

ENS, filière PC 2009

Problème 1

Les agents de contraste en IRM

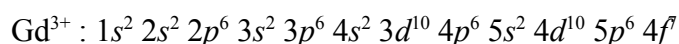
Problème plutôt simple pour ce concours, globalement assez clair mais certaines interprétations de la dernière partie (C) sont assez brumeuses.

A Conception d'un agent de contraste

A.I. Choix du métal

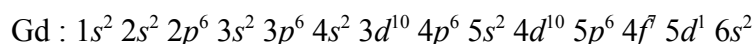
A.I.1)

Il y a soixante et un électrons à placer dans Gd^{3+} , en remplissant en priorité les niveaux les plus profonds ($4f$ avant les autres), d'où la configuration électronique.



A.I.2)

La configuration de l'élément gadolinium dans son état fondamental est :



Ce que veut faire dire l'énoncé est qu'il est relativement facile d'arracher les électrons $5d$ et $6s$ situés dans des niveaux énergétiques assez élevés, mais nettement plus difficile d'arracher un des électrons $4f$, nettement plus profond, d'où la quatrième ionisation beaucoup plus élevée que les précédentes. L'état d'oxydation + III du gadolinium est donc très stable, d'autant qu'il paraît que la couche « à moitié remplie » est réputée pour apporter une stabilité exceptionnelle (deus ex machina).

Quand on regarde d'un peu plus près les énergies d'ionisation successives :

$$\frac{I_2}{I_1} \square 1,97 \quad \frac{I_3}{I_2} \square 1,71 \quad \frac{I_4}{I_3} \square 2,14 \quad \left(\frac{I_5}{I_4} \square 1,47 \right)$$

Il n'y a donc pas vraiment de variation très brutale entre I_3 et I_4 (on passe au-dessus de la valeur fatidique 2...). De même $I_1 + I_2 + I_3 < I_4$, mais on peut dire la même chose avec $I_1 + I_2 < I_3$...

Quant à la stabilité intrinsèque d'un ion par rapport à un autre ne comportant pas le même nombre d'électrons (Gd^{3+} par rapport à Gd^{2+} par exemple), je me demande bien ce qu'on peut en dire...

A.I.3)

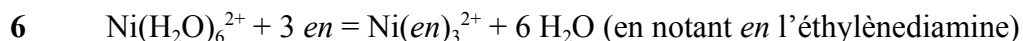
En vertu de la règle de HUND, les sept électrons $4f$ de Gd^{3+} occupent chacun un des sept niveaux $4f$, le spin total de Gd^{3+} est donc $7/2$ (tous les électrons de cœur étant appariés).

Les éléments du bloc f sont les seuls à présenter sept niveaux dégénérés dans leurs OA de valence, le spin le plus élevé possible étant atteint lorsque ces sept niveaux sont occupés par chacun un et un seul électron. Le gadolinium +III est donc le meilleur choix avec son homologue actinide curium +III (radioactif...) et l'euprium +II.

A.II Choix du ligand

A.II.1) Étude de l'effet chélate

A.II.1.a)



A.II.1.b)

En comparant les réactions donnant la même sphère de coordination du nickel (c'est-à-dire **1** et **2**, **3** et **4**, **5** et **6**), on constate que les constantes des réactions avec *en* comme ligand sont plus élevées que celles avec NH_3 et que les contributions majoritaires aux écarts entre $\Delta_r G^\circ$ proviennent des termes en $T\Delta_r S^\circ$, plus importants que ceux entre $\Delta_r H^\circ$. La principale contribution à l'effet chélate est donc entropique.

A.II.1.c)

Dans **5**, le nombre de molécules est constant entre réactifs et produits alors que dans **6**, il y a augmentation du nombre de molécules dans le membre des produits (sept contre quatre), d'où « augmentation du désordre » et un $\Delta_r S^\circ$ plus élevé.

A.II.1.d)

L'enthalpie standard de réaction est « de plus en plus négative » de **2** à **6** : la liaison Ni–N est sans doute plus forte que Ni–O (c'est vrai aussi en comparant **1**, **3** et **5**, comparaison sans doute plus rigoureuse car elle n'est pas « polluée » par la formation du cycle à cinq atomes).

A.II.1.e)

L'équation de la réaction **2** fait apparaître une molécule supplémentaire dans les produits par rapport aux réactifs contre trois pour la réaction **6**, et pourtant $T\Delta_r S_2^\circ > T\Delta_r S_6^\circ$ (de 20,2 kJ.mol⁻¹).

Mais de même : $T\Delta_r S_1^\circ > T\Delta_r S_5^\circ$ (de 44,5 kJ.mol⁻¹). Le fait que des molécules de solvant se trouvent parmi les produits de la réaction doit être « défavorable à l'augmentation du désordre ». Cette diminution du désordre par « effet de solvant dans les produits » est donc davantage contrée entre **2** et **6** (par diminution du nombre de réactifs) qu'entre **1** et **5**.

A.II.2) Étude de l'effet macrocycle

A.II.2.a)

La conformation zig-zag du ligand **A** est la plus stable (comme dans les hydrocarbures), celle en « presque cycle » fait apparaître davantage d'interaction stérique, le réarrangement en « presque cycle » est donc enthalpiquement défavorable.

A.II.2.b)

Le fait de forcer la conformation de **A** en « presque cycle » réduit considérablement le nombre d'états conformationnels accessibles à la molécule et correspond donc à une entropie de réorganisation négative.

A.II.2.c)

La molécule **B** étant déjà dans la bonne conformation pour complexer le ligand, la réorganisation est très faible et les enthalpie et entropie standard sont donc nulles (ou « pas trop loin »...).

A.II.2.d)

L'étape 2 correspond simplement à la formation des liaisons de coordination entre Ni et quatre atomes N disposés de la même façon dans les deux cas, il est donc logique que les données thermodynamiques soient les mêmes.

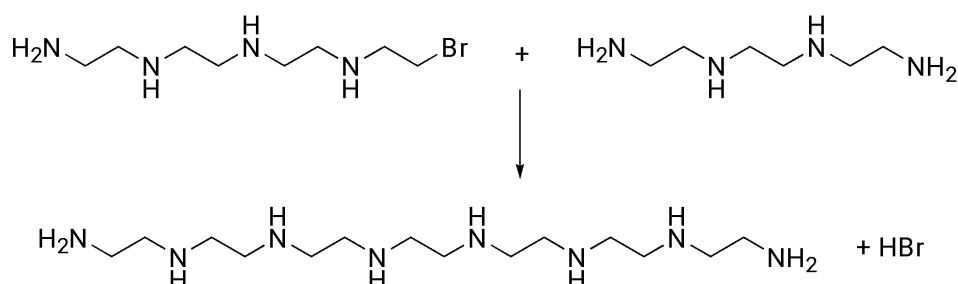
A.II.2.e)

Les données de l'étape 2 étant considérées comme identiques, les différences dans les données globales entre les deux ligands ne proviennent donc que de l'étape 1 et on constate qu'elles sont en accord avec les conclusions des questions **A.II.2.a)** et **A.II.2.b)**. L'effet macrocycle est donc à la fois d'origine enthalpique et entropique, dans l'étape de réorganisation du ligand en vue de la complexation.

A.III Synthèse d'un ligand macrocyclique

A.III.1)

La réaction parasite est la S_N2 d'un atome d'azote d'une autre molécule de ligand sur le deuxième atome Br du 1,2-dibromoéthane :



A.III.2)

La réaction parasite de la question **A.III.1)** est une S_N2 , d'ordre global 2 (1 par rapport au tétraazadécane et 1 par rapport à l'intermédiaire bromé).

À très haute dilution, la vitesse de cette réaction diminue donc plus vite que celle de la substitution interne désirée, qui est d'ordre 1 par rapport à l'intermédiaire bromé et 0 par rapport au tétraazadécane : la diminution de cette dernière concentration ralentit donc la réaction parasite mais pas la réaction de cyclisation souhaitée.

A.III.3)

Le nickel est complexé par le ligand tétraazadécane (même ouvert), qui se trouve donc dans la conformation favorable à la réaction de cyclisation : l'atome N de NH_2 est proche de l'atome Br auquel il doit se substituer, alors que ces deux atomes seraient statistiquement très éloignés si le ligand était libre en solution.

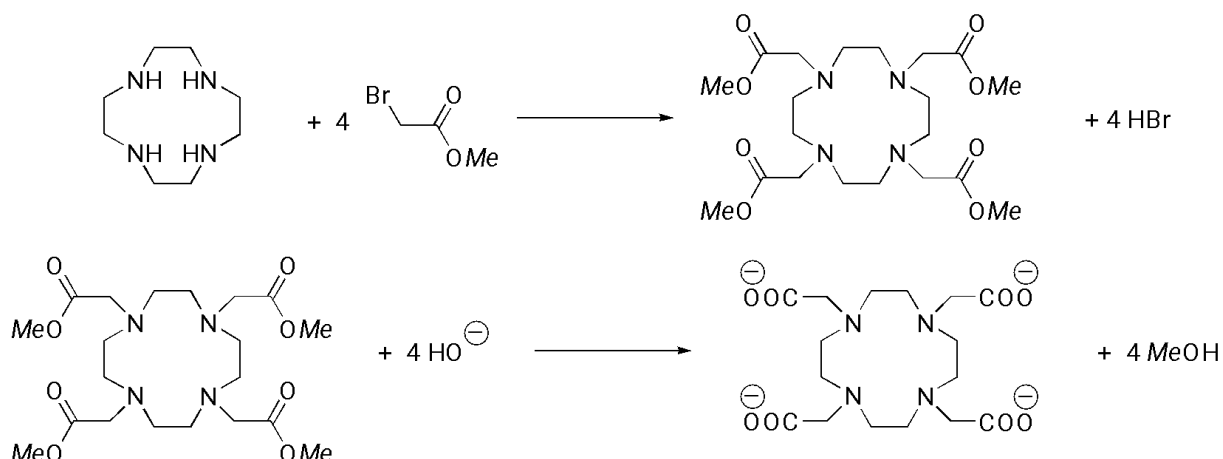
A.III.4)

Ce mode opératoire est très défavorable industriellement :

- la haute dilution nécessite l'utilisation et le recyclage de grandes quantités de solvant
- la présence d'un catalyseur métallique est coûteuse et nécessite des opérations supplémentaires de séparation, coûteuses en temps et en argent.

A.III.5)

Substitution nucléophile suivie de saponification.

**B Les agents de contraste dans l'organisme****B.I. Détermination de la structure des complexes de gadolinium****B.I.1)**

Réactions d'ordre 1 en C^* : $[C^*]_0 \exp[-(k_1 + k_2)t]$ où $[C^*]_0$ désigne la concentration en C^* à la fin de l'irradiation. On en déduit immédiatement : $I = I_0 \exp[-(k_1 + k_2)t]$ soit $I = I_0 \exp[-k_{obs}t]$ où I_0 est l'intensité de fluorescence à la fin de l'irradiation avec $k_{obs} = k_1 + k_2$.

B.I.2)

Fréquence de vibration de l'oscillateur harmonique : $\omega = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{m}}$.

B.I.3)

Les éléments sont les mêmes, seule la masse du noyau change : les interactions orbitales sont les mêmes, les énergies de liaisons sont les mêmes, donc les raideurs des ressorts modélisant les liaisons sont les mêmes.

B.I.4)

Masses réduites : $\frac{1}{m_O} + \frac{1}{m_H} = \frac{1}{m_D} + \frac{1}{m_H}$ donc $\frac{1}{m_O} = \frac{1}{m_D}$,
d'où $k_2(O \cdots H) = k_2(O \cdots D)$ et enfin $k_{obs}(O \cdots H) = k_{obs}(O \cdots D)$ (k_1 étant supposée la même).

B.I.5)

Il y a peut-être un mélange de complexes de stœchiométries différentes : avec une ou deux molécules d'eau.

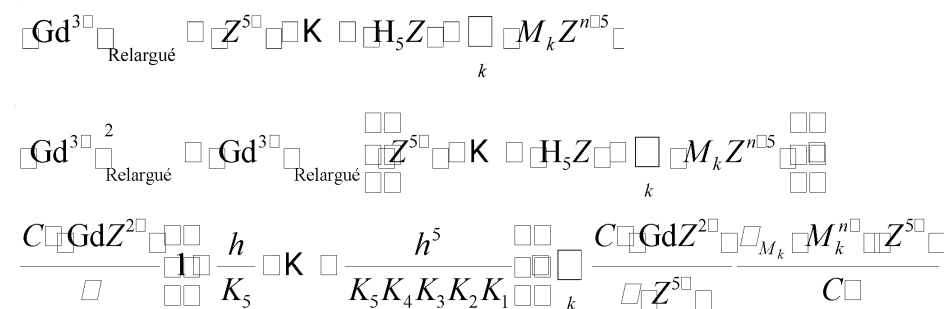
B.I.6)

À $\text{pH} = 7,4$, H_2Z^{3-} est la forme prépondérante du ligand libre : seul le terme correspondant à cette forme est conservé dans les expressions précédentes et on

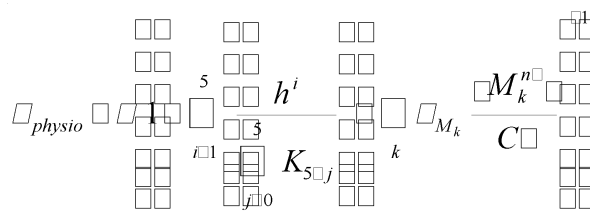
obtient donc : $\frac{K_5 K_4}{h^2} 10^{16,0}$, le complexe est donc bien stable dans ces conditions : sa constante de formation apparente est très élevée.

B.II.2) Effet des cations métalliques dissous sur la stabilité

En présence de cations M_k^{n+} , la conservation lors de la dissociation de GdZ^{2-} s'écrit :



qui, par analogie avec la question précédente, conduit à :



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

B.II.3.a)

D'après B.II.2), $C_0 = C_{\text{physio}} C_{\text{létale}}^2 = 1,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$, soit $7,0 \cdot 10^{-5} \text{ mol.kg}^{-1}$.

B.II.3.b)

En fait, le texte amène à croire que la cinétique de décomposition du complexe et d'assimilation du gadolinium par l'organisme du muridé doit aussi avoir son rôle à jouer. Mais je ne trouve pas que ce soit bien clair.

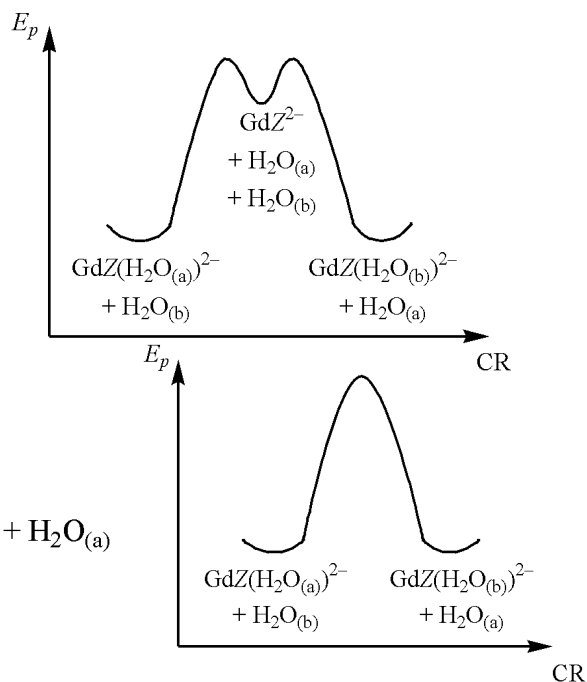
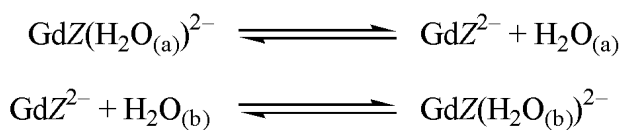
B.II.3.c)

Pour respecter les normes, la concentration ne doit donc pas dépasser $0,1 \text{ mmol.kg}^{-1}$, soit $7,0 \text{ mmol}$ pour un homme de 70 kg , ce qui correspond donc à 14 mL de solution à $0,5 \text{ mol.L}^{-1}$ (je fais ce que je peux avec les chiffres significatifs !).

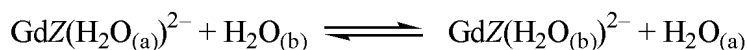
C Effet de l'agent de contraste sur l'image IRM

C.1)

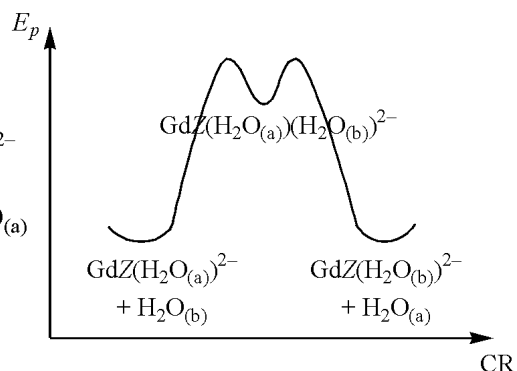
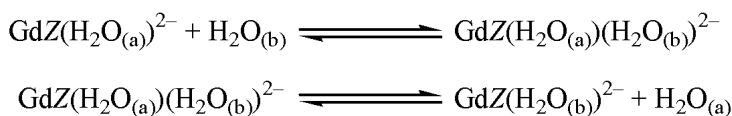
Mécanisme S_N1 :



Mécanisme S_N2 :



Mécanisme associatif :



C.2)

En admettant que la première étape soit cinétiquement déterminante pour les trois mécanismes, comme il y a dégénérescence de l'ordre par rapport au solvant H_2O , la loi de vitesse est toujours la même : $r = k[\text{GdZ}(\text{H}_2\text{O})^{2-}]$.

C.3)

Mêmes lois de vitesse : on ne peut pas distinguer ainsi les mécanismes.

C.4)

Dans tout sujet d'ENS, il y a un passage avec des calculs gratuits, c'est maintenant. Heureusement, ils ne sont pas trop longs.

$$r = \frac{dC}{dt} = k \frac{K^{\#} [A] [B]}{[C]}, \text{ or } r = k \frac{K^{\#} [A] [B]}{[C]}, \text{ d'où, par identification avec } k = \frac{K^{\#}}{C^{\#}}.$$

C.5)

Par un développement limité au premier ordre :

$$K^\# = \frac{1}{1 + \frac{K k_B T}{h}} K = \frac{K k_B T}{h} \frac{1}{C + \frac{K k_B T}{h}}$$

d'où $k = \frac{K k_B T}{h} \frac{1}{C + \frac{K k_B T}{h}}$.

C.6)

Lorsque $v \rightarrow +\infty$, $K^\# \rightarrow K$, d'où $K = \exp\left(-\frac{G^\#}{RT}\right)$, qui donne la relation voulue :

$$k = \frac{k_B T}{h C} \exp\left(-\frac{G^\#}{RT}\right)$$

C.7)

Dans un acte monomoléculaire : $k = K^\# \frac{1}{h}$, d'où : $k = \frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{G^\#}{RT}\right)$.

C.8)

$\Delta_r V^\#$ est le volume d'activation, qualitativement interprétable comme la différence entre le volume molaire de l'état de transition et le volume molaire des réactifs.

C.9) et C.11)

Dans tout sujet d'ENS, il y a un passage avec des interprétations fumeuses. C'est maintenant. De plus, les questions ne sont pas posées dans un ordre très logique.

Mécanisme de type S_N1 : le complexe initial se casse en deux molécules dans l'étape cinétiquement déterminante, le complexe activé doit donc être un peu plus gros suite à la rupture en cours de la liaison Gd–O, d'où un volume d'activation positif, ce qui correspond aux valeurs du tableau 5. On peut donc penser que c'est ce mécanisme qui est à l'œuvre ici.

Mécanisme associatif : à partir d'une molécule d'eau et du complexe, on arrive à une molécule unique, le complexe activé où la nouvelle liaison Gd–O est formée est donc probablement plus petit, d'où un volume d'activation négatif, sans doute de l'ordre du volume molaire de l'eau, donc de l'ordre de $-10 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ (et qui correspond à ce que j'ai trouvé dans la littérature (*Chimie Inorganique*, de Huheey, Keiter & Keiter) pour ce type de mécanisme). L'entropie d'activation est probablement négative puisqu'on passe de deux molécules à un complexe activé. Pour l'ordre de grandeur, allons-y pour du classique de l'ordre de quelques $-10 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ (ça tombe bien, c'est l'opposé des valeurs du tableau et cela correspond aussi aux valeurs de la littérature).

Mécanisme de type S_N2 : une liaison est formée avec une molécule d'eau d'un côté tandis qu'une autre s'éloigne, on peut donc penser que le volume d'activation doit être « faible » voire du genre « quasi nul »... On passe à nouveau de deux molécules à une seule (complexe activé), donc je mise sur une entropie d'activation négative...

Je suis très loin d'être convaincu par ces interprétations pifométriques qui ne tiennent aucun compte des problèmes de solvation.

C.10)

Vu qu'on étudie la formation d'un état de transition, on se doute bien que cela correspond à un processus endothermique...

C.12)

$$\ln k = \ln \frac{k_B T}{h C} - \frac{S^\ddagger}{R} - \frac{H^\ddagger}{RT}$$

et un bon vieux tracé de $\ln k - \ln T$ (bien que je n'aime pas trop ces trucs inhomogènes) en fonction de $1/T$ donne les enthalpie et entropie d'activation.

C.13)

$$\ln \frac{k}{k_0} = - \frac{V^\ddagger}{RT} P$$

Pareil en faisant varier la pression : , tracé de $\ln k$ en fonction de P .

C.14)

Dans une cellule cancéreuse, la concentration en eau est plus élevée, donc k_{eau} est plus élevée, donc le signal est plus intense, donc les cellules malignes apparaissent en clair.