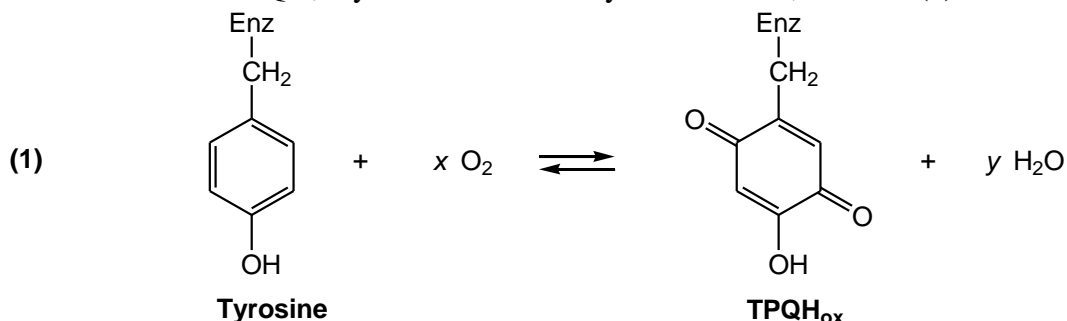


ÉPREUVE DE CULTURE SCIENTIFIQUE

CHIMIE

EXERCICE 1 :

1.1 Certaines protéines sont transformées *in vivo* en enzymes, par modification de la chaîne latérale d'une tyrosine en co-facteur TPQH_{ox} ayant une activité oxydo-réductrice, réaction (1) :

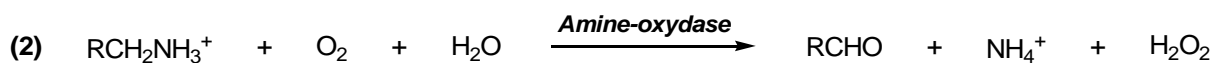


1.1.1 Compléter la structure de Lewis de la chaîne latérale de la tyrosine et de TPQH_{ox} en indiquant tous les atomes d'hydrogène et tous les doublets non liants.

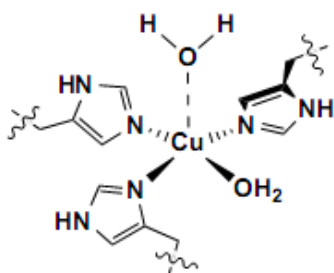
1.1.2 Déterminer les coefficients stoechiométriques x et y de l'équation bilan (1).

1.1.3 TPQH_{ox} a des propriétés d'acide faible avec une valeur logarithmique de la constante de protonation (pK_a) égale à 4,1. Représenter la base conjuguée TPQ⁻_{ox} et la forme mésomère limite présentant la délocalisation maximale des électrons.

Les amine-oxydases sont des enzymes qui catalysent l'oxydation d'amines primaires en aldéhydes grâce à ce co-facteur TPQ⁻_{ox}, selon la réaction globale (2) :



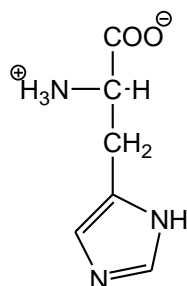
Ces enzymes contiennent dans leur site actif un ion de cuivre(II) qui est coordonné par trois résidus histidine et deux molécules d'eau. La géométrie autour du centre métallique a été déterminée par diffraction aux rayons X. Elle est schématisée ci-dessous :



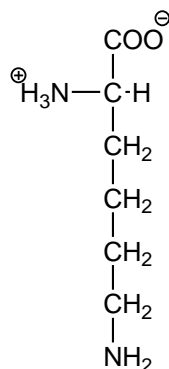
1.1.4 L'amine oxydase contient un ion cuivrique dans un état d'oxydation + 2. Donner la configuration électronique du cuivre (Z = 29) et de l'ion Cu²⁺.

1.1.5 Un ligand protique coordonné à un centre métallique – comme ici la molécule d'eau – possède généralement une valeur de pK_a abaissée. Proposer une explication.

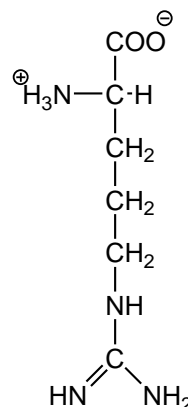
La chaîne latérale de l'histidine est un ligand fréquemment présent dans le site actif des métalloenzymes. En revanche, d'autres résidus azotés comme la lysine et l'arginine ne coordinent que très rarement les ions métalliques dans ces protéines.



Histidine (pKa = 6)



Lysine (pKa = 9)

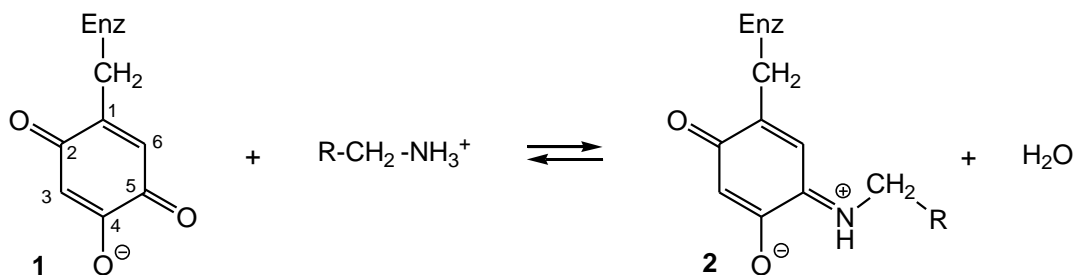


Arginine (pKa = 12)

1.1.6 On fournit ci-dessus trois valeurs de pKa pour ces acides aminés. Ecrire pour chacun d'eux la réaction acido-basique mise en jeu et expliquer brièvement l'ordre de valeurs de pKa observé.

1.1.7 Expliquer pourquoi la lysine et l'arginine sont si rarement coordinantes dans un métalloenzyme.

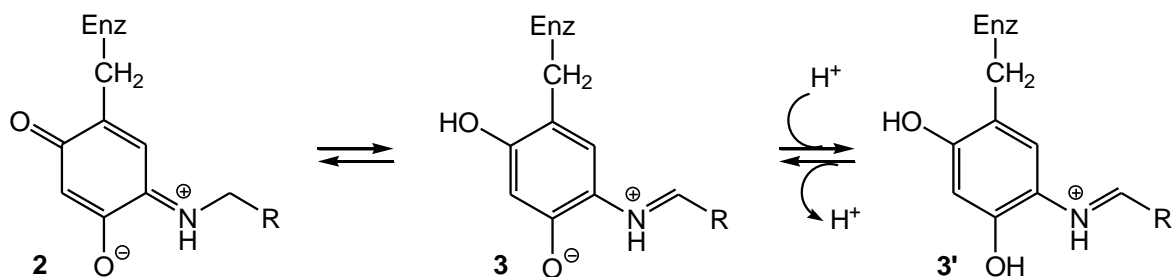
Au cours de la première étape de la réaction catalysée par l'amine-oxydase, TPQ^{-ox} **1** est transformé en intermédiaire **2** :



1.1.8 Ecrire le mécanisme mis en jeu. La structure de **1** sera représentée simplement par :

1.1.9 En s'appuyant sur la réponse à la question **1.1.3**, justifier la régiosélectivité de cette réaction impliquant la position 5 au détriment de la position 2.

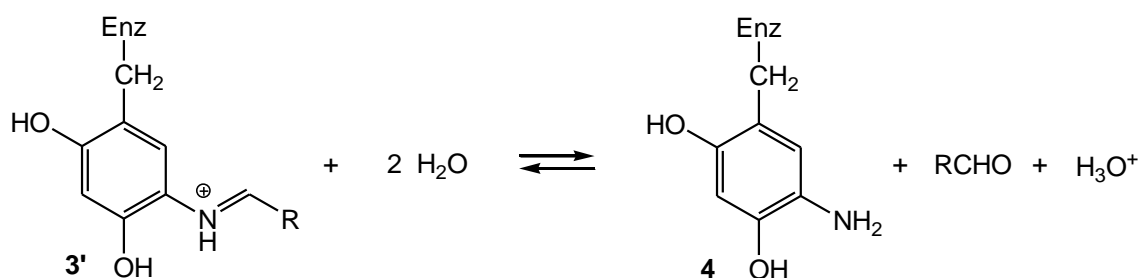
Au cours de la deuxième étape, l'intermédiaire **2** s'isomérise en **3**, dont la forme prédominante à pH = 7 est **3'**.



1.1.10 Les composés **2** et **3** sont-ils aromatiques ? Justifier.

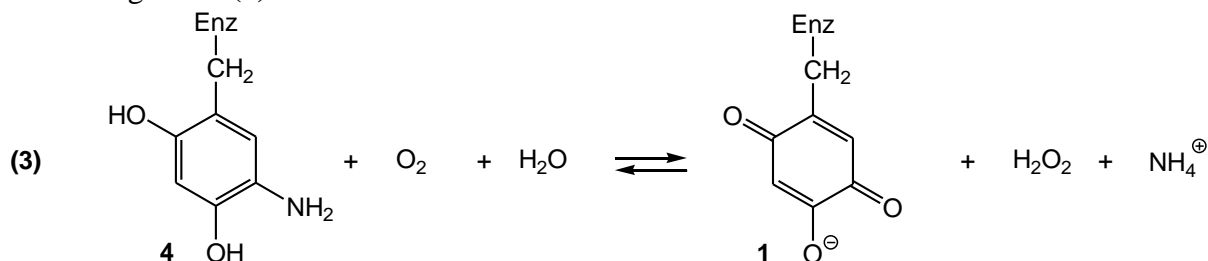
1.1.11 Quelle est la force motrice responsable du déplacement de l'équilibre $2 \rightleftharpoons 3$? Justifier.

L'étape suivante est l'hydrolyse de l'intermédiaire **3'**, libérant ainsi le co-facteur sous sa forme réduite TPQH_{2red} **4**.



1.1.12 Indiquer l'état d'hybridation et la nature de l'orbitale contenant le doublet non liant de l'atome d'azote du composé **4**.

La dernière étape du cycle catalytique est la régénération du co-facteur sous sa forme oxydée **1** selon la réaction globale **(3)**.



1.1.13 Sachant que le potentiel standard E°_a du couple (O_2/H_2O_2) est égal à 0,3V et celui, E°_b , du couple (**1/4**) à 0,15V, calculer la valeur de la constante d'équilibre K_3 de la réaction **(3)** (on donne : $2,3RT/\mathcal{F} = 0,06$ V).

1.1.14 Selon vous, quelle(s) est(sont) les force(s) motrice(s) de la régénération du cofacteur TPQH_{ox} (**1**) mise(s) en jeu en fin du cycle catalytique ?

ÉPREUVE DE CULTURE SCIENTIFIQUE

CHIMIE

EXERCICE 2 :

Première partie

Dans leur article de 1975, D. T. Witiak et son équipe se sont intéressés à la synthèse du mélange racémique des deux énantiomères de la molécule **10** :

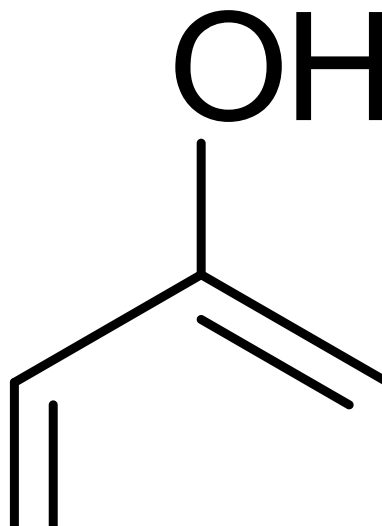
Ils ont d'abord examiné une première voie de synthèse :

1.1 Le phénol **1** réagit avec la bromolactone **2** en présence d'hydrure de sodium. Dessiner le produit **3** obtenu. Quel mécanisme proposeriez-vous pour rendre compte de la transformation? Justifier votre réponse.

1.2 Le produit **3** est traité par un réactif approprié en milieu aqueux acide pour donner le diacide **4**. Quel réactif proposeriez-vous pour réaliser la conversion de **3** en **4**?

1.3 Le diacide **4** a été traité dans différentes conditions pour former le produit **5**. Proposer des conditions opératoires et un mécanisme pour former **5** à partir de **4**.

Les auteurs n'ayant pas réussi à préparer l'intermédiaire de synthèse **5** à partir du diacide **4**, ils ont exploré une voie de synthèse alternative:



2.1 Le phénol **1** est tout d'abord traité sous forte pression de dioxyde de carbone en milieu basique. Après neutralisation, on isole l'acide salicylique **6**. Quel mécanisme proposeriez-vous pour rendre compte de la formation de l'acide **6**?

2.2 Traité par un excès de méthyllithium, l'acide **6** donne la cétone **7** après hydrolyse. Quel mécanisme proposeriez-vous pour expliquer l'obtention de la cétone **7**?

2.3 La cétone **7** réagit ensuite avec l'oxalate d'éthyle en présence d'éthylate de sodium. Proposer un mécanisme rendant compte de la formation du produit **8**. L'éthylate est-il utilisé en quantité catalytique ou stœchiométrique? Justifier votre réponse.

2.4 Le produit **8**, traité en milieu acide, s'isomérisise en donnant le produit **9**. Ecrire le mécanisme mis en jeu au cours de cette isomérisation.

Seconde partie

Afin d'analyser les propriétés pharmacologiques de la molécule **10** (et d'autres analogues), les auteurs ont étudié les coefficients de partage P_X entre deux solvants, l'octan-1-ol et l'eau, des acides correspondants S_X

dont ils avaient montré qu'ils constituaient les métabolites biologiquement actifs *in vivo*.

3.1 Quelle est la définition du coefficient de partage P d'un soluté S entre deux solvants ?

3.2 Quelle information peut apporter la mesure du coefficient de partage entre l'octan-1-ol et l'eau dans un contexte pharmacologique ?

3.3 Dans le cas de l'acide S_{Ph} , la mesure directe du coefficient de partage P_{Ph} est rendue difficile par sa valeur élevée. La mesure expérimentale a ainsi été effectuée avec l'acide S_H et le résultat a été corrigé pour obtenir un ordre de grandeur de S_{Ph} .

3.3.1 Quelle méthode proposeriez-vous pour effectuer la mesure du coefficient de partage P_H ? Le contrôle du pH de la solution aqueuse vous semble-t-il important pour effectuer cette mesure ? Justifier votre réponse.

3.3.2 On trouve $\log_{10} P_H = 1.9$ (où on a assimilé activités et concentrations et où $P_H = [S_H]_{\text{octanol,éq}}/[S_H]_{\text{eau,éq}}$). Calculer les proportions relatives de S_H dans l'octan-1-ol et dans l'eau à l'équilibre thermodynamique. Compte-tenu de la structure de S_H , que pensez-vous du résultat ?

3.3.3 Les auteurs évaluent un ordre de grandeur de S_{Ph} de la façon suivante: Ils mesurent les coefficients de partage P'_X entre l'octan-1-ol et l'eau pour des acides S'_X dont les structures sont analogues à S_X . Effectuant ensuite l'hypothèse que le remplacement du substituant H par le substituant Ph produit le même effet dans les deux séries S_X et S'_X , ils déduisent la valeur de P_{Ph} de celle de P_H et de la correction du coefficient de partage observée en remplaçant H par Ph dans la série S'_X . Ils obtiennent ainsi $\log_{10} P_{Ph} = 3.9$. Quelles réflexions vous inspire la méthode utilisée par les auteurs ? Que pensez-vous du résultat ainsi obtenu ?

3.4 Expliquer comment la mesure de la solubilité de l'acide S_{Ph} dans l'octan-1-ol et dans l'eau aurait permis d'atteindre la valeur de P_{Ph} .

ÉPREUVE DE CULTURE SCIENTIFIQUE

CHIMIE

EXERCICE 3 : (CONSEILLE POUR LES CANDIDATS DE LA DISCIPLINE SECONDAIRE)

Première partie

Problème 1

1. L'urée [(NH₂)₂CO], produit ultime du métabolisme des protéines, est éliminée dans les urines.

1.1 Ecrire la structure de Lewis de l'urée en indiquant toutes les paires d'électrons non liantes.

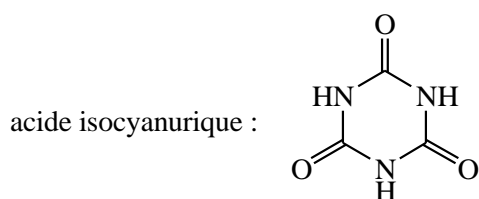
1.2 Ecrire des formes mésomères de l'urée sachant qu'il s'agit d'une molécule plane.

1.3 Préciser l'état d'hybridation des atomes de carbone et d'azote.

1.4 Ecrire une forme tautomère de l'urée.

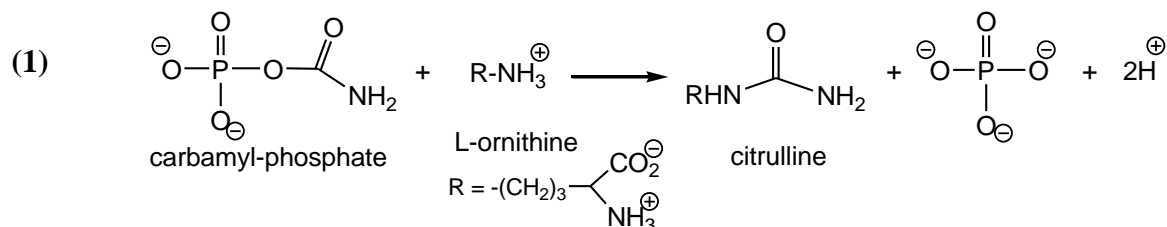
1.5 L'énergie de résonance de l'urée est estimée à 96 kJ.mol⁻¹. Que représente cette énergie de résonance ? Justifier brièvement la réponse.

Dans les urines, on peut mettre en évidence l'acide isocyanurique qui résulte de la condensation de trois molécules d'urée avec perte d'ammoniac :



1.6 L'acide isocyanurique présente-t-il un caractère aromatique ? Justifier la réponse.

Produit final du métabolisme des protéines, l'urée est éliminée dans les urines. Le cycle de l'urée (ou cycle de l'ornithine) se déroule dans le foie. Dans la première étape de ce cycle, il se forme un composé instable, le carbamyl phosphate, qui réagit ensuite avec la fonction amine de la chaîne latérale de la L-ornithine pour former la citrulline. (Réaction 1) :



1.7 Proposer une explication à l'instabilité du carbamyl-phosphate (on pourra, par exemple, en écrire des formes de résonance possibles).

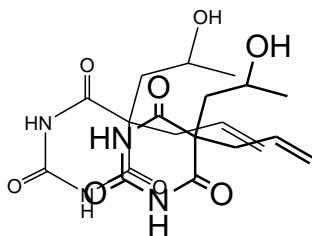
1.8 Proposer un mécanisme rendant compte de la formation de la citrulline.

Seconde partie

Problème 2

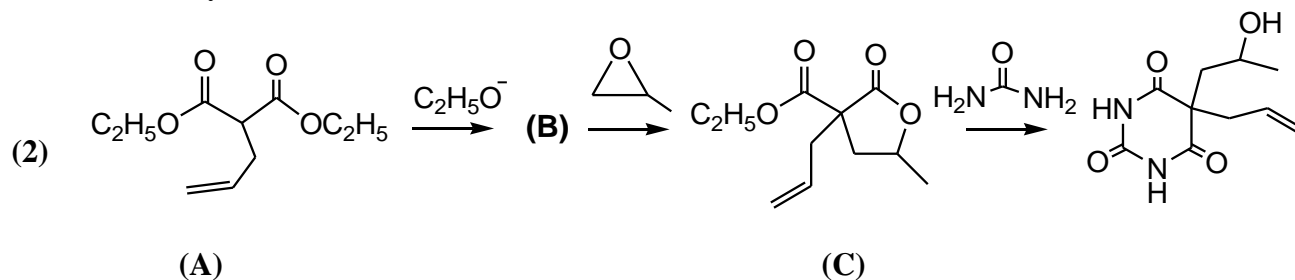
2. Le proxibarbal appartient à la famille des barbituriques et est utilisé dans le traitement de migraines et de céphalées.

Proxibarbal :




2.1 Le proxibarbal est-il chiral? Expliquer.

Le proxibarbal peut être préparé à partir d'un dérivé de l'acide malonique (**A**) en milieu basique. Le bilan de la synthèse est donné dans la réaction (2) :



Dans ce problème seul la transformation de (**A**) en (**C**) sera étudiée.

2.2 Le composé (**A**) réagit avec une base forte (l'éthylate, $pK_a(\text{éthanol}) = 16$) pour former l'intermédiaire (**B**). Identifier (**B**) et justifier le site de déprotonation de la molécule de départ.

2.3 L'intermédiaire (**B**) réagit ensuite avec un époxyde (), toujours en milieu basique.

Ecrire le mécanisme de la réaction conduisant au composé (**C**). Justifier le site d'attaque nucléophile sur l'époxyde et expliquer l'étape de cyclisation.

2.4 Identifier les stéréocentres possibles dans les composés (**A**), (**B**) et (**C**).

2.5 Le composé (**C**) peut-il être synthétisé de façon énantiomériquement pur ? Quelles sont les étapes clef dans cette synthèse qui imposent la stéréochimie ?