

Banque BCPST Inter-ENS/ENPC – Session 2022
RAPPORT SUR L'ÉPREUVE ÉCRITE DE CHIMIE

Écoles concernées : ENS (Paris) – ENS de Lyon – ENS Paris-Saclay – ENPC

Coefficient (en pourcentage du total d'admission) :

ENS Paris-Saclay : 7,7 %

ENS Lyon : 6,6% (Bio) et 5,0 % (ST)

ENS Paris : 2,8 % (Bio) et 2,1 % (ST)

ENPC : 3,8 %

7 membres du jury : Aurélien Bailly ; Éric Brémond ; Guillaume Gallician ; Lucas Henry ; Cédric Mongin ; Madleen Rivat ; Vincent Wieczny.

Le sujet de chimie proposé aux candidates et candidats pour la session 2022 du concours BCPST portait sur l'utilisation de nanoparticules superparamagnétiques d'oxyde de fer (SPION) pour l'imagerie multimodale. Ce sujet proposait plus particulièrement de s'intéresser à des nanoparticules superparamagnétiques d'oxyde de fer Fe_3O_4 greffées par une molécule chélatante de l'isotope 64 du cuivre (II) radioactif ou du gadolinium (III). **Trois parties structuraient ce problème. La première partie du sujet (partie A) s'intéressait à la synthèse et la fonctionnalisation de ces nanoparticules** et faisait intervenir essentiellement des aspects de chimie des solutions (E-pH, oxydo-réduction, acido-basicité), de chimie organique (aromaticité, estérification, amidification, addition/élimination, substitution nucléophile, coupure oxydante, acétalisation, réduction, RMN, IR) et de chimie générale (VSEPR). **La deuxième partie (partie B) était, quant à elle, dédiée à leur utilisation en imagerie multimodale,** faisant appel à des notions de chimie générale (radioactivité, cinétique chimique, classification périodique), de chimie des solutions (complexation, acido-basicité) et une analyse documentaire sur l'IRM. **La dernière partie (partie C) consistait à proposer, à partir des résultats et données des parties A et B, une voie de synthèse de nanoparticules potentiellement intéressantes pour l'imagerie multimodale de tumeurs cérébrales.**

Des recommandations à l'attention des candidates et candidats sur l'écriture des mécanismes réactionnels étaient également mentionnées au début du sujet en sus de l'indication d'une valorisation dans la notation de certaines questions de réflexion indiquées par un # dans le sujet. Des tables IR et RMN du proton étaient également données en annexe.

Ce sujet était volontairement long (61 questions) pour permettre aux candidates et candidats de pouvoir mettre en avant leurs points forts car de nombreuses thématiques des programmes de BCPST 1 et 2 étaient abordées dans celui-ci. Huit documents étaient mis à disposition des candidates et candidats avec plusieurs questions sur ceux-ci, ce qui permettaient de pouvoir mettre en avant des compétences d'analyse de documents scientifiques et d'esprit critique. Cinq mécanismes réactionnels étaient demandés dans l'ensemble du sujet et chose originale, un mécanisme était volontairement donné afin que les candidates et candidats s'attachent à l'expliquer. Si les questions relatives à l'analyse RMN étaient relativement classiques, la question 17 portant sur l'analyse IR s'avérait dans sa formulation plus originale. Le sujet avait également pour but d'évaluer les compétences de réflexion et de prise de recul des candidates et candidats avec 6 questions (10, 31, 37, 45, 49 et 59) nécessitant plusieurs étapes de raisonnement. Les réponses correctes à ces questions ont été valorisées dans la notation. Il est à noter qu'en sus de points donnés aux

réponses aux 61 questions du sujet, **des points ont également été attribués sur le fond et la forme des réponses** (soin, lisibilité, explication du raisonnement, précision du vocabulaire et rigueur scientifique) **et correspondent à 3 % du nombre total de points.**

Commentaires généraux

La note moyenne pour cette épreuve avant harmonisation était de 6,7 / 20 et l'écart-type de 2,5. Après harmonisation avec l'épreuve de physique, la moyenne finale est de 7,8 / 20 et l'écart-type de 3,1.

Les correcteurs et correctrices soulignent que la longueur de l'épreuve et la variété des thématiques abordées dans celle-ci ont permis aux candidats et candidates, pour la plupart, d'aborder toutes les parties du sujet même si certaines parties ont été peu traitées notamment vers la fin du sujet (Figure 1). Il est dommage que les candidats traitent les questions linéairement alors qu'ils ou elles étaient clairement plus à l'aise sur les parties suivantes : la majorité des candidats et candidates ont abordé les 50 premières questions, dans l'ordre. Plusieurs questions nécessitaient de s'approprier correctement les différents documents, ce qui a certainement représenté une source de difficultés. La plupart des candidats et candidates ont su toutefois analyser les documents pour en extraire le maximum d'informations (et donc de récupérer un maximum de points).

Les correcteurs et correctrices notent également que dans l'ensemble, les copies étaient soignées, en témoigne le taux de réussite moyen élevé (> 80 %) attribué au soin et à la lisibilité (Figure 2). **Les questions de réflexion ont finalement été peu traitées par les candidats et candidates (environ 15 % en moyenne) et les réponses étaient souvent décousues et les raisonnements brouillons, ce qui ne répondait donc souvent pas aux attentes (taux de réussite inférieur à 15 % en moyenne, Figure 1).** Les dernières questions de réflexion faisant appel à une compréhension globale du reste du sujet n'ont ainsi quasiment pas été traitées par les candidats et candidates. Les questions demandant plus de réflexion avec des calculs ont été traitées. **Les questions sur les mécanismes réactionnels (acétalisation, estérification...) ont été globalement bien traitées (taux de réussite proche de 50 % en moyenne),** le diagramme E-pH bien lu et les questions sur la radioactivité ont été très bien traitées.

Certaines notions fondamentales telles que la méthode VSEPR, les diagrammes de prédominance ou le critère d'aromaticité notamment ne semblent pas totalement maîtrisées. Les correctrices et correcteurs dénombrent encore des lacunes nombreuses sur des compétences élémentaires telles que l'ajustement de demi-équation d'oxydo-réduction et de la relation de Nernst associée, la construction d'un diagramme de prédominance ou d'une structure de Lewis. La retranscription de l'analyse des données RMN reste souvent peu claire pour beaucoup de candidats et candidates et l'utilisation d'un tableau pour rassembler les données synthétiquement est conseillée pour plus de clarté. L'analyse des spectres IR (Q17) s'est avérée plutôt bien réussie (taux de réussite moyen de 60 %) malgré sa formulation originale.

De manière générale, il est rappelé que des copies bien présentées faisant un usage rationnel de couleurs sombres (en raison de la numérisation des copies) rend la lecture plus simple et la compréhension des raisonnements plus facile. L'utilisation de feutres de couleurs n'est pas gênante. Une emphase particulière sur la nécessité de justifier était présente mais, comme indiqué dans le préambule, une justification était toujours attendue. Une question appelle nécessairement une réponse rédigée sous forme de phrase complète et explicite. "Cela est dû" ou "car" en début de phrase sans qu'on ne sache à quoi il est fait référence est problématique et ne répond pas aux exigences attendues de rigueur d'un scientifique.

Les correctrices et correcteurs tiennent à féliciter l'ensemble des candidates et candidats qui ont pris part à cette épreuve et ont pu apprécier quelques très bonnes copies dans lesquelles la résolution du problème était faite de manière continue sans « grappillage » de points et dont le contenu traduisait un recul d'ores et déjà très marqué en matière de chimie. Ils et elles soulignent que les candidats ont fait preuve d'adversité et d'une relative autonomie face à un sujet qui avait

de quoi les dérouter : des éléments intéressants étaient mis en avant dans les questions plus ouvertes. Ils et elles s'accordent sur un meilleur niveau général des candidates et candidats par rapport aux deux années précédentes, constat que l'on peut peut-être expliquer par l'absence de confinement durant cette année scolaire.

Questions

La partie I a été traitée par de nombreuses candidates et de nombreux candidats. Les questions 8 et 9 ont rarement été bien traitées, notamment la question 8.

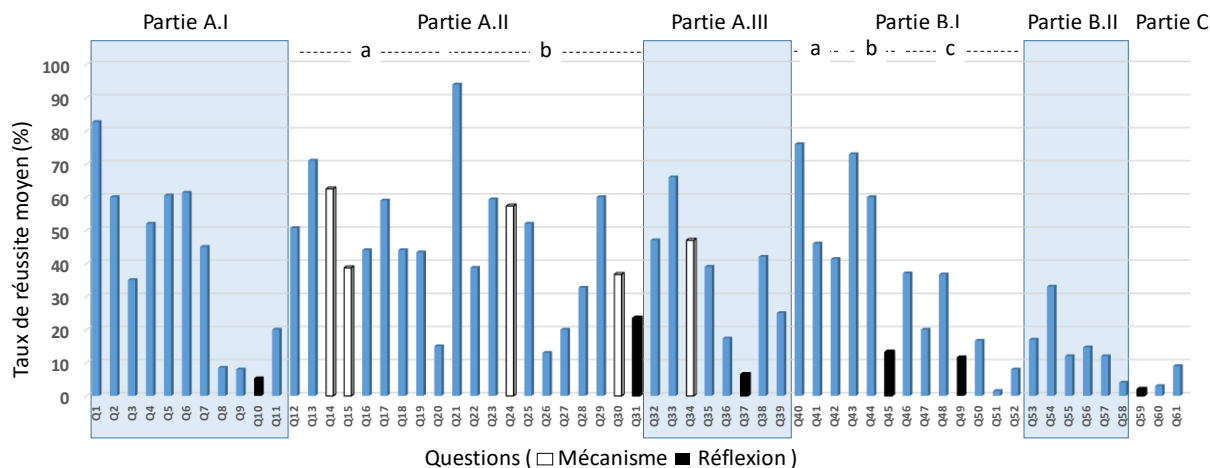


Figure 1 : Taux de réussite moyen (en %) pour toutes les questions du sujet.

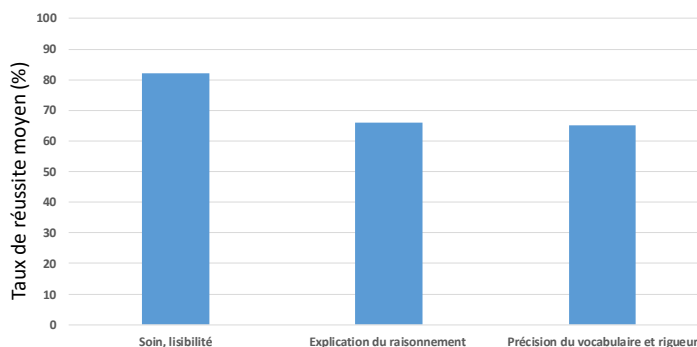


Figure 2 : Taux de réussite moyen (en %) pour le soin, la lisibilité, l'explication du raisonnement, la précision du vocabulaire et la rigueur scientifique.

Q1 (taux de réussite moyen – 83 %) : Cette question classique de calcul de quantité de matière a dans l'ensemble été bien traitée par les candidates et candidats. Attention cependant aux simplifications de calcul qui peuvent donner un résultat faux si elles ne sont pas réalisées de manière uniforme.

Q2 (taux de réussite moyen – 60 %) : Les candidates et candidats ont souvent manqué de rigueur pour justifier que le rapport était cohérent avec la formule de la magnétite. En effet, il ne suffit pas de “compter” le nombre d'atomes de fer, mais une justification à l'aide des nombres d'oxydation ou de l'électronéutralité de l'édifice était attendue.

Q3 (taux de réussite moyen – 35 %) : Beaucoup de candidats et candidates se sont contentés de considérer que le potentiel (0,79 V) était à peu près égal au potentiel standard (0,77 V), sans tenir compte des concentrations des espèces dans la formule de Nernst, calculées à l'aide de la première question.

Remarque générale pour les questions 4 à 9 : des copies présentaient des équations ou demi-équations d'oxydo-réduction non ajustées ! Il convient, après avoir ajusté l'équation de réaction, de vérifier que

celle-ci est bien cohérente. Il est à noter qu'un certain nombre de candidats confondent équation de réaction et demi-équation d'oxydo-réduction.

Q4 (taux de réussite moyen – 52 %) : Question dans l'ensemble plutôt bien réussie par les candidates et les candidats. Quelques erreurs de confusion entre les ions Fe^{2+} et Fe^{3+} ont cependant été observées.

Q5 (taux de réussite moyen – 61 %) : Question dans l'ensemble plutôt bien réussie par les candidates et les candidats. Certaines et certains ont fait intervenir le dioxygène et/ou le dihydrogène, ce qui n'avait pas lieu d'être.

Q6 (taux de réussite moyen – 61 %) : Question dans l'ensemble plutôt bien réussie par les candidates et les candidats.

Q7 (taux de réussite moyen – 45 %) : Lorsque les questions précédentes étaient réussies, celle-ci n'a pas posé de problème. En revanche, en cas d'erreur aux questions précédentes, ces dernières se sont souvent répercutées sur celle-ci alors qu'il était possible de retrouver l'équation correcte à l'aide du résultat de la question 2, permettant ainsi de corriger des erreurs précédentes.

Q8 (taux de réussite moyen – 9 %) : L'action du dioxygène a été mise en évidence la plupart du temps, mais peu de candidates et de candidats ont bien compris les conséquences sur l'oxydation du Fe^{2+} en Fe^{3+} et ainsi la variation du rapport molaire. Peu de candidats et candidates ont mis en avant l'intérêt du barbotage. Un nombre non négligeable de candidates et de candidats ont attribué un caractère acido-basique à l'argon (augmentation du pH de la solution). Beaucoup de candidates et candidats ont mélangé les questions 8 et 9. Peu de candidats et candidates ont mentionné le terme de « domaines disjoints ».

Q9 (taux de réussite moyen – 8 %) : Peu de candidates et candidats font le lien avec l'action du dioxygène. La question est très souvent mal traitée ou non traitée.

(#) Q10 (taux de réussite moyen – 5 %) : Question très peu traitée.

Q11 (taux de réussite moyen – 20 %) : Beaucoup de réponses diverses et variées ont été obtenues. Attention à ne pas répondre de manière "automatique" à l'aide de connaissances sans les recontextualiser. Les interactions de van der Waals et les liaisons hydrogène, souvent évoquées dans des problèmes de chimie, sont des interactions attractives alors qu'ici il s'agissait d'éviter l'agrégation et donc des interactions répulsives étaient mises en jeu pour y parvenir. Peu de copies mentionnent le lien avec les charges de surface et la répulsion.

Q12 (taux de réussite moyen – 51 %) : Le jury s'est étonné du nombre conséquent de mauvaises réponses à cette question, pourtant de niveau de classe de terminale. Beaucoup de candidates et de candidats ont inversé les deux pK_a , proposant ainsi des formules incompatibles notamment pour l'espèce chimique intermédiaire qui doit être zwitterionique. Ce résultat est d'autant plus surprenant que la question portait sur un acide aminé dont les propriétés acido-basiques sont également abordées en biologie.

Q13 (taux de réussite moyen – 71 %) : Presque toutes les candidates et tous les candidats ont été capables de repérer le noyau aromatique. En revanche la moitié a justifié correctement l'aromaticité à l'aide du critère de Hückel. Ce dernier était bien souvent mal défini.

(*) Q14 (taux de réussite moyen – 63 %) : Le mécanisme d'estérification est plutôt bien maîtrisé par les candidates et candidats. L'erreur la plus fréquente est l'oubli de l'activation du groupe carboxyle, pourtant indispensable. Il convient de rappeler aux candidats et candidates que l'estérification de Fischer est un équilibre.

(*) Q15 (taux de réussite moyen – 39 %) : Mécanisme classique dans l'ensemble plutôt bien réussi par les candidates et candidats. Il est dommage que certaines et certains n'aient pas justifié que la force motrice de la réaction était le dégagement de diazote, alors que ce dernier apparaissait bien dans le mécanisme.

Q16 (taux de réussite moyen – 44 %) : Question (partiellement) bien réussie dans l'ensemble. La partie "intérêt de la première étape" est souvent non traitée.

Q17 (taux de réussite moyen – 59 %) : Peu de tableaux étaient clairs et bien présentés. La nuance entre disparition/apparition et déplacement n'a pas été souvent observée (ex : C=O ester disp., C=O amide app. ou C=O déplacement) sans que les correcteurs et correctrices n'en aient tenu rigueur aux candidates et candidats.

Q18 (taux de réussite moyen – 44 %) : Question classique et pourtant traitée correctement par seulement la moitié des candidates et candidats. Certaines structures ne faisaient pas respecter la règle de l'octet à l'atome d'azote qui se retrouvait parfois entouré de 12 électrons ! Certains candidates ou candidats ont été incapables de donner la structure de Lewis du benzène. Beaucoup ne sont pas partis d'une structure cyclique mais ont déterminé les nombres d'insaturations alors que le mot nitrobenzène aurait dû les aiguiller sur une structure benzénique. De très nombreuses structures farfelues ont été proposées avec des atomes de carbone et d'azote pentavalents, des structures non cycliques...

Q19 (taux de réussite moyen – 43 %) : Si la plupart des candidates et candidats ont bien repéré les protons aromatiques à l'aide de leur déplacement chimique (75 %), seule la moitié a correctement attribué les deux valeurs en repérant les deux groupes corrects de protons équivalents. Les justifications du multiplet à 4,12 ppm étaient souvent très floues, faisant intervenir les H portés par l'azote alors que généralement ceux-ci ne donnent pas de couplage. Une part non négligeable des candidates et candidats ont attribué les protons à 7 et 8 ppm à ceux des CH₂ de la chaîne.

Q20 (taux de réussite moyen – 15 %) : Question très peu traitée par les candidates et candidats, avec environ 10 % de réponses correctes.

Q21 (taux de réussite moyen – 94 %) : Question réussie par la quasi-intégralité des candidates et des candidats.

Q22 (taux de réussite moyen – 39 %) : Il était demandé dans cette question de donner une équation-bilan. Force est de constater qu'un trop grand nombre de candidates et de candidats n'ont pas saisi que cette dernière, comme toute équation-bilan étudiée depuis la fin du collège, se doit d'être correctement ajustée. Si la structure des réactifs n'était pas exigée, tous devaient être présents du côté des réactifs et non pas écrits au-dessus de la flèche de réaction.

Q23 (taux de réussite moyen – 59 %) : Trop de confusions entre une addition/élimination et une substitution nucléophile.

(*) Q24 (taux de réussite moyen – 57 %) : Question bien réussie dans l'ensemble, mais environ un quart des candidates et candidats a proposé un mécanisme de substitution nucléophile, impossible sur un carbone trigonal.

Q25 (taux de réussite moyen – 52 %) : Question bien réussie dans l'ensemble. Des confusions quelques fois dans les espèces et donc les pK_a à considérer.

Q26 (taux de réussite moyen – 13 %) : Question très peu traitée correctement. Le rôle de la condition expérimentale "haute dilution" semble peu connu.

Q27 (taux de réussite moyen – 20 %) : Si un grand nombre de candidates et candidats a compris que l'acide carboxylique n'était pas assez réactif pour réagir, à peine un quart d'entre eux a justifié qu'une réaction acide-base pouvait avoir lieu entre les fonctions amine et acide carboxylique.

Q28 (taux de réussite moyen – 33 %) : Question bien réussie dans l'ensemble même si l'utilisation du chlorure d'acyle ou de l'anhydride d'acide est peu mise en avant. Des confusions parfois entre chlorure de tosyloxy et chlorure de thionyle. La tosylation de l'acide carboxylique a aussi été acceptée.

Q29 (taux de réussite moyen – 60 %) : Question bien réussie dans l'ensemble.

(*) Q30 (taux de réussite moyen – 37 %) : Question bien réussie dans l'ensemble, mais il était explicitement demandé de donner le sous-produit de réaction (à savoir HBr ou Br⁻). Si ce produit apparaissait souvent dans les mécanismes, beaucoup de candidates et candidats ont omis de le préciser.

(#) Q31 (taux de réussite moyen – 24 %) : Les règles de Cahn, Ingold et Prelog sont plutôt maîtrisées, mais à peine 5 % des copies présentaient le stéréoisomère correct, qui pouvait être déduit du réactif chiral utilisé pour réaliser la synthèse. Les centres azotés ne peuvent constituer des centres stéréogènes, contrairement à ce qu'ont indiqué certaines candidates ou certains candidats.

Q32 (taux de réussite moyen – 47 %) : Question bien réussie dans l'ensemble.

Q33 (taux de réussite moyen – 66 %) : Question bien réussie dans l'ensemble.

(*) Q34 (taux de réussite moyen – 47 %) : Question bien réussie dans l'ensemble même si certaines candidates ou certains candidats proposent un mécanisme sans activation acide tout comme en question 14. Attention à ne pas oublier l'activation électrophile au début du mécanisme et de bien indiquer la réversibilité de la réaction par des doubles flèches. De trop nombreuses copies considèrent que l'étape d'acétalisation se fait selon un mécanisme de substitution nucléophile.

Q35 (taux de réussite moyen – 39 %) : Si beaucoup de candidates ou candidats mettent en avant la transformation des fonctions aldéhyde en acétal inactives, peu mettent en évidence l'intérêt de cette étape au sein de cette synthèse, à savoir arrêter le greffage de D.

Q36 (taux de réussite moyen – 17 %) : Question souvent bien appréhendée quand traitée.

(#) Q37 (taux de réussite moyen – 7 %) : Question très peu traitée et peu réussie.

Q38 (taux de réussite moyen – 42 %) : Le vocabulaire des candidates et candidats a souvent été mal choisi pour répondre à cette question. Des réponses du type de « donneur d'hydrogène » ou « hydrogénation » sont ici erronées.

Q39 (taux de réussite moyen – 25 %) : L'arrêt du greffage est très peu mis en avant.

Q40 (taux de réussite moyen – 76 %) : Environ 80 % des candidates et candidats ont répondu correctement à cette question de cours. Attention, il n'y a pas d'électron dans le noyau ! 20 % des candidates et candidats ne connaissent pas la définition d'isotope.

Q41 (taux de réussite moyen – 46 %) : Étonnamment, seule la moitié des candidates et candidats a répondu correctement à cette question, pourtant de niveau seconde. Certains candidates et candidats n'hésitent pas à dénombrer des électrons au sein d'un noyau atomique.

Q42 (taux de réussite moyen – 41 %) : Question bien traitée sauf la partie sur l'utilisation en tomographie. Le formalisme des équations de désintégration radioactive (de niveau seconde), mettant en jeu le respect des règles de Soddy, n'est que trop peu maîtrisé par les candidates et candidats.

Q43 (taux de réussite moyen – 73 %) : Question bien traitée dans l'ensemble.

Q44 (taux de réussite moyen – 60 %) : Question bien traitée dans l'ensemble.

(#) Q45 (taux de réussite moyen – 13 %) : Cette question a posé beaucoup de problèmes aux candidates et candidats qui ont souvent confondu l'activité initiale et l'activité au bout de 110 minutes et ont assez naïvement considéré que le pourcentage de Cu complexé était A_{exp}/A_0 . La question était assez difficile et calculatoire, félicitations aux quelques candidates et candidats qui ont su proposer une résolution propre et organisée.

Q46 (taux de réussite moyen – 37 %) : Question bien réussie dans l'ensemble.

Q47 (taux de réussite moyen – 20 %) : Non traitée ou mal traitée.

Q48 (taux de réussite moyen – 37 %) : Le bilan ne prend pas souvent en compte les conditions de pH du milieu.

(#) Q49 (taux de réussite moyen – 12 %) : Question peu traitée et souvent mal traitée car associée à une équation de formation prenant en compte une forme protonée du DOTA.

Q50 (taux de réussite moyen – 17 %) : Question peu traitée. La structure du complexe est souvent trouvée mais pas l'équation de sa formation ni la constante d'équilibre associée.

Q51 (taux de réussite moyen – 2 %) : Question peu traitée.

Q52 (taux de réussite moyen – 8 %) : Question peu traitée.

Q53 (taux de réussite moyen – 17 %) : Question peu traitée mais plutôt réussie.

Q54 (taux de réussite moyen – 33 %) : Si la configuration électronique était dans l'ensemble correcte, la justification manquait souvent (sous-couche à moitié remplie).

Q55 (taux de réussite moyen – 12 %) : La règle de Hund est rarement énoncée correctement. Attention à ne pas énoncer "machinalement" toutes les règles utilisées pour déterminer une configuration électronique (Klechkowsky, Pauli) qui ne sont pas utiles ici. Il y a parfois des confusions qui apparaissent entre le principe d'exclusion de Pauli, la règle de Klechkovsky et la règle de Hund., chacune d'entre elles étant utilisée indifféremment.

Q56 (taux de réussite moyen – 15 %) : Question peu traitée mais plutôt réussie.

Q57 (taux de réussite moyen – 12 %) : Question peu traitée mais plutôt réussie.

Q58 (taux de réussite moyen – 4 %) : Très peu de bonnes réponses à cette question.

(#) Q59 (taux de réussite moyen – 2 %) : Question très peu traitée et systématiquement mal traitée.

Q60 (taux de réussite moyen – 3 %) : Question traitée par moins de 5 % des candidates et candidats, mais de manière satisfaisante.

Q61 (taux de réussite moyen – 9 %) : Question traitée par 15 % des candidates et candidats, dans l'ensemble de manière satisfaisante.

Commentaires des questions intégrés à l'énoncé de l'épreuve

Utilisation de nanoparticules superparamagnétiques d'oxyde de fer (SPION) pour l'imagerie multimodale

L'objectif de la théranostique (contraction de « thérapie » et « diagnostic ») est d'étudier le comportement spécifique d'une tumeur afin de choisir le traitement le plus adapté. Cette nouvelle approche utilise l'imagerie pour cartographier les cellules cancéreuses dans le corps et les traiter de manière ciblée. Dans ce cadre, des combinaisons de modalités d'imagerie sont à l'étude pour un effet synergique : on parle d'imagerie multimodale. La combinaison de la tomographie par émission de positrons / imagerie par résonance magnétique (TEP / IRM) a suscité de nombreuses attentes pour une imagerie très sensible et à haute résolution. Les nanoparticules superparamagnétiques se sont révélées très prometteuses car elles peuvent à la fois être utilisées pour l'IRM mais aussi permettre de fabriquer des nanoparticules multifonctionnelles. En effet, celles-ci peuvent servir de plateforme sur laquelle des molécules, protéines ou peptides peuvent être greffés. Parmi les différentes nanoparticules d'oxyde de fer (abrégé par l'acronyme SPION pour SuperParamagnetic Iron Oxide Nanoparticles), les particules de magnétite Fe_3O_4 ont été très étudiées pour les applications biomédicales en raison de leur excellente biocompatibilité et de leur facilité de synthèse. Ces particules sont recouvertes de polymères biocompatibles comme le sulfate de dextrane qui fournit une plateforme chimique pour la conjugaison d'agents thérapeutiques ou d'imagerie.

Ce sujet propose de s'intéresser à des nanoparticules superparamagnétiques d'oxyde de fer Fe_3O_4 greffées par une molécule chélatante de l'isotope ^{64}Cu (II) radioactif ou du gadolinium. Un schéma de synthèse de ces particules que l'on notera N-SD-D est donné sur la Figure 3. La première partie du sujet (partie A) s'intéresse à la synthèse de ces nanoparticules alors que la deuxième partie (partie B) est, quant à elle, dédiée à leur utilisation en imagerie multimodale. La dernière partie (partie C) consiste à proposer, à partir des résultats et données des parties A et B sur les particules N-SD-D, une voie de synthèse de nanoparticules potentielle pour l'imagerie multimodale de tumeurs cérébrales.

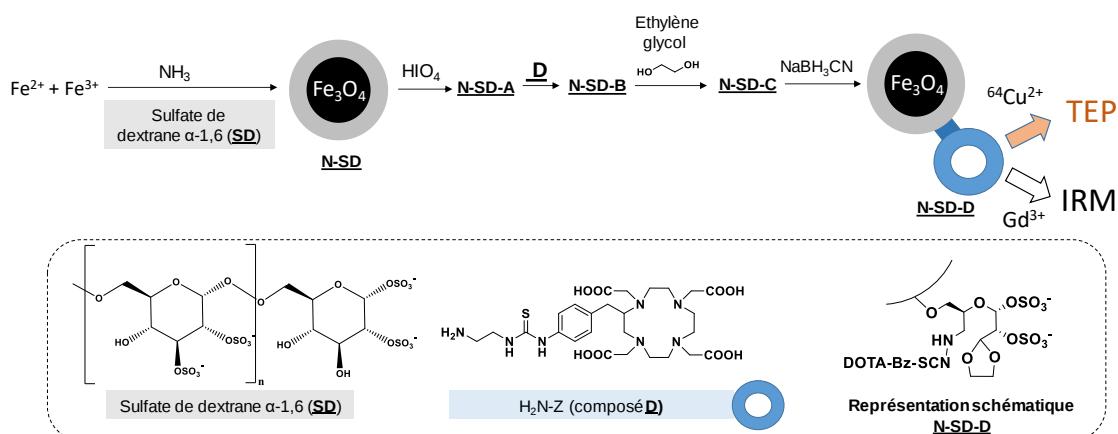


Figure 3 : Schéma de synthèse des nanoparticules N-SD-D pour l'imagerie multimodale (TEP / IRM).

Recommandations : un soin particulier est attendu dans l'écriture des mécanismes réactionnels ; les formules utilisées dans les réponses aux questions portant un astérisque (*) après le numéro devront obligatoirement être des représentations topologiques et faire apparaître les doublets non liants et les formes mésomères des intermédiaires réactionnels s'il y a lieu. Une représentation simplifiée des molécules peut être utilisée dans l'écriture des mécanismes réactionnels ou des équation-bilans mais doit être clairement explicitée. Si une même étape est répétée plusieurs fois lors d'un mécanisme, celle-ci peut n'être détaillée qu'une seule fois. Les questions précédées d'un (#) seront valorisées dans la notation car elles nécessitent plusieurs étapes de raisonnement et peuvent s'avérer plus longues à traiter. Des tables IR et RMN du proton sont données en annexe 1 et des données en annexe 2.

Partie A Synthèse des nanoparticules superparamagnétiques multifonctionnelles N-SD-D

I. Synthèse des nanoparticules SPION-sulfate de dextrane (notées N-SD)

Document 1 : Protocole de synthèse de N-SD et diagramme E-pH du fer

Des sels de chlorure de fer hydratés ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ et $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) sont dissous dans un rapport molaire $\frac{n(\text{Fe}^{\text{III}})}{n(\text{Fe}^{\text{II}})}$ égal à 2 dans 50 mL d'une solution aqueuse de sulfate de dextrane à 5 % en masse. Si le rapport molaire s'éloigne trop de la valeur précédemment citée, la synthèse de Fe_3O_4 n'est plus concluante notamment à cause de la formation d'autres oxydes en compétition avec Fe_3O_4 .

On peut par exemple préparer séparément puis mélanger deux solutions de Fe (II) et Fe (III) préparées dans une solution d'acide chlorhydrique $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ à $1,0 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ et de sulfate de dextrane à 5 % en masse respectivement en dissolvant 4,0 g de $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ($M = 198,81 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$) dans 10 mL de solution de $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ et sulfate de dextrane à 5 % en masse et 10,8 g de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ($M = 270,30 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$) dans 40 mL de $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ et de sulfate de dextrane. De l'argon ou du diazote est ensuite mis à barboter plusieurs minutes dans cette solution puis celle-ci est placée dans un bain à ultrasons thermostaté à 20°C pendant 10 minutes. Ensuite, 5 mL d'ammoniaque $\text{NH}_3_{(\text{aq})}$ à $5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ sont ajoutés goutte à goutte à l'air libre et la solution de nouveau placée dans un bain à ultrasons pendant 30 minutes supplémentaires. Enfin, les nanoparticules précipitées N-SD sont laissées à décanter à l'aide d'un aimant puis le liquide surnageant est enlevé. Des nanoparticules N-SD de tailles comprises entre 30 et 40 nm sont ainsi obtenues.

Le diagramme E-pH du fer pour une concentration de travail C_{travail} totale en espèces de $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ est donné sur la Figure 4. L'évolution du potentiel et du pH lors de l'ajout goutte à goutte de l'ammoniaque est également mentionné sur cette figure : point A ($t = 0 \text{ s}$), point B (formation de Fe_2O_3) puis C (formation de Fe_3O_4). On considère que lors de la synthèse le potentiel et le pH évoluent en suivant la frontière entre les espèces Fe^{2+} et Fe_2O_3 entre les points B et C. On négligera la dilution lors de la formation de Fe_3O_4 à partir de Fe_2O_3 .

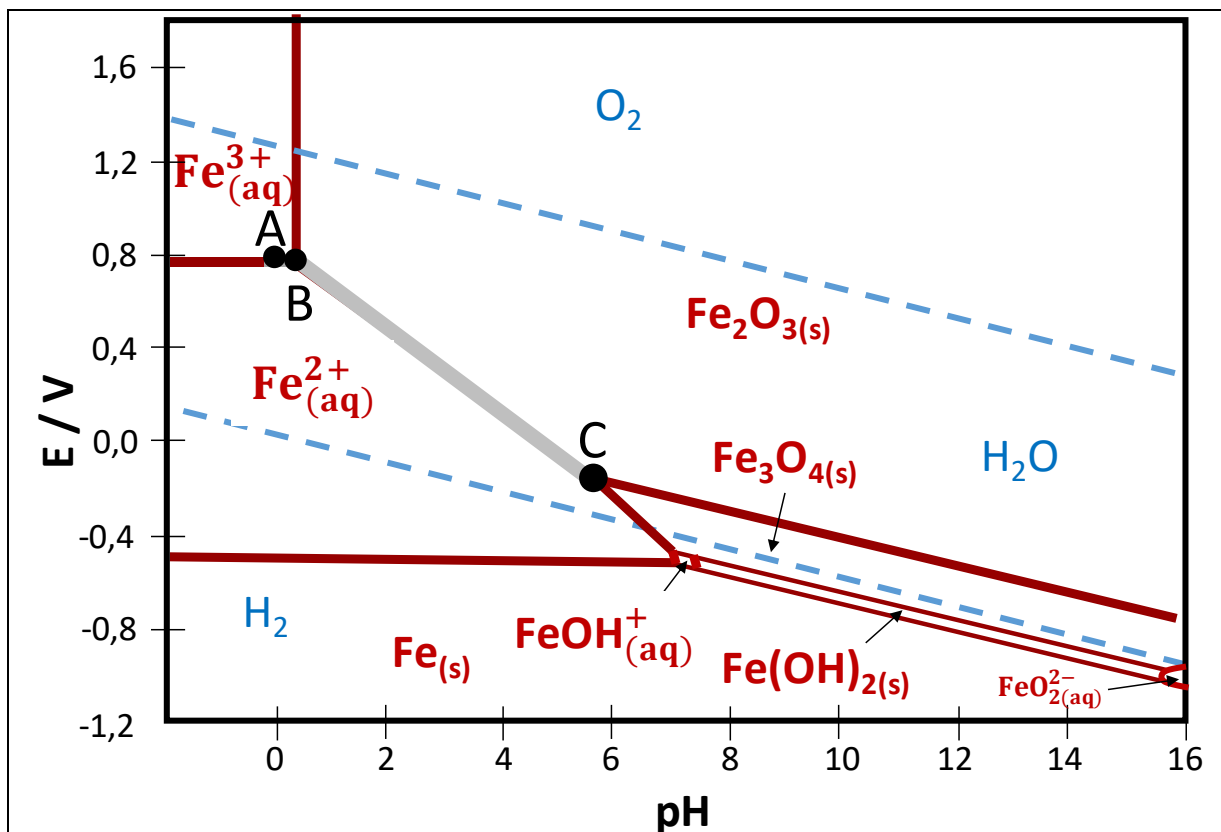


Figure 4 - Diagramme E-pH du fer pour $C_{\text{tracé}} = 1 \text{ mol.L}^{-1}$. À la frontière entre deux espèces dissoutes (aq) : les concentrations des deux espèces sont égales et leur somme est égale à $C_{\text{tracé}}$. À la frontière entre une espèce dissoute et un solide, la concentration de l'espèce dissoute vaut $C_{\text{tracé}}$ ($T = 25^\circ\text{C}$).

1. Calculer le rapport molaire $\frac{n(\text{Fe}^{\text{III}})}{n(\text{Fe}^{\text{II}})}$ utilisé dans le Document 1 et montrer que celui-ci est en accord avec les recommandations du protocole pour former efficacement des particules de Fe_3O_4 .

Q1 (taux de réussite moyen – 83%) : Cette question classique de calcul de quantité de matière a dans l'ensemble été bien traitée par les candidates et candidats. Attention cependant aux simplifications de calcul qui peuvent donner un résultat faux si elles ne sont pas réalisées de manière uniforme.

2. Expliquer en quoi ce rapport est cohérent avec la formule de la magnétite Fe_3O_4 .

Q2 (taux de réussite moyen – 60 %) : Les candidates et candidats ont souvent manqué de rigueur pour justifier que le rapport était cohérent avec la formule de la magnétite. En effet, il ne suffit pas de “compter” le nombre d'atomes de fer, mais une justification à l'aide des nombres d'oxydation ou de l'électroneutralité de l'édifice était attendue.

3. Justifier les coordonnées du point A (0 ; 0,79) représenté sur la Figure 4 correspondant à la solution juste après le mélange ($t = 0 \text{ s}$).

Q3 (taux de réussite moyen – 35 %) : Beaucoup de candidats et candidates se sont contentés de considérer que le potentiel (0,79 V) était à peu près égal au potentiel standard (0,77 V), sans tenir compte des concentrations des espèces dans la formule de Nernst, calculées à l'aide de la première question.

Remarque générale pour les questions 4 à 9 : des copies présentaient des équations ou demi-équations d'oxydo-réduction non ajustées ! Il convient, après avoir ajusté l'équation de réaction, de vérifier que

celle-ci est bien cohérente. Il est à noter qu'un certain nombre de candidats confondent équation de réaction et demi-équation d'oxydo-réduction.

4. Proposer une équation de réaction expliquant la formation de Fe_2O_3 au niveau du point B.

Q4 (taux de réussite moyen – 52 %) : Question dans l'ensemble plutôt bien réussie par les candidates et les candidats. Quelques erreurs de confusion entre les ions Fe^{2+} et Fe^{3+} ont cependant été observées.

5. Donner l'équation de la droite entre B et C en fonction de $E^\circ_{(\text{Fe}_2\text{O}_3 / \text{Fe}^{2+})}$ et du pH en utilisant les conditions de tracé de la Figure 4.

Q5 (taux de réussite moyen – 61 %) : Question dans l'ensemble plutôt bien réussie par les candidates et les candidats. Certaines et certains ont fait intervenir le dioxygène et/ou le dihydrogène, ce qui n'avait pas lieu d'être.

6. Indiquer à partir de quelles espèces est formé Fe_3O_4 . Proposer une équation de formation traduisant une telle transformation.

Q6 (taux de réussite moyen – 61 %) : Question dans l'ensemble plutôt bien réussie par les candidates et les candidats.

7. Dédurre des questions précédentes l'équation globale de formation de Fe_3O_4 .

Q7 (taux de réussite moyen – 45 %) : Lorsque les questions précédentes étaient réussies, celle-ci n'a pas posé de problème. En revanche, en cas d'erreur aux questions précédentes, ces dernières se sont souvent répercutées sur celle-ci alors qu'il était possible de retrouver l'équation correcte à l'aide du résultat de la question 2, permettant ainsi de corriger des erreurs précédentes.

8. Expliquer en vous appuyant sur la Figure 4 et le Document 1, en quoi le barbotage au diazote ou à l'argon évoqué dans le protocole est important dans la formation de particules très majoritairement constituées de Fe_3O_4 .

Q8 (taux de réussite moyen – 9 %) : L'action du dioxygène a été mise en évidence la plupart du temps, mais peu de candidates et de candidats ont bien compris les conséquences sur l'oxydation du Fe^{2+} en Fe^{3+} et ainsi la variation du rapport molaire. Peu de candidats et candidates ont mis en avant l'intérêt du barbotage. Un nombre non négligeable de candidates et de candidats ont attribué un caractère acido-basique à l'argon (augmentation du pH de la solution). Beaucoup de candidates et candidats ont mélangé les questions 8 et 9. Peu de candidats et candidates ont mentionné le terme de « domaines disjoints ».

9. Montrer, en vous appuyant sur la Figure 4, qu'en l'absence de sulfate de dextrane recouvrant les particules, la formation à la surface des particules d'un autre oxyde de fer que Fe_3O_4 peut avoir lieu dans les conditions proposées dans le protocole du Document 1. Proposer une équation de réaction de formation de celui-ci.

Q9 (taux de réussite moyen – 8 %) : Peu de candidates et candidats font le lien avec l'action du dioxygène. La question est très souvent mal traitée ou non traitée.

10. (#) Proposer deux arguments qui remettraient en cause les déplacements en potentiel et pH sur le diagramme au cours de la synthèse (passage des points A à C) dans le cadre du protocole du document 1.

(#) Q10 (taux de réussite moyen – 5 %) : Question très peu traitée.

Q11 (taux de réussite moyen – 20 %) : Beaucoup de réponses diverses et variées ont été obtenues. Attention à ne pas répondre de manière “automatique” à l’aide de connaissances sans les recontextualiser. Les interactions de van der Waals et les liaisons hydrogène, souvent évoquées dans des problèmes de chimie, sont des interactions attractives alors qu’ici il s’agissait d’éviter l’agrégation et donc des interactions répulsives étaient mises en jeu pour y parvenir. Peu de copies mentionnent le lien avec les charges de surface et la répulsion.

Nous proposons dans cette sous-partie d'étudier la synthèse du composé **D** qui est par la suite greffé à la surface des nanoparticules **N-SD** (Figure 3). Le composé **D** est obtenu par réaction entre le composé **C** (ou NCS-Bz-DOTA) et l'éthylènediamine (30 équivalents) dans une solution aqueuse tamponnée à pH 9,2 (tampon carbonate à 0,1 mol·L⁻¹). Le mélange ainsi obtenu est agité à température ambiante pendant 4 h. Deux produits sont obtenus dont la molécule **D** qui est isolée et purifiée (Figure 5). Le composé **C** est obtenu au préalable par une suite de réactions à partir de la réaction entre les composés **A** et **B** (Figure 5).



Le formulaire ci-dessous (Figure 6) est donné comme support pour l'ensemble de cette sous-partie II.

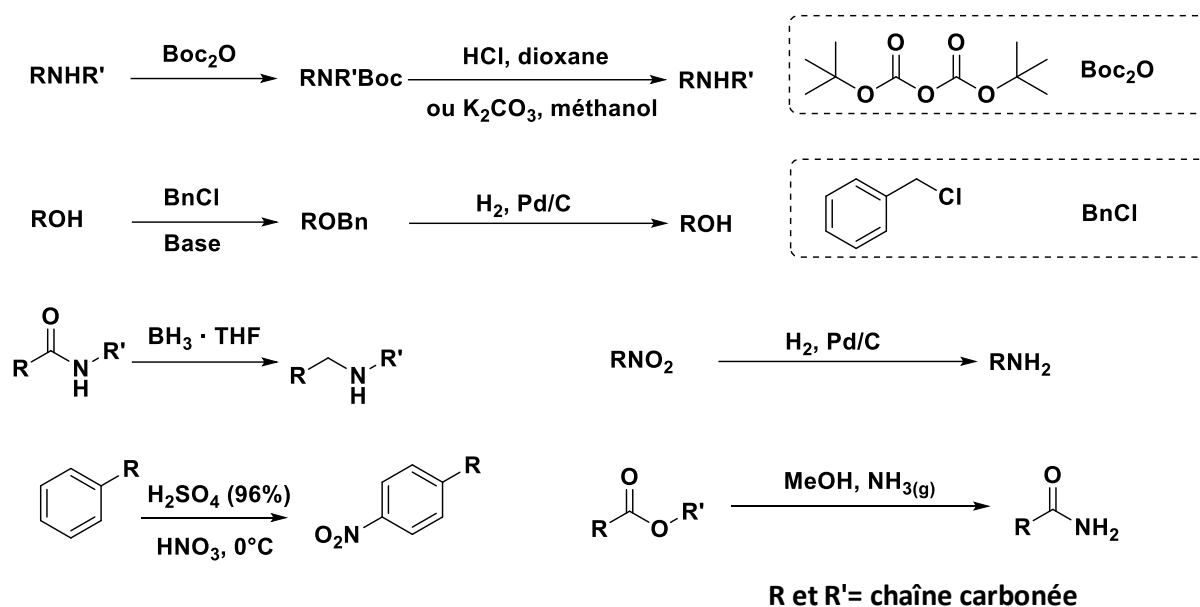


Figure 6 : Formulaire de chimie organique.

a. Synthèse du composé A

Le composé A est obtenu à partir de la phénylalanine par une suite de réactions détaillée sur la Figure 7.

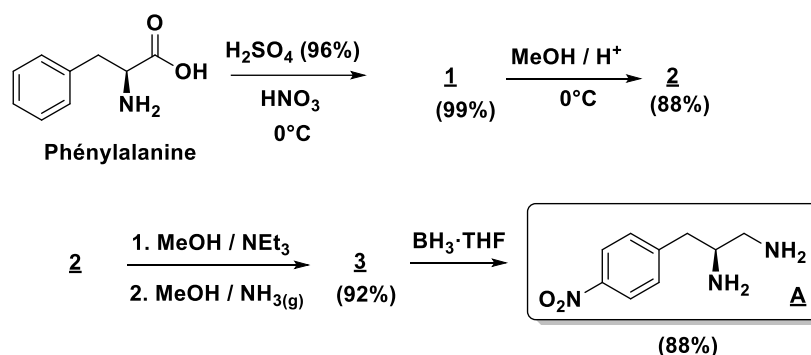


Figure 7 : Schéma de synthèse de la molécule A.

La RMN du proton ^1H (250 MHz, CDCl_3) du composé A est la suivante (δ en ppm (multiplicité, intégration, constantes de couplage J en Hz)) : 8,23 (d, 2H, $J = 8,0$), 7,64 (d, 2H, $J = 8,0$), 4,12 (m, 1H), 3,53 (dd, 1H, $J = 15,0 ; 7,20$), 3,46 (dd, 1H, $J = 15,0 ; 7,50$), 3,39 (dd, 1H, $J = 14,0 ; 7,20$), 3,26 (dd, 1H, $J = 14,0 ; 7,50$). Les signaux relatifs aux protons NH ne sont pas mentionnés ici.

12. Donner le diagramme de prédominance de la phénylalanine en spécifiant les structures des différentes formes prises par celle-ci en fonction du pH. En déduire une structure pour le composé 1.

Q12 (taux de réussite moyen – 51 %) : Le jury s'est étonné du nombre conséquent de mauvaises réponses à cette question, pourtant de niveau de classe de terminale. Beaucoup de candidates et de candidats ont inversé les deux pK_a , proposant ainsi des formules incompatibles notamment pour l'espèce chimique intermédiaire qui doit être zwitterionique. Ce résultat est d'autant plus surprenant que la question portait sur un acide aminé dont les propriétés acido-basiques sont également abordées en biologie.

13. Entourer le noyau aromatique présent dans la molécule de phénylalanine en justifiant son aromaticité.

Q13 (taux de réussite moyen – 71 %) : Presque toutes les candidates et tous les candidats ont été capables de repérer le noyau aromatique. En revanche la moitié a justifié correctement l'aromaticité à l'aide du critère de Hückel. Ce dernier était bien souvent mal défini.

14. (*) Donner la structure du composé 2 ainsi que le mécanisme de formation de celui-ci.

(*) Q14 (taux de réussite moyen – 63 %) : Le mécanisme d'estérification est plutôt bien maîtrisé par les candidates et candidats. L'erreur la plus fréquente est l'oubli de l'activation du groupe carboxyle, pourtant indispensable. Il convient de rappeler aux candidats et candidates que l'estérification de Fischer est un équilibre.

15. (*) Une autre voie de synthèse du composé 2 à partir de 1 pourrait consister à utiliser le diazométhane CH_2N_2 . Proposer un mécanisme pour cette réaction et indiquer la force motrice de la réaction.

(*) Q15 (taux de réussite moyen – 39 %) : Mécanisme classique dans l'ensemble plutôt bien réussi par les candidates et candidats. Il est dommage que certaines et certains n'aient pas justifié que la force motrice de la réaction était le dégagement de diazote, alors que ce dernier apparaissait bien dans le mécanisme.

16. Donner la structure du composé 3. Expliquer l'intérêt de la première étape lors de sa formation à partir du composé 2.

Q16 (taux de réussite moyen – 44 %) : Question (partiellement) bien réussie dans l'ensemble. La partie "intérêt de la première étape" est souvent non traitée.

17. Le passage de la phénylalanine au composé A peut être suivi à chaque étape par spectroscopie IR. Expliquer en remplissant le tableau ci-dessous et en vous aidant de l'annexe 1.

Étape	Bande(s) à suivre en IR (zone en cm^{-1})	Évolution
Exemple : X	Liaison C-C (1000 - 1250 cm^{-1})	Disparition / Apparition / Déplacement
<u>1</u> → <u>2</u>		
<u>2</u> → <u>3</u>		
<u>3</u> → <u>4</u>		

Q17 (taux de réussite moyen – 59 %) : Peu de tableaux étaient clairs et bien présentés. La nuance entre disparition/apparition et déplacement n'a pas été souvent observée (ex : C=O ester disp., C=O amide app. ou C=O déplacement) sans que les correcteurs et correctrices n'en aient tenu rigueur aux candidates et candidats.

18. Proposer une structure de Lewis du nitrobenzène $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$ et indiquer la géométrie autour de l'atome d'azote selon la méthode VSEPR.

Q18 (taux de réussite moyen – 44 %) : Question classique et pourtant traitée correctement par seulement la moitié des candidates et candidats. Certaines structures ne faisaient pas respecter la règle de l'octet à l'atome d'azote qui se retrouvait parfois entouré de 12 électrons ! Certains candidates ou candidats ont été incapables de donner la structure de Lewis du benzène. Beaucoup ne sont pas partis d'une structure

cyclique mais ont déterminé les nombres d'insaturations alors que le mot nitrobenzène aurait dû les aiguiller sur une structure benzénique. De très nombreuses structures farfelues ont été proposée avec des atomes de carbone et d'azote pentavalents, des structures non cycliques...

19. Attribuer les signaux à 8,23, 7,64 et 4,12 ppm dans le spectre RMN du composé **A** à un (ou des) proton(s) présent(s) dans sa structure. Justifier soigneusement.

Q19 (taux de réussite moyen – 43 %) : Si la plupart des candidates et candidats ont bien repéré les protons aromatiques à l'aide de leur déplacement chimique (75 %), seule la moitié a correctement attribué les deux valeurs en repérant les deux groupes corrects de protons équivalents. Les justifications du multiplet à 4,12 ppm étaient souvent très floues, faisant intervenir les H portés par l'azote alors que généralement ceux-ci ne donnent pas de couplage. Une part non négligeable des candidates et candidats ont attribué les protons à 7 et 8 ppm à ceux des CH₂ de la chaîne.

20. Justifier la multiplicité des signaux à 3,53, 3,46, 3,39 et 3,26 ppm dans le spectre RMN du composé **A**. Aucune attribution stricte des protons n'est exigée.

Q20 (taux de réussite moyen – 15 %) : Question très peu traitée par les candidates et candidats, avec environ 10 % de réponses correctes.

b. Synthèse des composés **B** et **C**

Le composé **B** peut être obtenu à partir de l'acide éthylènediaminediacétique (**4**) par une suite de réactions détaillée sur la Figure 8. Le Document 2 propose des informations sur la réaction d'amidification par EDC/NHS utilisée pour passer du composé **5** au composé **6**.

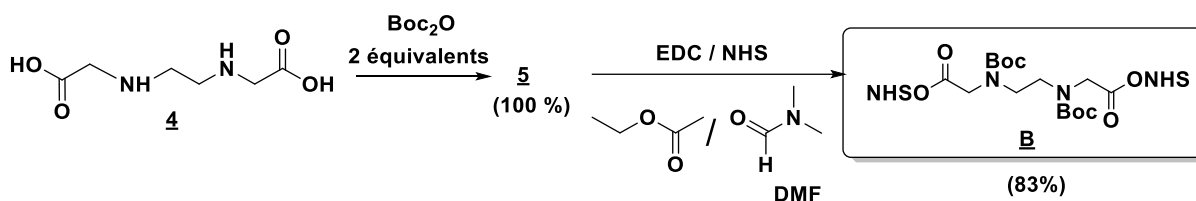
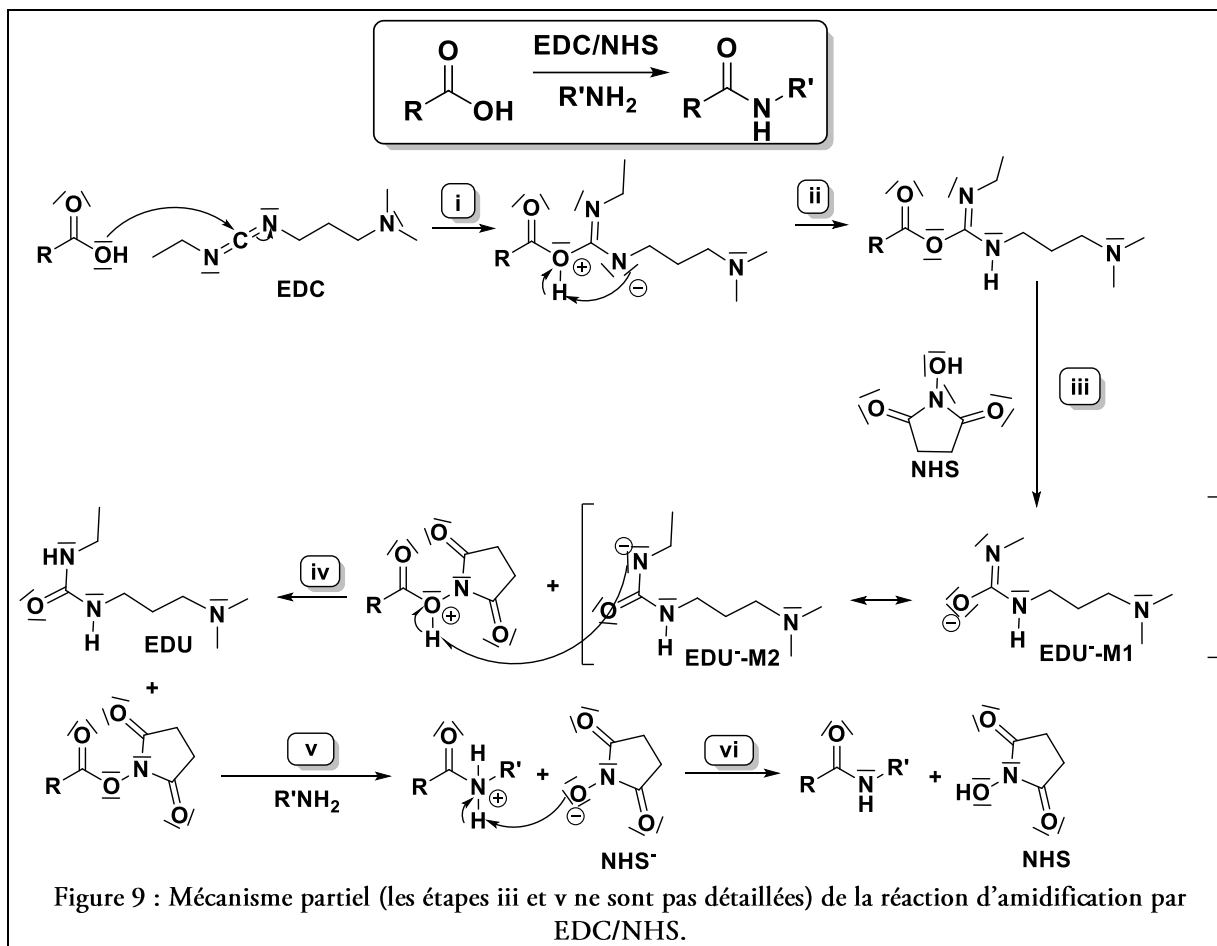


Figure 8 : Schéma de synthèse de la composé **B**.

Document 2 : Réaction d'amidification par EDC/NHS

La réaction de formation d'un amide à partir d'un carboxyle et d'une amine peut s'effectuer dans des conditions relativement douces et en solution aqueuse grâce à l'utilisation couplée du 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide noté EDC et du N-hydroxysuccinimide noté NHS. Le mécanisme de cette réaction ainsi que son équation simplifiée sont donnés sur la Figure 9.



21. Donner la structure du composé 5.

Q21 (taux de réussite moyen – 94 %) : Question réussie par la quasi-intégralité des candidates et candidats.

22. Donner en utilisant le Document 2, l'équation-bilan de la réaction d'amidification par EDC/NHS.
En déduire le rôle de NHS.

Q22 (taux de réussite moyen – 39 %) : Il était demandé dans cette question de donner une équation-bilan. Force est de constater qu'un trop grand nombre de candidates et de candidats n'ont pas saisi que cette dernière, comme toute équation-bilan étudiée depuis la fin du collège, se doit d'être correctement ajustée. Si la structure des réactifs n'était pas exigée, tous devaient être présents du côté des réactifs et non pas écrits au-dessus de la flèche de réaction.

23. Analyser le mécanisme de couplage par EDC/NHS donné au Document 2 en donnant la nature des différentes étapes i à vi mises en jeu.

Q23 (taux de réussite moyen – 59 %) : Trop de confusions entre une addition/élimination et une substitution nucléophile.

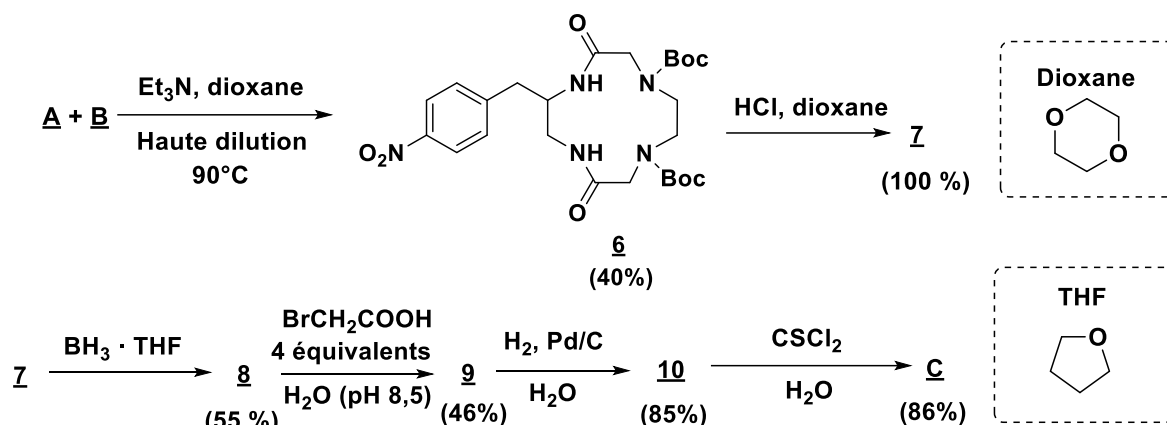
24. (*) Proposer un mécanisme pour l'étape iii de la Figure 9.

(*) Q24 (taux de réussite moyen – 57 %) : Question bien réussie dans l'ensemble, mais environ un quart des candidates et candidats a proposé un mécanisme de substitution nucléophile, impossible sur un carbone trigonal.

25. L'étape (vi) est quantitative. Justifier cette affirmation.

Q25 (taux de réussite moyen – 52 %) : Question bien réussie dans l'ensemble. Des confusions quelques fois dans les espèces et donc les pK_a à considérer.

Le composé C est obtenu à partir des composés A et B par une suite de réactions détaillée sur la Figure 10.



26. Expliquer en quoi il est nécessaire de se placer à haute dilution lors de la réaction de formation du composé 6 à partir des composés A et B. Indiquer le produit majoritaire obtenu si cette précaution n'était pas mise en œuvre.

Q26 (taux de réussite moyen – 13 %) : Question très peu traitée correctement. Le rôle de la condition expérimentale "haute dilution" semble peu connu.

27. Expliquer pourquoi il n'est pas possible de faire réagir directement le composé 5 et le composé A pour former le composé 6.

Q27 (taux de réussite moyen – 20 %) : Si un grand nombre de candidates et candidats a compris que l'acide carboxylique n'était pas assez réactif pour réagir, à peine un quart d'entre eux a justifié qu'une réaction acide-base pouvait avoir lieu entre les fonctions amine et acide carboxylique.

28. Proposer la structure d'un composé B', différent de B, susceptible de former 6 à partir de A. Proposer une voie de synthèse de B' à partir de 5.

Q28 (taux de réussite moyen – 33 %) : Question bien réussie dans l'ensemble même si l'utilisation du chlorure d'acyle ou de l'anhydride d'acide est peu mise en avant. Des confusions parfois entre chlorure de tosylo et chlorure de thionyle. La tosylation de l'acide carboxylique a aussi été acceptée.

29. Donner la structure des composés 7 à 10.

Q29 (taux de réussite moyen – 60 %) : Question bien réussie dans l'ensemble.

30. (*) Proposer un mécanisme de formation du composé 9 à partir du composé 8 et donner le sous-produit de la réaction.

(*) Q30 (taux de réussite moyen – 37 %) : Question bien réussie dans l'ensemble, mais il était explicitement demandé de donner le sous-produit de réaction (à savoir HBr ou Br^-). Si ce produit apparaissait souvent dans les mécanismes, beaucoup de candidates et candidats ont omis de le préciser.

31. (#) Donner le nombre de stéréoisomères possibles pour la molécule C. Représenter celui (ceux) qui est (sont) obtenu(s) à l'issue de la synthèse proposée et préciser en le justifiant le(s) descripteur(s) stéréochimique(s) du(des) centre(s) stéréogène(s).

(#) Q31 (taux de réussite moyen – 24 %) : Les règles de Cahn, Ingold et Prelog sont plutôt maîtrisées, mais à peine 5 % des copies présentaient le stéréoisomère correct, qui pouvait être déduit du réactif chiral utilisé pour réaliser la synthèse. Les centres azotés ne peuvent constituer des centres stéréogènes, contrairement à ce qu'ont indiqué certaines candidates ou certains candidats.

III. Fonctionnalisation des nanoparticules – greffage de la molécule D

Les particules N-SD obtenues au paragraphe I sont constituées en surface de plusieurs chaînes de dextrane pouvant réagir à leur extrémité. Une représentation schématique des particules N-SD est donnée sur la Figure 11A et sera utilisée dans cette sous-partie afin de ne considérer qu'un seul groupement de surface. Pour que le groupe amine du composé D (H_2N-Z) puisse réagir à la surface (avec les extrémités des chaînes dextrane) une quantité de matière n_H de solution à 1 % d'acide périodique HIO_4 est ajoutée à une suspension de particules N-SD (quantité de matière n_{NSD}). La suspension est laissée à agiter à température ambiante pendant 4 h puis purifiée. On forme ainsi une suspension de particules N-SD-A : particules de N-SD dont une partie des groupements de surface a réagi avec HIO_4 . Ces groupements (et uniquement ceux-ci) réagissent alors avec le composé D (quantité de matière n_D) qui est ajouté à température ambiante à la suspension de N-SD-A. Le mélange obtenu est agité pendant 1,5 h pour former une suspension de particules N-SD-B dont la représentation schématique est donnée sur la Figure 11B. La réaction de greffage des molécules de D est achevée par l'ajout d'éthylène glycol dans une première étape pour former N-SD-C puis de cyanoborohydrure de sodium $NaBH_3CN$ solide dans une seconde étape. L'éthylène glycol (éthane-1,2-diol) permet de supprimer l'excédent de HIO_4 qui pourrait empêcher la complexation de cations métalliques par la suite (voir partie B). Après purification, une suspension de particules N-SD-D est obtenue (Figure 11).

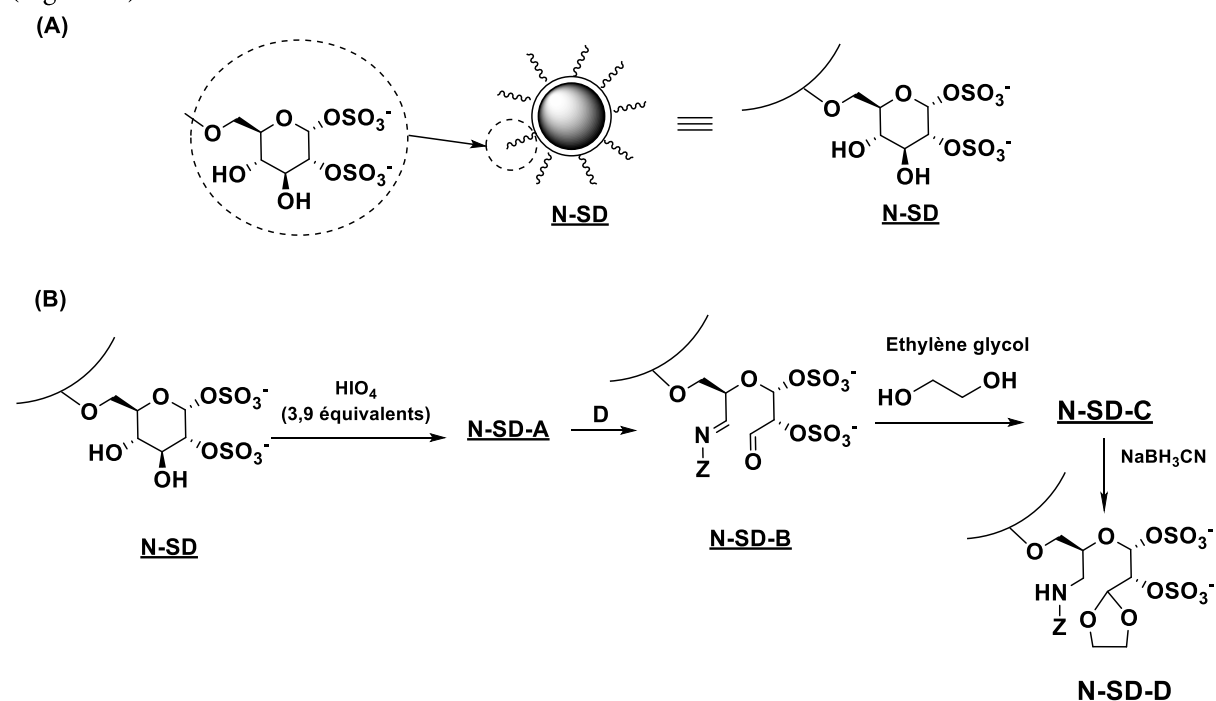


Figure 11 : (A) Représentation schématique de N-SD. (B) Schéma de l'étape de greffage à la surface de N-SD du composé D pour former N-SD-D (cas d'une seule chaîne de dextrane).

32. Proposer une représentation schématique pour N-SD-A et écrire le bilan de sa formation à partir de N-SD.

Q32 (taux de réussite moyen – 47 %) : Question bien réussie dans l'ensemble.

33. Proposer une représentation schématique de N-SD-C en considérant que le mélange est constitué uniquement de nanoparticules N-SD-B.

Q33 (taux de réussite moyen – 66 %) : Question bien réussie dans l'ensemble.

34. (*) Proposer un mécanisme de formation de N-SD-C à partir de N-SD-B.

(*) Q34 (taux de réussite moyen – 47 %) : Question bien réussie dans l'ensemble même si certaines candidates ou certains candidats proposent un mécanisme sans activation acide tout comme en question 14. Attention à ne pas oublier l'activation électrophile au début du mécanisme et de bien indiquer la réversibilité de la réaction par des doubles flèches. De trop nombreuses copies considèrent que l'étape d'acétalisation se fait selon un mécanisme de substitution nucléophile.

35. Expliquer en quoi l'ajout d'éthylène glycol peut également permettre d'arrêter le processus de greffage D sur les particules.

Q35 (taux de réussite moyen – 39 %) : Si beaucoup de candidates ou candidats mettent en avant la transformation des fonctions aldéhyde en acétal inactives, peu mettent en évidence l'intérêt de cette étape au sein de cette synthèse, à savoir arrêter le greffage de D.

36. Indiquer en le justifiant un rapport molaire mettant en jeu n_{NSD} , n_{D} ou n_{H} sur lequel l'expérimentateur peut jouer pour moduler la densité de greffage du composé D à la surface des particules.

Q36 (taux de réussite moyen – 17 %) : Question souvent bien appréhendée quand traitée.

37. (#) Expliquer pourquoi il est préférable de réaliser l'étape C → D avant greffage à la surface plutôt que de rajouter l'éthylènediamine dans la suspension de N-SD-A puis greffer le composé C.

(#) Q37 (taux de réussite moyen – 7 %) : Question très peu traitée et peu réussie.

38. Indiquer le rôle du NaBH_3CN lors du passage de N-SD-C à N-SD-D.

Q38 (taux de réussite moyen – 42 %) : Le vocabulaire des candidates et candidats a souvent été mal choisi pour répondre à cette question. Des réponses du type de « donneur d'hydrogène » ou « hydronégation » sont ici erronées.

39. Une autre voie de synthèse consiste à utiliser NaBH_3CN directement sur N-SD-B pour former une suspension de nanoparticules N-SD-D'. Sachant que NaBH_3CN possède une réactivité du même type que NaBH_4 proposer alors une représentation schématique de N-SD-D' en indiquant le double rôle de NaBH_3CN .

Q39 (taux de réussite moyen – 25 %) : L'arrêt du greffage est très peu mis en avant.

Partie B- Utilisation des nanoparticules N-SD-D en imagerie multimodale

I. Utilisation en tomographie à émission de positrons

Des ions cuivre ^{64}Cu au degré d'oxydation II peuvent être complexés par N-SD-D pour former des suspensions de nanoparticules (N-SD-D- ^{64}Cu) utilisables en tomographie à émission de positrons.

Document 3 : principe de la TEP (Tomographie à émission de positrons) selon wikipedia

La TEP repose sur le principe de la scintigraphie consistant à injecter un traceur dont on connaît le comportement et les propriétés biologiques pour obtenir une image du fonctionnement d'un organe. Ce traceur est marqué par un atome radioactif (carbone, fluor, azote, oxygène, cuivre ...) qui émet des positrons (antiparticule de l'électron) dont l'annihilation produit elle-même deux photons. La détection de la trajectoire de ces photons par la caméra TEP permet de localiser le lieu de leur émission et donc la concentration du traceur en chaque point de l'organe. C'est cette information quantitative que l'on

représente sous la forme d'une image faisant apparaître en couleurs les zones de forte concentration du traceur.

a. Utilisation du cuivre 64 en tomographie à émission de positrons

L'isotope ^{64}Cu du cuivre est radioactif. Ce noyau se désintègre spontanément notamment par émission β^+ et β^- . On note λ la constante cinétique globale de désintégration. Sa période radioactive (ou temps de demi-vie) est de 13 h. On définit l'**activité radioactive** d'une substance que l'on note A comme : $A = -\frac{dN}{dt}$ avec N le nombre de noyaux pères. Elle s'exprime en **Becquerel noté Bq**. Un Bq équivaut à une désintégration par seconde.

40. Donner la définition de deux noyaux isotopes.

Q40 (taux de réussite moyen – 76 %) : Environ 80 % des candidates et candidats ont répondu correctement à cette question de cours. Attention, il n'y a pas d'électron dans le noyau ! 20 % des candidates et candidats ne connaissent pas la définition d'isotope.

41. Sachant que le cuivre Cu se situe à la 4^{ème} période du tableau périodique des éléments et dans la colonne n°11, déterminer le nombre de protons et de neutrons du noyau de cuivre 64.

Q41 (taux de réussite moyen – 46 %) : Étonnamment, seule la moitié des candidates et candidats a répondu correctement à cette question, pourtant de niveau seconde. Certains candidates et candidats n'hésitent pas à dénombrer des électrons au sein d'un noyau atomique.

42. Ecrire les équations bilans des réactions de désintégration β^+ et β^- dans le cas du noyau ^{64}Cu sachant que le cuivre se situe dans la classification périodique entre le nickel Ni (10^{ème} colonne) et le zinc Zn (12^{ème} colonne). En déduire que le noyau de ^{64}Cu est un noyau adapté à la tomographie par émission de positrons (TEP).

Q42 (taux de réussite moyen – 41 %) : Question bien traitée sauf la partie sur l'utilisation en tomographie. Le formalisme des équations de désintégration radioactive (de niveau seconde), mettant en jeu le respect des règles de Soddy, n'est que trop peu maîtrisé par les candidates et candidats.

b. Complexation du cuivre 64 – formation de N-SD-D- ^{64}Cu

Document 4 : Protocoles d'incorporation du cuivre 64 dans N-SD-D

La suspension de N-DS-D obtenue en partie A est mélangée à température ambiante pendant 1 h à une solution aqueuse à pH 7 de $^{64}\text{CuCl}_2$ dont l'activité A_0 est de $4,0 \cdot 10^7$ Bq. On forme ainsi N-DS-D- ^{64}Cu après purification. Le pourcentage α de cuivre 64 incorporé au sein des nanoparticules est évalué à l'issue des étapes de synthèse et purification (temps total : 110 minutes) par la détermination de l'activité de l'échantillon A_{exp} .

43. Établir l'équation différentielle de l'évolution temporelle de N dans le cas du cuivre 64. En déduire la loi horaire (N en fonction du temps) pour un échantillon de cuivre 64 contenant initialement N_0 atomes.

Q43 (taux de réussite moyen – 73 %) : Question bien traitée dans l'ensemble.

44. En déduire la loi d'activité (A en fonction du temps) pour le ^{64}Cu pour un échantillon d'activité initiale A_0 atomes où on exprimera A_0 en fonction de N_0 et λ .

Q44 (taux de réussite moyen – 60 %) : Question bien traitée dans l'ensemble.

45. (#) Déterminer à l'aide du Document 4 et des réponses aux questions précédentes, le pourcentage α de ^{64}Cu complexé au sein de N-SD-D sachant que l'activité lors de l'analyse est de $0,72 \cdot 10^7$ Bq.

(#) Q45 (taux de réussite moyen – 13 %) : Cette question a posé beaucoup de problèmes aux candidates et candidats qui ont souvent confondu l'activité initiale et l'activité au bout de 110 minutes et ont assez naïvement considéré que le pourcentage de Cu complexé était A_{exp}/A_0 . La question était assez difficile et calculatoire, félicitations aux quelques candidates et candidats qui ont su proposer une résolution propre et organisée.

c. Incorporation des nanoparticules *in vivo*

Document 5 : pH intracellulaire et extracellulaire

Le pH intracellulaire (pH_i) est connu pour être un régulateur important de nombreuses fonctions cellulaires. Dans les cellules normales, le pH intracellulaire est inférieur au pH extracellulaire (pH_e), les valeurs pH_i et pH_e se situant principalement dans la plage de 7,0–7,2 et 7,3–7,4 respectivement. Les cellules cancéreuses sont généralement associées à des valeurs plus élevées de $\text{pH}_{i,m}$ (7,12–7,65) et à des $\text{pH}_{e,m}$ plus bas (6,2–6,9).

Document 6 : DOTA et complexation au Cu^{2+}

La molécule de DOTA dont la structure est donnée sur la Figure 12A est un ligand commercial très utilisé pour complexer des cations métalliques (Cu^{2+} , Gd^{3+} , Ga^{2+} ...) très efficacement en solution aqueuse. Il s'agit d'un tétraacide dont les $\text{pK}_{a,1}$ à $\text{pK}_{a,4}$ sont respectivement 4,4 ; 4,5 ; 9,7 et 11,4 à 25°C. La forme la plus acide du DOTA est notée H_4L dans la suite. Les autres formes seront notées H_3L^- , H_2L^{2-} , HL^{3-} et L^{4-} . Le diagramme de distribution des différents complexes susceptibles de se former entre le Cu^{2+} et le ligand DOTA en fonction du pH est donné sur Figure 12B. On note β la constante de formation de CuL^{2-} à partir de Cu^{2+} et L^{4-} .

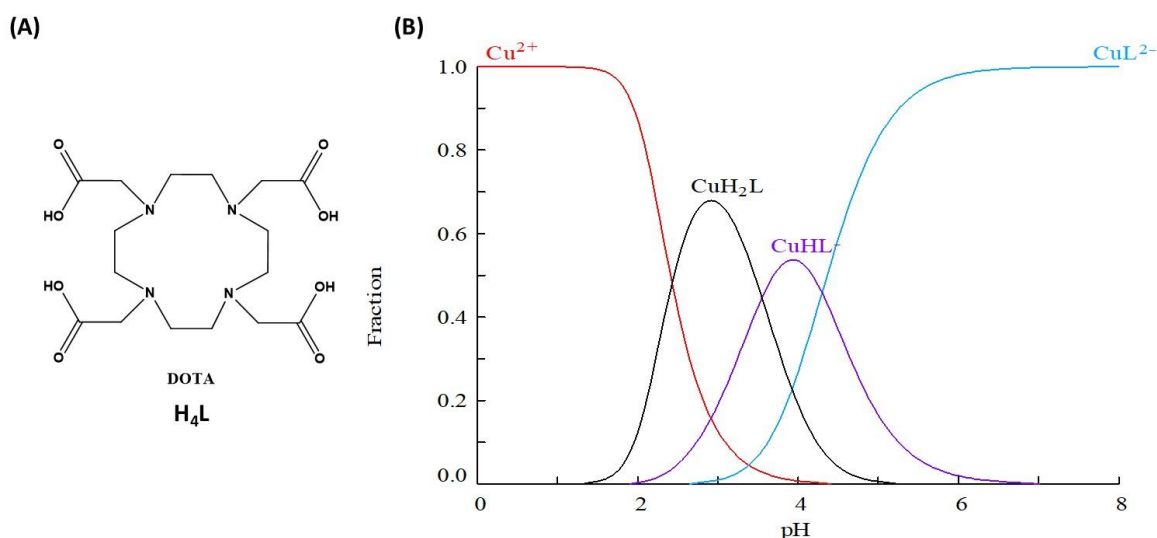


Figure 12 : (A) Structure du ligand DOTA et (B) Diagramme de distribution des différents complexes Cu^{2+} -DOTA en fonction du pH.

Lors de l'incorporation des N-SD-D-⁶⁴Cu dans l'organisme et la fixation de celles-ci aux cellules, il est important que le cuivre 64 reste complexé au ligand en surface des nanoparticules pour l'analyse des images TEP. La complexation du cuivre 64 aux particules s'effectue notamment grâce à une partie qui s'apparente au ligand DOTA. On se propose dans un premier temps d'étudier la complexation du Cu^{2+} par le ligand DOTA comme modèle puis ensuite la complexation du $^{64}\text{Cu}^{2+}$ dans le cadre de la synthèse de N-SD-D-⁶⁴Cu.

46. Expliquer en quoi la conservation du cuivre 64 au sein des nanoparticules est primordiale dans le cadre de l'analyse des images TEP.

Q46 (taux de réussite moyen – 37 %) : Question bien réussie dans l'ensemble.

47. Expliquer pourquoi le complexe CuH_3L^+ n'est pas indiqué sur la Figure 12B.

Q47 (taux de réussite moyen – 20 %) : Non traitée ou mal traitée.

48. Identifier, grâce aux Document 5 et 6 et à la Figure 12, la forme du complexe Cu^{2+} -DOTA majoritairement présente à pH_e dans le cas de cellules normales. Préciser l'équation de formation de cette forme à partir de Cu^{2+} et de la forme acido-basique pertinente du DOTA à pH_e .

Q48 (taux de réussite moyen – 37 %) : Le bilan ne prend pas souvent en compte les conditions de pH du milieu.

49. (#) Montrer que la formation du complexe précédent est favorisée à pH_e sachant que $\log\beta$ vaut 22,3.

(#) Q49 (taux de réussite moyen – 12 %) : Question peu traitée et souvent mal traitée car associée à une équation de formation prenant en compte une forme protonée du DOTA.

50. Identifier, grâce aux Document 5 et 6 et la Figure 12, la nouvelle forme du complexe Cu^{2+} -DOTA présente à pH_e dans le cas de cellules cancéreuses en comparaison des cellules normales. Préciser l'équation de formation de celle-ci à partir de la forme identifiée en question 48 et estimer la valeur de $\log K^\circ$ (logarithme de la valeur de la constante d'équilibre associée) pour celle-ci grâce au diagramme de distribution donné sur la Figure 12B.

Q50 (taux de réussite moyen – 17 %) : Question peu traitée. La structure du complexe est souvent trouvée mais pas l'équation de sa formation ni la constante d'équilibre associée

51. Montrer que la formation de cette nouvelle forme n'entraîne pas de libération de Cu^{2+} dans le milieu.

Q51 (taux de réussite moyen – 2 %) : Question peu traitée.

52. Lors des tests *in vivo*, on note une libération d'une faible partie des ions Cu^{2+} des nanoparticules N-SD-D-⁶⁴Cu sous forme libre en solution. Proposer deux explications.

Q52 (taux de réussite moyen – 8 %) : Question peu traitée

II. Utilisation comme agent de contraste pour l'IRM

Document 7 : principe de l'IRM et des agents de contraste IRM (extrait de <http://culturesciences.chimie.ens.fr/> et <https://www.em-consulte.com/en/article/97756>)

La technique d'imagerie par résonance magnétique (IRM) est basée sur le phénomène de la résonance magnétique nucléaire des noyaux d'atomes d'hydrogène – les protons – présents dans les molécules d'eau. Ces protons sont munis d'un moment magnétique (le spin) qui peut occuper deux positions, et qui, en présence du champ magnétique d'un aimant, correspondent à des énergies distantes de ΔE . L'application d'une onde de radiofréquence d'énergie ΔE permet de modifier les états énergétiques des spins. Lors de la coupure de l'onde de radiofréquence, les spins retournent dans leur état fondamental en restituant de l'énergie sous la forme d'un signal IRM. Ce signal, dit de résonance magnétique nucléaire, dépend de la concentration locale en protons et des relaxations longitudinales et transverses T_1 , T_2 des protons contenus dans les tissus imagés. L'IRM permet ainsi la lecture des images pondérées en T_1 ou T_2 . On localise le signal dans l'espace en modifiant légèrement le champ magnétique à l'aide de gradients de champ. Le codage des images en T_1 implique que plus le temps de relaxation est court, plus l'image est claire (augmentation du signal). Le codage des images en T_2 implique que plus le temps de relaxation est court, plus l'image est sombre (diminution du signal). Dans le cas de l'eau et du milieu cellulaire (intra ou extra), les valeurs de T_1 sont comprises entre 2,5 et 5,0 s et pour T_2 comprises entre 1,0 et 3,5 s selon la valeur du champ magnétique.

Les agents de contraste IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) sont des espèces destinées à améliorer la qualité des diagnostics par imagerie médicale par résonance magnétique. Lors d'un examen par IRM, certaines régions sont difficiles à visualiser : on accentue alors les contrastes en utilisant des agents de contraste, qui interagissent aussi avec le champ magnétique. L'efficacité des agents de contraste en IRM repose sur la capacité des éléments magnétiques qu'ils contiennent à diminuer les temps de relaxation T_1 et T_2 de l'eau, et donc à améliorer les contrastes des images. C'est notamment le cas d'espèces paramagnétiques (possédant des électrons célibataires). L'effet sur T_1 ou T_2 dépend non seulement du type d'agent utilisé mais aussi de sa concentration dans le (ou les) tissu(s) étudié(s). Les temps de relaxation sont donnés en temps par unité de concentration en agent de contraste. On définit également le taux de relaxation R comme l'inverse du temps de relaxation T ($R_i = \frac{1}{T_i}$ avec $i = 1$ ou 2) et le taux de relaxation normalisé par rapport à la concentration en agent de contraste $[agent]$ ($R'_i = \frac{1}{T_i \times [agent]}$) avec $i = 1$ ou 2).

Les SPION s'avèrent particulièrement intéressantes car elles sont superparamagnétiques et donc possèdent des propriétés magnétiques. Elles peuvent donc intrinsèquement être utilisées comme agent de contraste. Toutefois, pour améliorer celui-ci, des ions gadolinium au degré d'oxydation III (Gd^{3+}) peuvent être complexés par **N-SD-D** pour former des suspensions de nanoparticules (**N-SD-D-Gd**) permettant une analyse bimodale des images IRM. Des valeurs de taux de relaxation normalisés R'_1 et R'_2 dans le cas de plusieurs agents de contraste sont données dans le tableau ci-dessous. Aucune étude n'ayant encore été menée sur **N-SD-D-Gd**, les résultats IRM présents dans le tableau concernent un analogue **N-Ch-DTPA-Gd** dont la structure est donnée sur la Figure 13.

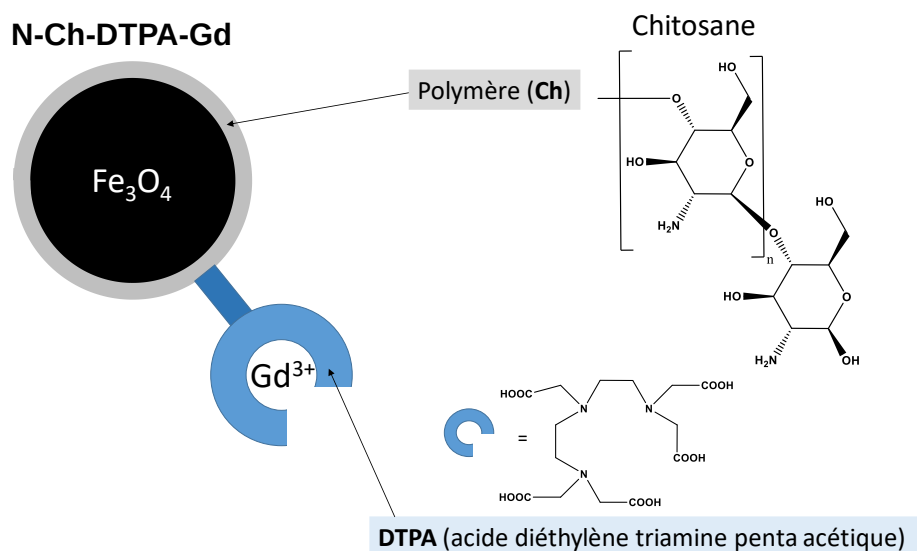


Figure 13 : Structure schématique des nanoparticules N-Ch-DTPA-Gd.

Agent de contraste	$R'_1 / (\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$	$R'_2 / (\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
Complexes au Gd^{3+} analogues du GdL^- ($\text{L} = \text{DOTA}$)	3 – 7	4 – 9
<u>N-SD</u>	5 – 15	45 – 250 (selon la taille des particules)
<u>N-Ch-DTPA-Gd</u>	$36,0 \pm 0,9$	$361,4 \pm 4,3$

Tableau 1 : Valeur de taux de relaxation normalisé R'_1 et R'_2 dans le cas de plusieurs agents de contraste.

53. Expliquer pourquoi il est important de considérer les taux de relaxation R' et non R dans le Tableau 1.

Q53 (taux de réussite moyen – 17 %) : Question peu traitée mais plutôt réussie.

54. Sachant que le gadolinium est de configuration simplifiée $[\text{Xe}] 4f^7 5d^1 6s^2$, donner la configuration électronique simplifiée de Gd^{3+} . Proposer alors une explication au fait que Gd^{3+} est particulièrement stable.

Q54 (taux de réussite moyen – 33 %) : Si la configuration électronique était dans l'ensemble correcte, la justification manquait souvent (sous-couche à moitié remplie).

55. Donner, à l'aide d'une règle que l'on précisera explicitement, le nombre d'électrons célibataires dans le cas de Gd^{3+} et déterminer son spin total. Expliquer alors en quoi il est particulièrement intéressant en tant qu'agent de contraste en vous aidant du Document 7.

Q55 (taux de réussite moyen – 12 %) : La règle de Hund est rarement énoncée correctement. Attention à ne pas énoncer "machinalement" toutes les règles utilisées pour déterminer une configuration électronique (Klechkowsky, Pauli) qui ne sont pas utiles ici. Il y a parfois des confusions qui apparaissent entre le principe d'exclusion de Pauli, la règle de Klechkowsky et la règle de Hund., chacune d'entre elles étant utilisée indifféremment.

56. Expliquer, à l'aide du Document 7, pourquoi les complexes qui augmentent R_1 ou R_2 sont respectivement qualifiés de produit de contraste positif et négatif.

Q56 (taux de réussite moyen – 15 %) : Question peu traitée mais plutôt réussie.

57. Indiquer alors si les SPION (comme N-SD par exemple) sont plutôt des produits de contraste positif ou négatif.

Q57 (taux de réussite moyen – 12 %) : Question peu traitée mais plutôt réussie.

58. De même que précédemment, indiquer si les nanoparticules N-Ch-DTPA-Gd sont plutôt des produits de contraste positif ou négatif. En déduire alors pourquoi ces nanoparticules peuvent être utilisées en IRM bimodale.

Q58 (taux de réussite moyen – 4 %) : Très peu de bonnes réponses à cette question.

Partie C- Synthèse de nanoparticules potentiellement intéressantes pour l'imagerie multimodale de tumeurs cérébrales

Document 8 : La protéine de choc thermique HSP 70

La protéine de choc thermique HSP 70 (Heat Shock Proteins en anglais) peut se fixer aux récepteurs CD 40 qui sont notamment présents sur les cellules cérébrales et surexprimées dans le cas de gliomes (tumeurs cérébrales). Sa structure schématisée est donnée sur la Figure 14. Le suffixe « 70 » correspond au poids moléculaire de celle-ci (70 kilodaltons).

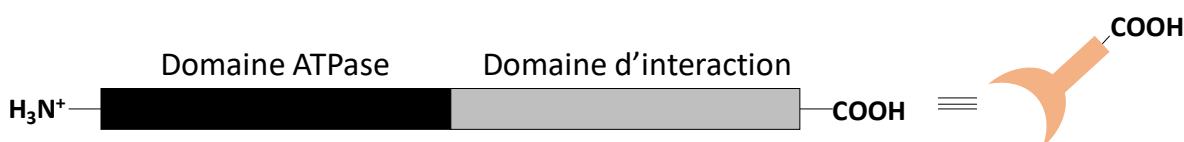


Figure 14 : Structure schématisée de HSP 70.

On se propose dans cette dernière partie, d'imaginer la synthèse de nanoparticules SPION N-Ch-DOTA-HSP optimisées pour l'imagerie multimodale de tumeurs cérébrales selon le schéma donné sur la Figure 15.

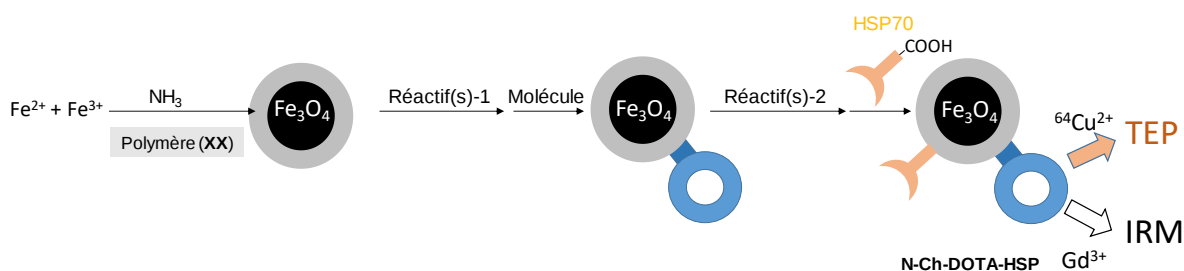


Figure 15 : Schéma de synthèse de nanoparticules SPION N-Ch-DOTA-HSP optimisées pour l'imagerie multimodale de tumeurs cérébrales.

59. (#) En vous inspirant du schéma de la synthèse des nanoparticules N-SD-D (Figure 3) et en vous appuyant sur l'ensemble des résultats, molécules, données et documents présents dans les parties A et B et le Document 8, compléter le schéma de la Figure 15 en proposant : un polymère (abrégié par XX), une molécule (notée Molécule) et un (des) réactif(s) pour deux étapes (1 et 2). On précise qu'une flèche correspond à une seule étape de synthèse mais peut impliquer plusieurs réactifs.

(#) Q59 (taux de réussite moyen – 2 %) : Question très peu traitée et systématiquement mal traitée.

60. Expliquer en quoi les nanoparticules N-Ch-DOTA-HSP de la question précédente permettraient des améliorations par rapport aux N-SD-D en terme de synthèse.

Q60 (taux de réussite moyen – 3 %) : Question traitée par moins de 5 % des candidates et candidats, mais de manière satisfaisante.

61. Indiquer le bénéfice de l'ajout de HSP70 sur les nanoparticules.

Q61 (taux de réussite moyen – 9 %) : Question traitée par 15 % des candidates et candidats, dans l'ensemble de manière satisfaisante.

Fin du sujet

Annexe 1 – Tables IR et RMN

Liaison	$\bar{\nu} / \text{cm}^{-1}$
O-H libre	3670 – 3580
OH lié	3400 – 3200
N-H amine	3500 – 3100
N-H amide	3500 – 3100
OH lié (acide carboxylique)	2500 – 3340
C-H aldéhyde	2750 – 2900
C=O Halogénure d'acyle	1750 – 1850
C=O anhydride	1700 – 1840
C=O acide carboxylique libre	1700 – 1730
C=O ester	1700 – 1750
C=O aldéhyde	1720 – 1740
C=O cétone	1650 – 1730
C=O acide carboxylique lié	1680 – 1710
C=O amide	1650 – 1700
C=C	1600 – 1700
C=N	1600 – 1680
C=C aromatique	1450 – 1600

Table IR en cm^{-1} .

Proton ^1H	Déplacement chimique (ppm)
Proton aromatique	6,5 – 8,0
–O– <u>CH</u> –	3,5 – 5,0
– <u>N</u> – <u>CH</u> – 	2,5 – 4,5
– <u>OH</u> (hydroxyle)	déplacement chimique très variable signal généralement large
– <u>NH</u> –	
R ₃ <u>CH</u> (tertiaire)	1,4 – 1,8
R ₂ <u>CH</u> ₂ (secondaire)	1,0 – 1,3
R <u>CH</u> ₃ (primaire)	0,8 – 1,7

Table de déplacements chimiques en ppm en RMN du proton.

Annexe 2 – Données

- Données :
 - $\frac{RT\ln 10}{F} = 0,06 \text{ V à } 25^\circ\text{C}$
 - $E^\circ(\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}) = 0,77 \text{ V à } 25^\circ\text{C}$
 - $\text{Log}(2) = 0,30$

- Tableau de pK_a :

HBr/Br⁻	Phénylalanine		RCOOH₂⁺/RCOOH	NH₄⁺/NH₃
-9	2,6	9,2	≈-6,0	9,2
HNEt₃⁺/NEt₃	NH₃/NH₂⁻	NHS/NHS⁻	RCONH₂⁺R'/RCONHR'	ROH/RO⁻
11	38	> 14	< 0	16 - 18

- Fonctions logarithme népérien (ln) et exponentielle (exp)

