

PHYSIQUE-CHIMIE
Résolution de problème
Durée : 3 heures

L'usage d'une calculatrice est autorisé pour cette épreuve.

Si, au cours de l'épreuve, un candidat repère ce qui lui semble être une erreur d'énoncé, il le signale sur sa copie et poursuit sa composition en expliquant les initiatives qu'il a été amené à prendre.

Chaque candidat est responsable de la vérification de son sujet d'épreuve : pagination et impression de chaque page. Ce contrôle doit être fait en début d'épreuve. En cas de doute, il doit alerter au plus tôt le chef de centre qui vérifiera et éventuellement remplacera son sujet.

Cette épreuve est constituée de deux problèmes indépendants, le premier problème comportant lui-même des parties indépendantes. Deux données numériques utiles sont fournies à la fin du sujet.

RADIOSONDES POUR LA DÉTECTION DU CANCER

Le cancer qui regroupe les maladies caractérisées par une croissance cellulaire non régulée constitue la première cause de décès dans les pays développés. Dans les pays en développement, c'est aussi une cause de mortalité très importante, notamment parce que la détection et le traitement du cancer y sont beaucoup moins efficaces. Selon l'OMS, le nombre de nouveaux cas de cancer devrait augmenter d'environ 70 % dans le monde au cours des deux prochaines décennies. Actuellement la détection et l'évaluation des tumeurs cancéreuses se font surtout par imagerie moléculaire, notamment par tomographie à émission de positrons (TEP). La TEP nécessite l'utilisation de sondes émettrices de positrons obtenues par radioétiquetage. Le radioétiquetage d'une molécule judicieusement conçue (appelée « précurseur ») consiste à y introduire un radionucléide émetteur de positrons pour obtenir une molécule à son tour émettrice de positrons (appelée « radiosonde »). Schématiquement, on peut représenter le radioétiquetage comme suit :



L'injection de ces radiosondes dans le système sanguin d'un patient entraîne leur accumulation locale par fixation au niveau des récepteurs membranaires des cellules tumorales. La TEP permet alors, grâce à la présence des radiosondes fixées au niveau de la tumeur en grande quantité, d'imager certains processus biologiques spécifiques à la maladie.

L'étude de la synthèse de deux radiosondes est abordée dans ce sujet. La synthèse d'une sonde radioétiquetée au cuivre-64, qui est spécifique des tumeurs angiogéniques et métastatiques, est étudiée dans la première partie. La préparation d'une radiosonde contenant du fluor-18 est ensuite étudiée à partir du glucose dans la seconde partie. Bien que moins spécifique d'un processus biologique particulier, la radiosonde au fluor-18 est toujours très utilisée cliniquement.

Première Partie - Synthèse d'une radiosonde au cuivre-64

Le schéma de préparation d'une radiosonde au cuivre-64 est représenté sur la **figure 1a** à partir du précurseur **PPC-DOTA**. Ce dernier est obtenu à partir du pentapeptide cyclique artificiel **PPC** et du macrocycle **DOTA** (**figure 1b**) en vue d'un radioétiquetage par complexation avec des ions $^{64}\text{Cu}^{2+}$.

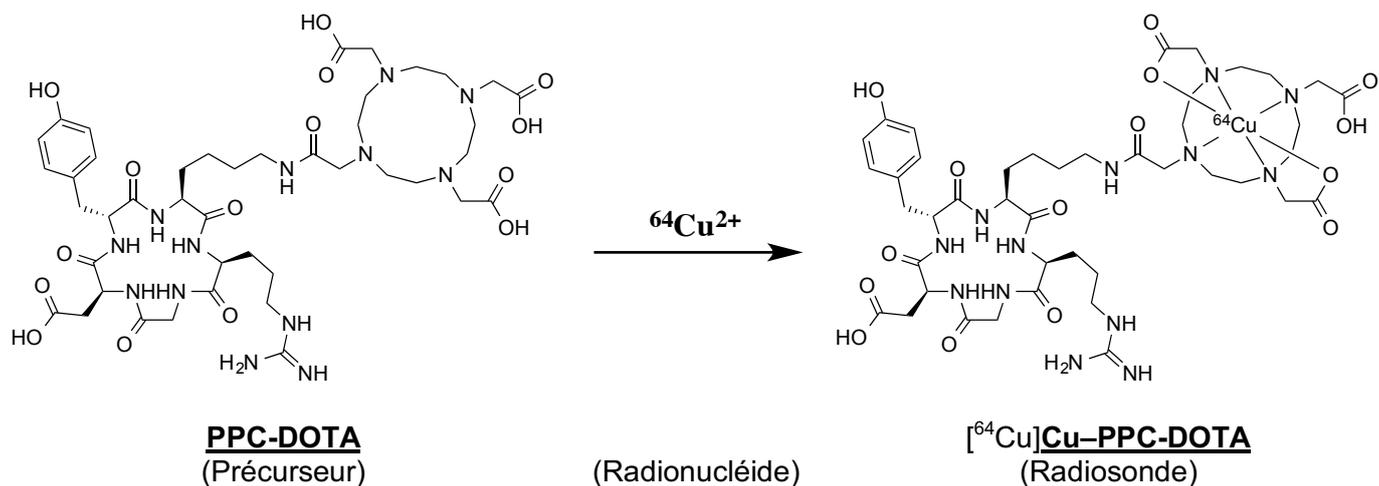
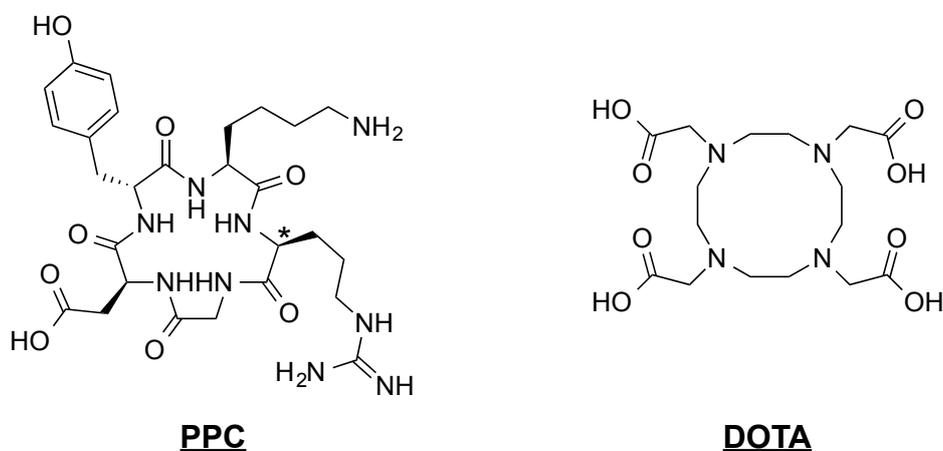


Figure 1a : Schéma d'obtention d'une radiosonde au cuivre-64



*Figure 1b : Structure des composés **PPC** et **DOTA***

La synthèse du composé précurseur **PPC-DOTA** est étudiée dans les parties A et B, puis son radio-étiquetage avec du cuivre-64 est abordé dans la partie C.

A. Questions préliminaires

A1. Identifier le descripteur stéréochimique du carbone marqué par une étoile dans la structure du **PPC** présentée sur la **figure 1b**. Une justification rapide est attendue.

A2. Déterminer le nombre de stéréoisomères possibles pour le **PPC**.

Pour répondre aux deux questions suivantes, une planche d'acides aminés standard, c'est-à-dire encodés directement par le code génétique, est fournie sur la **figure 2**.

A3. Préciser, pour chaque acide aminé présent dans la structure du composé **PPC**, s'il s'agit d'un acide aminé standard ou non.

A4. Donner la séquence peptidique de **PPC** en code à une lettre, en commençant cette séquence par l'acide aminé marqué d'une étoile dans la structure de **PPC** présentée sur la **figure 1b**. Le caractère cyclique de ce pentapeptide sera mis en évidence en utilisant le préfixe « *cyclo-* », et les acides aminés non-protéinogènes seront représentés par une lettre minuscule, le cas échéant.

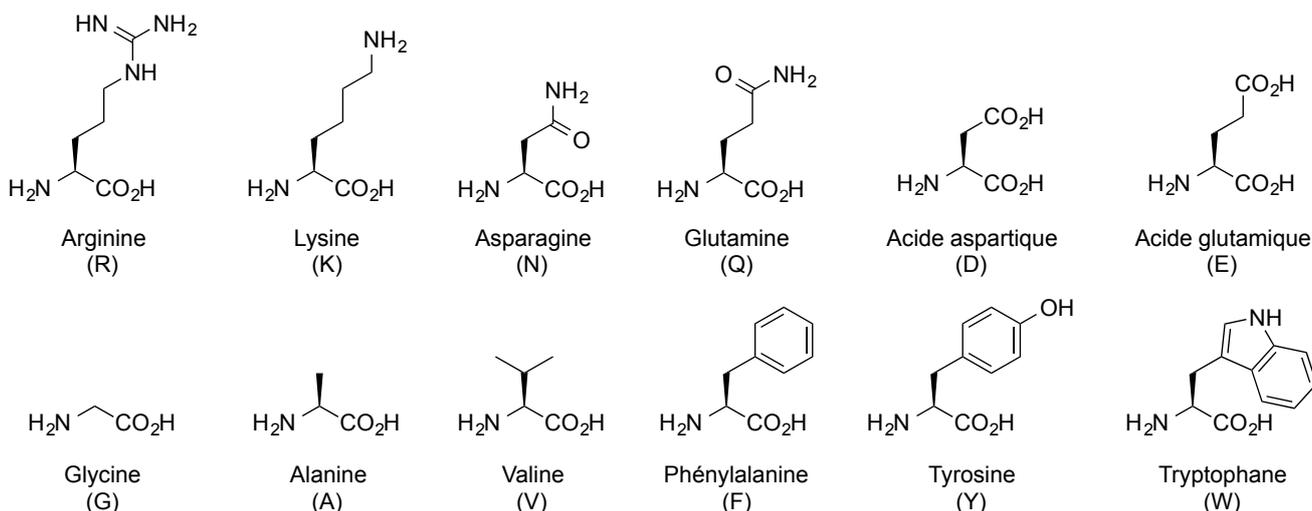


Figure 2 : Structures, noms triviaux, et codes à une lettre d'une sélection d'acides aminés standard

B. Synthèse du composé précurseur PPC-DOTA

I. Synthèse d'un macrocycle DOTA partiellement protégé

La partie macrocycle tétraazoté (provenant du DOTA) est essentielle dans la structure du précurseur PPC-DOTA, car c'est elle qui permet l'incorporation du cuivre-64 par complexation. Le chemin de synthèse du dérivé de DOTA partiellement protégé noté 4, est décrit sur la **figure 3**.

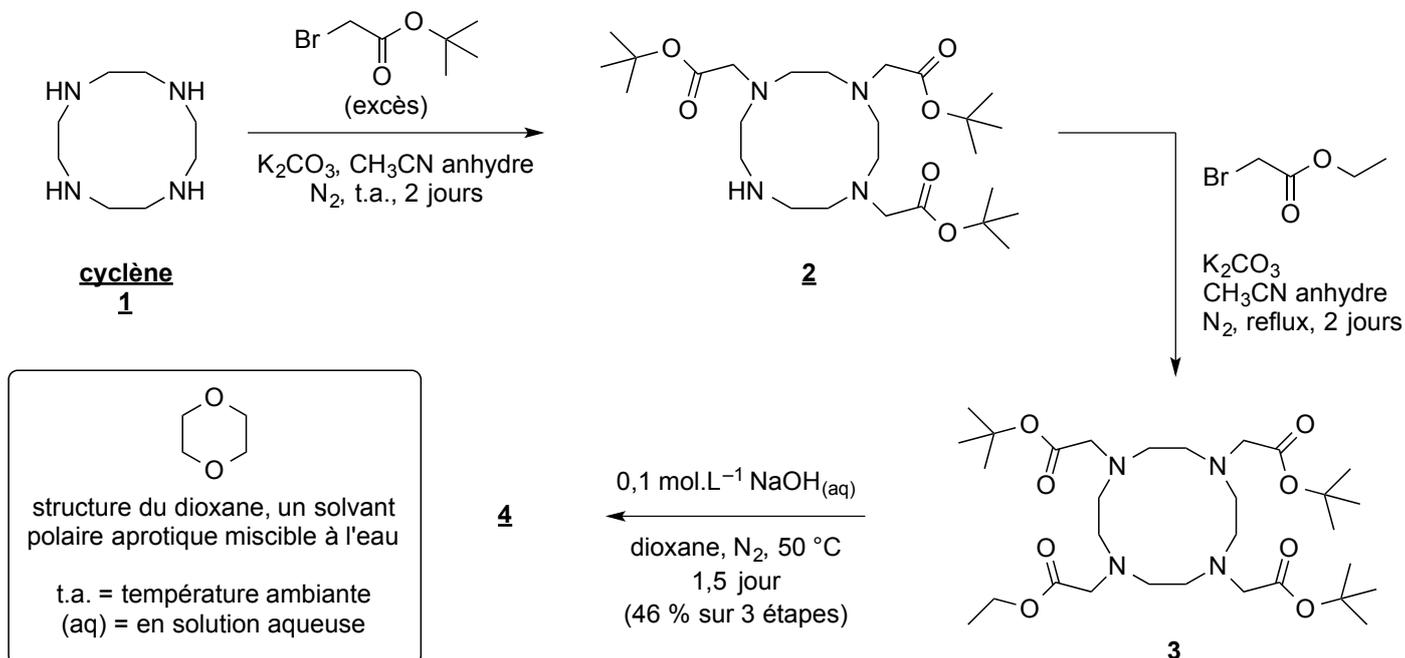


Figure 3 : Chemin de synthèse pour l'obtention d'un dérivé de DOTA partiellement protégé

B1. Identifier et détailler le mécanisme de la transformation **1** → **2** ; on se limitera à l'écriture du mécanisme pour un seul centre réactionnel.

Dans le **tableau 1** sont rassemblées les informations extraites des spectres RMN du proton ¹H pour les composés **3** et **4**. Les déplacements chimiques en ppm de chaque signal sont accompagnés de la multiplicité du signal (s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet, et m pour multiplet), de la constante de couplage le cas échéant, et de l'intégration du signal donnée en nombre de protons. Quelques valeurs de

déplacements chimiques classiques sont fournies dans le **tableau 2**. On indique que le changement de solvant a peu d'influence sur les valeurs des déplacements chimiques observés.

Composé 3 (CDCl ₃)	4,17 q, J = 7,2 Hz, 2 H	3,80–1,80 m, 24 H	1,47 s, 9 H	1,45 s, 18 H	1,16 t, J = 7,2 Hz, 3 H
Composé 4 (CD ₃ OD)	3,70–2,78 m, 24 H	1,46 s, 18 H	1,45 s, 9 H	-	-

Tableau 1 : Déplacements chimiques δ (ppm) en RMN du proton ^1H pour les composés **3** et **4**

Proton	-C-CH ₃	-C-CH ₂ -C-	R ₃ C-H	-O-CH-	-N-CH-	-OH	-CO ₂ H	-NH ₂	-CH=C-
δ (ppm)	0,8 – 1,7	1,1 – 2,0	1,3 – 2,4	3,3 – 3,9	1,7 – 4,0	0,5 – 5,0*	10 – 13*	0,5 – 5,0*	4,5 – 5,7

Tableau 2 : Gamme de déplacements chimiques δ en RMN du proton ^1H

* signal généralement non visible dans des solvants deutérés à deutérium labile

B2. Attribuer les signaux RMN du proton ^1H ci-dessus pour le composé **3** en respectant la numérotation des protons proposée sur la **figure 4**.

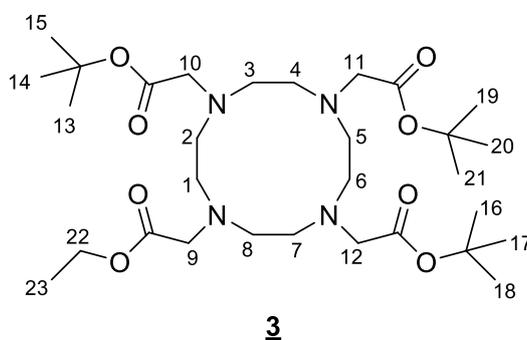


Figure 4 : Numérotation proposée pour les protons du composé **3**

B3. Donner la structure du composé **4** obtenu sous sa forme non-chargée après un traitement adéquat. Justifier la réponse à l'aide d'arguments spectroscopiques.

II. Étude cinétique de la transformation **3** → **4**

Pour étudier la cinétique de la transformation **3** → **4**, en particulier pour valider son mécanisme décrit sur la **figure 5** de la page suivante, diverses notations sont utilisées :

- les étapes élémentaires sont numérotées par des chiffres romains entre crochets ;
- les constantes de vitesse associées sont notées k_i , avec $i = 1, -1, 2, -2$, et 3 ;
- les concentrations des composés **A**, **B**, etc., sont notées C_A , C_B , etc. ;
- les notations R^1 et R^2 représentent des groupements génériques carbonés.

Les hypothèses ci-dessous sont par ailleurs proposées :

- la vitesse de la réaction [-II] est négligeable devant celle de la réaction [II] ;
- la réaction [III] est très rapide.

B4. Donner le nom trivial de la transformation **3** → **4**.

B5. Justifier les deux hypothèses proposées ci-dessus.

B6. Exprimer les dérivées temporelles de C_A , C_B , C_C , C_F , et C_G en fonction des variables et des paramètres du problème.

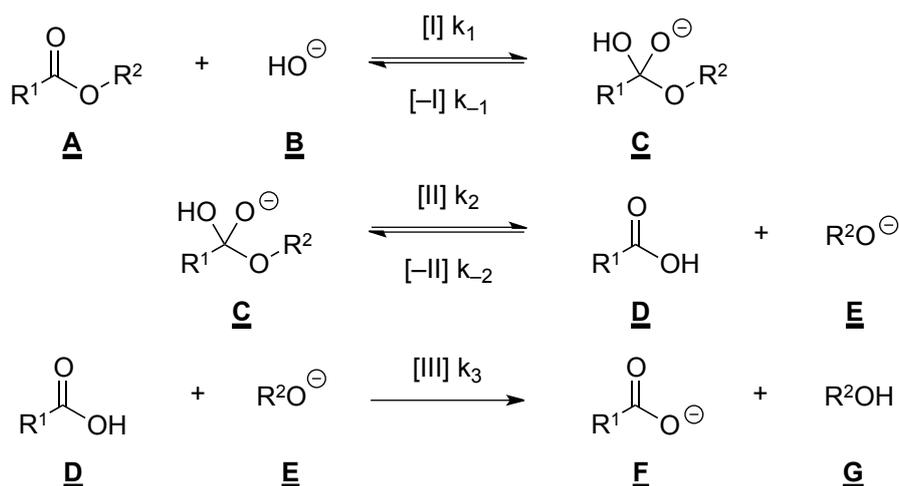


Figure 5 : Mécanisme de la transformation **3** → **4**

B7. En appliquant l'approximation des états quasi-stationnaires, en apportant une justification sur le choix des composés concernés par cette approximation, exprimer la vitesse de la transformation **3** → **4** en fonction des concentrations des réactifs. Proposer un commentaire.

Afin de retrouver expérimentalement la loi de vitesse de la transformation **3** → **4** en fonction de la concentration des réactifs, on suppose qu'elle s'écrit $v = k c_A^m c_B^n$, où m et n peuvent valoir 0, 1 ou 2.

En partant de cette hypothèse, les auteurs de cette étude ont mis à réagir une même quantité d'ions hydroxydes **B** avec des concentrations initiales variables d'ester **A**, la concentration initiale de **B** restant toujours en large défaut par rapport à celle de **A**. La température a été fixée à 30,6 °C, et l'évolution temporelle de la quantité de **B** a été suivie par conductimétrie.

Les résultats expérimentaux sont représentés graphiquement sur la **figure 6**.

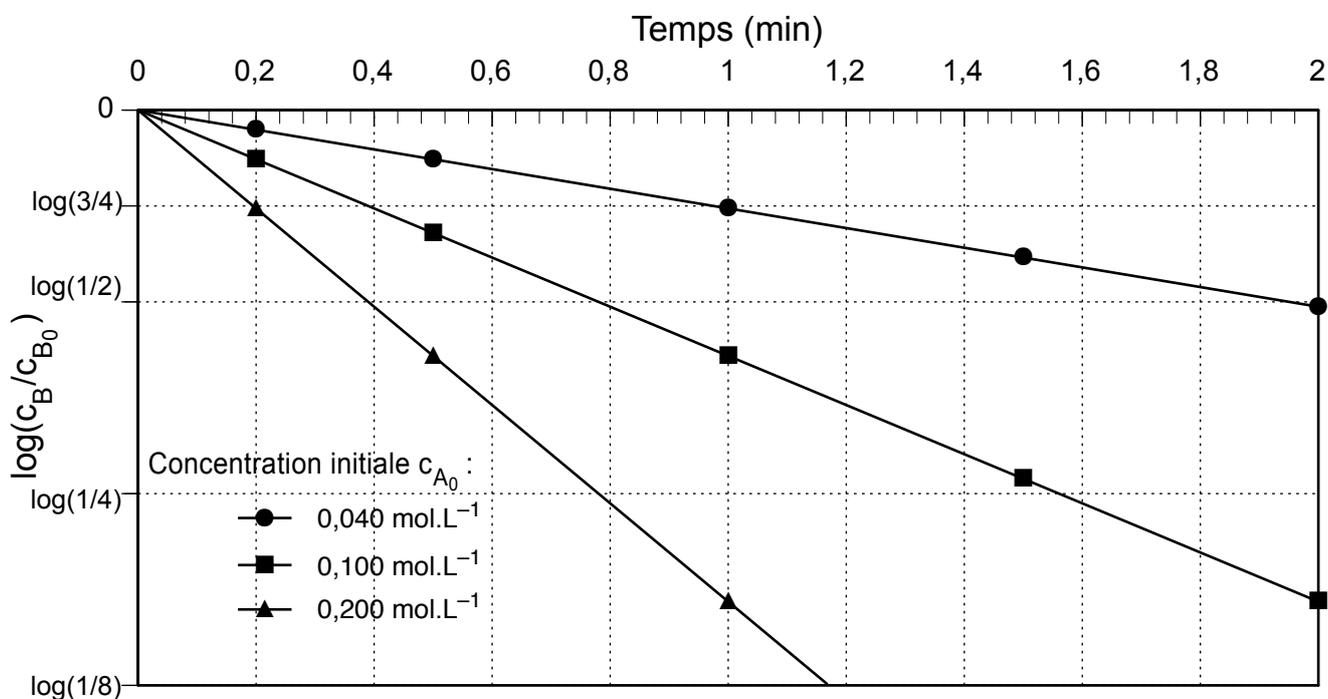


Figure 6 : Résultats expérimentaux de l'étude cinétique de la transformation **3** → **4**
 N.B. : le logarithme décimal du rapport des concentrations de soude à l'instant t et à l'instant initial figure en ordonnée

B8. Tracer qualitativement l'évolution attendue de la conductivité du mélange réactionnel en fonction de l'avancement de la réaction. Les conductivités molaires ioniques λ^0 des espèces **B** et **F** valent respectivement $20 \text{ mS}\cdot\text{m}^2\cdot\text{mol}^{-1}$ et $4 \text{ mS}\cdot\text{m}^2\cdot\text{mol}^{-1}$.

B9. Expliquer quelle(s) conséquence(s) est(sont) induite(s) par le choix des conditions expérimentales portant sur les quantités des réactifs **A** et **B**. Préciser soigneusement le matériel expérimental utilisé pour ce suivi cinétique.

B10. À l'aide des données expérimentales, en particulier en exploitant la forme des courbes et les valeurs des temps de demi-réaction mesurés, trouver les valeurs des ordres partiels n et m . Commenter le résultat. Déterminer la valeur de la constante de vitesse k , et préciser son unité.

Le composé **3** possède dans sa structure deux types d'ester : un ester éthylique ($-\text{CO}_2\text{-CH}_2\text{CH}_3$) et un ester *tert*-butylique ($-\text{CO}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_3$). Lors de la transformation **3** \rightarrow **4**, l'ion hydroxyde HO^- réagit préférentiellement sur un type d'ester plutôt qu'un autre.

B11. Indiquer quel paramètre physique est à l'origine de cette sélectivité. Préciser l'incidence de cette sélectivité sur le modèle cinétique précédent.

III. Attachement du **DOTA** partiellement protégé au pentapeptide cyclique **PPC**

B12. Proposer des conditions opératoires pour permettre l'attachement du **DOTA** partiellement protégé **4** sur la fonction amine de la lysine du pentapeptide cyclique **PPC**, en supposant qu'aucune autre fonction chimique du composé **PPC** ne soit réactive dans ces conditions.

B13. Proposez une explication aux différences de conditions opératoires et de substrats requis pour les étapes de synthèse **1** \rightarrow **2** et **2** \rightarrow **3**.

Une dernière partie de la synthèse comprend une réaction de déprotection en milieu acide, non décrite ici, qui conduit au précurseur **PPC-DOTA**. Le radioétiquetage de **PPC-DOTA** avec le radionucléide cuivre-64 qui permet d'obtenir la radiosonde d'intérêt est décrit dans la partie suivante.

C. Radioétiquetage au cuivre-64

I. Radioactivité

C1. Donner les nombres de protons, de neutrons, et d'électrons de l'ion ${}^{64}_{29}\text{Cu}^{2+}$.

C2. Ce noyau se désintègre spontanément notamment en un noyau de ${}^{64}_{28}\text{Ni}$. Montrer que le cuivre-64 est un noyau adapté à la tomographie par émission de positrons (TEP), puis préciser à quel type de radioactivité cela correspond.

Typiquement, une réaction de radioétiquetage se fait à partir d'un échantillon de $3,7 \cdot 10^{10}$ Bq, soit 37 GBq, d'ions ${}^{64}_{29}\text{Cu}^{2+}$ et $1 \mu\text{mol}$ de précurseur **PPC-DOTA** dans un volume de $300 \mu\text{L}$ d'eau. On précise que le becquerel (de symbole Bq) est une unité d'activité pour un échantillon radioactif, un becquerel correspondant à une désintégration par seconde.

C3. En admettant que le temps de demi-vie $t_{1/2}$, aussi appelé période, est égal à 12 h pour le cuivre-64, calculer la quantité de matière en ions ${}^{64}_{29}\text{Cu}^{2+}$ correspondant à une radioactivité de 37 GBq.

C4. Tracer l'évolution temporelle de la radioactivité d'un échantillon de 37 GBq de cuivre-64.

C5. Montrer que dans les conditions expérimentales décrites, la réaction de radioétiquetage est complète. La constante globale β de la complexation entre **PPC-DOTA** et l'ion Cu^{2+} est définie par la grandeur $\log(\beta)$ qui vaut 22,5.

De nombreuses espèces chimiques sont capables de complexer l'ion Cu^{2+} . Comme on l'a vu précédemment, le choix des scientifiques s'est porté sur le **DOTA**, un macrocycle polydentate qui forme avec Cu^{2+} des complexes particulièrement stables par rapport à ses homologues linéaires ou monodentates. Ceci est dû à deux effets thermodynamiques qui sont étudiés par la suite sur un modèle : l'effet chélate et l'effet macrocycle. Le problème est ainsi simplifié en modélisant le précurseur à complexer **PPC-DOTA** par le cyclène **1** représenté sur la **figure 3** (et dans le **tableau 4**).

II. Effet chélate

L'effet chélate correspond au fait qu'un complexe formé d'un métal et d'un ligand polydentate, c'est-à-dire présentant plusieurs sites de complexation, est plus stable qu'un complexe formé du même métal et de ligands monodentates, pour des environnements semblables d'atomes directement liés au métal. Autrement dit, si l'on veut former un complexe de cuivre avec quatre atomes d'azote, mieux vaut, en matière de stabilité du complexe, que les quatre atomes d'azote se trouvent sur une même molécule plutôt que sur quatre molécules distinctes.

Afin de mieux comprendre cet effet, des données thermodynamiques relatives à la formation de certains complexes, ainsi que la structure des différents complexes dont il est question, sont présentées dans le **tableau 3**. Le ligand éthylène-diamine qui est symbolisé par « en » a pour structure $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$.

C6. Écrire les équations des réactions de formation des quatre complexes du **tableau 3** à partir de $[\text{Cu}(\text{OH}_2)_6]^{2+}$, sans utiliser leur représentation spatiale afin de simplifier les écritures.

N.B. : pour la suite, les grandeurs thermodynamiques standard de réaction se rapportent aux réactions de formation des complexes à partir de $[\text{Cu}(\text{OH}_2)_6]^{2+}$ et des ligands azotés (NH_3 , en, etc...).

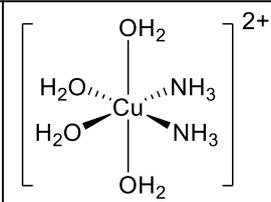
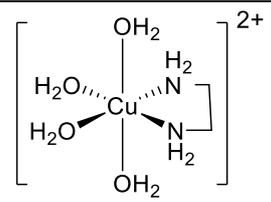
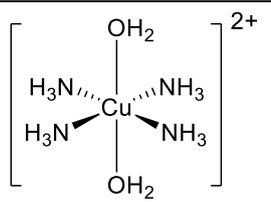
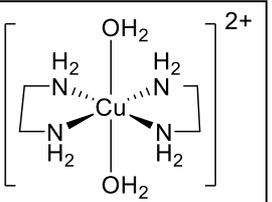
Complexe	 $[\text{Cu}(\text{OH}_2)_4(\text{NH}_3)_2]^{2+}$ (a)	 $[\text{Cu}(\text{OH}_2)_4(\text{en})]^{2+}$ (b)	 $[\text{Cu}(\text{OH}_2)_2(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ (c)	 $[\text{Cu}(\text{OH}_2)_2(\text{en})_2]^{2+}$ (d)
Environnement du métal	quatre O et deux N	quatre O et deux N	deux O et quatre N	deux O et quatre N
$\log(\beta)$	7,2	8,1	11,9	14,6
$\Delta_r H^\circ$ (kJ.mol ⁻¹)	-43,3	-43,5	-79,8	-82,3
$-T.\Delta_r S^\circ$ (kJ.mol ⁻¹)	+2,2	-2,5	+11,9	-1,2

Tableau 3 : Données relatives à la formation de certains complexes à partir de $[\text{Cu}(\text{OH}_2)_6]^{2+}$ à 298 K

C7. Donner, à une température T , l'expression mathématique qui relie la grandeur $\log(\beta)$ relative à la constante globale de formation du complexe étudié aux enthalpie et entropie standard de réaction de formation.

C8. Envisager quel facteur, enthalpique ou entropique, contribue le plus à l'effet chélate à 298 K. La contribution entropique est quantifiée par la grandeur $-T.\Delta_rS^\circ$.

C9. Justifier le résultat précédent à l'aide d'arguments physiques sur des considérations moléculaires. Il est conseillé de s'appuyer sur le bilan des réactions de complexation.

III. Effet macrocycle

L'effet macrocycle correspond au fait qu'un complexe formé d'un métal et d'un ligand macrocyclique est plus stable qu'un complexe formé du même métal et d'un ligand linéaire, pour des environnements semblables d'atomes directement liés autour du métal. Autrement dit, si l'on veut former un complexe de cuivre avec un ligand présentant quatre atomes d'azote, mieux vaut, pour ce qui est de la stabilité du complexe, que les quatre atomes d'azote se trouvent sur un ligand cyclique plutôt que sur un ligand linéaire.

Afin de mieux comprendre cet effet, les structures des différents ligands et complexes, et des données thermodynamiques relatives à la formation de deux complexes sont présentées dans les **tableaux 4 et 5**.

De plus, la formation de ces complexes est modélisée par deux étapes successives :

- Première étape : le ligand se réorganise géométriquement autour du métal ;
- Seconde étape : le ligand réorganisé forme avec le métal des liaisons chimiques métal–ligand.

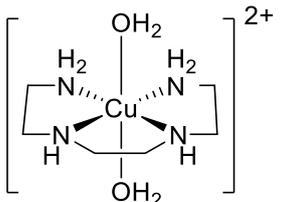
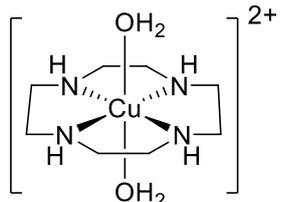
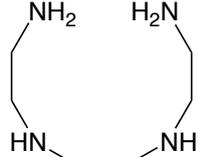
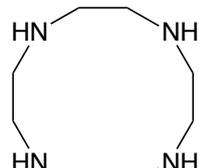
Complexe			
	$[Cu(OH_2)_2(ten)]^{2+}$	$[Cu(OH_2)_2(cyclène)]^{2+}$	Triéthylène-tétramine (ten)
Environnement du métal	deux O et quatre N	deux O et quatre N	
$\log(\beta)$	14,9	24,5	cyclène
Δ_rH° (kJ.mol ⁻¹)	-62,2	-	
$-T.\Delta_rS^\circ$ (kJ.mol ⁻¹)	-23,1	-	

Tableau 4 : Données relatives à la formation à 298 K des complexes $[Cu(OH_2)_2(ten)]^{2+}$ et $[Cu(OH_2)_2(cyclène)]^{2+}$ à partir de $[Cu(OH_2)_6]^{2+}$, et structures de la triéthylène-tétramine et du cyclène

T (K)	278	288	298	308	318
$\log(\beta)$	25,73	25,11	24,54	24,00	23,49

Tableau 5 : Évolution de la constante globale de formation du complexe $[Cu(OH_2)_2(cyclène)]^{2+}$ à partir de $[Cu(OH_2)_6]^{2+}$ à différentes températures

C10. À partir des données fournies dans le **tableau 5**, retrouver les valeurs de l'enthalpie et de l'entropie standard de formation du complexe $[Cu(OH_2)_2(cyclène)]^{2+}$.

C11. Il est d'usage de considérer que la seconde étape est thermodynamiquement identique pour chacun des deux ligands ten et cyclène. Proposer une explication à cette affirmation basée sur les équations de formation des complexes $[Cu(OH_2)_2(ten)]^{2+}$ et $[Cu(OH_2)_2(cyclène)]^{2+}$ du **tableau 4**.

C12. En comparant les réorganisations qui ont lieu dans la première étape pour les ligands ten et cyclène, expliquer les différences de valeurs d'enthalpie et d'entropie standard de réaction entre les deux ligands, puis déduire la nature entropique et/ou enthalpique de l'effet macrocyclo.

Ainsi, de plus en plus de radiosondes sont conçues sur le modèle de **PPC-DOTA** radioétiqeté au cuivre-64, permettant d'obtenir des outils pour imager spécifiquement certains processus biologiques, notamment liés aux différents stades de l'évolution des tumeurs. Cependant, il est aussi utile d'avoir à disposition une radiosonde peu spécifique qui permet d'imager à peu près n'importe quel type de cancer, à n'importe quel stade d'évolution de la tumeur. Un exemple d'une telle radiosonde, très fréquemment utilisée, est le 2- ^{18}F fluoro-2-désoxyglucose. C'est un analogue du glucose qui est donc principalement métabolisé par les cellules fortement consommatrices de glucose, tel que les neurones, le foie, et... les cellules tumorales.

Deuxième Partie - Synthèse d'une radiosonde au fluor-18

La première synthèse de la radiosonde 2- ^{18}F fluoro-2-désoxyglucose, notée ^{18}F FDG (le crochet indiquant le marquage isotopique), a été faite en 1976 par fluoration électrophile du glucal triacétylé. Cette partie étudie sa synthèse historique à partir du glucose, selon le schéma présenté sur la **figure 7**.

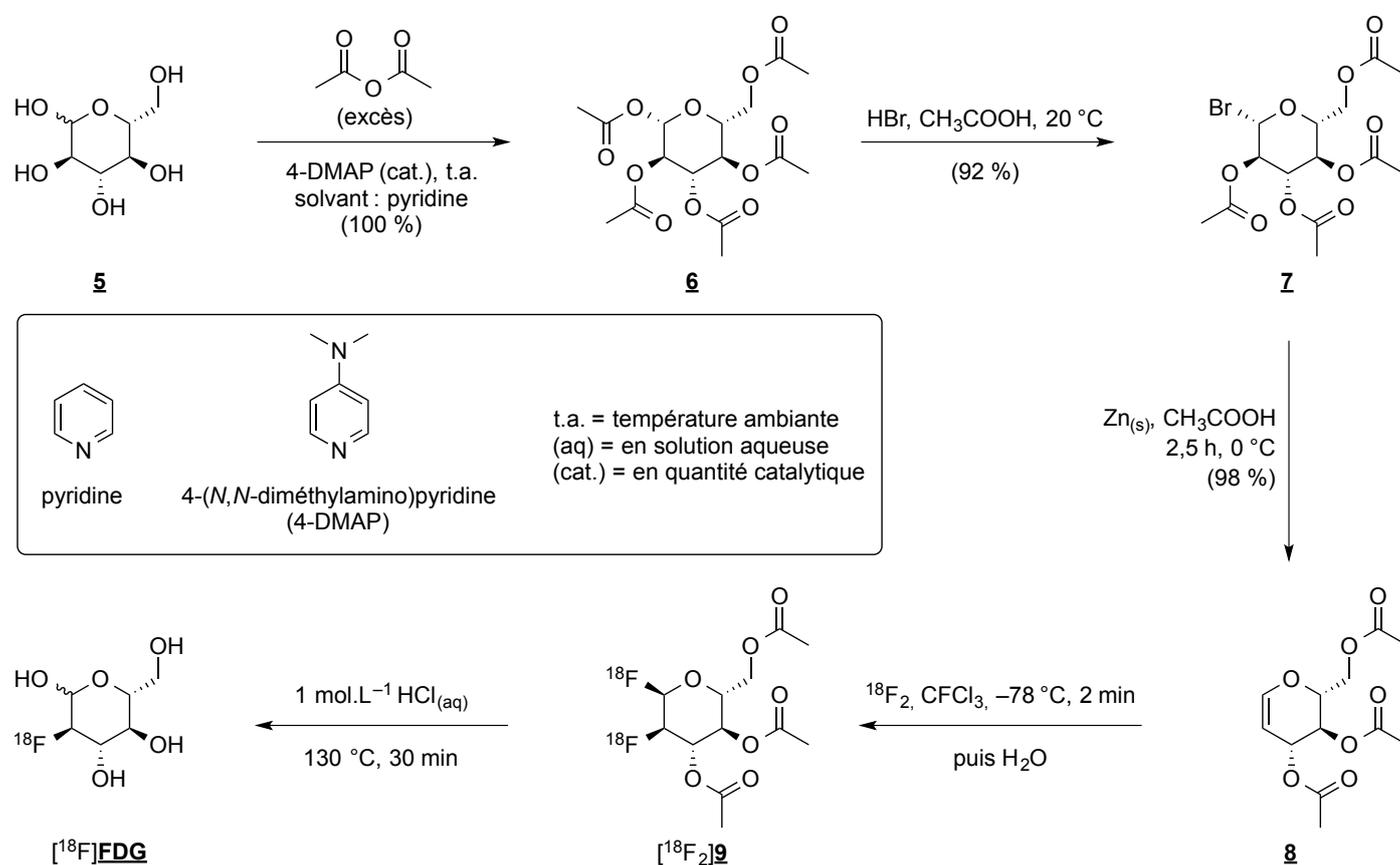


Figure 7 : Chemin de synthèse pour l'obtention de ^{18}F FDG

D1. La première étape du mécanisme de la transformation $\text{5} \rightarrow \text{6}$ est donnée sur la **figure 8**. Proposer la suite de ce mécanisme pour une seule fonction alcool symbolisée par R-OH.

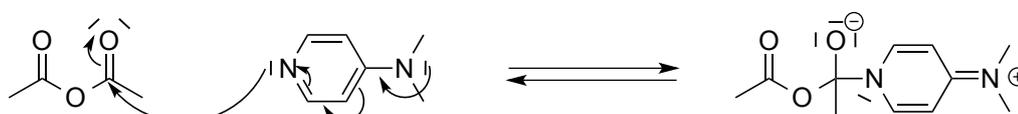


Figure 8 : Début du mécanisme de la transformation $\text{5} \rightarrow \text{6}$

D2. Justifier l'appellation de "catalyseur nucléophile" donnée à la 4-DMAP pour cette réaction, puis l'intérêt de son utilisation.

D3. Dessiner le pentaacétate **6** (qui est le stéréoisomère majoritaire) dans sa conformation la plus stable. Justifier la stéréochimie de **6**, à l'issue de la transformation **5** → **6**.

D4. Proposer un mécanisme sans justification de stéréochimie pour la transformation **6** → **7**.

D5. Au cours de la transformation **7** → **8**, le composé **7** est mis à réagir avec du zinc métal, et il se produit une réaction d'oxydo-réduction avec formation d'un sel de zinc. Préciser la nature de l'oxydant et du réducteur intervenant dans cette réaction, en proposant un argument.

Les principaux nombres d'onde relevés sur les spectres infrarouge du bromé **7** et du glucal protégé **8** sont donnés dans le **tableau 6**. Des valeurs de nombres d'onde de vibrations d'élongation de quelques groupes fonctionnels caractéristiques sont également fournies dans le **tableau 7**.

Composé 7 (ν , cm^{-1})	2962	1748	1435	1369	1218	1162	1112	1079	1042	554
Composé 8 (ν , cm^{-1})	2960	1746	1651	1437	1372	1102	1047	-	-	-

Tableau 6 : Nombres d'onde ν relevés pour les composés **7** et **8**

Liaison	O-H	C-H	C=O	C=C	C-F	C-Cl	C-Br	C-I
ν (cm^{-1})	3670 – 3200	2990 – 2810	1820 – 1680	1680 – 1620	1400 – 1000	800 – 600	750 – 500	~ 500

Tableau 7 : Gamme de nombres d'onde ν de vibrations d'élongation visibles en spectroscopie infrarouge

D6. Justifier le fait que l'on puisse suivre la transformation **7** → **8** par spectroscopie infrarouge.

La transformation **8** → **9** est l'étape lors de laquelle le fluor radioactif est incorporé dans la molécule précurseur. Deux espèces chimiques sont alors produites : le composé désiré [$^{18}\text{F}_2$]**9**, ainsi qu'un sous-produit diastéréoisomère sans utilité ici, noté [$^{18}\text{F}_2$]**épi9**. La proportion obtenue de [$^{18}\text{F}_2$]**9** par rapport à [$^{18}\text{F}_2$]**épi9** dans le brut réactionnel est de l'ordre de 4:1. Le mécanisme de la formation de [$^{18}\text{F}_2$]**9** à partir de **8**, ainsi que l'équation-bilan de cette transformation sont donnés sur la **figure 9**.

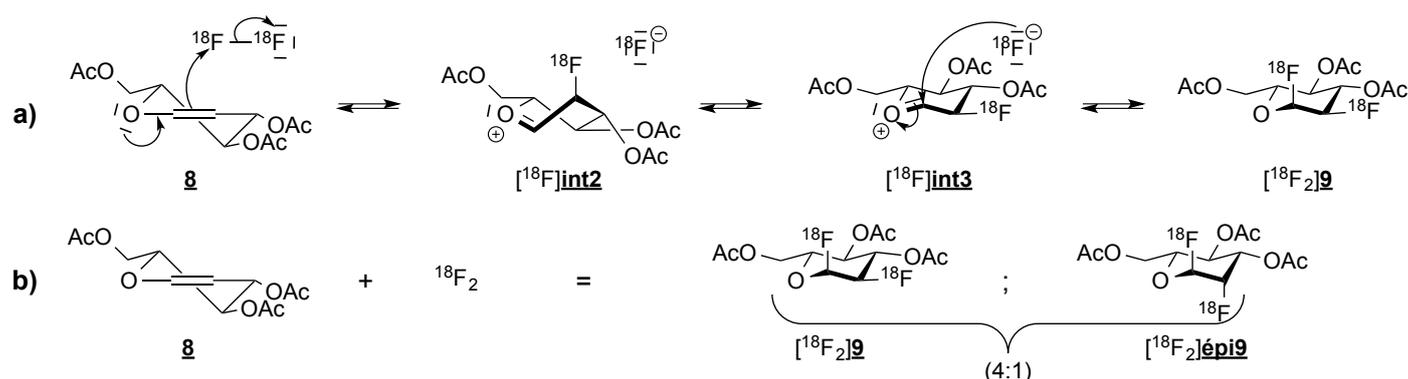
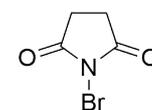


Figure 9 : a) Mécanisme de la formation de [$^{18}\text{F}_2$]**9** par difluoruration du composé **8**
b) Équation-bilan de la réaction entre le composé **8** et le difluor $^{18}\text{F}_2$

D7. Identifier le produit noté **10** qui proviendrait de la réaction du glucal protégé **8** sur le *N*-bromosuccinimide en présence d'eau (*N*-bromosuccinimide abrégé en NBS, structure ci-contre). Détailler ce mécanisme de réaction en mettant en évidence son aspect stéréochimique.



Molécule de NBS

D8. Indiquer à quel type de réaction se rapporte l'action du difluor marqué sur l'alcène **8** du point de vue mécanistique.

La formation préférentielle de $[^{18}\text{F}_2]\mathbf{9}$ par rapport à $[^{18}\text{F}_2]\mathbf{épi9}$ est contrôlée par la cinétique : elle est donc liée à la différence entre les chemins réactionnels aboutissant à ces deux composés. Afin de comprendre l'origine de la formation diastéréosélective de $[^{18}\text{F}_2]\mathbf{9}$ au cours de cette transformation, sur la **figure 10** est représenté le diagramme énergétique pour les deux chemins réactionnels, correspondant à l'attaque du composé **8** sur $^{18}\text{F}_2$ par la face "du dessus" (aboutissant à $[^{18}\text{F}_2]\mathbf{9}$) ou "du dessous" (aboutissant à $[^{18}\text{F}_2]\mathbf{épi9}$) du plan moyen de **8**.

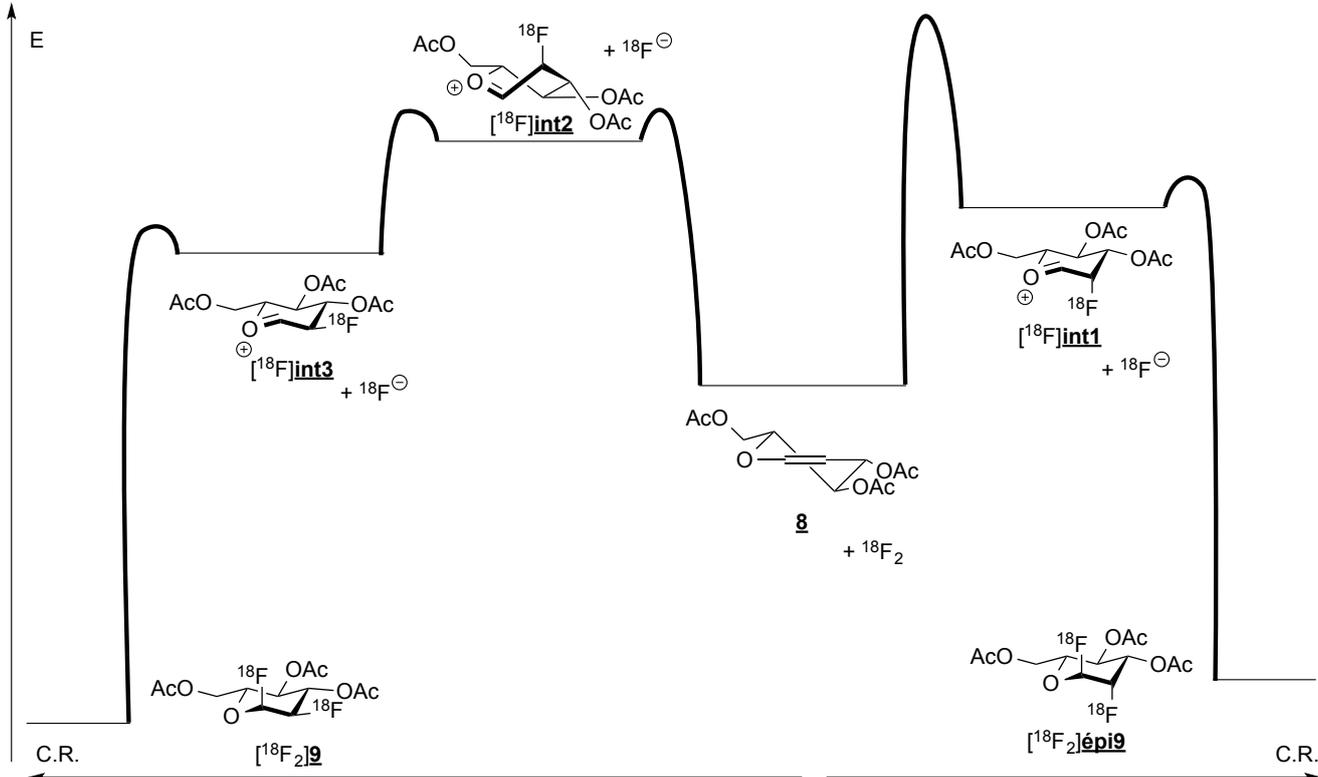


Figure 10 : Diagrammes énergétiques pour la formation des diastéréoisomères $[^{18}\text{F}_2]\mathbf{9}$ et $[^{18}\text{F}_2]\mathbf{épi9}$ à partir du glucal triacétylé **8** et du difluor marqué (C.R. en abscisse est la coordonnée de réaction)

D9. Justifier le positionnement énergétique relatif des deux intermédiaires réactionnels $[^{18}\text{F}]\mathbf{int1}$ et $[^{18}\text{F}]\mathbf{int2}$, puis celui des deux intermédiaires réactionnels $[^{18}\text{F}]\mathbf{int1}$ et $[^{18}\text{F}]\mathbf{int3}$.

D10. À l'aide d'argument(s) cinétique(s) basé(s) sur ce diagramme énergétique, expliquer pourquoi l'action de $^{18}\text{F}_2$ sur le glucal triacétylé **8** donne majoritairement le difluoré $[^{18}\text{F}_2]\mathbf{9}$.

D11. Énoncer le postulat de Hammond. Déterminer le résultat de son application à cette transformation en matière de stéréosélectivité. Proposer un commentaire sur l'adéquation ou l'inadéquation avec les observations expérimentales à l'aide d'arguments physiques.

La radiosonde 2- $[^{18}\text{F}]$ fluoro-2-désoxyglucose est ensuite obtenue par hydrolyse acide du difluoré $[^{18}\text{F}_2]\mathbf{9}$.

DONNÉES :

Constante des gaz parfaits : $R = 8,314 \text{ J.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$;
 Constante d'Avogadro : $N_A = 6,02.10^{23} \text{ mol}^{-1}$.

FIN DE L'ÉNONCÉ