

ÉPREUVE DE CULTURE SCIENTIFIQUE

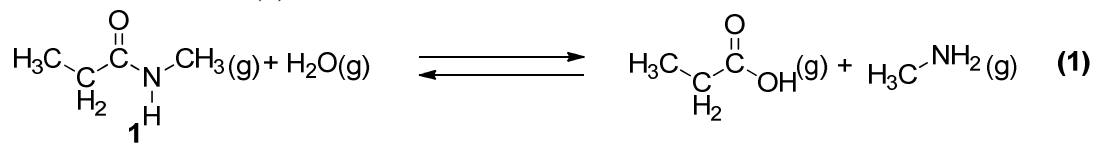
CHIMIE

EXERCICE 1 :

La synthèse et la dégradation des protéines sont deux processus biologiques importants. L'hydrolyse de la liaison peptidique a des caractéristiques découlant directement de la nature de cette liaison.

1.1 Réaction chimique *in vitro*

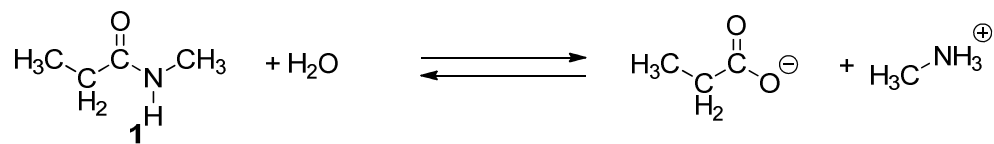
L'hydrolyse en phase gaz du N-méthylpropanamide **1** conduit à l'acide propanoïque et à la méthylamine selon le bilan (1) ci-dessous :



1.1.1 Sachant que l'enthalpie standard d'hydrolyse $\Delta_{\text{hyd}}H^\circ(1)$ de l'amide **1** est égale à $15 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, quel est l'effet d'une augmentation de la température sur la constante d'équilibre de la réaction (1) ?

1.1.2 Quel est l'effet d'une augmentation de la quantité d'eau à pression constante sur l'avancement à l'équilibre de la réaction (1) ?

L'hydrolyse de l'amide **1** est à présent étudiée à pression atmosphérique en solution diluée à 300 K dans deux solvants différents (eau H_2O et chloroforme CH_3Cl) :



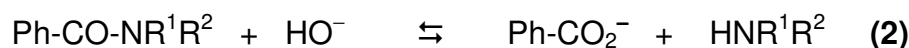
La constante d'équilibre vaut alors $K = 3$ dans l'eau (H_2O) et dans le chloroforme (CHCl_3).

1.1.3 Si la réaction est réalisée dans le chloroforme avec tous les réactifs à la concentration initiale de $1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, quelles sont les concentrations molaires à l'équilibre ?

1.1.4 La concentration molaire en amide **1** à l'équilibre est-elle différente de la concentration calculée dans la question précédente lorsque la réaction est effectuée dans l'eau ? Expliquer.

1.2 Aspects cinétiques

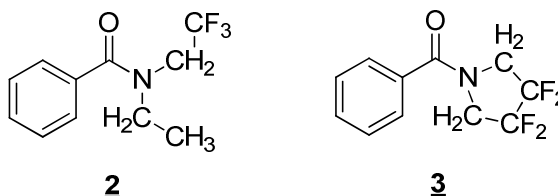
On étudie la réaction d'hydrolyse en solution aqueuse basique qui s'écrit selon l'équation-bilan (2) ($\text{Ph} = \text{C}_6\text{H}_5$) :



La constante de vitesse apparente de pseudo premier ordre, k_{hyd} , a été mesurée en présence d'un grand excès d'ion hydroxyde HO^- . K_{hyd} est la constante d'équilibre de la réaction (2).

1.2.1 Ecrire le mécanisme d'hydrolyse de l'amide en milieu basique dont le bilan est donné par l'équation (2). La formation des produits de la réaction est-elle quantitative ? Expliquer.

On étudie maintenant l'hydrolyse des amides **2** et **3** représentés ci-dessous.



Données à 350 K :

Enthalpie libre standard d'activation d'hydrolyse :

Composé	<u>2</u>	<u>3</u>
$\Delta G^{\circ\ddagger}$ (kJ.mol ⁻¹)	125	105

1.2.2 Des deux amides **2** ou **3**, quel est le plus électrophile ? Justifier.

1.2.3 L'électrophilie discutée dans la question précédente est-elle en accord avec les valeurs des enthalpies libres standard d'activation d'hydrolyse $\Delta G^{\circ\ddagger}$? Expliquer.

Pour la réaction d'hydrolyse de l'amide **3**, on note $\Delta H^{\circ\ddagger}(\mathbf{3})$ l'enthalpie standard d'activation et $\Delta S^{\circ\ddagger}(\mathbf{3})$ l'entropie standard d'activation.

1.2.4 Comment peut-on accéder expérimentalement aux valeurs de $\Delta H^{\circ\ddagger}(\mathbf{3})$ et $\Delta S^{\circ\ddagger}(\mathbf{3})$?

1.2.5 Ecrire l'expression de la vitesse de la réaction v en fonction de k_{hyd} et de la concentration de [**3**].

On s'intéresse désormais à la réaction (**3**) réalisée dans une solution tampon à pH = 7,4 :



1.2.6 La réaction (**3**) doit être effectuée en présence d'un catalyseur. Pourquoi ?

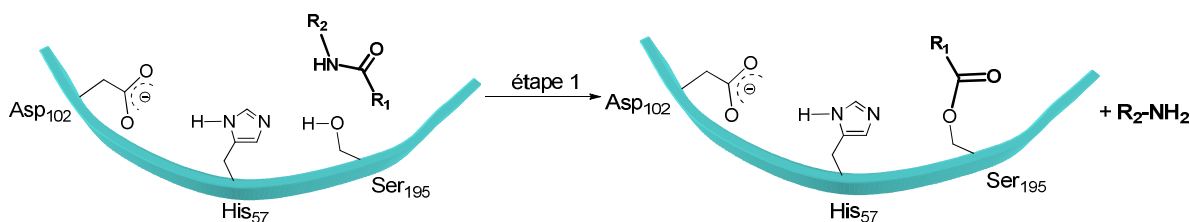
1.2.7 Quelle est l'influence du catalyseur sur l'avancement à l'équilibre de la réaction (**3**) ? Expliquer.

1.3 Hydrolyse des liaisons peptidiques en milieu biologique et en présence d'un complexe de cobalt.

En milieu biologique, l'hydrolyse des liaisons peptidiques est catalysée par des enzymes. L' α -chymotrypsine est une peptidase qui présente dans son site actif un arrangement de trois acides aminés importants pour la catalyse : l'aspartate 102, l'histidine 57 et la sérine 195. Le mécanisme de l'hydrolyse au site actif se déroule en deux étapes non élémentaires et seule la première étape est représentée ci-dessous. L'activité de l' α -chymotrypsine est optimale à pH 8 :

Valeurs de pKa des acides aminés considérés :

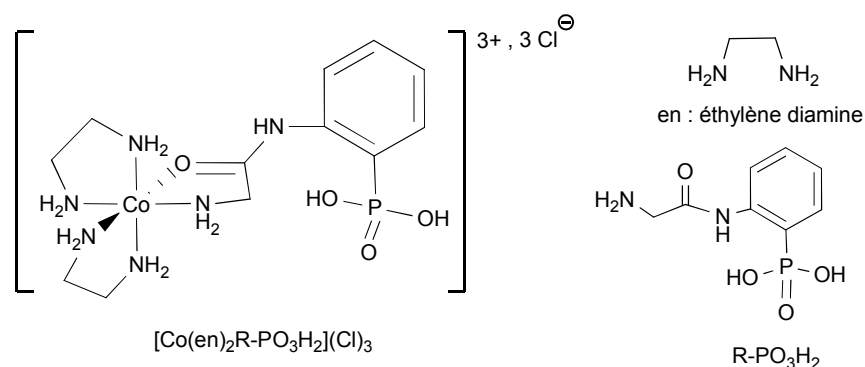
Acide aminé	His	Asp	Ser
pKa (chaîne latérale)	6,0	3,9	>16



1.3.1 Ecrire un mécanisme pour l'étape 1 en précisant le rôle des trois acides aminés Asp 102, His 57 et Ser 195.

1.3.2 Lorsque le pH passe de 8 à 6, l'activité de la chymotrypsine diminue considérablement. Proposer une explication pour ce fait.

Certains complexes métalliques hydrolysent aussi des amides. Un complexe de cobalt associé à un substrat de type amide noté R-PO₃H₂ est représenté ci-dessous :



Données :

[Co(en)₂R-PO₃H₂](Cl)₃ : pK_{a1} = 1,8 et pK_{a2} = 5,6

1.3.3 Donner l'état d'oxydation de l'ion de cobalt dans ce complexe et indiquer la configuration électronique de cet ion (Z(Co) = 27) à l'état fondamental.

1.3.4 Sachant que ce complexe de cobalt est diamagnétique, le complexe est-il haut spin ou bas spin ? Expliquer.

L'hydrolyse de l'amide coordonné au centre métallique se fait dans une solution tampon de pH 7,2.

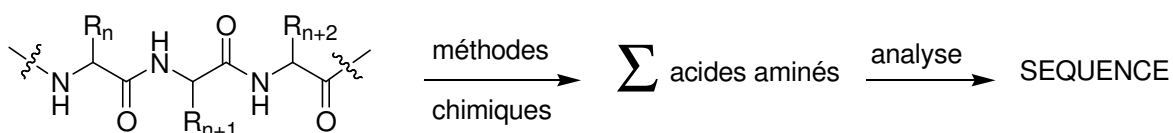
1.3.5 Quel est le rôle du centre métallique dans l'hydrolyse de R-PO₃H₂ ?

1.3.6 Indiquer la charge du complexe dans cette solution tampon.

1.3.7 Pourquoi la réaction à pH 7,2 est-elle plus rapide qu'à un pH 1,5 ?

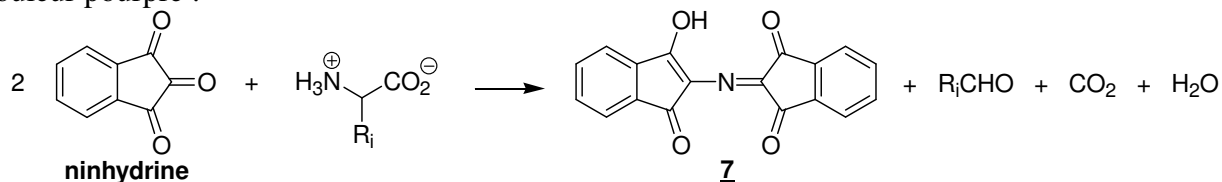
1.4 Séquençage des protéines

Le séquençage des protéines consiste à déterminer le nombre, la nature chimique et l'ordre de tous les acides aminés. Pour cela, il faut faire appel à différentes méthodes chimiques pour libérer les acides aminés et les analyser.

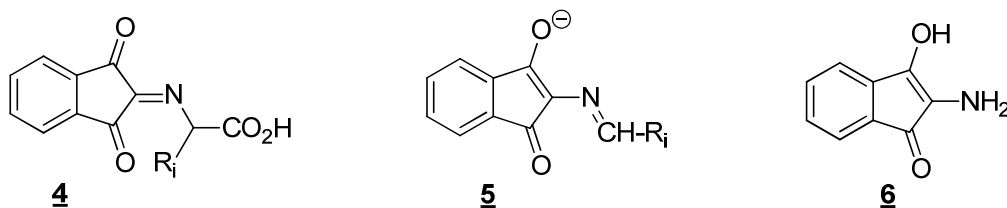


Réaction avec la ninhydrine

La ninhydrine est utilisée comme révélateur chimique des acides aminés. Ce composé réagit avec les acides aminés, selon l'équation de bilan représentée ci-dessous, de façon à former le produit **7** de couleur pourpre :



Lors de cette réaction trois intermédiaires (**4**, **5** et **6**) sont formés :



1.4.1 La ninhydrine en solution aqueuse existe sous deux formes hydratées. Ecrire ces deux formes hydratées. Les deux formes ont-elle la même stabilité ? Expliquer.

1.4.2 Ecrire le mécanisme de la formation de l'intermédiaire **4** à partir de la ninhydrine et de l'acide aminé en catalyse acide.

1.4.3 Au cours de la deuxième étape, le composé **4** sous sa forme basique se décarboxyle pour conduire à l'intermédiaire **5**. Ecrire le mécanisme de cette décarboxylation et justifier la facilité de cette réaction.

1.4.4 Dans l'étape suivante l'imine **5** est hydrolysée pour conduire à l'amine **6**. Proposer un mécanisme en catalyse acide pour cette étape.

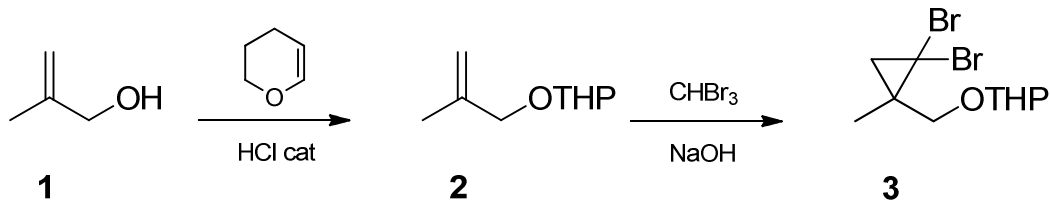
1.4.5 En quoi consiste la dernière étape **6** vers **7** ? Expliquer.

ÉPREUVE DE CULTURE SCIENTIFIQUE

CHIMIE

EXERCICE 2 :

On considère les premières étapes d'une synthèse de la (\pm)-cycloclavine publiée par P. Wipf en 2011.



2.1 La synthèse débute par une protection de la fonction alcool du composé **1** par le dihydropyrane en milieu acide.

2.1.1 La formule brute du produit de réaction **2** est $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$. Dessiner la structure du produit **2**.

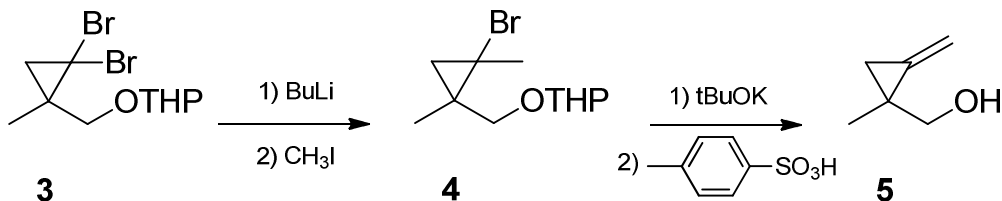
2.1.2 Proposer un mécanisme rendant compte de la formation du produit **2**.

2.1.3 Comment peut-on expliquer la régiosélectivité de la réaction observée ?

2.2 La seconde étape convertit l'éther **2** en dérivé cyclopropanique **3**.

2.2.1. Il se forme dans un premier temps un intermédiaire réactionnel de formule brute CBr_2 résultant de la réaction de la soude avec le bromoforme CHBr_3 . Ecrire le mécanisme de formation de cet intermédiaire. Dessiner la structure de Lewis de l'intermédiaire formé. Donner le nom de ce type d'intermédiaire réactionnel et préciser quelle(s) est(sont) sa(ses) propriété(s) ?

2.2.2 Ecrire le mécanisme impliqué lors de la réaction de l'intermédiaire formé en 2.2.1 avec le dérivé éthylénique **2** pour former le produit **3**.



2.3 Le dérivé cyclopropanique **3** traité d'abord par le butyl lithium puis par l'iodure de méthyle fournit le dérivé monobromé **4**. Proposer un mécanisme rendant compte de la formation du produit **4**.

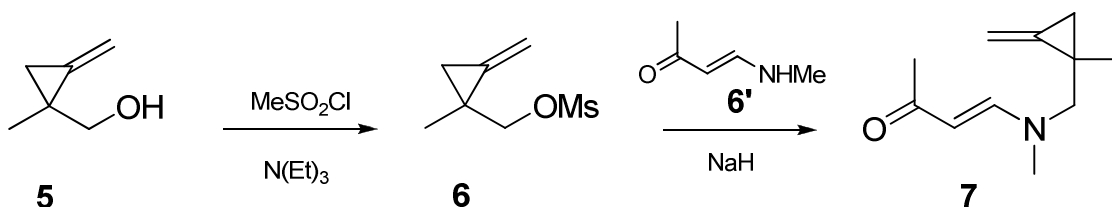
2.4 Le dérivé monobromé **4** est ensuite traité par le tertibutylate de potassium puis par l'acide para-toluène sulfonique pour donner l'alcool **5**.

2.4.1 Dessiner l'intermédiaire formé après traitement du composé **4** par le tertibutylate de potassium.

2.4.2 *A priori*, quelle est la nature du mécanisme impliqué dans la formation de la double liaison du produit **5** ? Justifier votre réponse et décrire ce mécanisme. Comment expliquer la régiosélectivité observée ?

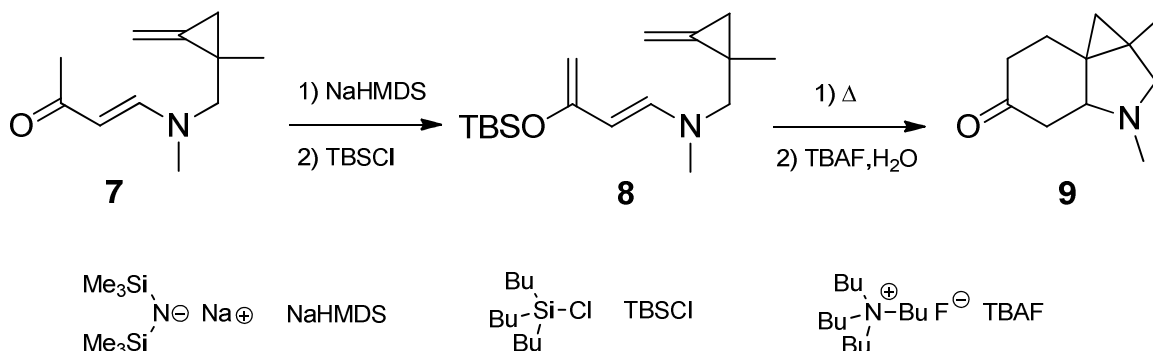
2.4.3 Quel est le rôle joué par l'acide para-toluène sulfonique pour donner l'alcool **5** ?

2.5 Justifier l'intérêt de protéger la fonction alcool du réactif **1** pour effectuer la synthèse du produit **5**.



2.6 Le produit **5** est traité par le chlorure de mésyle (MeSO_2Cl) en présence de triéthylamine afin d'obtenir le produit **6**. Considérant l'étape suivante ($\text{6} \rightarrow \text{7}$), quel est l'objectif de la conversion $\text{5} \rightarrow \text{6}$?

2.7 La réaction de l'hydruide de sodium sur l'amine **6'** fournit un intermédiaire qui réagit avec le mésylate **6** pour donner l'énamine **7**. Quel est le mécanisme mis en jeu ?



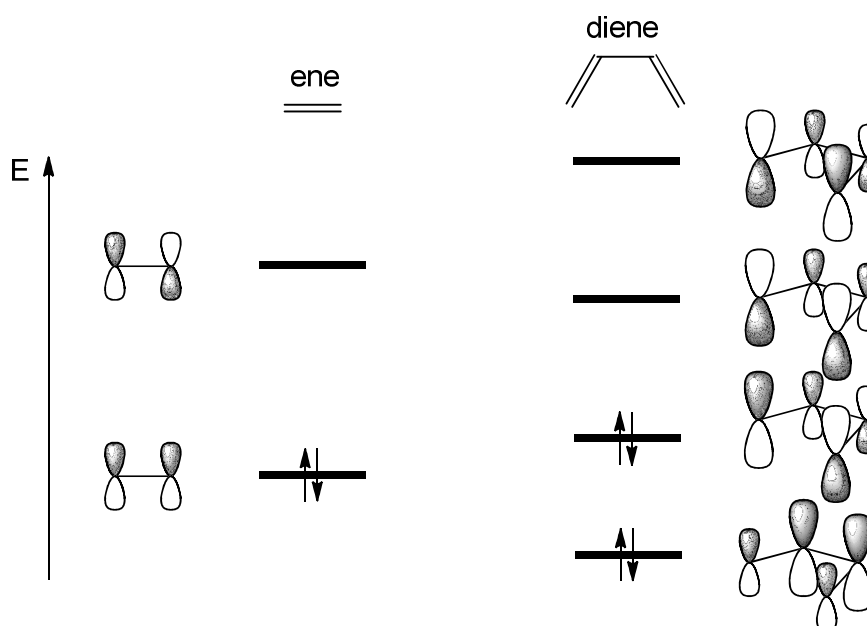
2.8 Le produit **7**, traité par un amidure (NaHMDS) puis par le chlorure de tributylsilyl (TBSCl), fournit le produit **8**.

2.8.1 Des deux éléments Cl et Si, quel est le plus électro-négatif ? Justifier votre réponse.

2.8.2 Proposer un mécanisme rendant compte de la formation du produit **8**.

2.9 Dans une première étape, le produit **8** est chauffé en solution conduisant à un dérivé intermédiaire.

2.9.1 La réaction impliquée lors de cette étape met en jeu les motifs diène et ène de la molécule **8** dont les diagrammes respectifs des fonctions d'onde des orbitales moléculaires et des énergies sont représentés ci-dessous.



Indiquer sur le diagramme précédent les recouvrements orbitaux les plus favorables pour mener à une réorganisation des liaisons. Justifier votre réponse.

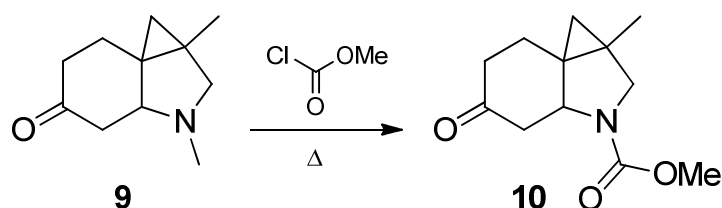
2.9.2 Dessiner le dérivé intermédiaire obtenu lors de la première étape de chauffage.

2.10 Le dérivé intermédiaire obtenu à la question 2.9.2 est traité dans une seconde étape par le fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) dans le tétrahydrofurane (THF) en présence de traces d'eau pour donner le produit **9**.

2.10.1 Sachant que le fluor forme une liaison très forte avec le silicium, quel mécanisme proposeriez-vous pour rendre compte de la formation du produit **9** ?

2.10.2 Pour quelle raison a-t-on utilisé le fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) plutôt que le fluorure de potassium (KF) pour obtenir le produit **9** ?

2.11 La dernière étape étudiée implique la déméthylation de la fonction amine qui s'engage ensuite dans la formation du carbamate **10**.



2.11.1 Dessiner le produit intermédiaire positivement chargé résultant de l'attaque nucléophile de l'amine tertiaire sur le chlorure $\text{Cl}(\text{CO})\text{OMe}$.

2.11.2 Montrer comment cet intermédiaire permet de rendre compte de la formation du produit **10**.

ÉPREUVE DE CULTURE SCIENTIFIQUE

CHIMIE

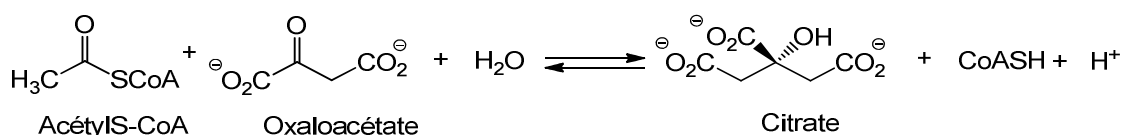
EXERCICE 3 :

3.1. Le cycle de Krebs assure la plus grande part des besoins énergétiques de la cellule grâce aux électrons des liaisons C-H et C-C de l'acétylcoenzyme A ($\text{CH}_3\text{-CO-SCoA}$). Ce dernier s'oxyde globalement en dioxyde de carbone par l'intervention des coenzymes, comme le FAD.

3.1.1 Compléter l'équation rédox du couple ci-dessous et calculer le degré d'oxydation des atomes de carbone de l'acétylcoenzyme A et du dioxyde de carbone.



La première étape du cycle de Krebs, catalysée par la *citrate synthase*, est schématisée ci-dessous :



3.1.2 Elle peut se décomposer en trois réactions : (a) énylation de l'acétylS-CoA, (b) condensation de l'énol formé sur l'oxaloacétate puis (c) hydrolyse de la fonction thioester. Proposer un mécanisme pour chacune de ces réactions en catalyse acide.

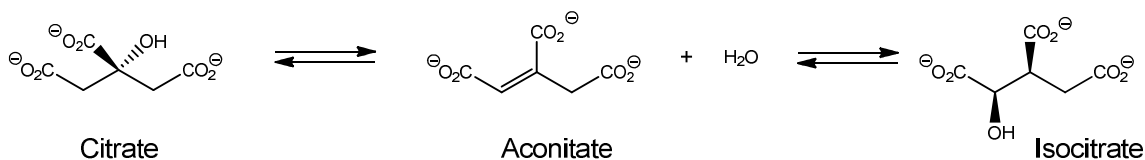
En fait, l'étude de la *citrate synthase* par diffraction des rayons X suggère la participation du carboxylate de l'aspartate 375 et de l'imidazole de l'histidine 274 du site actif de l'enzyme.

3.1.3 Les résidus impliqués dans la catalyse de cette réaction sont des acides aminés comportant des chaînes latérales ionisables. Les pK_a sont 2,1 ; 3,9 et 9,8 pour l'acide aspartique et 1,7 ; 6,0 et 9,1 pour l'histidine. Attribuer ces pK_a aux différentes fonctions acido-basiques des acides aminés schématisés ci-dessous.

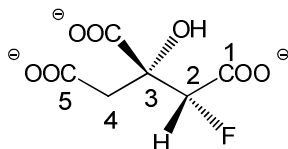


3.1.4 Sachant qu'au site actif de l'enzyme les chaînes latérales de l'acide aspartique et de l'histidine sont respectivement sous forme CO_2^- et ImH_2^+ , et en considérant que les pK_a de ces chaînes latérales ne sont pas modifiés dans la protéine, indiquer dans quelle gamme de pH l'enzyme fonctionne de façon optimale. Justifier.

L'*aconitase* isomérisé ensuite le citrate en isocitrate par l'intermédiaire de l'aconitate :



L'un des isomères de configuration du 2-fluorocitrate, dont la formule est représentée ci-dessous, est un inhibiteur de l'enzyme aconitase.

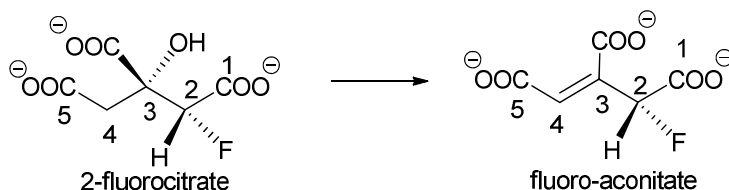


3.1.5 Quel est le nombre de stéréoisomères de configuration du 2-fluorocitrate? Justifier.

3.1.6 Cette molécule présente trois fonctions carboxylate. De ces 3 fonctions, quelle est la moins basique ? Justifier.

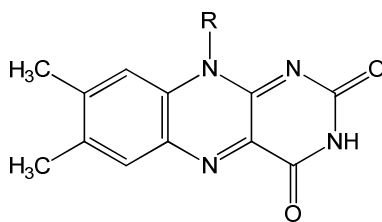
3.1.7 Indiquer, en la justifiant, la configuration absolue des atomes de carbone asymétriques du 2-fluorocitrate.

Le 2-fluorocitrate subit une suite de réactions dans le site actif de l'enzyme, produisant *in fine* un inhibiteur compétitif de l'*aconitase*. La première réaction est une déshydratation qui conduit au fluoro-aconitate.



3.1.8 Quelle est la configuration de la double liaison du fluoro-aconitate représenté ci-dessus ? Justifier.

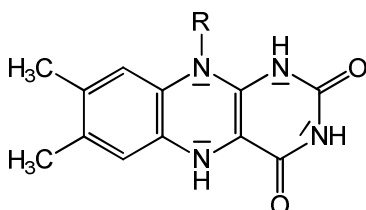
3.2 Un des cofacteurs importants dans le cycle de Krebs est un cofacteur à flavine (FAD), dont la structure est montrée ci-dessous :



3.2.1 Proposer un état d'hybridation pour les quatre atomes d'azote du FAD et préciser la nature de l'orbitale contenant le doublet d'électrons non liant.

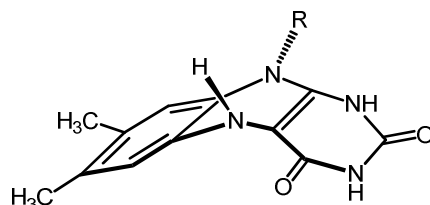
3.2.2 Le FAD est un composé aromatique. Justifier précisément cette propriété en indiquant, entre autres, le nombre d'électrons impliqués dans cette aromaticité.

Le FAD peut être réduit en FADH₂ dont une structure de Lewis est représentée ci-dessous.

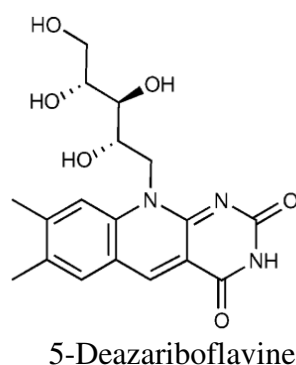


3.2.3 En supposant que les trois cycles accolés du FADH₂ sont coplanaires, le système tricyclique est-il aromatique ? Justifier.

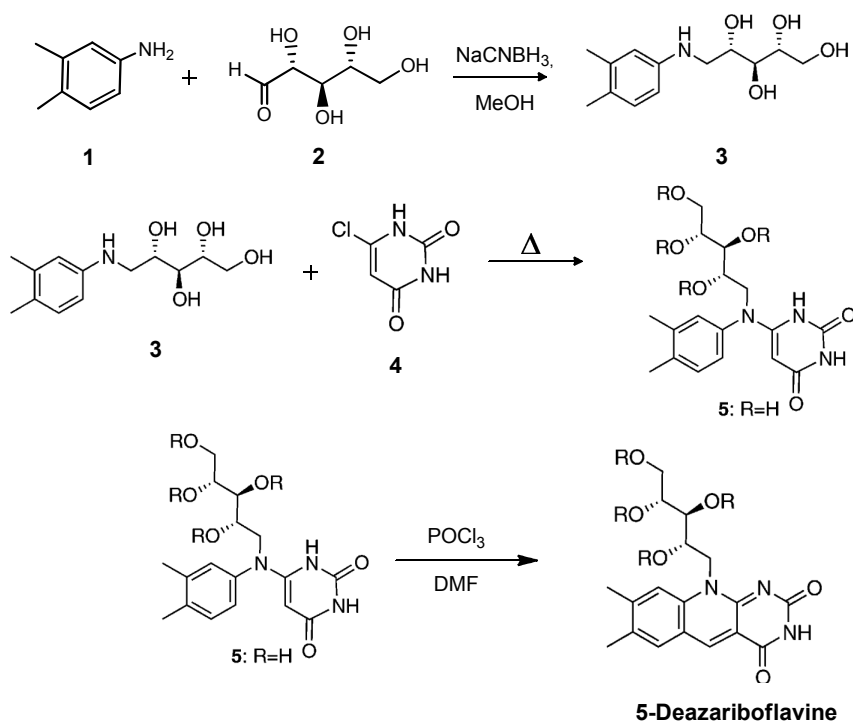
3.2.4 En réalité, les trois cycles du FADH₂ ne sont pas coplanaires. En déduire alors un état d'hybridation des quatre atomes d'azote et la nature de l'orbitale contenant le doublet d'électrons non liant.



3.3 Les cofacteurs à flavine participent à la catalyse *via* un grand nombre de mécanismes. La synthèse d'analogues de cette molécule est importante dans l'étude de ces mécanismes. La 5-Deazariboflavine a été synthétisée dans ce but :



Le schéma général de la synthèse de la 5-Deazariboflavine est montré ci-dessous :

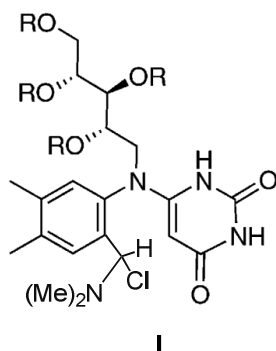


3.3.1 Ecrire le mécanisme de la transformation de **1** et **2** en **3**. Quel est le rôle de NaCNBH₃ dans cette réaction ? Expliquer.

3.3.2 Identifier sur la 6-chlorouracile **4** l'atome de carbone le plus électrophile. Justifier.

3.3.3 Ecrire un mécanisme pour le couplage entre **3** et **4** pour former **5**.

Dans la dernière étape, **5** est transformé en 5-Deazariboflavine. Un intermédiaire **I** formé lors de la réaction est montré ci-dessous :



Le réactif **I'** responsable de la formation de l'intermédiaire **I** par réaction avec **5** est formé *in situ* à partir de la DMF ((CH₃)₂NCHO) et POCl₃.

3.3.4 Ecrire la réaction entre P(=O)Cl₃ et la DMF conduisant à la formation du réactif **I'**.

3.3.5 Ecrire la réaction qui se produit entre **I'** et **5** pour former l'intermédiaire **I**.

3.3.6 Proposer un mécanisme pour la dernière étape conduisant à la formation de 5-Deazariboflavine.