

ECOLE NORMALE SUPERIEURE PARIS-SACLAY

CONCOURS D'ADMISSION 2023

VENDREDI 24 MARS 2023

09h00 - 13h00

Concours deuxième année

CHIMIE

EPREUVE de CHIMIE

Durée : 4 heures

L'utilisation d'une calculatrice est autorisée pour cette épreuve

Chimie de l'hydroxyapatite

Les apatites, de formules brutes $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{X}$ ($\text{X} = \text{OH}, \text{Cl}$ ou F), sont des minéraux de la famille des phosphates de calcium (Figure 1). D'aspects et de couleurs variés, les apatites géologiques furent longtemps confondues avec des minéraux très divers, souvent plus rares (émeraudes, saphirs, *etc.*). C'est ce qui a poussé le minéralogiste allemand Abraham Gottlob Werner à leur donner, en 1786, le nom « d'apatites », inspiré du grec *apatan* signifiant « se tromper ». Les différentes couleurs observées pour ces minéraux viennent d'impuretés, comme des cations issus de métaux de transition, qui viennent se substituer à certains cations calcium.



Figure 1. Apatite sur Mispickel, Panaquiera, Portugal (source : Geowiki)

L'hydroxyapatite ($\text{X} = \text{OH}$, notée « HAp ») est le principal constituant inorganique de nos os et de nos dents. Elle est également synthétisée en laboratoire pour ses propriétés physico-chimiques utiles en chromatographie (phase stationnaire), en catalyse hétérogène et pour la dépollution des eaux usées.

Ce sujet traite de différents aspects physico-chimiques de ce matériau. La partie I est consacrée à l'étude de la structure de l'HAp et à sa dissolution en solution aqueuse. La partie II propose d'évaluer les propriétés d'échange cationique de l'HAp, utilisées pour dépolluer les eaux usées riches en cations issus de métaux de transition. L'emploi de l'HAp comme catalyseur hétérogène en chimie organique est illustré dans la partie III. **Ces trois parties sont totalement indépendantes.** Des annexes contenant les données utiles pour la résolution du sujet sont présentes à la fin de l'énoncé (pages 20, 21 et 22).

Les questions nécessitant une réflexion poussée à travers la mise en place d'un raisonnement structuré sont précisées avec le symbole \star . Le temps de traitement plus conséquent de ces questions est pris en compte et récompensé par un poids plus important dans le barème.

Partie I — Structure et dissolution de l'hydroxyapatite

I.1 — Structure cristalline de l'hydroxyapatite

1. En rappelant le nom des règles utilisées, donner la configuration électronique de l'atome de calcium dans son état fondamental. En déduire la charge du cation le plus stable issu de l'atome de calcium. Justifier.
2. Sachant que l'HAp est un solide ionique, indiquer la nature de ses trois ions constitutifs.

La structure cristallographique de l'HAp a été déterminée par diffraction des rayons X (DRX) en 1964 par M. I. Kay *et al.*¹ Le groupe d'espace associé à ce minéral est P6₃/m. La DRX ne permet cependant pas de détecter efficacement la position des atomes d'hydrogène. De ce fait, la structure ne peut pas être complètement résolue par cette technique. À partir des données collectées, les auteurs ont proposé deux configurations possibles selon l'agencement des groupes OH par rapport au reste de la structure. La figure 2 présente une projection de la structure de l'HAp dans le plan (xy). Cette projection fait figurer les quatre positions possibles (correspondant à deux configurations) pour les atomes d'oxygène et d'hydrogène des groupes OH. Pour aider à la compréhension du système, la figure 3 montre, quant à elle, une vue 3D d'une des deux configurations possibles pour la structure de l'HAp.

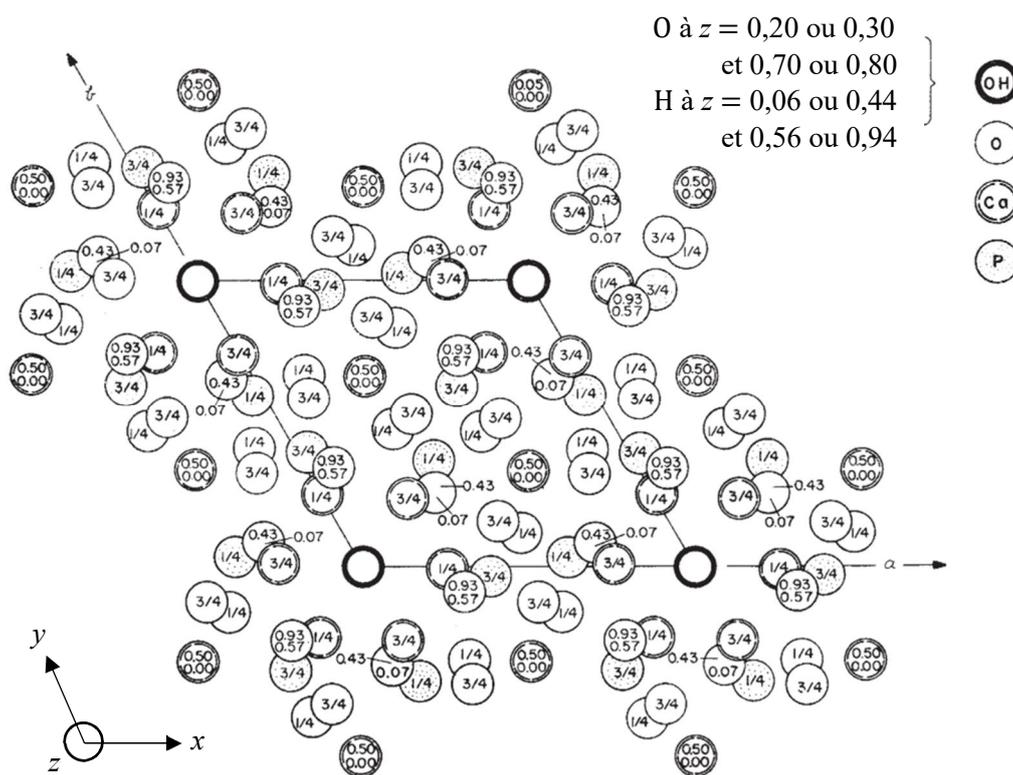


Figure 2. Projection de la structure de l'HAp d'après M. I. Kay *et al.* Le numéro indiqué pour chaque atome correspond à sa position relative suivant l'axe z dans la maille. Les positions vont ainsi de 0 à 1 avec, par exemple, « 3/4 » = 0,75. Si deux numéros sont indiqués, deux atomes se trouvent l'un au-dessus de l'autre. Les quatre possibilités pour les positions des atomes d'oxygène et d'hydrogène des groupements OH sont indiquées en haut à droite.

¹ M.I. Kay *et al.* Crystal structure of hydroxyapatite. Nature, 1964.

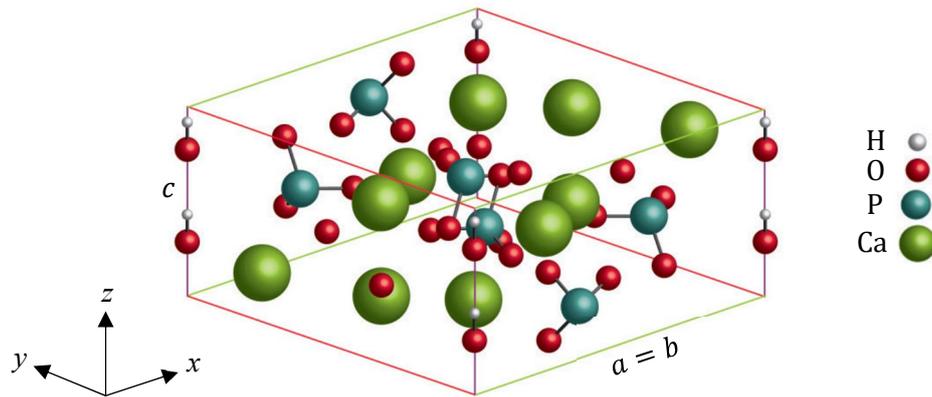


Figure 3. Représentation 3D de la structure de l'HAp pour laquelle l'agencement des groupements OH a été fixé pour correspondre à une configuration envisagée par les auteurs.

3. Indiquer à quel système cristallin appartient l'HAp.

Le motif de l'HAp cristalline est de la forme $(\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH})_n$ avec n un entier.

4. Donner la définition d'un motif en cristallographie. Démontrer que $n = 2$ à partir d'une étude de la maille présentée en figures 2 et 3.

Les groupements OH sont agencés en « colonnes » le long de l'axe z .

5*. Pour deux groupements successifs d'une colonne, dessiner les quatre agencements possibles des groupes OH. On utilisera une projection suivant l'un des plans (xz) ou (yz) pour décrire la position des atomes d'oxygène et d'hydrogène.

Il existe deux configurations possibles pour la maille selon les agencements des groupes OH (définis à la question précédente) le long de certaines de ses arêtes. L'une fait intervenir une unique distance $d_{\text{OH/OH}}$ séparant deux groupements OH successifs le long d'une colonne (voir figure 3) et l'autre fait intervenir deux distances $d_{\text{OH/OH}}$.

6. À partir des agencements possibles pour les groupes OH, montrer que l'on aboutit à deux configurations possibles pour la maille de l'HAp. On pourra montrer l'équivalence de certaines configurations en exploitant les symétries et périodicités du système ; par translation ou par inversion de la maille, par exemple.

7. Parmi ces deux configurations, indiquer celle que l'on peut supposer être la plus stable. Justifier.

8. Sachant que le paramètre de maille c déterminé par M. I. Kay *et al.* vaut 6,881 Å, calculer la longueur des liaisons O—H des groupes OH ainsi que la (ou les) distance(s) $d_{\text{OH/OH}}$ séparant deux groupements OH successifs le long d'une colonne dans les différentes configurations.

En 2001, N. H. Leeuw a calculé par DFT (*Density Functional Theory*) la géométrie optimisée et l'énergie associée aux deux configurations de l'HAp identifiées à la question 6.² Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

² N. H. Leeuw. Local ordering of hydroxy groups in hydroxyapatite. Chem. Commun., 2001.

Configuration A		Configuration B	
$d_{\text{OH/OH}}$ (Å)	Énergie (eV)	$d_{\text{OH/OH}}$ (Å)	Énergie (eV)
0,849 et 4,117	-310,740	2,483	-311,171

Tableau 1. Résultats des calculs DFT pour les deux configurations de l'HAp.

9. En explicitant votre raisonnement, attribuer les configurations A et B à celles identifiées à la question 6.

10. Indiquer la configuration la plus stable d'après N. H. Leeuw. Commenter.

Pour une HAp synthétique, X. M. Markovic a obtenu le diffractogramme sur poudre ci-dessous à l'aide d'un diffractomètre générant des rayonnements X à la longueur d'onde $\lambda = 0,15405945$ nm (radiation $\text{CuK}\alpha$).³ Les pics de diffraction sont associés à des réflexions des rayons X sur des plans interréticulaires des cristaux d'HAp, espacés d'une distance d_{hkl} (nm). h , k et l sont les indices de Miller. La relation de Bragg, utilisée pour l'interprétation des diffractogrammes, est rappelée ci-après, avec n l'ordre de diffraction (nombre entier) :

$$2\theta d_{hkl} = n\lambda$$

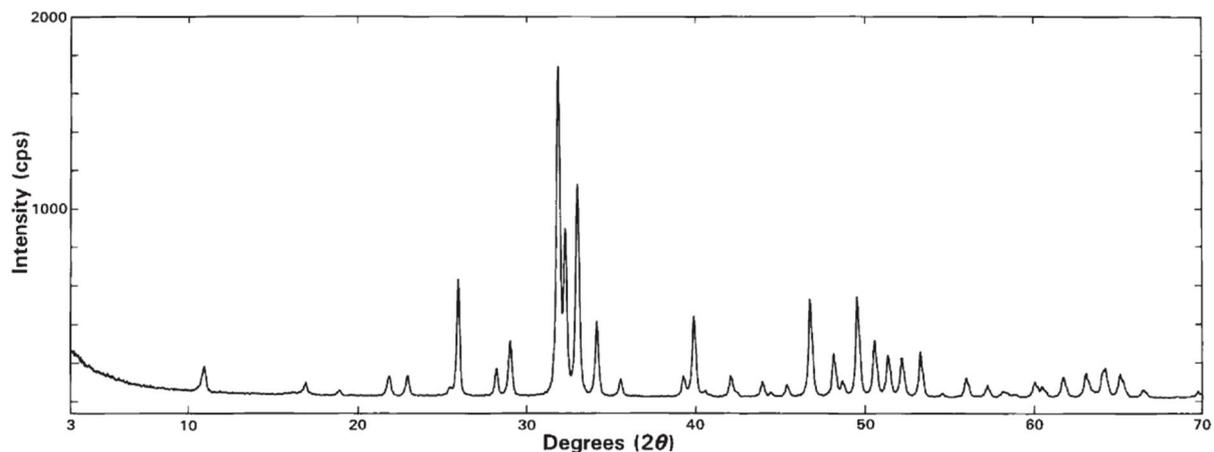


Figure 4. Diffractogramme de l'HAp dans la gamme des angles d'incidence 2θ allant de 3 à 70° d'après M. Markovic.

Les positions de quelques pics de diffraction relevés sur le diffractogramme de l'HAp en fonction du paramètre 2θ sont rassemblées dans le tableau 2 ci-dessous. Pour chaque pic, les trois indices de Miller associés sont également présentés.

2θ (rad)	0,189	0,294	0,329	0,380	0,399	0,442	0,451	0,491	0,505	0,554
hkl	100	101	110	200	111	201	002	102	210	211
2θ (rad)	0,562	0,574	0,594							
hkl	112	300	202							

Tableau 2. Position de quelques pics de diffraction de la figure 4 et indices de Miller associés.

11. Sur la base d'un dessin de la situation de réflexion, montrer ce que représente le paramètre θ , exprimé en radian dans la loi de Bragg.

³ M. Markovic. Preparation and comprehensive characterization of a calcium hydroxyapatite reference material. J. Res. Natl. Inst. Stand. Technol., 2004.

12*. À l'aide de deux schémas adéquats, représenter les plans (002) et (110) pour la structure de l'HAp. Indiquer les paramètres a , b et c et identifier la grandeur d_{hkl} sur chaque schéma.

13. À partir de l'un des pics du diffractogramme de la figure 4, calculer les paramètres de maille a et b de l'HAp. On précise que le tableau 2 donne les valeurs 2θ et non θ .

14. En déduire la masse volumique de ce matériau en utilisant la valeur $c = 6,881 \text{ \AA}$ donnée précédemment. Une relation littérale et une valeur numérique sont attendues.

I.2 — Propriétés de l'hydroxyapatite en solution aqueuse

L'HAp peut être précipitée dans l'eau à partir d'une source de calcium et d'une source de phosphate. On se propose d'étudier dans un premier temps l'équilibre de dissolution de l'HAp dans l'eau. On supposera dans toute cette partie que la seule espèce chimique susceptible de précipiter est l'HAp. Les propriétés basiques des groupements phosphate et hydroxyde constitutifs de l'HAp rendent sa solubilité sensible au pH, comme illustré en figure 5. La figure 6 présente un diagramme de spéciation des espèces phosphatées $H_xPO_4^{(3-x)-}$ dans l'eau en fonction du pH de la solution à l'équilibre à 25 °C.

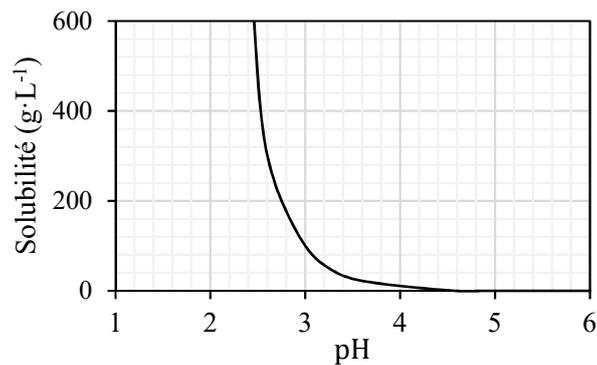


Figure 5. Évolution théorique de la solubilité de l'HAp dans l'eau en fonction du pH de la solution à l'équilibre à 25 °C.

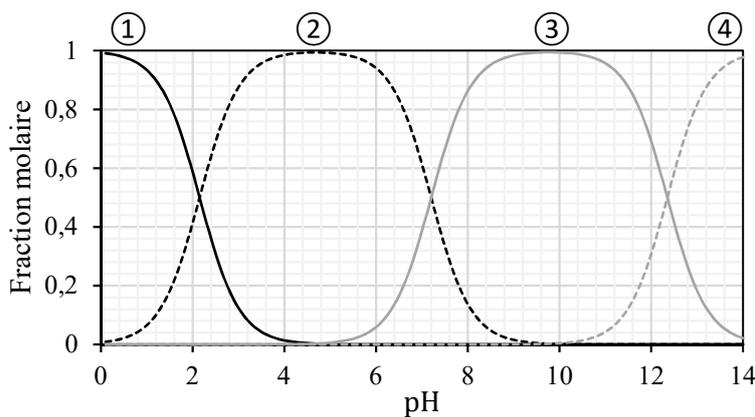


Figure 6. Spéciation des espèces phosphatées $H_xPO_4^{(3-x)-}$ dans l'eau en fonction du pH de la solution à l'équilibre à 25 °C.

15. Écrire l'équation de dissolution de l'HAp $Ca_5(PO_4)_3OH$ dans l'eau.

16. Attribuer à chaque courbe ①, ②, ③ et ④ de la figure 6 une espèce acido-basique. Déterminer les constantes d'acidité des couples acide/base impliquant ces espèces. Justifier.

17. Décrire et expliquer l'évolution de la solubilité de l'HAp en fonction du pH (Figure 5). Pour cette question, un raisonnement basé sur le quotient de réaction peut être mené.

18*. Pour une solution aqueuse saturée en HAp à pH = 3 à 25 °C, déterminer la concentration en ions calcium Ca^{2+} et celle en ions phosphate PO_4^{3-} à l'équilibre, à partir des figures 5 et 6. Expliciter soigneusement votre démarche.

19. En déduire la valeur du produit de solubilité de l'HAp à 25 °C. Commenter l'écart entre cette valeur et celle tabulée. Préciser si cette grandeur dépend du pH.

On se propose dans un second temps d'étudier l'influence du pH de différentes boissons sur l'érosion de l'émail des dents (principalement constitué d'HAp). Cette étude se base sur le travail de M. J. Larsen *et al.* dont les expériences d'érosion artificielle de l'émail sont présentées dans le document 1.⁴

20. Définir ce qu'est une « solution tampon » et donner l'expression mathématique du pouvoir tampon (*buffering effect*). Parmi les sept sodas étudiés, indiquer le(les)quel(s) présente(nt) le pouvoir tampon le plus élevé.

21. À partir des résultats d'érosion artificielle, discuter de l'influence générale du soda utilisé sur la profondeur de l'érosion. Rationnaliser ce résultat en approximant la composition de l'émail à de l'HAp seule. Conclure sur le type de boisson qu'il faut consommer avec modération afin de prévenir l'apparition de caries.

Document 1

Érosion artificielle de l'HAp par différentes boissons d'après M. J. Larsen *et al.*

Protocole

Dix-huit boissons (sodas, eaux minérales et jus de fruits) couramment disponibles sur le marché danois ont été choisies pour l'étude. Chaque boisson a été caractérisée par une analyse chimique de la concentration en ions d'intérêt dentaire (Ca^{2+} , PO_4^{3-} , *etc.*) et du pH.

L'effet tampon de chaque boisson est déterminé en contrôlant l'évolution du pH après des additions successives de 0,025 mL de soude à $0,2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ dans 3 mL de la boisson considérée. Le potentiel érosif des boissons a été étudié sur un total de cinquante-quatre prémolaires et molaires humaines fraîchement extraites. Pour cela, ces dernières sont recouvertes de vernis à ongles avant l'expérimentation, à l'exception d'une fenêtre de $3 \times 4 \text{ mm}^2$ laissée accessible pour l'érosion. Pendant l'exposition au milieu corrosif, les dents sont suspendues à des tubes à essai fermés de 2 mL, servant de bouées flottantes. Des bouteilles contenant 1,5 L de boisson sont ouvertes avec précaution et une dent suspendue à sa bouée y est mise à flotter avant que les bouteilles ne soient refermées afin de prévenir la perte de dioxyde de carbone.

Toutes les bouteilles sont continuellement agitées pendant 24 heures ou 1 semaine. La profondeur de la lésion dans la fenêtre d'exposition de $3 \times 4 \text{ mm}^2$ est évaluée à l'aide d'un microscope Quantimet 550+ (Leica).

Pour chaque dent, la plus grande distance entre la surface érodée perpendiculairement à la surface anatomique originale de l'émail, protégée par le verni, est enregistrée comme étant la profondeur de l'érosion (*depth of lesion*).

⁴ M. J. Larsen *et al.* Enamel erosion by soft drinks and orange juices relative to their pH, buffering effect and contents of calcium phosphate. Caries research, 1999.

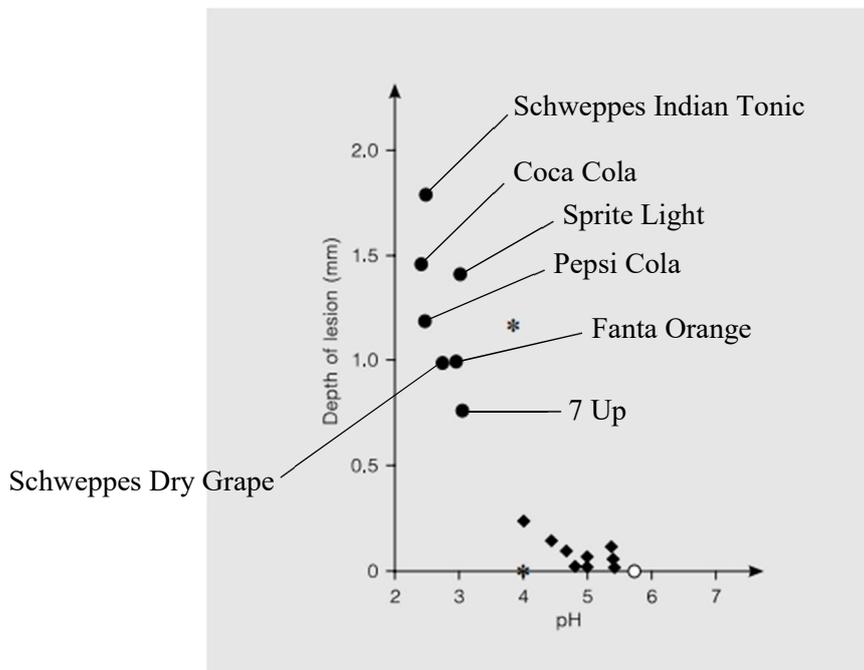
Boissons étudiées et leurs caractéristiques chimiques

Concentrations of some inorganic ions and pH in soft drinks, mineral waters and orange juices

	pH	Buffer effect ¹ mmol/l		Calcium concentration mmol/l	Phosphate concentration mmol/l	
		→pH 5.5	→pH 7.0			
Sodas	Schweppes Indian Tonic	2.48	47	68	0.43	0
	Schweppes Dry Grape	2.76	47	66	0.58	0.18
	Fanta Orange	2.86	32	51	0.38	0.13
	Sprite Light	2.98	16	31	0.36	0
	Coca Cola	2.40	9	25	0.26	5.47
	Pepsi Cola	2.53	8	18	0.09	5.46
	7 Up	3.20	15	33	0.19	0
	Orange Juice MD	3.84	78	107	2.97	3.55
	Orange Juice MD/calcium	4.03	78	109	42.90	31.20
	Carlsberg Kurvand/citrus-lime	4.02	5	17	1.18	0
	Carlsberg Kurvand	4.59	2	17	1.15	0
	Tuborg Blue/citrus-lime	5.42	0	11	0.35	0
	Tuborg Blue Special	5.44	0	21	0.38	0
	Aqua Minerale/citrus-lime	5.01	0	11	0.34	0
	Aqua Minerale	5.11	0	11	0.33	0
	Apollinaris/citrus-lime	4.44	0	5	0.42	0.01
	Maarum	5.38	0	20	0.90	0
	Apollinaris	4.88	0	10	3.03	0.01
	Distilled water	5.60				

¹ Buffer effect defined as the amount of alkali needed to bring pH to 5.5 or 7.0 (in mmol/l).

Résultats des expériences d'érosion artificielle

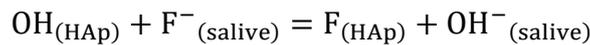


Pour aller plus loin dans l'analyse des résultats, d'autres effets, comme le pouvoir tampon ou la présence d'ions d'intérêt dentaire dans les boissons, ont été étudiés par les auteurs.

22. Pour un pouvoir tampon fixé, expliquer ce que pourrait être l'effet de la présence d'ions d'intérêt dentaire sur la profondeur de l'érosion causée par une boisson.

23. Pour des concentrations en ions d'intérêt dentaire fixées, expliquer ce que pourrait être l'effet d'un pouvoir tampon élevé sur la profondeur de l'érosion causée par une boisson.

La surface de l'HAp est sensible à des réactions d'échange ionique. En particulier, les groupements hydroxyde de la surface de l'HAp peuvent être échangés par des ions fluorure F^- suivant la réaction de surface :



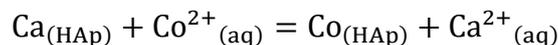
24*. En vous appuyant sur les données en annexe, justifier l'importance du fluor dans les dentifrices afin de prévenir le développement des caries. On précise que le pH de la salive, assimilée à une simple solution aqueuse tamponnée, est d'environ 7,2.

Partie II — Échange cationique à la surface de l'HAp

Les propriétés d'échange ionique surfacique de l'HAp, illustrées ci-dessus dans le cas des ions fluorure, sont utilisées pour dépolluer les eaux usées, sur le même principe que les résines échangeuses d'ions. On s'intéresse dans cette partie à l'aspect thermodynamique de l'échange des ions calcium de la surface de l'HAp par des ions cobalt Co^{2+} .

M. Ferry *et al.* ont étudié l'échange de cet ion à la surface d'une HAp ayant une surface spécifique $S_s = 100,5 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$.⁵

L'échange cationique dans l'eau peut être modélisé par la réaction suivante :



Pour cette étude, on supposera que l'activité associée à un site de surface $a_{i,s}$ vaut :

$$a_{i,s} = \frac{[i]_s}{s^\circ}$$

avec $[i]_s$ la concentration surfacique de l'espèce i à la surface du matériau ($\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$) et $s^\circ = 1 \text{ mol} \cdot \text{m}^{-2}$ la concentration surfacique standard.

La vitesse d'échange surfacique v_i ($\text{mol} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$), d'une espèce i à la surface d'un matériau par une espèce j dissoute en solution s'écrit :

$$v_i = k_i [j] [i]_s$$

avec k_i une constante de vitesse, $[j]$ la concentration de l'espèce j dans la solution ($\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) et $[i]_s$ la concentration surfacique de l'espèce i à la surface du matériau ($\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$).

25. Déterminer l'unité des constantes de vitesse k_{Co} et k_{Ca} .

⁵ M. Ferry *et al.* Nickel and cobalt adsorption on hydroxyapatite: a study for the demetalation of electronic industrial wastewaters. Adsorption, 2019.

26. Donner la relation reliant k_{Co} et k_{Ca} à l'équilibre thermodynamique de l'échange. Exprimer la constante d'équilibre de l'échange K° en fonction de k_{Co} et k_{Ca} .

On définit le taux de recouvrement à l'équilibre β_{Co} comme le rapport entre la concentration surfacique en cobalt à l'équilibre $[Co^{2+}]_{s,eq}$ et la concentration initiale en calcium à la surface de l'HAp nue sans cobalt $[Ca]_{s,0}$.

27. Montrer que ce taux de recouvrement à l'équilibre peut s'exprimer en fonction des concentrations en calcium et en cobalt en solution suivant l'équation :

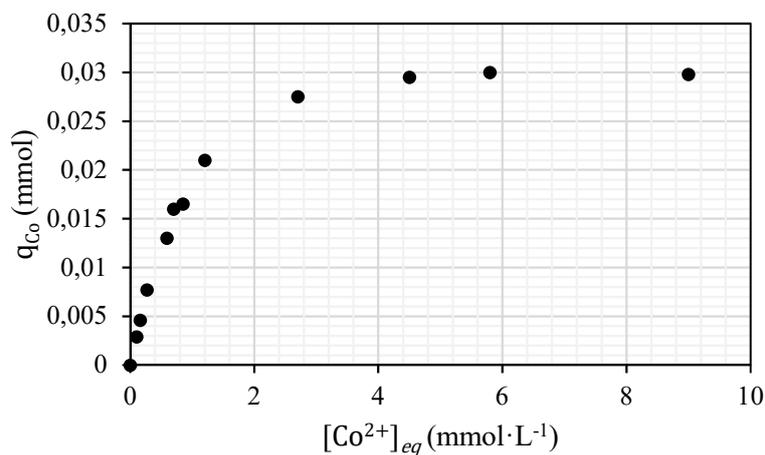
$$\beta_{Co} = \frac{K^\circ [Co^{2+}]_{eq}}{K^\circ [Co^{2+}]_{eq} + [Ca^{2+}]_{eq}} \quad (1)$$

On définit le paramètre d'échange q_{Co} comme la quantité de matière de cobalt échangée à l'équilibre sur un échantillon pouvant, au maximum, échanger une quantité de matière Q .

28. Exprimer β_{Co} en fonction des quantités de matière q_{Co} et Q .

29. Établir l'expression reliant les paramètres Q , q_{Co} , $[Co^{2+}]_{eq}$, $[Ca^{2+}]_{eq}$ et K° .

M. Ferry *et al.* ont réalisé les expériences d'échange sur une masse $m = 0,1$ g d'HAp introduite dans 10 mL d'une solution aqueuse contenant une certaine concentration initiale en ions cobalt $[Co^{2+}]_0$. Les expériences ont été réalisées à $pH = 4$ et à $30^\circ C$ pour des concentrations $[Co^{2+}]_0$ allant de 0,0 à 10,0 $mmol \cdot L^{-1}$. Pour chaque expérience, une fois l'équilibre atteint, la quantité de matière q_{Co} d'ions cobalt échangés à la surface de l'HAp et la concentration en ions cobalt dans la solution $[Co^{2+}]_{eq}$ sont mesurées. L'ensemble de ces mesures ainsi que la courbe donnant l'évolution de q_{Co} en fonction de $[Co^{2+}]_{eq}$ sont présentés sur la figure 7 ci-dessous.



$[Co^{2+}]_{eq}$ ($mmol \cdot L^{-1}$)	0,00	0,10	0,16	0,27	0,59	0,70	0,85
q_{Co} (mmol)	0,0000	0,0029	0,0046	0,0077	0,0130	0,0160	0,0165
$[Co^{2+}]_{eq}$ ($mmol \cdot L^{-1}$)	1,20	2,70	4,50	5,80	9,00		
q_{Co} (mmol)	0,0210	0,0275	0,0295	0,030	0,0298		

Figure 7. Évolution de la quantité q_{Co} d'ions cobalt déposés à la surface de l'HAp dans une eau à $pH = 4$ et à $30^\circ C$ en fonction de la concentration en cobalt $[Co^{2+}]_{eq}$ en solution à l'équilibre.

La concentration en ions calcium libérés en solution par échange étant faible devant celle des ions calcium libérés par dissolution partielle de l'HAp à pH = 4, on peut considérer que $[Ca^{2+}]_{eq}$ est constante et identique pour toutes les expériences d'échange. On prendra $[Ca^{2+}]_{eq} = 60 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$.

30*. À partir des résultats expérimentaux de la figure 7, vérifier que le modèle étudié est adapté à la description de l'échange à la surface de l'HAp (on pourra s'aider du tracé d'un modèle de régression linéaire à partir d'une fonction bien choisie). Déterminer alors numériquement les paramètres Q et K° .

31. Donner le lien entre la concentration surfacique en calcium de l'HAp nue sans cobalt $[Ca]_{s,0}$ et les grandeurs Q , S_s et m .

32*. En déduire la valeur de la concentration surfacique en calcium à la surface de l'HAp exprimée en atomes de calcium $\cdot\text{nm}^{-2}$. Commenter ce résultat par rapport à la structure de l'HAp représentée en figures 2 et 3.

Partie III — Utilisation de l'hydroxyapatite en chimie organique

L'hydroxyapatite est utilisée comme catalyseur hétérogène pour ses propriétés acido-basiques de surface. Le dopage de l'HAp par des cations de métaux de transition peut également permettre de lui conférer des propriétés redox. Cette partie est consacrée à l'illustration de ces propriétés catalytiques en chimie organique.

III.1 — L'hydroxyapatite modifiée au ruthénium comme catalyseur acide de Lewis

L'équipe de K. Kaneda⁶ a montré que l'hydroxyapatite modifiée par le ruthénium (III) (RuHAp), obtenue par échange cationique à partir d'un sel $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, présentait une activité catalytique pour la réaction de Diels–Alder menée sous contrôle cinétique : "*by acting as a Lewis acid toward carbonyl groups, these cationic RuHAPs exhibited catalytic activities for Diels–Alder reactions*" (Figure 8).

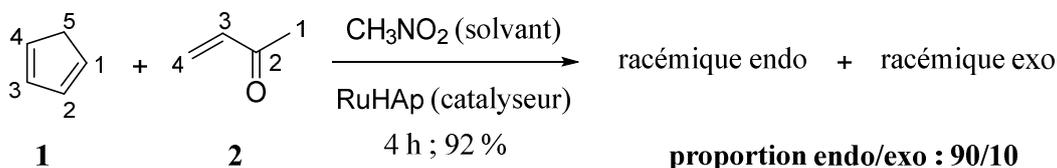


Figure 8. Schéma de synthèse de Diels–Alder étudiée par K. Mori *et al.*

33. Donner le nom du composé **2** en nomenclature officielle.

34. Donner la structure de Lewis du solvant CH_3NO_2 .

35. Indiquer la structure des stéréoisomères de configuration formés par cette réaction. Préciser et justifier la relation de stéréoisomérisie qui relie les racémiques endo et exo.

⁶ K. Mori *et al.* Hydroxyapatite-bound cationic ruthenium complexes as novel heterogeneous Lewis acid catalysts for Diels–Alder and aldol reactions. JACS, 2003.

On donne, dans le tableau 3 ci-dessous, les énergies des orbitales moléculaires frontalières et les coefficients des orbitales atomiques $2p_z$ (axe z perpendiculaire au plan des molécules) dans ces orbitales moléculaires pour les molécules **1** et **2**, avec la numérotation indiquée en figure 8.

1	Orbitale moléculaire	Énergie	Coefficients des orbitales atomiques dans les orbitales moléculaires				
			$2p_z(C^1)$	$2p_z(C^2)$	$2p_z(C^3)$	$2p_z(C^4)$	$2p_z(C^5)$
	HO	-9,1 eV	0,57	0,42	-0,42	-0,57	0,00
	BV	0,5 eV	0,54	-0,40	-0,40	0,54	0,03

2	Orbitale moléculaire	Énergie	Coefficients des orbitales atomiques dans les orbitales moléculaires				
			$2p_z(C^1)$	$2p_z(C^2)$	$2p_z(C^3)$	$2p_z(C^4)$	$2p_z(O)$
	HO	-10,9 eV	0,01	-0,06	0,66	0,66	-0,34
	BV	-0,05 eV	-0,01	-0,48	-0,44	0,61	0,41

Tableau 3. Données associées aux orbitales frontalières des composés **1** et **2**.

36. Définir le terme « cycloaddition ». En expliquant clairement la démarche employée, attribuer les rôles d'électrophile et de nucléophile aux réactifs intervenant dans la réaction étudiée en figure 8.

37*. Représenter l'approche conduisant à la formation de l'un des composés du racémique endo. Justifier à partir de considérations orbitales que cette approche soit la plus favorable cinétiquement et conduise à des proportions endo/exo : 90/10.

38. Proposer des conditions opératoires pour favoriser la formation du racémique exo.

On se propose ci-dessous de comprendre le mode de fonctionnement de l'HAp modifiée par le ruthénium (III) comme catalyseur de la réaction de Diels–Alder. Sur la base d'une approche par spectroscopie EXAF/XANES au seuil du ruthénium, les auteurs ont proposé l'environnement suivant pour les atomes de ruthénium échangés en surface des cristallites d'HAp :

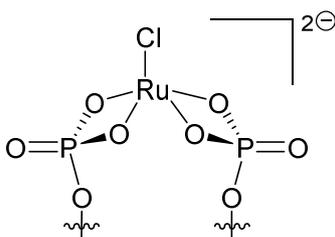
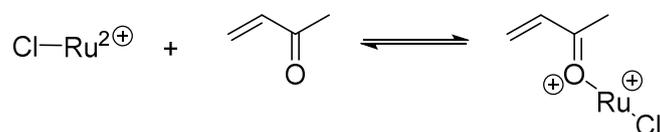


Figure 9. Modèle covalent de l'environnement du ruthénium échangé à la surface de l'HAp d'après K. Mori *et al.*

39. Montrer que le degré d'oxydation des atomes de ruthénium n'est pas modifié lorsqu'ils sont échangés à la surface de l'HAp.

L'activation de la réaction de Diels–Alder repose sur la réaction suivante entre le composé **2** et un site actif noté « $\text{Cl}-\text{Ru}^{2+}$ » de la surface de l'HAp au ruthénium :



40. Indiquer le type de réaction auquel appartient l'activation du composé **2** par la RuHAp. En considérant que vous avez à disposition un outil numérique permettant de réaliser des calculs quantiques, indiquer la grandeur qu'il paraît intéressant de déterminer pour appréhender l'effet catalytique de l'HAp au ruthénium.

III.2 — Synthèse totale d'un antibiotique

On se propose dans cette dernière partie d'étudier la synthèse totale du linézolide, un antibiotique de la famille des oxazolidinones. La structure générale de ces composés est donnée en figure 10. Ils présentent trois substituants sur un cycle aromatique. Chacun de ces substituants présente un rôle thérapeutique (activité antibactérienne, résistance aux effets secondaires, *etc.*).

Le linézolide est actif sur les germes Gram positifs, y compris les entérocoques résistants aux glycopeptides et les *Staphylococcus aureus* méthicillino-résistants et de sensibilité diminuée aux glycopeptides.

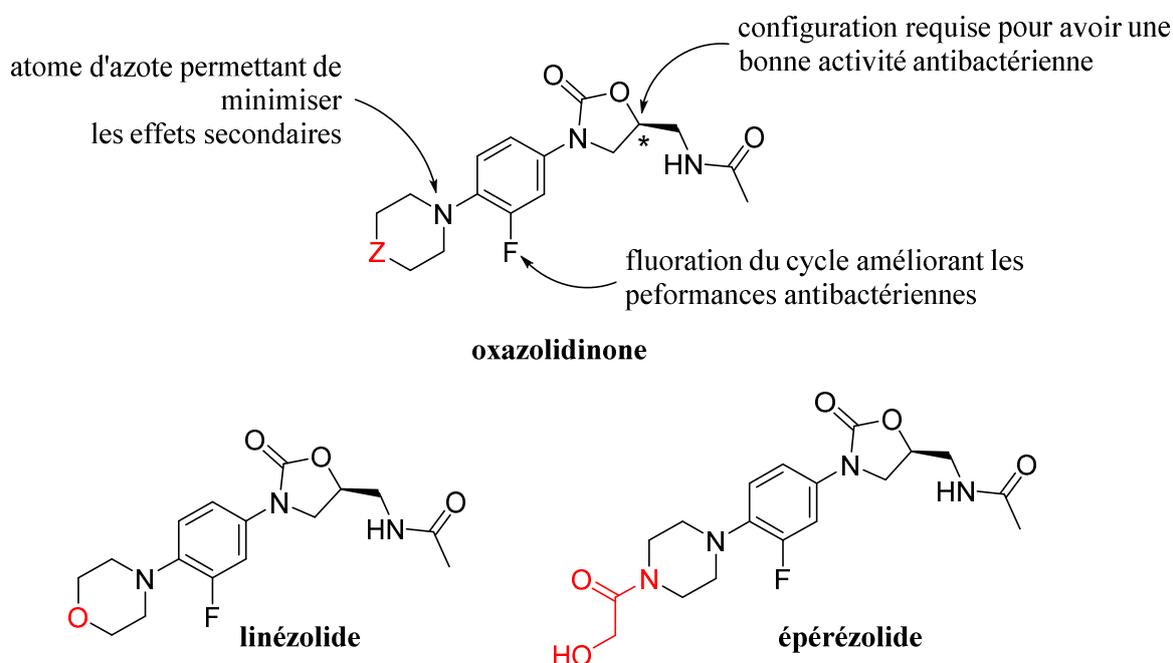


Figure 10. Structure des antibiotiques de la famille des oxazolidinones dont font partie le linézolide et l'épérezolide.

41. Indiquer le stéréodescripteur de l'atome de carbone asymétrique du linézolide en justifiant votre réponse.

42. Expliquer succinctement pourquoi une modification de la configuration d'un atome de carbone asymétrique (comme celui du linézolide ou de l'épérezolide) peut entraîner une diminution drastique de l'effet thérapeutique du composé étudié (diminution de l'effet antibactérien pour le linézolide ou l'épérezolide).

En raison de la grande valeur médicinale du linézolide et de l'épérezolide, plusieurs voies de synthèse ont été documentées dans la littérature. Elles impliquent une approche *via* le "pool chiral" ou le dédoublement d'un racémique. Cependant, bon nombre de ces méthodes de

synthèse présentent des inconvénients tels que de faibles rendements globaux et l'utilisation d'enzymes, d'agents de dédoublement et de catalyseurs chiraux coûteux. L'étude de S. M. S. Inamdar s'est ainsi consacrée au développement d'une voie de synthèse alternative moins coûteuse et plus sélective, impliquant une étape clef utilisant une fluoroapatite modifiée au cuivre (II) (CuFAp) comme catalyseur.⁷

Le schéma de la synthèse énantiosélective du linézolide est indiqué ci-dessous, en figure 11. Les conditions opératoires mises en place sont rassemblées dans la légende de cette figure.

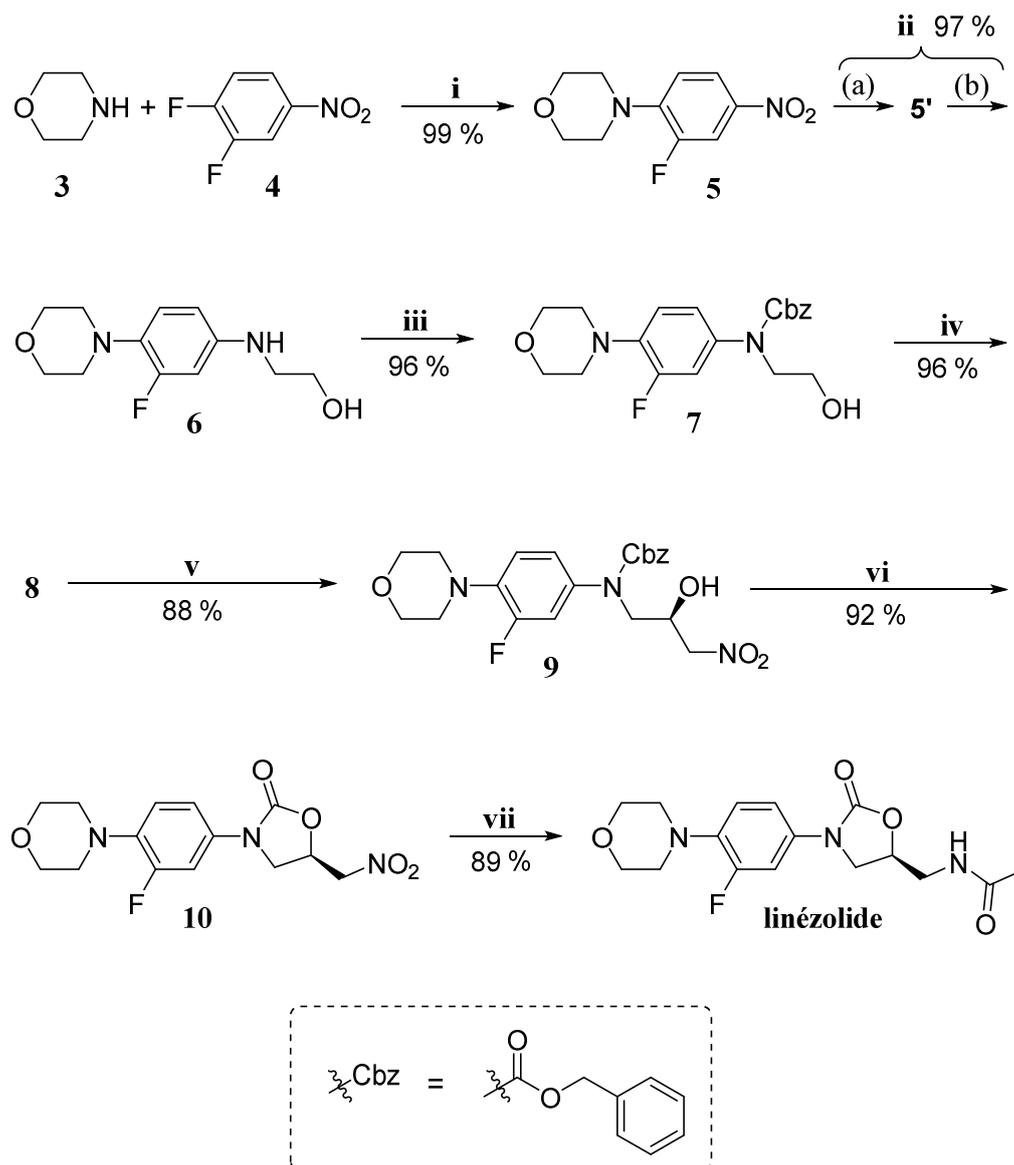
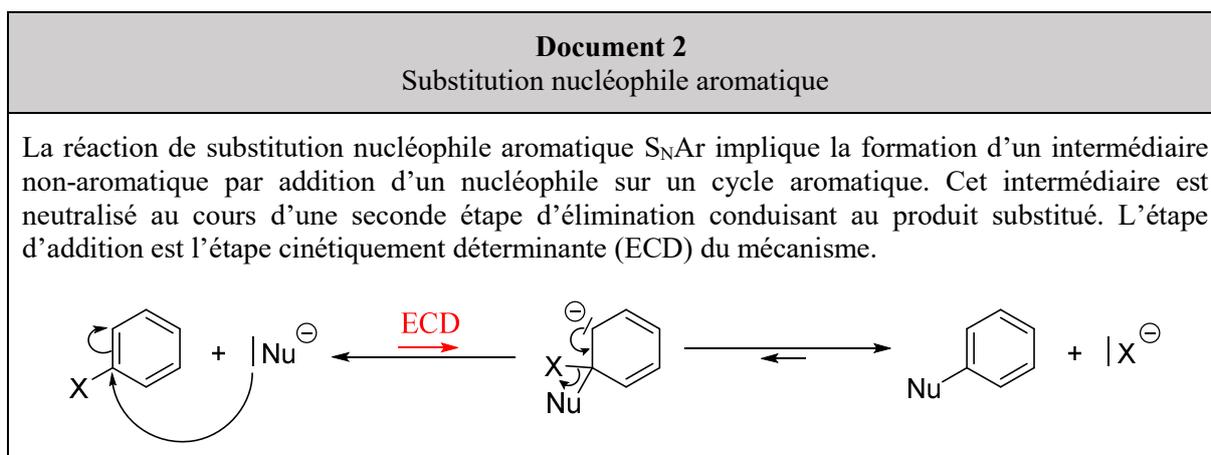


Figure 11. Schéma de synthèse du linézolide proposée par S. M. S. Inamdar. Réactifs et conditions de réaction : (i) acétonitrile, $(i\text{Pr})_2\text{EtN}$, reflux (ii) (a) Pd/C, formiate d'ammonium, MeOH, THF (b) 2-chloroéthanol, KI, butanol, reflux, 8 h (iii) Cbz-Cl, NaHCO_3 , DCM (iv) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , DCM, $-70/-60^\circ\text{C}$ (v) CuFAp, pipérazine chirale C_2 -symétrique, CH_3NO_2 , 24 h (vi) K_2CO_3 , MeOH (anhydre), $0/25^\circ\text{C}$, 12 h (vii) Pd/C, H_2 (1 atm), EtOAc, 12 h puis Ac_2O , pyridine.

⁷ S. M. S. Inamdar. Asymmetric synthesis towards bioactive molecules: linezolid, eperzolid, moprolool, tolipropool, bunitrolol via nitroaldol reaction and organic transformations over copper fluoroapatite. University of Pune, 2013.

La première étape (i) est une substitution nucléophile aromatique dont le mécanisme général est rappelé dans le document 2.



43. Proposer un schéma légendé du montage à reflux utilisé pour réaliser la transformation (i). Préciser le(s) rôle(s) du solvant.

44. Dessiner un profil énergétique microscopique de la réaction de S_NAr présentée dans le document 2. On supposera pour cela que la réaction est athermique.

45. Proposer un mécanisme réactionnel rendant compte de la formation du composé **5** à partir des réactifs **3** et **4**.

46. Expliquer le cadre théorique permettant de mener un raisonnement sur l'intermédiaire réactionnel non-aromatique pour déterminer la formation majoritaire d'un produit par S_NAr .

47*. Expliquer la régiosélectivité observée pour la transformation (i).

La seconde étape (ii) du schéma de synthèse (Figure 11) implique deux transformations successives {(a) : Pd/C, formate d'ammonium, MeOH, THF} et {(b) : 2-chloroéthanol, KI, butanol, reflux, 8 h}. En présence de Pd/C (palladium sur charbon), le formiate d'ammonium se décompose en dihydrogène, en dioxyde de carbone et en ammoniac. Le dihydrogène ainsi formé *in situ* est activé sur le palladium métallique et peut ensuite servir à réduire diverses fonctions chimiques. Par spectroscopie infrarouge (IR), on observe globalement lors de la transformation du composé **5** en composé **5'**, la disparition de bandes d'absorption à 1537 et 1358 cm^{-1} et l'apparition de bandes d'absorption à 3513 et 3460 cm^{-1} .

48. Écrire l'équation de réaction de décomposition du formiate d'ammonium en dihydrogène.

49. Indiquer la structure du composé **5'** formé par application des conditions (a) de l'étape (ii) sur le composé **5**. Justifier votre réponse à l'aide des observations faites en spectroscopie IR.

La formation du composé **5'** a été confirmée par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton ^1H . Les spectres des composés dilués dans le chloroforme deutéré sont donnés ci-après, en figure 12.

50. Identifier les groupes de protons équivalents du composé **5**. Commenter.

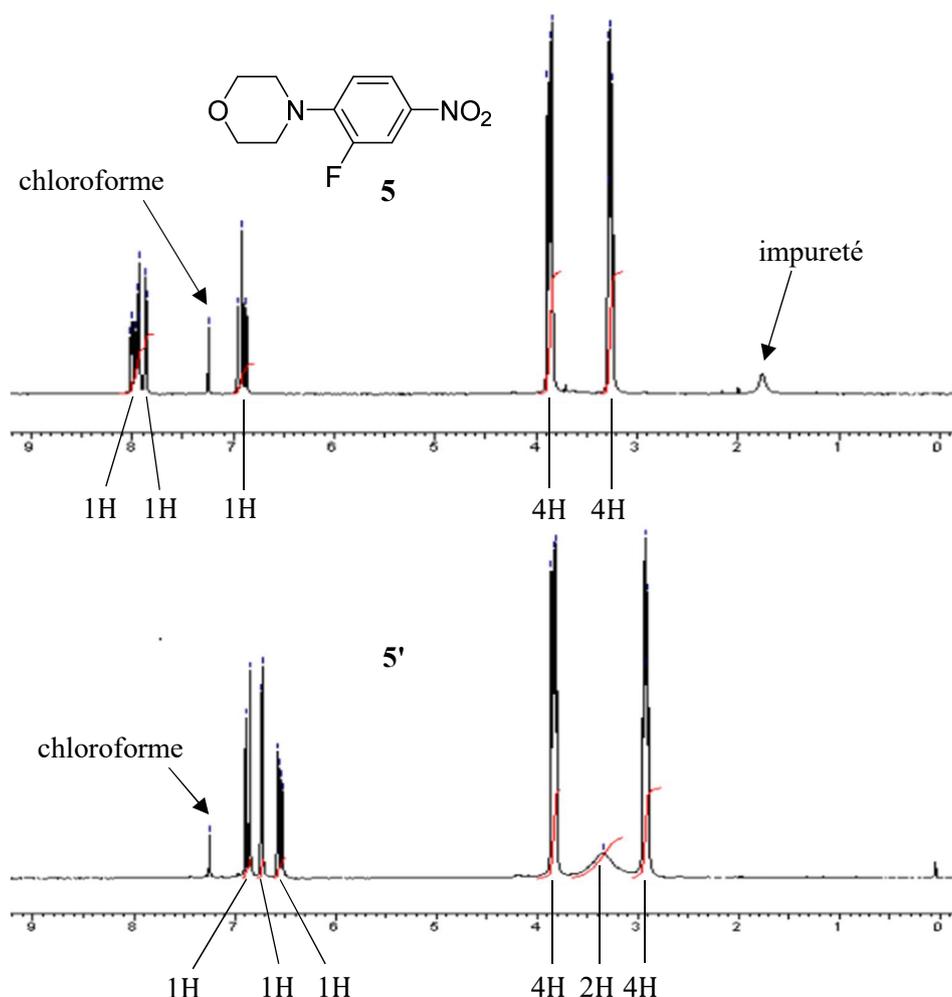


Figure 12. Spectre de RMN ^1H des composé **5** et **5'**. L'axe des abscisses est en ppm. L'intégration est indiquée sous la forme $n\text{H}$.

51. Sans discriminer les protons aromatiques entre eux, attribuer les signaux principaux du spectre de RMN du composé **5** aux protons de la molécule. Justifier.

52. Proposer une explication à l'évolution des signaux entre 8,2 et 6,8 ppm sur le spectre du composé **5** vers de plus petits déplacements chimiques (entre 6,8 et 6,5 ppm) sur le spectre du composé **5'**.

53. Attribuer le signal à 3,4 ppm sur le spectre du composé **5'**. Expliquer son allure.

Le composé **5'** est ensuite transformé en l'amine secondaire **6** par traitement avec le 2-chloroéthanol en présence d'iodure de potassium. Les auteurs mentionnent un effet catalytique des ions iodure lors de cette transformation.

54. Proposer un mécanisme réactionnel pour rendre compte de la formation du composé **6** à partir du réactif **5'**.

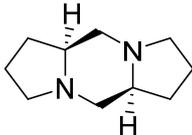
55. Indiquer un intérêt à utiliser de l'hydrogénocarbonate de potassium lors de l'étape (iii) de formation du composé **7**.

Le composé **7** est ensuite oxydé au cours de l'étape (iv) suivant des conditions douces. Par spectroscopie IR, les auteurs indiquent les bandes d'absorption suivantes pour le composé **8**

dans le chloroforme : 3032, 2958, 2855, 2824, 1706, 1603, 1557, 1496, 1449, 1416, 1219, 1115, 920, 754 cm^{-1} .

56. Donner la structure topologique du composé **8**. Justifier.

L'étape (v) est l'étape clef de la synthèse totale du linézolide. Le protocole utilisé pour réaliser cette synthèse est présenté dans le document 3.

Document 3
Synthèse du composé 9 à partir du composé 8 d'après S. M. S. Inamdar
Le catalyseur CuFap (100 mg) et la pipérazine (3 mol %) dans 10 mL de nitrométhane sont introduits dans un ballon de 50 mL et agités à température ambiante pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel est refroidi entre 0 et 10 °C puis le composé 8 (4 mmol), dissous dans 2 mL de nitrométhane, y est ajouté. La réaction est menée pendant 24 h à 10 °C. Après la fin de la réaction, un mélange de dichlorométhane (DCM)/eau (1/1, 100 mL) est ajouté. La phase organique est isolée et la phase aqueuse est extraite avec du DCM (2 × 50 mL). Les différentes phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (2 × 50 mL), préséchées avec de la saumure, séchées sur Na_2CO_3 anhydre, filtrées et concentrées par évaporation sous pression réduite. Le résidu résultant est purifié par chromatographie sur colonne (gel de silice) en utilisant le mélange EtOAc/éther de pétrole (10/90) comme éluant, conduisant à 1,53 g du composé 9 après évaporation (rendement : 88 %).

ligand pipérazine chiral C_2 -symétrique

57. Le nitrométhane, en plus de pouvoir jouer le rôle de solvant dans de nombreuses synthèses (Partie III-1), peut être activé en milieu basique. Justifier le caractère relativement acide du nitrométhane ($\text{p}K_a = 10,2$ à 25 °C dans l'eau) par rapport à celui du méthane ($\text{p}K_a > 30$).

58*. Proposer un mécanisme permettant de rendre compte de la formation du composé **9** à partir du réactif **8**, sans tenir compte des aspects stéréochimiques de la transformation. On pourra considérer que le catalyseur CuFap présente des propriétés basiques *via* ses groupements phosphate de surface que l'on pourra, pour simplifier, noter « Fap-O-PO_3^{2-} ».

59. Indiquer s'il est pertinent d'envisager les ions fluorure F^- de surface, plutôt que les groupements phosphate, comme les sites actifs de la CuFap.

60. Justifier l'intérêt, en termes de sélectivité, d'utiliser la pipérazine pour réaliser l'étape (v).

61. Que signifie le terme « C_2 -symétrique » indiqué dans le nom de la pipérazine.

62. Proposer un site d'interaction entre le ligand pipérazine et le catalyseur CuHAp à l'origine de la sélectivité observée.

63*. Proposer un mécanisme pour la cyclisation ayant lieu à l'étape (vi).

La synthèse se termine par une réduction du groupement $-\text{NO}_2$ en amine primaire à l'étape (vii) suivie de son acétylation.

64. Déterminer les rôles de la pyridine durant l'étape d'acétylation. Justifier.

III.3 — Conclusion

65*. À partir des résultats des différentes parties abordées dans ce sujet et de vos connaissances, résumez les différents intérêts que peut présenter l'hydroxyapatite, modifiée ou non, en chimie de synthèse organique (maximum : 10-15 lignes).

FIN DE L'ÉNONCÉ

★ ★ ★

Annexes

- Grandeurs physico-chimiques :

Nombre d'Avogadro : $6,022 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$

- Numéros atomiques des éléments :

Élément	H	O	P	Ca
Z	1	6	15	20

- Masses molaires :

HAp ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$) : $502,31 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

- Distance interréticulaire pour différents systèmes cristallins :

Système cristallin	Distance interréticulaire
Cubique	$d_{hkl} = \sqrt{\frac{a^2}{h^2 + k^2 + l^2}}$
Quadratique	$d_{hkl} = \sqrt{\frac{1}{\frac{h^2 + k^2}{a^2} + \frac{l^2}{c^2}}}$
Orthorhombique	$d_{hkl} = \sqrt{\frac{1}{\frac{h^2}{a^2} + \frac{k^2}{b^2} + \frac{l^2}{c^2}}}$
Hexagonale	$d_{hkl} = \sqrt{\frac{1}{\frac{4(h^2 + hk + k^2)}{3a^2} + \frac{l^2}{c^2}}}$

- Constantes d'équilibre acido-basique à 25 °C dans l'eau :

Autoprotolyse de l'eau : $K_e = 10^{-14}$

$K_a(\text{H}_2\text{O}/\text{HO}^-) = 10^{-14}$

$K_a(\text{HF}/\text{F}^-) = 10^{-3,2}$

- Produits de solubilité à 25 °C dans l'eau :

Hydroxyapatite $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$: $K_s = 10^{-58,5}$

Fluorapatite $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$: $K_s = 10^{-59,6}$

On pourra considérer que les produits de solubilité et les constantes d'acidité à 25 °C sont les mêmes qu'à 32 °C (température moyenne de la salive).

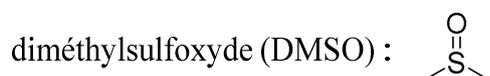
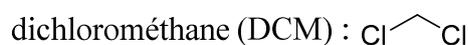
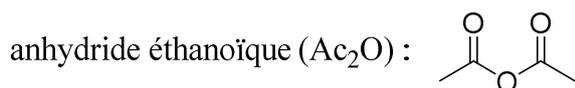
- Données de spectroscopie de RMN (^1H) :

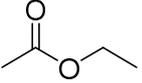
Type de proton	δ (ppm)	Type de proton	δ (ppm)
CH—C	0,8 – 1	H—Ar	6 – 9
CH—C=C	1,6 – 2,2	CH=C	4,5 – 5,3
CH—CX (X = halogène)	1 – 1,8	CH—X	2,4 – 4
CH—N	2,1 – 3	NH—C	1 – 5
CH—C \equiv C	2,3 – 3,2	OH—C	1 – 6
CH—C=O	2 – 2,7	NH—C=O	5,5 – 8,5
CH—O	3 – 4	OH—C=O	10 – 13

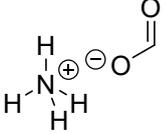
- Données de spectroscopie de IR :

Nature de la liaison	σ (cm^{-1})
O—H libre (élongation)	3600
O—H lié (élongation)	3300-3500 (large : liaison H)
RHN—H (élongation)	3400 (deux bandes sym. et antisym.)
RR'N—H (élongation)	3300 (une seule bande)
C—H alcyne (élongation)	3100
C—H alcène (élongation)	3500
C—H alcane (élongation)	2950
C—H aldéhydes (élongation)	2830
C \equiv C et C \equiv N (élongation)	2200
C=O chlorure d'acyle (élongation)	1815
C=O anhydride d'acide (élongation)	1800
C=O acide carboxylique (élongation)	1760
C=O ester (élongation)	1750
C=O aldéhyde (élongation)	1740-1720
C=O cétone (élongation)	1715
C=O amide (élongation)	1650
C=C alcène (élongation)	1600
C=C aromatique (élongation)	1600-1400
N=O (élongation)	1600-1350 (deux bandes sym. et antisym.)
C—O (élongation)	1000-1300
C—H alcène E (déformation)	950
C—H alcène Z (déformation)	750

- Bibliothèque de composés organiques



éthanoate d'éthyle (EtOAc) : 

formiate d'ammonium (sel) : 

pyridine : 

tétrahydrofurane (THF) : 