Quelques aspects de la chimie médicale.

On étudie dans ce sujet quelques aspects de la chimie médicale. Le premier problème est dédié à l'étude d'une technique d'imagerie médicale : l'IRM. Dans le deuxième problème, on étudie la synthèse totale d'une molécule antifongique et antibiotique. Les problèmes 1 et 2 sont indépendants.

Pour l'ensemble de ce sujet l'utilisation des calculatrices est interdit.

Problème 1 : Les agents de contraste en IRM

L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) est une technique de diagnostic médical qui fournit des images des organes du corps humain. Les premières images chez l'homme ont été réalisées en 1979. Cet outil médical est fondé sur le principe de la RMN du proton des molécules d'eau de l'organisme.

En IRM, l'intensité du signal est souvent insuffisante pour observer une différence entre tissus sains et tissus malades. Afin de rendre le diagnostic plus aisé, on administre au patient des agents de contraste.

Les agents de contraste utilisés sont des complexes de gadolinium. Le gadolinium est un lanthanide et son numéro atomique vaut Z=64. Les premiers agents de contraste ont été introduits aux Etats-Unis et en France en 1988. Il s'agit du :

- Gadopentétate de diméglumine $[Gd(DTPA)(H_2O)]^{2-}$ (*Magnevist*®, Allemagne)
- Gadotérate de méglumine $[Gd(DOTA)(H_2O)]^{-}$ (*Dotarem*®, France)

Les ligands DTPA et DOTA sont des polyamines linéaires et macrocycliques. La figure 1 représente la forme sous laquelle ces ligands sont complexés au gadolinium. Ces deux ligands sont octadentates.

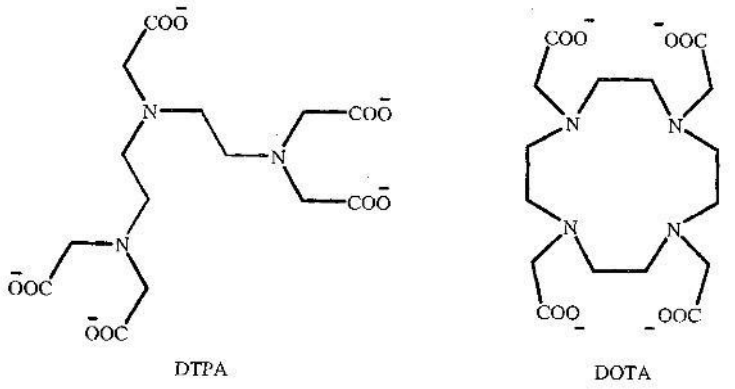


Figure 1 : Structure des ligands DTPA et DOTA.

Dans ce problème on propose d'étudier les agents de contraste au gadolinium en s'intéressant plus particulièrement à leur conception, leur stabilité dans l'organisme, et enfin leur mode d'action sur le signal de RMN (ou IRM).

*Ce problème comporte 2 annexes. Dans l'**Annexe 1** on trouvera les différents tableaux de données utiles à la résolution de certaines questions. Dans l'**Annexe 2** on trouvera quelques réactions de complexation du nickel (II).*

PARTIE A : Conception d'un agent de contraste

A.I. Choix du métal

La configuration électronique du gadolinium à l'état atomique est : $[Xe]\ 6s^2 4f^7 5d^1$. Les tableaux 1 et 2 de l'***Annexe 1*** consignent respectivement les énergies des orbitales de valence du gadolinium, et les énergies d'ionisation successives de cet élément.

A.I.1) Le degré d'oxydation stable du gadolinium est le degré +III. A l'aide du tableau 1, donner, en justifiant, la configuration électronique des ions Gd^{3+}.
A.I.2) Interpréter les valeurs du tableau 2, et justifier la stabilité du degré +III d'oxydation du gadolinium.
A.I.3) Un agent de contraste d'IRM efficace, doit porter une valeur de spin élevée. Donner la valeur du spin total des ions Gd^{3+}, puis montrer, à l'aide d'une analyse blocs par blocs de la classification périodique, que le gadolinium est le meilleur choix de métal pour fabriquer un agent de contraste d'IRM.

A.II. **Choix du ligand**

Le gadolinium libre est toxique pour l'homme. Pour « masquer » sa toxicité, on complexe le gadolinium par des ligands polydentates (DTPA) ou macrocycliques (DOTA). Les complexes ainsi formés sont plus stables que leurs homologues formés à partir de ligands monodentates.

A.II.1) Etude de l'effet chélate.

Un complexe avec un ligand chélatant (polydentate) est plus stable qu'un complexe avec des ligands monodentates. C'est l'effet chélate. Pour comprendre cette affirmation, on étudie les réactions de complexation dans l'eau du nickel II avec plusieurs ligands. Afin de tirer des conclusions, on comparera entre elles les réactions offrant la même sphère de coordination au métal. On précise qu'en solution aqueuse, les ions nickel II « libres » sont en fait présents sous la forme $Ni(H_2O)_6^{2+}$. Le tableau 3 de l'***Annexe 1*** présente les grandeurs thermodynamiques associées aux réactions de complexation présentées dans l'***Annexe 2***.

A.II.1.a) Ecrire l'équation-bilan des réactions de complexation **5** et **6** en prenant comme réactif le nickel II sous la forme $Ni(H_2O)_6^{2+}$.
A.II.1.b) En comparant les réactions conduisant à des complexes offrant la même sphère de coordination, déterminer quelle est la principale contribution à l'effet chélate.
A.II.1.c) Fournir une interprétation moléculaire à cette contribution principale.
A.II.1.d) Interpréter l'évolution de l'enthalpie standard de réaction quand on compare les réactions pour **2**, **4** et **6.**
A.II.1.e) Interpréter l'évolution de l'entropie standard de réaction quand on compare les réactions pour **2** et **6.**

A.II.2) Etude de l'effet macrocycle.

Un complexe formé à partir d'un ligand macrocyclique est plus stable que son homologue formé à partir d'un ligand acyclique. C'est l'effet macrocycle. Afin de comprendre cet effet, on étudie les réactions de complexation du nickel II (sous forme $Ni(H_2O)_6^{2+}$) avec les deux ligands de la figure 2.
Les données thermodynamiques liées à ces réactions sont présentées dans le tableau 4 de l'***Annexe 1***.

La formation du complexe peut être décrite, de manière très schématique, par la succession d'étapes suivantes :

- Etape 1 : réorganisation du ligand autour du métal.
- Etape 2 : réaction de complexation entre le métal et le ligand réorganisé.

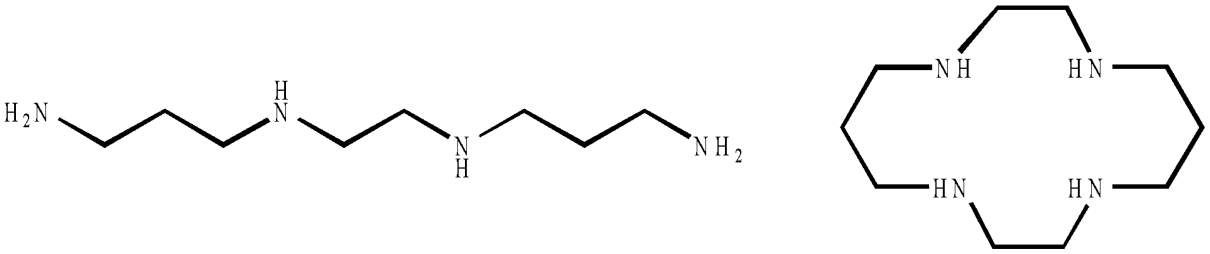
A.II.2.a) La réorganisation du ligand **A** autour du métal est défavorable enthalpiquement. Proposer une interprétation.

A.II.2.b) Déterminer le signe de l'entropie standard de réorganisation pour le ligand **A**.

A.II.2.c) Que peut-on dire de l'entropie standard et l'enthalpie standard de réorganisation pour le ligand **B** ?

A.II.2.d) Les données thermodynamiques associées à l'étape 2 peuvent être considérées comme identiques pour les deux ligands. Justifier cette hypothèse, puis évaluer le signe des contributions enthalpiques et entropiques associées à cette étape.

A.II.2.e) Expliquer les différences entre les valeurs des enthalpie et entropie standards pour les réactions avec les ligands **A** et **B**, puis conclure quant à la nature de l'effet macrocycle.

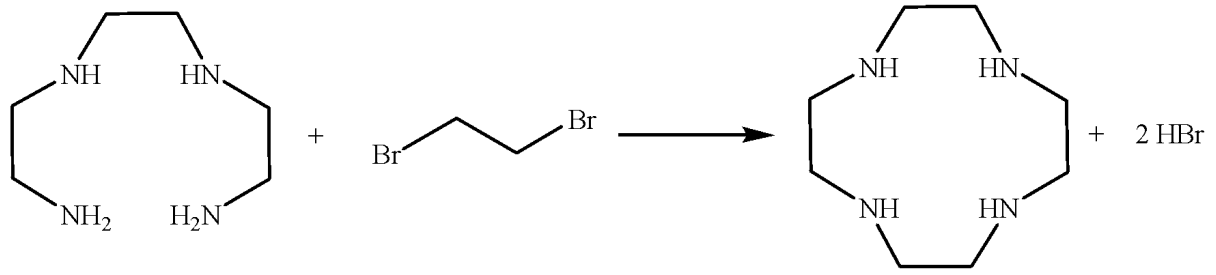


A **B**

Figure 2 : Ligands **A** et **B** pour l'étude de l'effet macrocycle.

A.III. **Synthèse d'un ligand macrocyclique**.

La synthèse du ligand DOTA passe par la synthèse du 1,4,7,10-tétraazacyclododécane qui est ensuite fonctionnalisé pour donner le DOTA. La synthèse de ce macrocycle est effectuée en faisant agir le 1,4,7,10-tétraazadécane avec le 1,2-dibromoéthane. Cette réaction de cyclisation est lente et des réactions parasites, cinétiquement plus favorables, peuvent alors entrer en compétition. Afin de favoriser la cyclisation, on conduit la réaction dans un milieu hautement dilué, et en présence de sels de nickel II.



1,4,7,10-tétraazadécane 1,4,7,10-tétraazacyclododécane

Figure 3 : synthèse du 1,4,7,10-tétraazacyclododécane.

La synthèse du macrocycle se fait par la succession d'une SN_2 et d'une substitution nucléophile interne cinétiquement déterminante assurant la fermeture du cycle.

A.III.1) Quelle réaction parasite entre en compétition avec la réaction de cyclisation ?

A.III.2) Expliquer pourquoi la haute dilution favorise cinétiquement la cyclisation.

A.III.3) Expliquer en quoi la présence de sels de nickel accélère la réaction de cyclisation.

A.III.4) Ce mode opératoire, consistant à travailler en milieu dilué et en présence de sels métalliques, est-il utilisable en industrie pour synthétiser de grandes quantités de ligand pur ? Expliquer.

La fonctionnalisation du 1,4,7,10-tétraazacyclododécane pour conduire à la DOTA se fait en utilisant un α-bromo-ester (MeO-C(O)-CH_2-Br).

A.III.5) Proposer une synthèse du DOTA à partir du 1,4,7,10-tétraazacyclododécane.

PARTIE B : Les agents de contraste dans l'organisme

Les ligands DTPA et DOTA assurent en théorie une stabilité suffisante aux complexes de gadolinium en milieu aqueux pour ne pas être nocifs pour l'homme. Le milieu physiologique est différent de l'eau pure, et il est indispensable de s'assurer que le complexe reste stable dans ce milieu.

B.I. Détermination de la structure des complexes de gadolinium.

Afin de s'assurer que la structure de l'agent de contraste en solution est conforme aux attentes théoriques on détermine par fluorescence le nombre de molécules d'eau complexées au gadolinium. Par une irradiation dans l'ultraviolet le complexe est amené dans son état excité. Son retour à l'état fondamental peut se faire en émettant de la lumière (fluorescence) ou en dissipant l'énergie par l'activation de ses modes normaux de vibration. Ces processus sont modélisés par l'ensemble des actes élémentaires suivants :

C* → C désexcitation radiative (émission de lumière) : constante de vitesse k_1.

C* → C désexcitation non radiative (vibration) : constante de vitesse k_2.

C désigne le complexe dans son état fondamental et C* le complexe dans son premier état excité.

B.I.1) Sachant que l'intensité lumineuse émise I est proportionnelle à la concentration en C*, établir l'expression de I en fonction du temps et des constantes de vitesse k_1 et k_2. On notera k_{obs} la constante de vitesse apparente.

En réalisant cette expérience dans l'eau puis dans l'eau lourde (ou eau deutérée D_2O), on peut déterminer le nombre de molécules d'eau complexées au gadolinium grâce à la formule empirique :

$$\Delta k_{obs} = k_{obs}(H_2O) - k_{obs}(D_2O) = \alpha \cdot n$$

où α est une constante et *n* désigne le nombre de molécules d'eau complexées. Pour le complexe à base de DTPA on aboutit à $n = 1{,}1$.

On précise enfin que dans l'eau lourde, le ligand H_2O est remplacé par D_2O.

B.I.2) Une liaison chimique est modélisable par un ressort de constante de raideur κ. En considérant deux éléments A et B et en introduisant la masse réduite μ, exprimer la fréquence de vibration de la liaison A-B.

B.I.3) Pour modéliser les liaisons O-H et O-D, on utilise la même valeur de κ. Justifier par un argument chimique cette approximation.

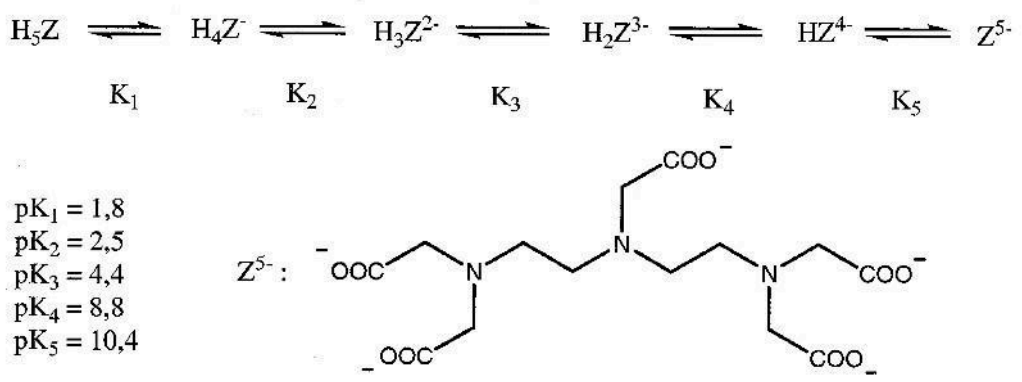
La désexcitation de la molécule par ses modes normaux de vibration est d'autant plus efficace que la fréquence de vibration de ces modes normaux est grande.

B.I.4) Déterminer en le justifiant le signe de α.
B.I.5) La précision de cette méthode est de l'ordre de 15%. En dehors des imprécisions de mesure, proposer une interprétation à la valeur non entière de n (n = 1,1).
B.I.6) Quelle différence observerait-on sur le spectre IR de l'agent de contraste avec le ligand H_2O et avec le ligand D_2O ?

B.II. <u>Stabilité thermodynamique de l'agent de contraste dans le milieu physiologique</u>.

Le milieu physiologique présente un pH de 7,4 et plusieurs ions métalliques dissous tels que des ions Ca^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}. Les conditions de pH, ainsi que la présence d'ions métalliques peuvent influer sur la stabilité de l'agent de contraste et ainsi provoquer le relargage d'ions gadolinium toxiques pour l'homme.

Le ligand DTPA présente dans l'eau cinq acidités. Les valeurs des pKa de ces acidités sont présentées sur la figure 4.



<u>figure 4</u> : équilibres acido-basiques associés au ligand DTPA.

On précise enfin que la constante de formation du complexe $Gd(Z)^{2-}$ suivant la réaction

$$Gd^{3+} + Z^{5-} = Gd(Z)^{2-}$$ est telle que : $\log \beta = 22{,}4$.

On admettra que le complexe $Gd(Z)^{2-}$ modélise parfaitement l'agent de contraste $[Gd(DTPA)(H_2O)]^{2-}$.

B.II.1) <u>Effet du pH sur la stabilité</u>.

On néglige dans un premier temps la présence d'autres cations métalliques dans le milieu et on ne s'intéresse qu'à l'effet du pH sur la stabilité de l'agent de contraste. L'ensemble des équilibres aboutissant au relargage des ions Gd^{3+} est le suivant :

$Gd(Z)^{2-} = Gd^{3+} + Z^{5-}$	Constante d'équilibre :	$\widetilde{K}_0$
$Gd(Z)^{2-} + H_3O^+ = Gd^{3+} + HZ^{4-} + H_2O$	Constante d'équilibre :	$\widetilde{K}_A$
$Gd(Z)^{2-} + 2H_3O^+ = Gd^{3+} + H_2Z^{3-} + 2H_2O$	Constante d'équilibre :	$\widetilde{K}_B$
$Gd(Z)^{2-} + 3H_3O^+ = Gd^{3+} + H_3Z^{2-} + 3H_2O$	Constante d'équilibre :	$\widetilde{K}_C$
$Gd(Z)^{2-} + 4H_3O^+ = Gd^{3+} + H_4Z^{-} + 4H_2O$	Constante d'équilibre :	$\widetilde{K}_D$
$Gd(Z)^{2-} + 5H_3O^+ = Gd^{3+} + H_5Z + 5H_2O$	Constante d'équilibre :	$\widetilde{K}_E$

On définit $[Gd^{3+}]_{Relargé}$ la concentration en Gd^{3+} libres dans le milieu une fois tous les équilibres établis.

B.II.1.a) Exprimer chacune des constantes thermodynamiques $\widetilde{K}_0, \widetilde{K}_A, \widetilde{K}_B, \widetilde{K}_C, \widetilde{K}_D, \widetilde{K}_E$ en fonction de β et des constantes d'acidité K_i.

B.II.1.b) Montrer que le carré de la concentration en Gd^{3+} libres vaut :

$$[Gd^{3+}]^2_{Relargé} = \frac{[Gd(Z)^{2-}]}{\beta}\left[1 + \sum_{i=1}^{5}\left(\frac{[H_3O^+]^i}{\prod_{j=0}^{i-1} K_{5-j}}\right)\right]$$

<u>Précision</u> : afin de ne pas alourdir les écritures, on ne fait pas apparaître dans les formules la concentration unitaire c° nécessaire à l'écriture des constantes thermodynamiques adimensionnelles.

B.II.1.c) En supposant que le relargage est faible, montrer que : $[Gd^{3+}]_{Relargé} = \sqrt{\frac{C_0}{\beta_{app}}}$

avec C_0 la concentration initiale en agent de contraste mis dans l'organisme, et β_{app} une constante de stabilité apparente dépendant du pH dont on donnera l'expression.

B.II.1.d) En moyennant des approximations numériques que l'on justifiera, déterminer la valeur de β_{app} pour l'agent de contraste à base de DTPA dans des conditions de pH physiologique (pH = 7,4). Cet agent de contraste est-il stable dans ce milieu ?

B.II.2) <u>Effet des cations métalliques dissous sur la stabilité</u>.

Soit M^{n+} un cation métallique dissous dans le milieu. La constante de formation du complexe

$M(Z)^{p+}$ suivant la réaction $M^{n+} + Z^{5-} = M(Z)^{p+}$ vaut β_M. On considère que seule la forme Z^{5-} du DTPA peut se complexer au métal.

En tenant compte du pH et de la présence de cations métalliques dissous, montrer que :

$$[Gd^{3+}]_{Relargué} = \sqrt{\frac{C_0}{\beta_{physio}}}$$

Donner une expression de β_{physio} la constante de stabilité apparente de l'agent de contraste dans le milieu physiologique en fonction de β, β_M, des constantes d'acidité K_i,de la concentration en ions H_3O^+ et de la concentration en cations métalliques dissous.

B.II.3) Application à la détermination des doses à administrer au patient.

On définit la concentration létale comme la concentration maximale de produit que peut supporter l'animal. On définit de même la dose létale en $mol.kg^{-1}$, la dose maximale que peut supporter l'animal avant son décès. Chez la souris, la concentration létale d'ions Gd^{3+} libres vaut 10 $\mu mol.L^{-1}$. Une souris pèse en moyenne 40 g et possède 70 mL de sang par kilogrammes. Pour l'agent de contraste $[Gd(DTPA)(H_2O)]^{2-}$, on a : $\log \beta_{physio} = 7{,}0$.

B.II.3.a) Déterminer la dose létale (en $mol.kg^{-1}$) de cet agent de contraste chez la souris.

B.II.3.b) La dose létale réelle de cet agent de contraste chez la souris vaut 5,0 $mmol.kg^{-1}$. Proposer une interprétation à l'écart entre valeur calculée issue de considérations purement thermodynamiques et valeur expérimentale.

La dose létale chez l'homme est comparable à celle de la souris (soit 5,0 $mmol.kg^{-1}$). Afin d'éviter tout risque, les normes imposent que la quantité d'agent de contraste injectée soit environ 50 fois inférieure à la dose létale. Les solutions d'agent de contraste sont préparées à la concentration de 0,5 $mol.L^{-1}$.

B.II.3.c) Un homme de 70 kg possède environ 5 litres de sang. Estimer le volume d'agent de contraste qu'il faut injecter au patient pour respecter les normes.

PARTIE C : Effet de l'agent de contraste sur l'image IRM

Le principe de base de l'IRM est le même que celui de la RMN. La conversion du signal enregistré en image dépasse largement le cadre de cette étude.

Les agents de contraste à base de gadolinium influent sur le signal enregistré. En effet, la molécule d'eau coordinée au gadolinium subit un échange rapide avec les molécules d'eau du reste de la cellule suivant la réaction de la figure 5. On note k_{eau} la constante de vitesse de cette réaction d'échange. On peut montrer que l'intensité du signal est d'autant plus grande que k_{eau} est grande.

schéma :



correspondant à la réaction :

$$[Gd(DTPA)(H_2O)_{(a)}]^{2-} + H_2O_{(b)} \rightleftharpoons [Gd(DTPA)(H_2O)_{(b)}]^{2-} + H_2O_{(a)}$$

ou

figure 5 : schéma de la réaction d'échange de molécules d'eau sur le complexe.

Pour cette réaction d'échange, trois types de mécanismes peuvent être envisagés. Un mécanisme dissociatif analogue à une SN_1, un mécanisme concerté analogue à une SN_2 et un mécanisme associatif en deux actes élémentaires.

C.1) Pour chacun des mécanismes écrire une série d'actes élémentaires puis dessiner un diagramme d'énergie potentielle en fonction de la coordonnée réactionnelle.
C.2) En déduire une loi de vitesse pour la réaction d'échange pour chacun des mécanismes.
C.3) Expliquer pourquoi une étude des ordres partiels de réaction ne permet pas de trancher entre les différents mécanismes.

Pour déterminer le type de mécanisme il est donc nécessaire d'avoir recours à l'étude des paramètres d'activation en utilisant la théorie de l'état de transition. On considère, dans un premier temps, un acte élémentaire bimoléculaire. Ce dernier peut être modélisé par le schéma suivant :

$$A + B \underset{\longleftarrow}{\xrightarrow{K^{\#}}} [A\text{-}B]^{\#} \xrightarrow{k^{\#}} C$$

avec $[A\text{-}B]^{\#}$ représentant le complexe activé (ou état de transition), $k^{\#}$ constante de vitesse de la transformation de l'état de transition en C, et $K^{\#}$ la constante d'équilibre thermodynamique entre les réactifs et le complexe activé.

On a $k^{\#} = \nu$ avec ν fréquence de vibration de l'état de transition suivant la coordonnée de réaction conduisant à la formation de C.
On définit k la constante de vitesse associée à cet acte élémentaire.

C.4) Donner une expression de la constante de vitesse k en fonction de ν , $K^{\#}$, la concentration unitaire c° et des coefficients d'activité γ_A, γ_B, $\gamma^{\#}$ associés respectivement à l'espèce A, B et au complexe activé. On définit le coefficient d'activité γ tel que pour une espèce donnée, l'activité de cette espèce en solution s'écrive :

$$a = \gamma \frac{c}{c^{\circ}}$$ avec c la concentration.

On a la relation suivante :

$$K^{\#} = \frac{1}{1 - \exp\left(-\frac{h\nu}{k_B T}\right)} K$$

avec k_B constante de Boltzmann, h constante de Plank.

C.5) En supposant $h\nu << k_B T$, donner une nouvelle expression de k.

On définit l'enthalpie libre standard d'activation $\Delta_r G^{0\#}$ telle que :

$$lorsque \quad \nu \longrightarrow +\infty \quad -RT \ln K^{\#} = \Delta_r G^{0\#}$$

avec R constante des gaz parfaits.

C.6) Montrer que la constante de vitesse k de la réaction qui transforme A et B en C peut s'écrire, moyennant une approximation que l'on précisera, selon l'équation (1) :

$$k = \frac{k_B T}{hc^{\circ}} \exp\left(\frac{-\Delta_r G^{0\#}}{RT}\right) \qquad (1)$$

C.7) Que devient (1) quand on considère un acte élémentaire monomoléculaire ?

On admet la formule suivante :

$$k = k_0 \exp\left(\frac{-\Delta_r V^{\#} P}{RT}\right) \qquad (2)$$

où P représente la pression et $\Delta_r V^{\#}$ le volume d'activation.

C.8) Quel sens physique donner à $\Delta_r V^{\#}$?

Le tableau 5 de l'***Annexe 1*** consigne les valeurs des différents paramètres d'activation pour la réaction d'échange sur l'agent de contraste à base de DOTA et de DTPA. $\Delta_r H^{0\#}$ représente l'enthalpie standard d'activation et $\Delta_r S^{0\#}$ l'entropie standard d'activation.

C.9) En analysant les valeurs du tableau, déterminer, en le justifiant, le mécanisme qui sous-tend la réaction d'échange de molécules d'eau.

C.10) Proposer un argument chimique simple pour expliquer le signe de $\Delta_r H^{0\#}$.

C.11) Déterminer les signes et donner un ordre de grandeur des amplitudes du volume et de l'entropie d'activation que l'on aurait obtenus pour les deux autres mécanismes envisageables.

C.12) En linéarisant l'équation (1), expliquer comment l'on peut déterminer $\Delta_r H^{0\#}$ et $\Delta_r S^{0\#}$ expérimentalement.

C.13) Proposer une méthode expérimentale pour déterminer $\Delta_r V^{\#}$.

C.14) **Application au contraste en IRM**.

Les cellules cancéreuses présentent une forte hydratation. En effet des réactions inflammatoires de l'organisme provoquent une forte irrigation de ces régions.
Sur l'image IRM, les zones envoyant un signal intense apparaissent en blanc alors que celles envoyant un signal plus modéré apparaissent en gris plus ou moins foncé.

Question :

A la lumière de l'étude précédente, déterminer comment les cellules cancéreuses apparaissent sur l'image IRM. On prendra soin de justifier chaque étape du raisonnement.

FIN DE LA PREMIERE PARTIE

Annexe 1 **: Tableaux**

Energie des orbitales de valence.

Orbitale	6s	4f	5d	6p
Energie (en eV)	-22	-59	-28	-17

tableau 1 : énergies des orbitales de valence du gadolinium en eV.

Energie d'ionisation

Energie (en $kJ.mol^{-1}$)	1° ionisation (I_1)	2° ionisation (I_2)	3° ionisation (I_3)	4° ionisation (I_4)	$I_1 + I_2 + I_3$
Gd	593	1167	1990	4250	3750

tableau 2 : énergies d'ionisation du gadolinium en $kJ.mol^{-1}$.

Effet chélate

Réaction	log K	$\Delta_r G°$ (en $kJ.mol^{-1}$)	$\Delta_r H°$ (en $kJ.mol^{-1}$)	$T\Delta_r S°$ (en $kJ.mol^{-1}$)
1	5,06	-28,8	-32,6	-3,8
2	7,35	-41,9	-37,7	4,2
3	8,09	-46,5	-65,3	-18,8
4	13,5	-77,4	-76,6	0,8
5	9,05	-51,7	-100	-48,3
6	17,6	-101	-117	-16,0

tableau 3 : grandeurs thermodynamiques de réactions de formations de quelques complexes de Ni^{2+} à 25°C présentées dans l'***Annexe 2***.

Effet macrocycle

	Ligand **A**	Ligand **B**
log K°	11,2	15,3
$\Delta_r H°$ (en $kJ.mol^{-1}$)	-44,4	-69,9
$\Delta_r S°$ ($J.K^{-1}.mol^{-1}$)	66,5	85,8

tableau 4 : données thermodynamiques relatives à l'effet macrocycle à 25 °C.

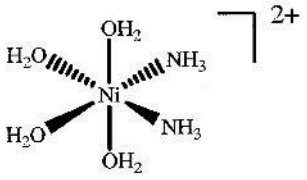
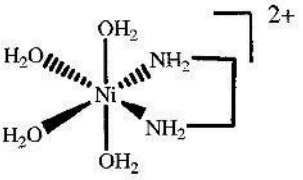
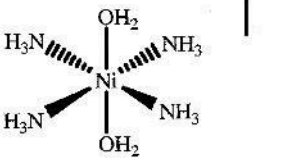
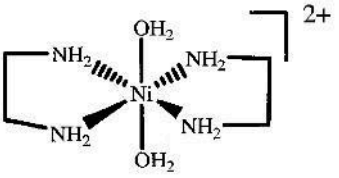
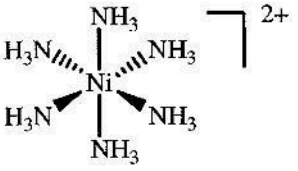
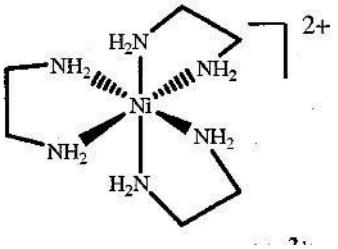
Paramètres d'activation

Complexe	$\Delta_r V^{0\#}$ ($cm^3.mol^{-1}$)	$\Delta_r H^{0\#}$ ($kJ.mol^{-1}$)	$\Delta_r S^{0\#}$ ($J.K^{-1}.mol^{-1}$)	10^{-6}×k en s^{-1} à 25°C
$[Gd(DTPA)(H_2O)]^{2-}$	12,5	51,6	53	3,30
$[Gd(DOTA)(H_2O)]^{-}$	10,5	49,8	49	4,10

tableau 5 : paramètres d'activation de l'échange de molécules d'eau.

Annexe 2

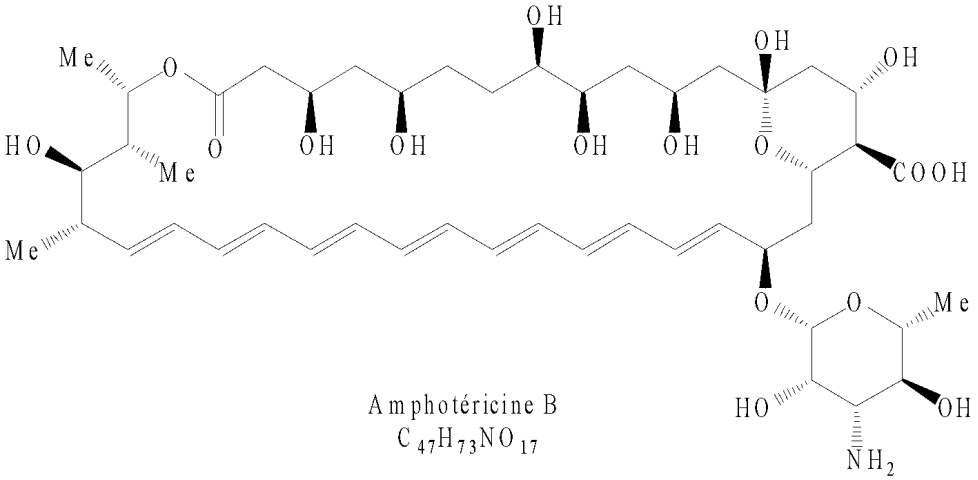
Quelques réactions de complexation du nickel II

Réaction de Complexation	Ligand	Complexe
1	NH_3	
2	$H_2N\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH_2$	
3	NH_3	
4	$H_2N\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH_2$	
5	NH_3	
6	$H_2N\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH_2$	

Quelques réactions de complexation du nickel II ($Ni(H_2O)_6^{2+}$).

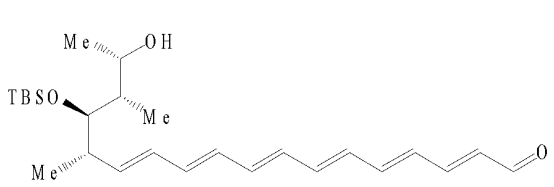
Problème 2 : Synthèse d'une molécule antibiotique.

L'amphotéricine B est un antibiotique antifongique. Cette molécule est utilisée pour traiter certaines mycoses profondes. A l'origine, cette molécule était extraite de la bactérie *Streptomyces nodosus*. En 1987, K. C. Nicolaou a proposé une synthèse totale de cette molécule.

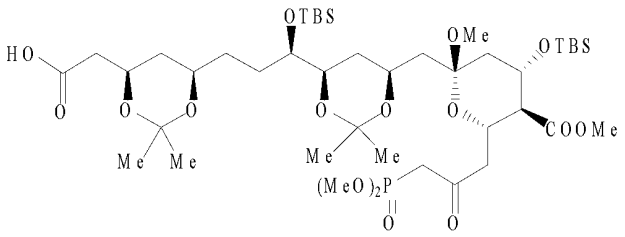


Amphotéricine B
$C_{47}H_{73}NO_{17}$

Pour obtenir ce macrocycle on couple les deux synthons **A** et **B** par des méthodes que l'on étudiera dans la dernière partie.



Synthon A



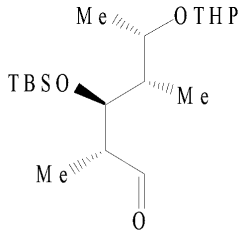
Synthon B

*Ce problème comporte quatre annexes. Dans l'**Annexe A**, on trouvera la séquence réactionnelle associée à la synthèse de **C**. Dans l'**Annexe B**, sont répertoriées des informations sur la réaction d'aldolisation diastéréosélective. L'**Annexe C** présente la séquence réactionnelle de la synthèse de **B**. Enfin l'**Annexe D** rassemble des données relatives aux abréviations utilisées dans le problème ainsi que des données spectroscopiques.*

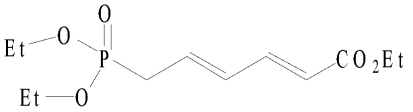
Les formules des molécules doivent, sauf avis contraire, faire apparaître la stéréochimie de ces dernières. Dans l'écriture des mécanismes, les formules de Lewis sont exigées.

A. Synthèse du synthon A

L'analyse rétrosynthétique de **A** montre que l'on peut obtenir cette molécule à partir du synthon **C** et du composé **D** commercial.



C



D

A.I. Synthèse de **C**

La séquence réactionnelle de la synthèse de C est donnée en ***Annexe A***.

*A.I.1. Première séquence de la synthèse : passage de **0** à **5**.*

A.I.1.a) Donner, en justifiant, la configuration absolue (descripteur stéréochimique) des centres stéréogènes de **0**. Ce composé est-il chiral ? Justifier.

Le composé de départ **0** réagit avec l'orthoester $(EtO)_3CH$ pour donner **1**. Le composé **1** est ensuite dissous dans du THF (tétrahydrofurane) anhydre et mis en présence de $LiAlH_4$ pour conduire, après hydrolyse, au composé **2**.

A.I.1.b) Pourquoi fait-on agir un orthoester sur **0** avant de faire agir $LiAlH_4$? Identifier le produit **2** et justifier l'emploi de THF anhydre.

L'action de PCl_3 sur le composé **3** est une étape essentielle de cette séquence car elle induit la stéréochimie du produit final **5**.

A.I.1.c) Donner la structure de **3.** Pourquoi réalise-t-on la transformation de **2** en **3** avant de faire agir PCl_3 ?

Le composé **4** est mis en présence de carbonate de potassium (K_2CO_3) dans le méthanol. Il se forme alors dans le milieu un intermédiaire réactionnel anionique qui évolue spontanément vers la formation du composé **5**.

A.I.1.d) Sachant que le sous-produit de formation de l'intermédiaire réactionnel est HCOOMe, proposer une structure pour l'intermédiaire réactionnel, puis un mécanisme pour sa formation faisant intervenir le solvant et une étape d'addition-élimination.

A.I.1.e) En analysant le mécanisme de la formation de **5** à partir de l'intermédiaire réactionnel, expliquer la stéréochimie de **5**, puis montrer en quoi l'action de PCl_3 induit la

stéréochimie **5**.

A.I.2. *Deuxième séquence de la synthèse : passage de **5** à **C** :*

A.I.2.a) A l'aide d'une analyse du mécanisme de la réaction permettant le passage de **5** à **6**, déterminer, en justifiant, le nombre de stéréoisomères obtenus lors de cette réaction. Dessiner le(s) produit(s) de cette réaction.

A.I.2.b) Sachant que **8** possède un cycle à 5 chaînons, donner la structure de **8** et le mécanisme de sa formation. Préciser le rôle de l'acide paratoluènesulfonique (APTS). Quelles autres structures de **8** sont envisageables ?

A.I.2.c) Passage de **8** à **9**.

Dans un ballon passé à l'étuve, 1,40 g de **8** est dissous dans 44 mL de dichlorométhane anhydre. On ajoute ensuite 1,5 g de tamis moléculaire dont la taille des pores est de 400 pm, et 3,76 g de chlorochromate de pyridinium (PCC). On laisse la réaction se dérouler pendant 2h30 avant de réaliser des lavages à l'éther diéthylique anhydre pour isoler et purifier le produit **9** de la réaction.

(i) Donner la structure de **9**. Quelle est la nature de la réaction **8** → **9** ?
(ii) Quelle réaction parasite se produirait sans l'utilisation de solvants anhydres et d'une verrerie passée à l'étuve ?
(iii) Quel est le rôle du tamis moléculaire ?
(iv) Quelles modifications spectrales en IR et RMN peut-on attendre lors du passage de **8** à **9** ?
(v) Proposer un réactif chimique permettant de caractériser **9**.

A.I.2.d) Passage de **10** à **12**.

On dissout 7,0 mmol du composé **10** dans du THF fraîchement distillé. Le montage est placé sous atmosphère inerte d'argon et refroidi à – 40 °C. On ajoute alors 15,4 mmol de $LiBH_4$. Après hydrolyse et purifications, on obtient le produit **11.** Pour caractériser ce produit, on réalise son spectre IR et on compare à celui du réactif **10**. Les bandes observées sont :

- Réactif **10** : 3470 ; 3060 ; 2900 ; 1780 ; 1695 en cm^{-1}
- Produit **11** : 3405 ; 2900 en cm^{-1}

(i) Attribuer les signaux du spectre IR de **10**. En déduire une structure pour **11**.
(ii) Quelle est la nature de la réaction **10** → **11** ? Pourquoi distille-t-on le THF et pourquoi se place-t-on sous argon ?
(iii) Proposer réactifs et conditions expérimentales précises afin de réaliser de manière quasi-quantitative (rendement > 90 %) la réaction **11** → **12**.

A.I.2.e) Donner, en justifiant, les configurations absolues (descripteur stéréochimique) de centres stéréogènes de la molécule **C**. On ne tiendra pas compte des centres stéréogènes introduits par la présence du groupement THP.

A.I.3. *Comprendre la stéréochimie relative de **C**.*

Le passage de **9** à **10** est une étape clé de la synthèse stéréocontrolée du synthon **C**. Il s'agit d'une étape d'aldolisation diastéréosélective qui permet d'obtenir l'isomère souhaité du

composé **C** de manière largement majoritaire.
Pour comprendre la sélectivité de cette réaction, on utilise un modèle simple dont les données sont dans l'***Annexe B***.

A.I.3.a) Formation de l'énolate :

Dans un ballon, on dissout 1,53 g du composé **S** dans 13 mL de dichlorométhane sous atmosphère d'argon. La solution est refroidie à 0 °C. On ajoute ensuite, goutte à goutte, un mélange de 1,05 équivalent de $(n\text{-}Bu)_2BOTf$ et 1,2 équivalent de $(i\text{-}Pr)_2NEt$. Le bore ayant une grande affinité pour l'oxygène, l'énolate formé **T** est présent sous la forme dessinée sur la figure a de l'***Annexe B***. La stéréochimie de la double liaison C=C formée conditionne la sélectivité de l'aldolisation. Les conditions opératoires favorisent la formation de l'énolate **T** de configuration *Z*.

(i) Quel est le rôle de l'amine dans la réaction de formation de **T** ? Proposer un mécanisme pour la formation **F**.
(ii) Proposer un mécanisme pour la formation **T**.

A.I.3.b) Etude de l'aldolisation

Pour cette étude on considère la réaction modèle de la figure b de l'***Annexe B***. Sur cette figure, on définit les aldols Syn et Anti. Cette définition impose l'écriture de la chaîne carbonée en « zig-zag » (voir figure b ***Annexe B***).
Cette réaction d'aldolisation passe par un état de transition cyclique à 6 centres où le bore est complexé aux atomes d'oxygène de l'aldéhyde et de l'énolate. A l'instar du cyclohexane, cet état de transition adopte une conformation chaise. On notera que la géométrie plane de la double liaison C=C de l'énolate et la configuration *Z* de cette dernière contraignent les groupements X et R_2 à prendre une position axiale dans l'état de transition.
La formule plane de cet état de transition est présentée sur la figure b de l'***Annexe B***. Les liaisons en pointillés représentent les liaisons en cours de rupture ou de formation.

(i) Dessiner en perspective les deux états de transition envisageables avec un énolate *Z*.
(ii) Déterminer, en justifiant votre réponse, à quel produit, après hydrolyse, conduit chacun de ces états de transition.
(iii) Etudier la stabilité relative de chacun de ces états de transition.
(iv) Quand on conduit la réaction à –78 °C, on obtient majoritairement le couple d'énantiomère Syn. Proposer une interprétation.
(v) Dans ces conditions opératoires, quelle est la proportion relative de chaque énantiomère Syn ?
(vi) A -78°C, comment évolue le rapport Syn/Anti avec l'encombrement du groupement X ? Justifier.

A.I.3.c) Application à la transformation de **9** en **10**.

(i) Les stéréoisomères Anti du composé **10** ne sont pas présents dans le brut réactionnel. Proposer une explication à cette absence.
(ii) Dessiner le stéréoisomère de **10** (que l'on notera **10'**) que l'on s'attend à obtenir dans le brut réactionnel mélangé avec **10**.
(iii) Le rapport (**10** :**10'**) vaut (11 :1). Est-ce conforme aux attentes du modèle proposé

précédemment ? Quelle propriété des groupements X et R_2, négligée dans ce modèle, peut expliquer ce résultat ?

(iv) Dessiner l'état de transition de la réaction d'aldolisation conduite à –78 °C entre l'énolate issu de **S** de configuration *E* et **9**. En déduire le produit que l'on aurait obtenu.

A.II. Obtention du synthon A

A est obtenu à partir du synthon **C** par une séquence réactionnelle multi-étapes. Deux étapes consistent à faire réagir un équivalent de **D** suivant une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons. Cette réaction, analogue à une réaction de Wittig, est *E*-sélective.

A.II. 1. Etude la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons sur un exemple

La figure 1 présente un exemple de réaction de Horner-Wadsworth-Emmons.

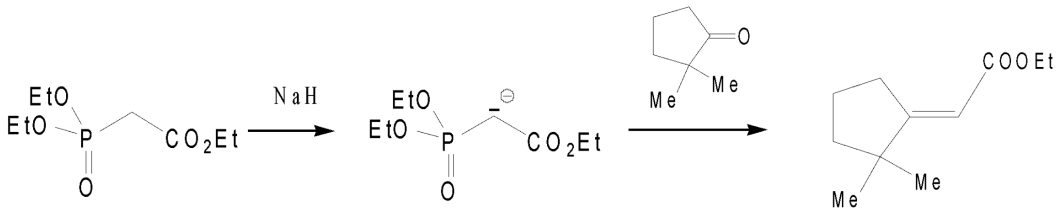


Figure 1 : exemple de réaction de Horner-Wadsworth-Emmons.

A.II.1.a) Le phosphonate $(EtO)_2P(O)CH_2CO_2Et$ est préparé à partir de $P(OEt)_3$ et du bromoacétate d'éthyle $Br\text{-}CH_2COOEt$. Sachant que :

- le mécanisme est séquentiel
- la première étape est une substitution nucléophile dans laquelle le phosphite de triéthyle $P(OEt)_3$ est le nucléophile
- le sous-produit de la réaction est le bromo-éthane

(i) Ecrire une formule de Lewis du phosphite de triéthyle $P(OEt)_3$.

(ii) Identifier les sites nucléophiles et électrophiles sur le phosphite de triéthyle et le bromoacétate d'éthyle.

(iii) Proposer un mécanisme pour la formation du phosphonate.

A.II.1.b) Quel est le rôle de NaH dans la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons ? Quel est l'intérêt d'utiliser ce réactif ?

A.II. 2. *Application à la synthèse de A*

Dans une première étape, on introduit dans le milieu les composés **C**, **D** et le diisopropylamidure de lithium (LDA). On obtient alors le produit **13.** Le passage de **13** à **A** se fait par une série d'étapes parmi lesquelles on trouve l'action du deuxième équivalent de **D**.

A.II.2.a) La réaction entre le LDA est le phosphonate **D** est quantitative. Expliquer.

A.II.2.b) Donner la structure du composé **13**.
A.II.2.c) Proposer une série de réactions permettant d'aboutir à **A**.

Précision : la déprotection d'une fonction alcool protégée par un groupement tétrahydropyrane (THP) se fait par l'action du méthanol en présence d'un catalyseur acide.

B. Synthèse du synthon B

Le synthon **B** est obtenu par le couplage de 3 synthons : les molécules **E**, **F**, et **G** dont les structures sont représentées sur la figure 2. Dans cette partie on ne s'intéresse pas à la synthèse de ces briques élémentaires mais à leur assemblage pour former **B**.

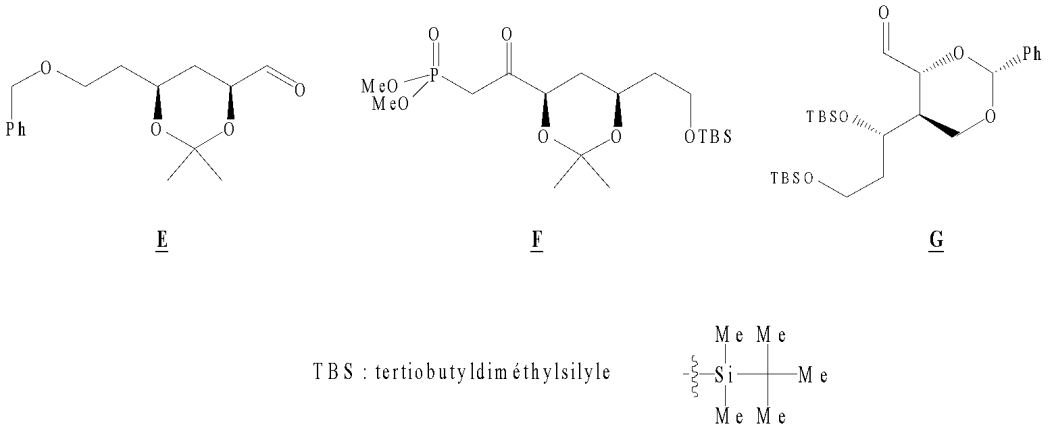


figure 2 : synthons pour la synthèse de **B**.

Dans la suite de cette partie, on rencontrera les groupements TBS et TPS. Ce sont des groupements protecteurs des fonctions alcools à base de dérivés silylés.

B.I. Première séquence de la synthèse.

La première séquence réactionnelle se fait suivant le schéma de la figure 3 :

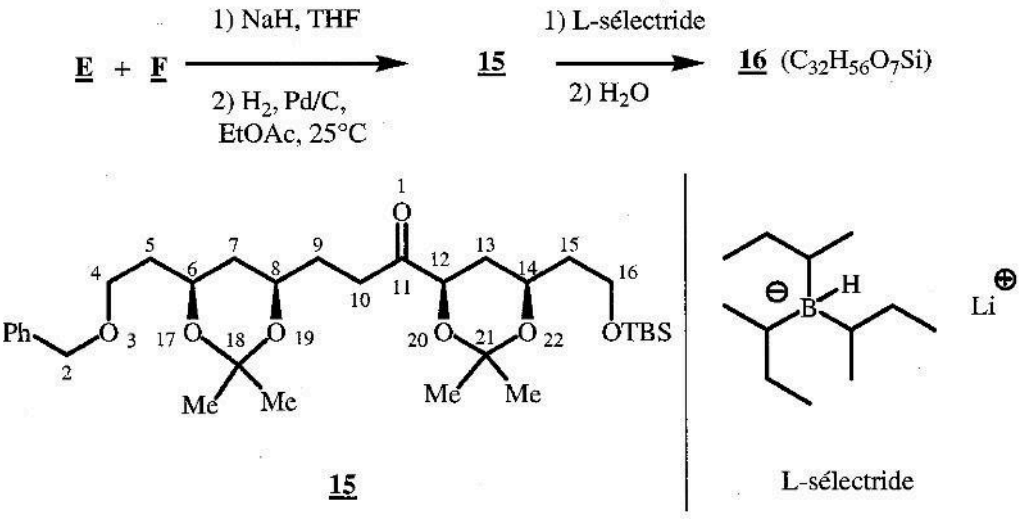
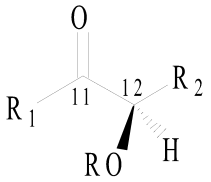


figure 3 : première séquence de la synthèse de **B**.

L'action du L-sélectride sur le composé **15** conduit, après hydrolyse à un seul diastéreoisomère. Cette sélectivité détermine la stéréochimie du synthon **B**.

B.I.1) Sachant que le L-sélectride se comporte comme un donneur d'hydrure, montrer que son action sur le composé **15** peut conduire *a priori*, après hydrolyse, à un mélange de deux diastéréoisomères que l'on dessinera.

On modélise la molécule **15** par la structure suivante :



B.I.2) Représenter la molécule modèle en projection de Newman suivant la liaison C_{11}-C_{12}.

Le groupement -OR est plus volumineux que le groupement -R_2. On se place en première approximation dans les hypothèses suivantes :

- l'énergie de répulsion entre -OR et l'oxygène du carbonyle est égale à l'énergie de répulsion entre -OR et -R_1. (H_1)
- les autres énergies de répulsion sont nulles. (H_2)

B.I.3) Dessiner un diagramme représentant l'énergie relative des conformères de la molécule modèle en fonction de l'angle dièdre entre la liaison C=O et la liaison C-OR. Représenter les conformères les plus stables.

L'approche la plus favorable d'un nucléophile sur un carbonyle se fait avec un angle α de 105° par rapport à la double liaison C=O (voir figure 4). Les orbitales moléculaires du groupement carbonyle sont représentées sur la figure 4 :

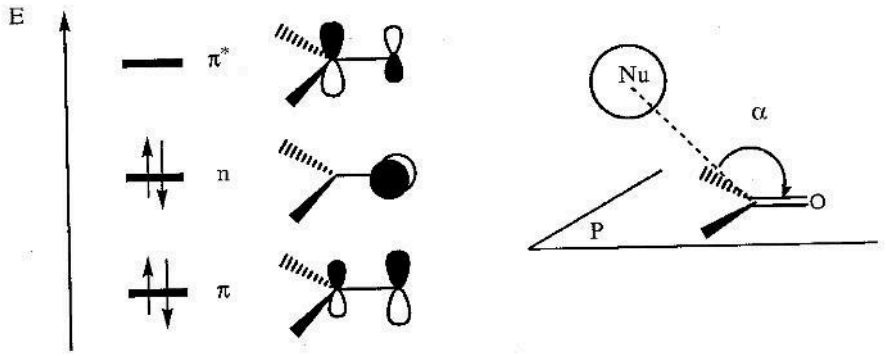


figure 4 : orbitales moléculaires du groupement carbonyle.

B.I.4) Expliquer la valeur de l'angle d'attaque d'un nucléophile sur le groupement carbonyle.

B.I.5) Sur les conformères les plus stables présentés précédemment, en vous appuyant sur une étude précise des différents angles impliqués, représenter les attaques d'un nucléophile sur le carbonyle modèle.

On considère que l'attaque nucléophile est d'autant plus rapide que la gène stérique entre le nucléophile et le carbonyle est faible.

B.I.6) A partir des résultats déjà obtenus, déterminer le produit majoritaire, après hydrolyse, d'une attaque d'un nucléophile sur la molécule modèle réalisée sous contrôle cinétique.

B.I.7) Application à la transformation de **15** en **16** : on observe les résultats expérimentaux suivants pour l'action du L-sélectride sur **15**.

Conditions opératoires	Rapport (**16a** :**16b**)
THF, 0°C	3 : 1
THF, -78°C	5 : 1
THF, -110 °C	1 : 0

B.I.7.a) Identifier les produits **16a** et **16b**. Justifier votre réponse.
B.I.7.b) Interpréter l'évolution du rapport (**16a** :**16b**) avec la température. On conduit la réaction à -110 °C. Préciser la structure de **16** (avec stéréochimie).

B.II. Deuxième séquence de la synthèse.

La deuxième séquence de la synthèse de **B** est donnée en ***Annexe C***. Les réactions de protection et déprotection des alcools par des groupements silylés sont les suivantes :

Protection :

$$R-OH \quad + \quad TBS-X \quad \longrightarrow \quad RO-TBS \quad + \quad HX$$

avec X groupe partant

Déprotection :

$$RO-TBS \quad \xrightarrow{TBAF} \quad R-OH$$

TBAF : fluorure de tétrabutylammonium

Les réactions de protection et déprotection sont les mêmes pour le groupement TPS.

B.II.1) Passage de **16** à **18** :

Donner la structure de **17**. On pourra écrire la molécule en laissant l'abréviation TPS. Sachant que l'on ne met qu'un équivalent de TBAF et que ce dernier est plus réactif face au TBS qu'au TPS, donner la structure de **18**. A quoi sert cette séquence réactionnelle ?

B.II.2) Passage de **18** à **20** :

B.II.2.a) Donner la structure de 19 et proposer un mécanisme pour sa formation. Pourquoi a-t-on rajouté de la triéthylamine (Et_3N) dans le milieu réactionnel ?
B.II.2.b) Proposer une structure pour **20**. Pourquoi emploi-t-on MsCl avant de faire

agir NaI ?

B.II.3) Passage de **21** à **23** :

21 réagit avec **G** suivant une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (voir exemple partie A.II.1)

Donner les structures des composés **22** et **23**.

B.II.4) Passage de **24** à **25**.

1,51 mmol de **24** est dissous dans 15 mL de THF à 0 °C. On y ajoute à 1,66 mL d'une solution aqueuse de LiOH à 1 $mol.L^{-1}$. Après 20 minutes de réaction, on ajoute 5mL d'une solution aqueuse de NH_4Cl à la solution puis 75 mL d'éther diéthylique. Les caractérisations réalisées montrent que le nombre d'atomes de carbone reste inchangé quand on passe de **24** à **25**.

B.II.4.a) Justifier le volume utilisé de la solution aqueuse de LiOH, puis proposer une structure pour **25**.

B.II.4.b) Pourquoi ajoute-on 5 mL de NH_4Cl après 20 minutes de réaction ?

B.II.4.c) A quoi sert l'ajout des 75 mL d'éther diéthylique ?

B.II.5) Passage de **25** à **26**.

L'action du diazométhane (CH_2N_2) sur un acide carboxylique conduit à la formation d'un ester méthylé de type R-COOMe et à la production de diazote.

B.II.5.a) Ecrire une formule de Lewis pour CH_2N_2. Justifier la stabilité de ce composé.

B.II.5.b) Sachant que le diazométhane est une base forte, proposer un mécanisme pour la formation de **26**. Préciser la structure de **26**.

B.II.5.c) Quelle est la force motrice de la réaction ?

B.II.6) Dernière étape.

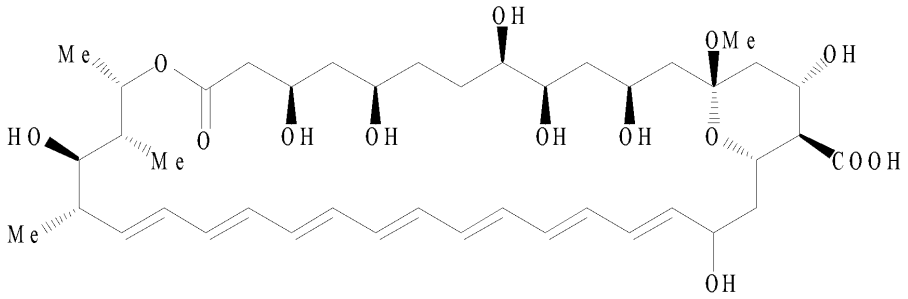
B.II.8.a) Pourquoi utilise-t-on deux équivalents de $(OMe)_2P(O)CH_2Li$?

B.II.8.b) Quel(s) autre(s) site(s) aurai(en)t pu subir l'attaque de $(OMe)_2P(O)CH_2Li$ et pourquoi cela ne se produit-il pas ?

C. Fin de la synthèse de l'amphotéricine B

Le couplage des synthons **A** et **B** conduit à un précurseur de l'amphotéricine B. La structure de précurseur est donnée ci-dessous.

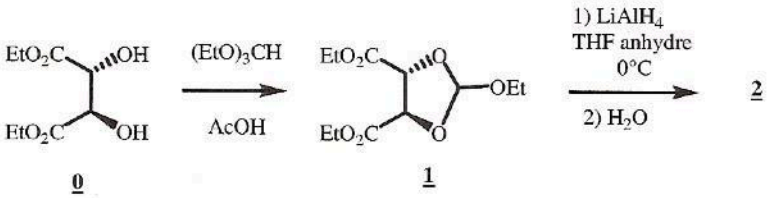
Une séquence de réactions conduit ensuite à l'amphotéricine B



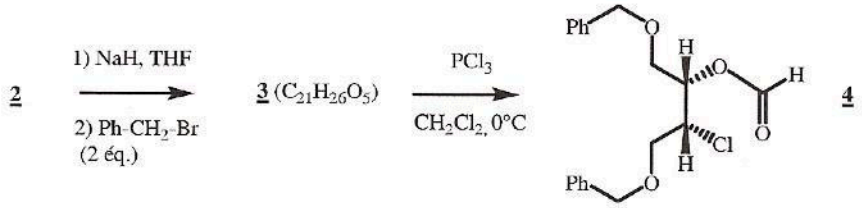
Proposer une synthèse multi-étapes permettant de coupler les synthons **A** et **B** conduisant à ce précurseur.

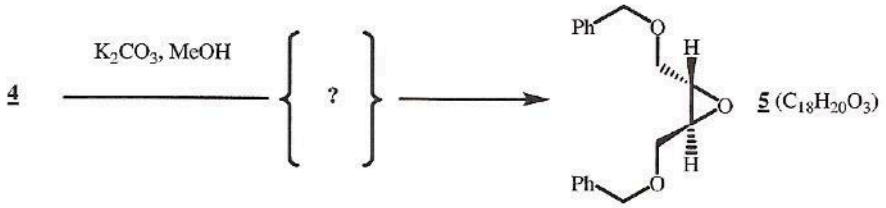
FIN DE L'EPREUVE

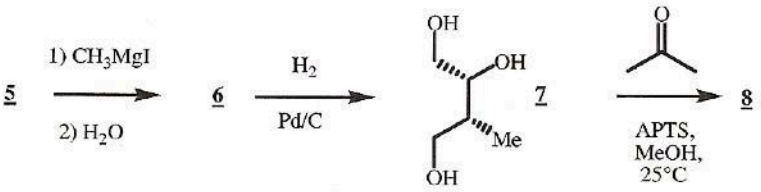
Annexe A : Séquence réactionnelle pour la synthèse de C

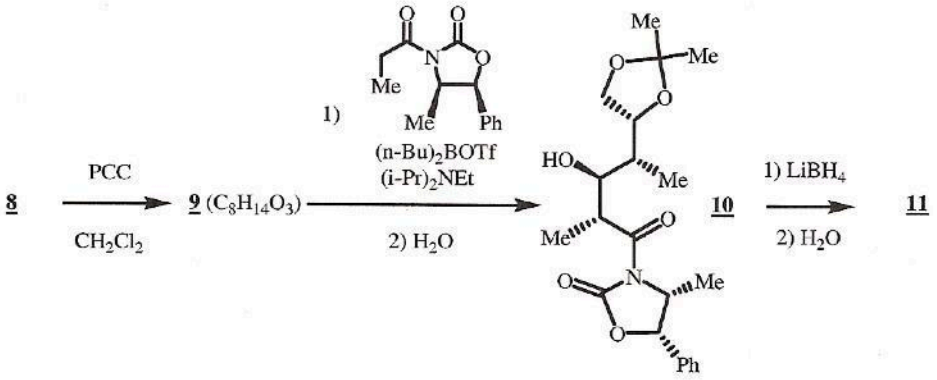

EtO2C
OH
EtO2C
OH
(EtO)3CH
AcOH
EtO2C
O
OEt
EtO2C
O
1) LiAlH4
THF anhydre
0°C
2) H2O
2

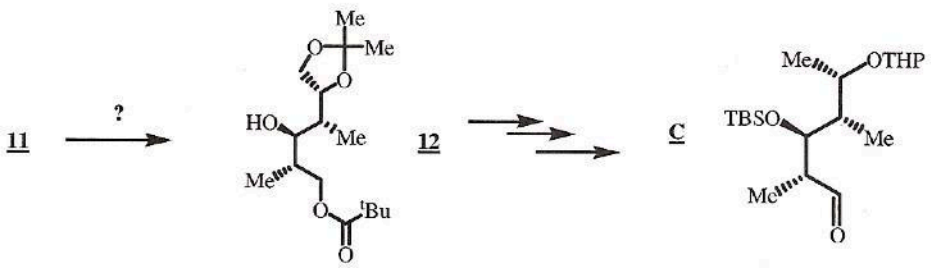
0 1


2
1) NaH, THF
2) Ph-CH2-Br
(2 éq.)
3 (C21H26O5)
PCl3
CH2Cl2, 0°C
Ph
O
H
O
H
O
Cl
H
Ph
O
4


4
K2CO3, MeOH
?
Ph
O
H
O
H
Ph
O
5 (C18H20O3)


5
1) CH3MgI
2) H2O
6
H2
Pd/C
OH
OH
Me
OH
7
O
APTS,
MeOH,
25°C
8


8
PCC
CH2Cl2
9 (C8H14O3)
1)
Me
O
N
O
Me
Ph
(n-Bu)2BOTf
(i-Pr)2NEt
2) H2O
Me
O
Me
O
HO
Me
Me
O
O
N
Me
O
O
Ph
10
1) LiBH4
2) H2O
11


11
?
Me
O
Me
O
HO
Me
Me
O
tBu
O
12
C
Me
OTHP
TBSO
Me
Me
O

Annexe B : Aldolisation diastéréosélective

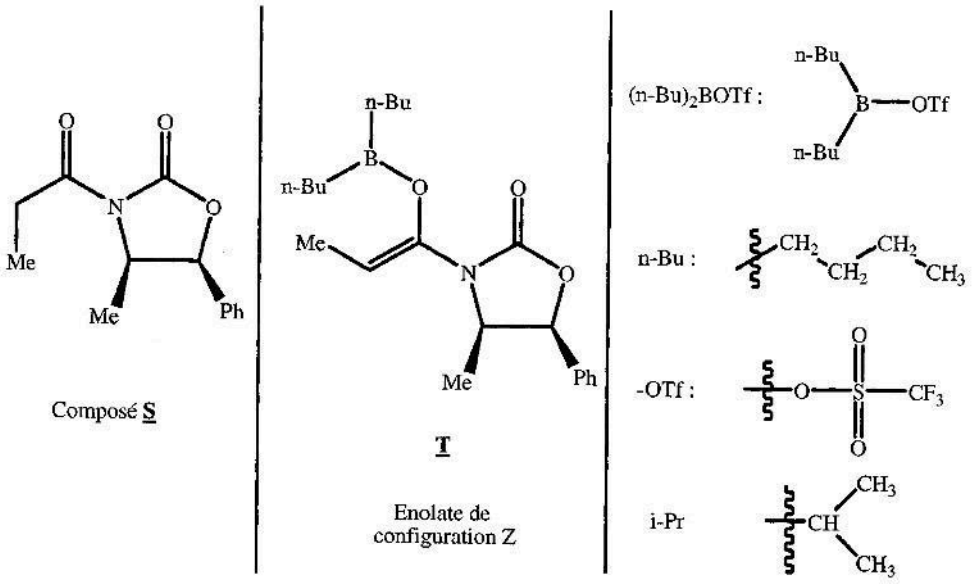


Figure a : Structure du composé S et de l'énolate F.

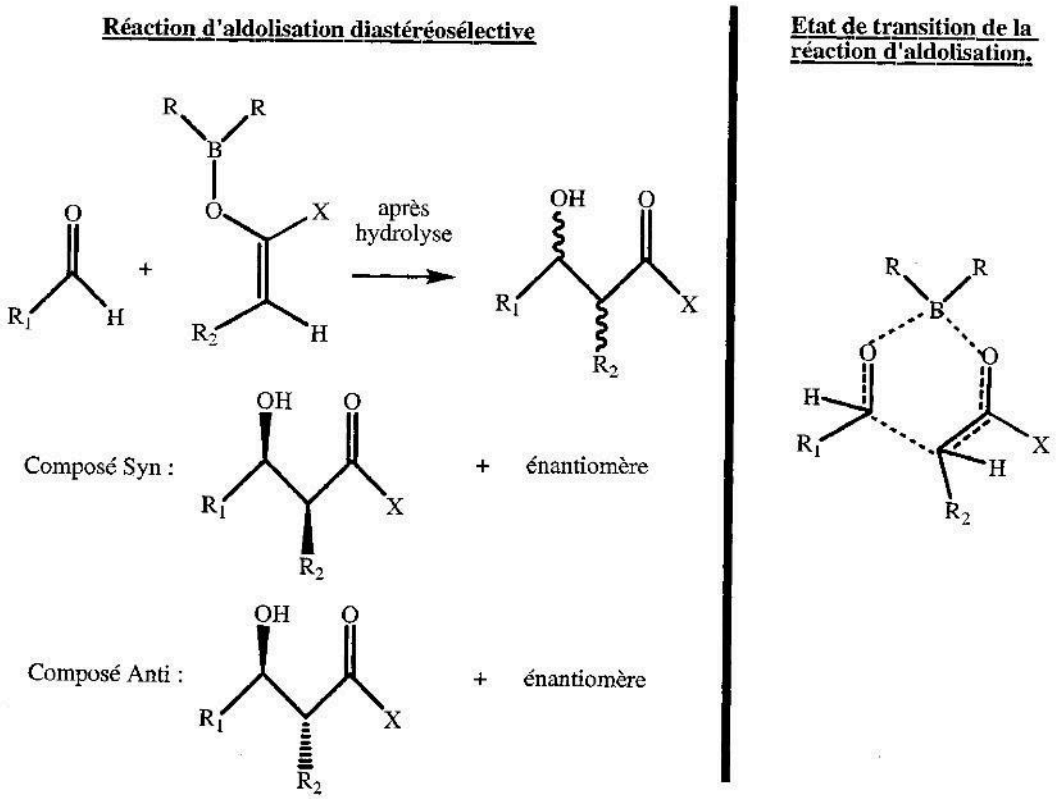
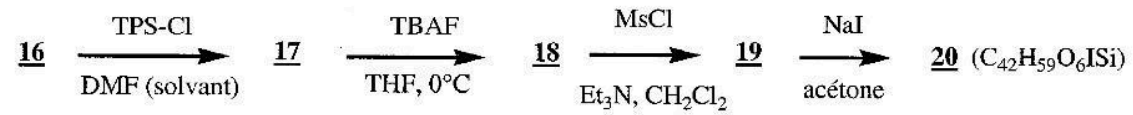
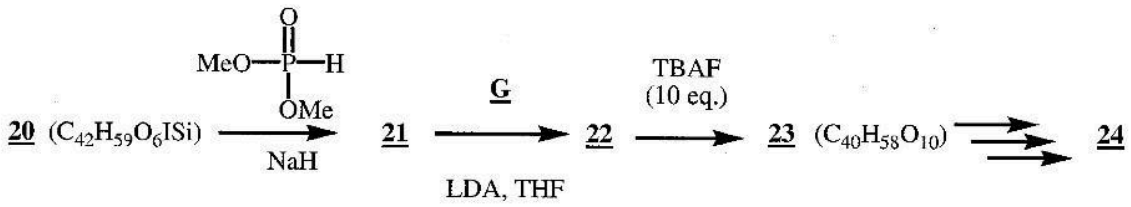
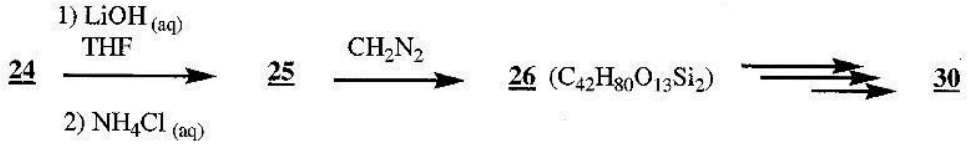


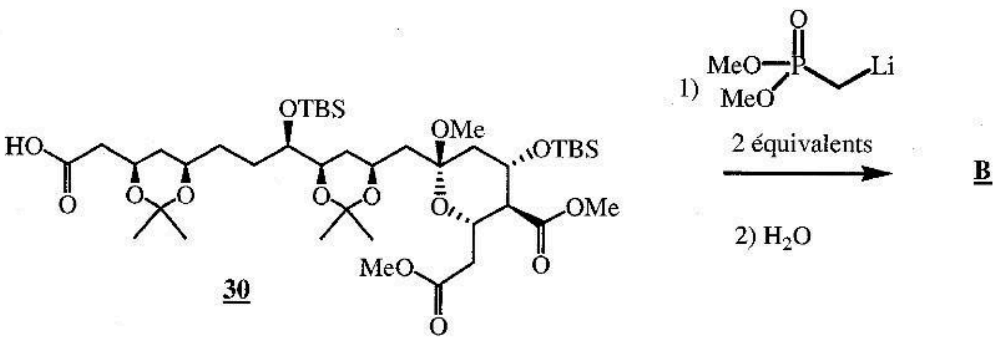
Figure b : réaction d'aldolisation.

Annexe C : Synthèse de B

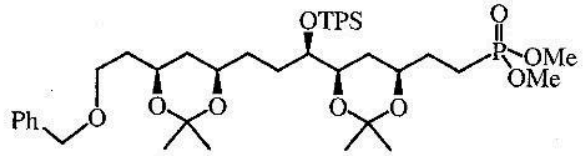




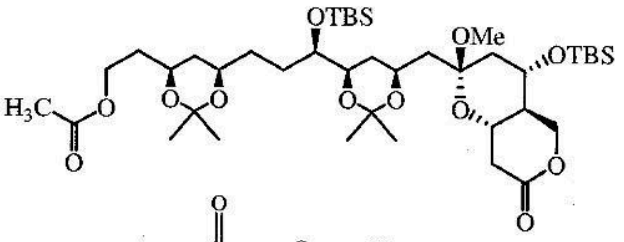




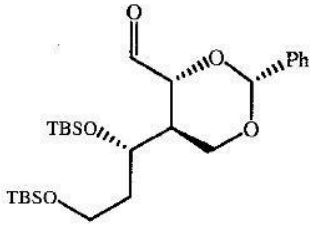
Structure du composé **21** :



Structure du composé **24** :



Structure du composé **G** :



Annexe D

Abréviations utilisées dans le problème :

Molécules			Groupements		
THF	tétrahydrofurane		THP	Groupement tétrahydropyrane	
AcOH	acide acétique ou acide éthanoïque	CH_3COOH	TBS	Groupement tertiobutyl-diméthylsilyle	
APTS	acide paratoluène sulfonique		TPS	Groupement tertiobutyl-diphenylsilyle	
PCC	chlorochromate de pyridinium		Ms	Groupement mésylate	
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium	$N(Bu)_4^+$; F^-			

Données de spectroscopie Infra-Rouge

Spectroscopie Infra-Rouge			Spectroscopie RMN	
Liaison	Fonction	Nombre d'onde en cm^{-1}	Type de proton	Deplacement chimique en ppm
C-H	Alcane	2810 – 3000	ROH (alcool)	0,7 – 5,5
C-H	Aromatique	3030 – 3080	ArOH (phenol)	4,5 – 7,1
C-H	Alcène	3000 – 3100	CO-NH (amide)	6,0 – 8,5
O-H	Alcool	3300 – 3600	RCOOH (acide carboxylique)	10,5 – 12,5
C=O	Aldéhyde et cétone	1650 – 1730	ArH (aromatique)	6,5 – 8,2
C=O	Ester	1700 – 1790	RCH=O (aldéhyde)	9,5 – 10,0
C=O	Amides	1650 – 1700	$R\text{-}CH_2\text{-}$	1,10 – 1,25
C=C	Aromatique	1450 – 1600	$R\text{-}CH_3$	0,80 – 0,90
C=C	Alcène	1625 – 1680		