéma illustrant cette propriété.

49. Expliquer pourquoi une pelote statistique dans un « bon solvant » est plus stable qu'une chaîne macromoléculaire étirée.
50. Discuter de l'évolution de la stabilité d'une chaîne macromoléculaire au sein d'un pore (Figure 10) quand la taille des pores de la phase stationnaire varie.
51. Expliquer le principe de fractionnement des macromolécules sur le support de la colonne de chromatographie d'exclusion stérique (ou exclusion par la taille). L'explication pourra être illustrée par un schéma.
52. Faire un schéma représentant la pelote statistique en « mauvais solvant ».
53. Indiquer les rétentions anormales risquant de se produire lors de l'utilisation d'un « solvant θ ».
54. Sachant que les macromolécules sont éluées à des temps différents selon leur taille, donner une expression du volume d'élué V_e en fonction de V_0 , volume interstitiel rempli par le solvant, de V_p , volume poreux rempli par le solvant, et de f , fraction du volume poreux accessible aux macromolécules ($0 < f < 1$).
55. Indiquer les différentes étapes permettant de tracer une courbe d'étalonnage classique dans le cas de l'analyse chromatographique de polymères par SEC.
56. Préciser à quoi correspondent les zones [I], [II] et [III] de la courbe d'étalonnage classique (Figure 9b).

La Figure 11 représente la superposition de deux chromatogrammes obtenus pour deux polymères de PLLA de masses molaires différentes.

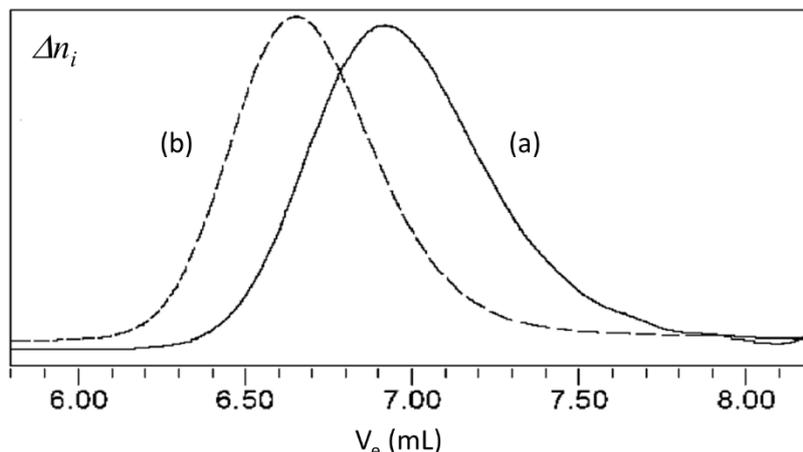


Figure 11. Superposition des chromatogrammes de SEC pour deux polymères de PLLA (a) et (b) (les ordonnées correspondent aux variations d'indice de réfraction Δn_i).

57. Indiquer le chromatogramme correspondant au PLLA de masse molaire la plus petite. Justifier votre réponse.

58. Expliquer la méthode utilisée pour déterminer la valeur de la masse molaire moyenne en nombre \bar{M}_n et la masse molaire moyenne en poids \bar{M}_w à partir d'un chromatogramme qui serait découpé en i tranches d'intervalle ΔV_{ei} et de hauteurs h_i .
59. Définir les termes polymère « isomoléculaire » et polymère « polymoléculaire ».
60. Tracer l'allure de la courbe de distribution des masses molaires dans le cas d'un polymère polymoléculaire et porter sur la courbe les points correspondants à \bar{M}_n et \bar{M}_w . Justifier la position relative des points correspondants à \bar{M}_n et \bar{M}_w .

D. Etude cinétique de la synthèse d'un poly(acide lactique)

L'étude cinétique de la réaction de polymérisation par ouverture de cycle de différents PLA catalysée par le cyclohexylsalen-Al-O*i*Pr est réalisée dans le toluène à 70°C dans des conditions expérimentales identiques au protocole de synthèse décrit au paragraphe B.II. La concentration initiale en monomère $[M]_0$ est de 0,8 mol.L⁻¹ et le rapport des concentrations initiales de monomère M et d'amorceur A est maintenu constant ($[M]_0/[A]_0 = 62/1$) dans chaque expérience. Différentes combinaisons de catalyseurs ((*R,R*)-1 ou mélange racémique (*rac*)-1) et de stéréoisomères de lactide (L-LA, D-LA ou *rac*-LA) ont été utilisées. Des prélèvements ont été réalisés régulièrement afin d'effectuer le suivi cinétique de la réaction. Cette étude a permis de tracer les courbes de la Figure 12. Les masses molaires moyennes en nombre \bar{M}_n^{SEC} des polymères obtenus ont été déterminées par SEC et leur évolution en fonction de la conversion du monomère en polymère est représentée sur la Figure 13.

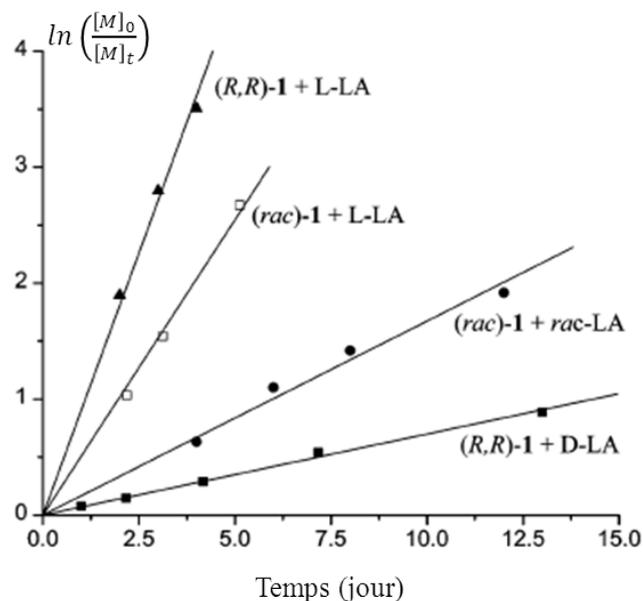


Figure 12. Suivi cinétique de la réaction de polymérisation du lactide pour différentes combinaisons de catalyseurs et de stéréoisomères du lactide (LA) (d'après référence 6) ;
 $[M]_t$: concentration du monomère à l'instant t , $[M]_0$: concentration du monomère à l'instant initial.

61. On suppose que lors de la polymérisation, l'amorçage s'effectue beaucoup plus rapidement que la propagation. Etablir l'expression de la concentration $[M^*]_t$ en espèce active M^* en fonction du temps t au cours de la phase d'amorçage. En déduire les concentrations en monomère M , en espèce active M^* et en amorceur A à l'issue de l'étape d'amorçage. On notera $[M]_t$ la concentration du monomère à l'instant t et $[A]_0$ la concentration initiale en amorceur.
62. On suppose aussi que la réactivité des centres actifs M_nM^* est indépendante de la longueur des chaînes macromoléculaires et qu'il n'y a pas de réactions de terminaison. Montrer alors que la loi de vitesse de la réaction de polymérisation du lactide, qui s'identifie à la vitesse de disparition du monomère M , s'écrit :

$$v_p = k_p [M]_t [A]_0$$

où v_p est la vitesse de la réaction de polymérisation du lactide et k_p est la constante cinétique de la réaction de propagation.

63. Déterminer les valeurs expérimentales de la constante cinétique de la réaction de propagation dans le cas des réactions ((R,R)-1 + L-LA) et ((R,R)-1 + D-LA).
64. Afin de paramétrer l'avancement de la réaction de propagation, on introduit la variable $\nu = ([M]_0 - [M]_t)/[A]_0$. Etablir les expressions des concentrations des espèces actives M^* , MM^* , M_2M^* et M_3M^* à l'instant t en fonction de ν .
65. En supposant que la polymérisation s'achève avec l'épuisement du monomère, montrer que la distribution de longueur des polymères obtenus obéit à la loi de Poisson :

$$[M_nM^*]_\infty = [M_{n+1}]_\infty = \frac{1}{n!} (\lambda)^n [A]_0 \exp(-\lambda) \quad (1)$$

où $[M_nM^*]_\infty$ et $[M_{n+1}]_\infty$ désignent les concentrations finales de l'espèce active M_nM^* et du polymère contenant $(n+1)$ monomères M , et $\lambda = [M]_0/[A]_0$.

66. Sachant que la moyenne et l'écart-type de la loi de Poisson (1) valent respectivement λ et $\sqrt{\lambda}$, justifier que les chercheurs aient pu conclure des courbes des Figures 12 et 13 que la réaction de polymérisation était « vivante » et « contrôlée ».

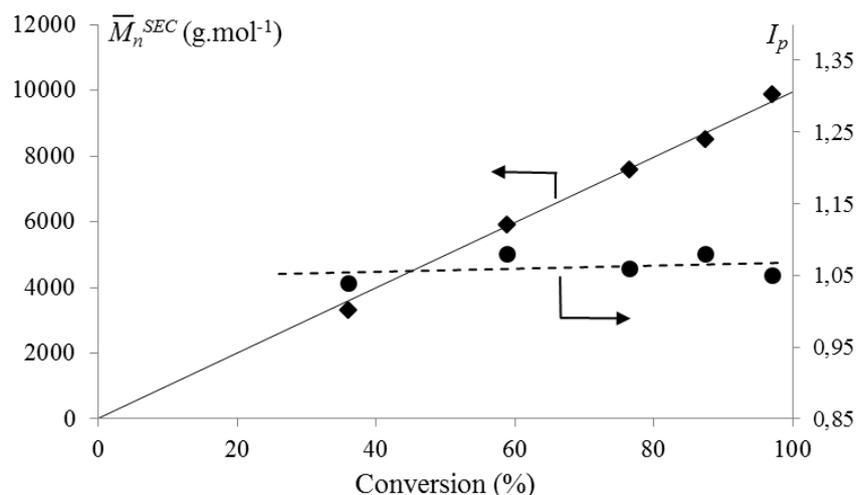


Figure 13. Evolution des valeurs des masses molaires moyennes en nombre déterminées par SEC (\bar{M}_n^{SEC}) et des valeurs d'indices de polymolécularité I_p en fonction de la conversion du monomère en polymère (ou rendement de la réaction) lors de la polymérisation du L-lactide (◆ : \bar{M}_n^{SEC} et ● : I_p).

E. Propriétés de certains polyesters

Les poly(acide lactique)s et la poly(ϵ -caprolactone) (PCL) appartiennent à la famille des polyesters biodégradables et sont largement utilisés en médecine et en chirurgie pour la libération contrôlée de principes actifs, les sutures chirurgicales biodégradables et pour des implants de fixation de fractures, principalement en raison de leur biocompatibilité. L'architecture du polymère a un effet majeur sur ses propriétés, sa mise en œuvre et sa biodégradabilité. Dans le Tableau 3 sont reportées les propriétés caractéristiques de différents polymères.

Tableau 3. Propriétés caractéristiques de différents polymères

Polymère	Température de transition vitreuse (T_g °C)	Température de fusion (T_F °C)	Module de tension ou flexion (GPa)	Temps de biodégradation (mois)
PCL	(-65) - (-60)	58 - 63	0,4	> 32
PLLA	60 - 65	173 - 178	2,7	> 24
PDLLA	55 - 60	aucune	1,9	12 à 16

PCL : poly(ϵ -caprolactone), PLLA : poly(L-acide lactique), PDLLA : poly(D,L-acide lactique)

67. En prenant l'exemple de la polymérisation du lactide, définir les termes polymère « isotactique », polymère « syndiotactique », polymère « hétérotactique » ou polymère « atactique ».

68. A l'état solide, les polymères sont qualifiés de polymère « amorphe » et polymère « semi-cristallin ». Définir ces termes et donner un exemple dans chaque cas en vous appuyant sur les données du Tableau 3.
69. Indiquer comment se comporte un polymère lorsqu'il est chauffé à une température supérieure à la température de transition vitreuse T_g .
70. Expliquer pourquoi la valeur de la température de transition vitreuse du PCL est plus basse que celle du PLA.
71. Expliquer pourquoi le poly(acide lactique) est biodégradable. D'après le Tableau 3, la PCL se dégrade plus lentement que le PDLLA. Proposer une explication.
72. Indiquer quels seraient, selon vous, le(s) polymère(s) le(s) plus adapté(s) pour les domaines d'application visés : la libération contrôlée de principes actifs, les sutures chirurgicales biodégradables et pour des implants de fixation de fractures.

FIN

Données pour le problème de chimie

Numéros atomiques : $Z(\text{H}) = 1$; $Z(\text{C}) = 6$; $Z(\text{N}) = 7$; $Z(\text{O}) = 8$; $Z(\text{Al}) = 13$

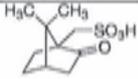
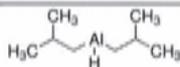
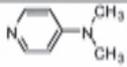
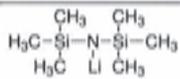
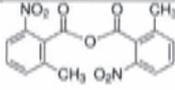
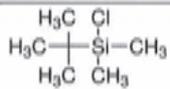
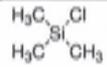
Constantes d'acidité de couples acido-basiques en solution aqueuse à 298 K :

Couple acide / base	H ₂ CO ₃ (aq) / HCO ₃ ⁻ (aq)	HCO ₃ ⁻ (aq) / CO ₃ ²⁻ (aq)
pK_A	6,4	10,3

Constantes physico-chimiques de solvants usuels :

Solvant	Constante diélectrique à 20 °C	Moment dipolaire (Debye)	Viscosité à 25 °C (cp)	Solubilité dans l'eau (% m/m)
Toluène	2,38	0,43	0,56	Non miscible
Dichlorométhane	8,93	1,55	0,41	0,17
Tétrahydrofurane	7,58	1,75	0,46	miscible
Méthanol	32,7	1,71	0,54	miscible

Liste d'abréviations :

BOMCl	Benzyl chlorométhyl éther	
CSA	Acide (1R)-(-)-10-camphorsulfonique	
DIBAL	Hydruure de diisobutylaluminium	
DMAP	4-N,N-(diméthylamino)pyridine	
LHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium	
MNBA	Anhydride 2-méthyl-6-nitrobenzoïque	
TBSCl	<i>t</i> -butylchlorodiméthylsilane	
TMSCl	Chlorotriméthylsilane	

Quelques informations sur les polymères :

- *Masses molaires moyennes*

Pour un polymère pouvant être séparé en x fractions telles que la fraction i , constituée de i unités constitutives (ou unités répétitives), contienne une masse m_i de matière formée de N_i macromolécules de masse molaire M_i , on définit différentes masses molaires moyennes (exprimées en g.mol⁻¹) dont les deux essentielles sont :

➤ Masse molaire moyenne en nombre : $\overline{M}_n = \frac{\sum_i N_i M_i}{\sum_i N_i}$

➤ Masse molaire moyenne en poids : $\overline{M}_w = \frac{\sum_i N_i M_i^2}{\sum_i N_i M_i}$

Lorsque les masses molaires sont inférieures à $5 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$, on parle d'oligomère.

- *Indice de polymolécularité*

L'indice de polymolécularité $I_p = \frac{\overline{M}_w}{\overline{M}_n}$ constitue une estimation de la distribution des chaînes macromoléculaires selon leur masse molaire. Si toutes les chaînes macromoléculaires ont la même masse molaire, $I_p = 1$.

- *Degré de polymérisation moyen en nombre* $\overline{DP}_n = \frac{\overline{M}_n}{M_0}$ (M_0 : masse molaire de l'unité constitutive)

- *Réactions de polymérisation*

On distingue deux types de réactions de polymérisation : les polymérisations par étapes et les polymérisations en chaîne.

- *Polymérisation par étapes (ou polycondensation)*

Dans une polymérisation par étapes, les macromolécules (ou chaînes macromoléculaires) se forment par réactions successives entre les groupes fonctionnels portés par des monomères plurifonctionnels (fonctionnalité ≥ 2). En général, une petite molécule est éliminée à chaque étape.

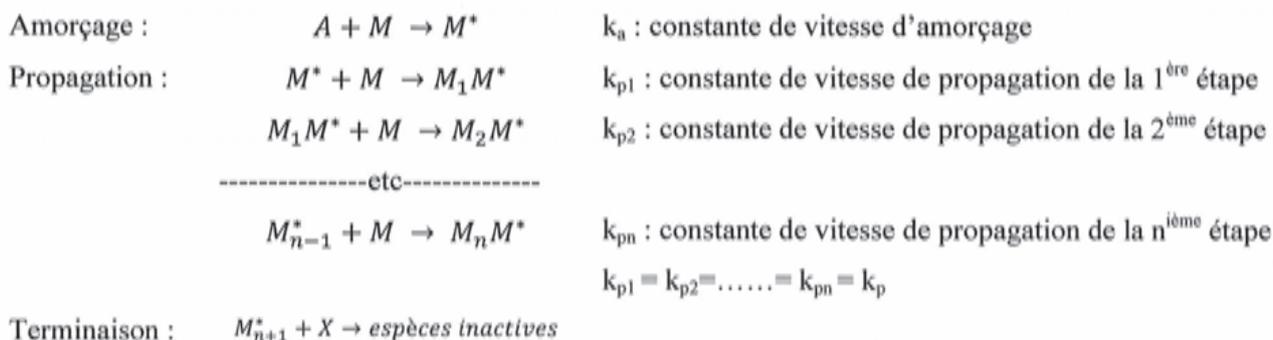
Pour les monomères difonctionnels (divalents), on distingue deux cas :

Fonctions réactives (X et Y) différentes sur les deux monomères (X-A-X et Y-B-Y)	Deux fonctions réactives (X et Y) portées sur le même monomère (X-A-Y)
$X-A-X + Y-B-Y \rightleftharpoons X-A-B-Y + XY$ <p style="text-align: center;">dimère</p> <p>dimère + monomère → trimère etc...</p> <p>n-mère + m-mère → $(n+m)$-mère</p>	$2 X-A-Y \rightleftharpoons X-A-A-Y + XY$ <p style="text-align: center;">dimère</p> <p>dimère + monomère → trimère etc...</p> <p>n-mère + m-mère → $(n+m)$-mère</p>

- *Polymérisation en chaîne*

Dans une polymérisation en chaîne, chaque macromolécule se forme par additions successives de molécules de monomère M. Cette addition se fait par l'intermédiaire d'une espèce active (ou centre actif) notée * portée par l'extrémité de la chaîne.

Un modèle cinétique d'une polymérisation en chaîne est proposé ci-dessous :



Selon le type de polymérisation en chaîne, la réaction de terminaison se produit spontanément ($X = M_i^*$) ou se produit suite à l'ajout volontaire d'un composé ($X = \text{molécule ajoutée}$).

- *Polymérisation vivante et polymérisation contrôlée*

Une polymérisation « vivante » est une polymérisation pour laquelle les centres actifs restent actifs lorsque tout le monomère a été consommé. Si l'on ajoute de nouveau du monomère, la réaction de propagation se poursuit. Ceci est possible si la réaction de polymérisation se produit sans réaction de terminaison spontanée et sans réaction de transfert. Une polymérisation « contrôlée » permet de préparer des polymères de masses molaires contrôlables c'est-à-dire dont les masses molaires moyennes en nombre des polymères varient linéairement avec la conversion. Ceci est possible si la réaction d'amorçage se produit instantanément et totalement.

Constantes physico-chimiques de monomères :

Monomère	Masse molaire (g.mol ⁻¹)	Température de fusion (°C)	Température d'ébullition (°C)
Acide lactique	90,08	18	122 °C / 15 mmHg
Lactide	144,13	116-119	142 C / 8 mmHg

Table de déplacements chimiques de divers protons en spectroscopie de RMN ¹H :

Protons CH ₃	δ	Protons CH ₂	δ	Protons CH	δ
Liés à un C type AX₃		Liés à un C type AX₃		Liés à un C type AX₃	
H ₃ C-C	0,9	H ₂ C-C	1,3	HC-C	1,5
H ₃ C-C-NH ₂ (ou NR ₂)	1,2	H ₂ C-C-NH ₂ (ou NR ₂)	1,3	HC-C-OH (ou OR)	1,6-2,0
H ₃ C-C-Ar	1,3	H ₂ C-C-Ar	1,6	HC-C-Cl	1,6
H ₃ C-C-OH (ou OR)	1,1-1,3	H ₂ C-C-OH (ou OR)	1,8		
En α d'une insaturation	δ	En α d'une insaturation	δ	En α d'une insaturation	δ
H ₃ C-C=C	1,6	H ₂ C-C=C	2,1-2,3	HC-C=C	2,5
H ₃ C-CO-OR	2,0	H ₂ C-C≡C	2,6	HC-C≡N	2,7
H ₃ C-CO-OH	2,1	H ₂ C-CO-OR	2,2	HC-CO-OH	2,6
H ₃ C-CO-NH ₂ (ou NR ₂)	2,0-2,1	H ₂ C-CO-OH	2,4	HC-CO-R	2,5-2,7
H ₃ C-C=C-C=O	2,0	H ₂ C-CO-NH ₂ (ou NR ₂)	2,1-2,2	HC-Ar	3,0
H ₃ C-CO-R	2,1-2,2	H ₂ C-C=C-C=O	2,4	HC-CO-Ar	3,3
H ₃ C-Ar	2,3-2,4	H ₂ C-CO-R	2,4		
H ₃ C-CO-Ar	2,6	H ₂ C-Ar	2,7		
		H ₂ C-CO-Ar	2,9		
Lié à un hétéroatome	δ	Lié à un hétéroatome	δ	Lié à un hétéroatome	δ
H ₃ C-NH ₂ (ou NR ₂)	2,1-2,3	H ₂ C-NH ₂ (ou NR ₂)	2,5	HC-NH ₂ (ou NR ₂)	2,9
H ₃ C-NH-COR	2,8-2,9	H ₂ C-NH-COR	3,3	HC-NH-COR	3,8-4,1
H ₃ C-OR	3,3	H ₂ C-OR	3,4	HC-OR	3,7
H ₃ C-OH	3,4	H ₂ C-OH	3,6	HC-OH	3,9
H ₃ C-OCOR	3,7	H ₂ C-OCOR	4,2	HC-OCOR	4,8-5,1
H ₃ C-OAr	3,8	H ₂ C-OAr	4,0	HC-OAr	4,0
H ₃ C-NO ₂	4,3	H ₂ C-NO ₂	4,4	HC-NO ₂	4,5-4,7
Protons liés à C insaturé	δ	Protons portés par un hétéroatome. Leur position dépend considérablement du solvant et de la concentration.			
-C≡CH	1,8-3,1	OH		NH	
-C=CH-	4,5-6,0	Alcool (ROH) : 0,7-5,5		Amine aliphatique (RNH ₂ , RNH-) : 0,6-5,0	
ArH	6,5-8,2 (benzène :7,27)	Phénol (Ar-OH) : 4,5-7,1		Amine aromatique (ArNH ₂ , ArNH-) : 2,9-4,7	
RCH=O	9,5-10,0	Amide (-CO-NH ₂ , -CO-NH-) : 6,0-8,5			
ArCH=O	9,7-10,5	Acide (R-CO-OH) : 10,5-12,5			