

UE1 - Chimie

Annales classées

Introduction à la chimie organique

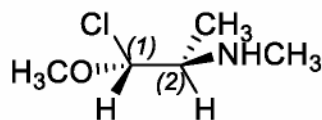
SUJET

1	2.2	1	2.2	2	He	4.0026																												
2	H	1.0079																																
3	1.0	4	1.5	5	2.0	6	2.5	7	3.0	8	3.5	9	4.0	10																				
11	0.9	12	1.2	13	1.5	14	1.8	15	2.1	16	2.6	17	3.0	18																				
19	0.8	20	1.0	21	1.3	22	1.5	23	1.6	24	1.6	25	1.5	26	1.8	27	1.9	28	1.9	29	1.9	30	1.6	31	1.6	32	1.8	33	2.0	34	2.4	35	2.8	36
37	0.8	38	1.0	39	1.2	40	1.4	41	1.6	42	1.8	43	1.9	44	2.2	45	2.2	46	2.2	47	1.7	48	1.4	49	1.7	50	1.8	51	1.9	52	2.1	53	2.5	54
55	0.7	56	0.9	57-71	72	1.3	73	1.5	74	1.7	75	1.9	76	2.2	77	2.2	78	2.2	79	2.4	80	1.9	81	1.8	82	1.8	83	1.8	84	2.0	85	2.2	86	
87	0.7	88	0.9	89-103	104-118	119	1.3	120	1.5	121	1.7	122	1.9	123	2.2	124	2.2	125	2.2	126	2.4	127	1.4	128	1.7	129	1.8	130	1.9	131	2.0	132	2.3	133
135	0.7	136	0.9	137-151	152-166	167	1.3	168	1.5	169	1.7	170	1.9	171	2.2	172	2.2	173	2.2	174	2.4	175	1.4	176	1.7	177	1.8	178	1.9	179	2.0	180	2.3	181
183	0.7	184	0.9	185-199	200-214	215	1.3	216	1.5	217	1.7	218	1.9	219	2.2	220	2.2	221	2.2	222	2.4	223	1.4	224	1.7	225	1.8	226	1.9	227	2.0	228	2.3	229
231	0.7	232	0.9	233-247	248-262	263	1.3	264	1.5	265	1.7	266	1.9	267	2.2	268	2.2	269	2.2	270	2.4	271	1.4	272	1.7	273	1.8	274	1.9	275	2.0	276	2.3	277
285	0.7	286	0.9	287-299	300-314	315	1.3	316	1.5	317	1.7	318	1.9	319	2.2	320	2.2	321	2.2	322	2.4	323	1.4	324	1.7	325	1.8	326	1.9	327	2.0	328	2.3	329
339	0.7	340	0.9	341-355	356-370	371	1.3	372	1.5	373	1.7	374	1.9	375	2.2	376	2.2	377	2.2	378	2.4	379	1.4	380	1.7	381	1.8	382	1.9	383	2.0	384	2.3	385
409	0.7	410	0.9	411-425	426-440	441	1.3	442	1.5	443	1.7	444	1.9	445	2.2	446	2.2	447	2.2	448	2.4	449	1.4	450	1.7	451	1.8	452	1.9	453	2.0	454	2.3	455
489	0.7	490	0.9	491-505	506-520	521	1.3	522	1.5	523	1.7	524	1.9	525	2.2	526	2.2	527	2.2	528	2.4	529	1.4	530	1.7	531	1.8	532	1.9	533	2.0	534	2.3	535
569	0.7	570	0.9	571-585	586-600	601	1.3	602	1.5	603	1.7	604	1.9	605	2.2	606	2.2	607	2.2	608	2.4	609	1.4	610	1.7	611	1.8	612	1.9	613	2.0	614	2.3	615
649	0.7	650	0.9	651-665	666-680	681	1.3	682	1.5	683	1.7	684	1.9	685	2.2	686	2.2	687	2.2	688	2.4	689	1.4	690	1.7	691	1.8	692	1.9	693	2.0	694	2.3	695
729	0.7	730	0.9	731-745	746-760	761	1.3	762	1.5	763	1.7	764	1.9	765	2.2	766	2.2	767	2.2	768	2.4	769	1.4	770	1.7	771	1.8	772	1.9	773	2.0	774	2.3	775
809	0.7	810	0.9	811-825	826-840	841	1.3	842	1.5	843	1.7	844	1.9	845	2.2	846	2.2	847	2.2	848	2.4	849	1.4	850	1.7	851	1.8	852	1.9	853	2.0	854	2.3	855
889	0.7	890	0.9	891-905	906-920	921	1.3	922	1.5	923	1.7	924	1.9	925	2.2	926	2.2	927	2.2	928	2.4	929	1.4	930	1.7	931	1.8	932	1.9	933	2.0	934	2.3	935
969	0.7	970	0.9	971-985	986-1000	1001	1.3	1002	1.5	1003	1.7	1004	1.9	1005	2.2	1006	2.2	1007	2.2	1008	2.4	1009	1.4	1010	1.7	1011	1.8	1012	1.9	1013	2.0	1014	2.3	1015
1049	0.7	1050	0.9	1051-1065	1066-1080	1081	1.3	1082	1.5	1083	1.7	1084	1.9	1085	2.2	1086	2.2	1087	2.2	1088	2.4	1089	1.4	1090	1.7	1091	1.8	1092	1.9	1093	2.0	1094	2.3	1095
1129	0.7	1130	0.9	1131-1145	1146-1160	1161	1.3	1162	1.5	1163	1.7	1164	1.9	1165	2.2	1166	2.2	1167	2.2	1168	2.4	1169	1.4	1170	1.7	1171	1.8	1172	1.9	1173	2.0	1174	2.3	1175
1209	0.7	1210	0.9	1211-1225	1226-1240	1241	1.3	1242	1.5	1243	1.7	1244	1.9	1245	2.2	1246	2.2	1247	2.2	1248	2.4	1249	1.4	1250	1.7	1251	1.8	1252	1.9	1253	2.0	1254	2.3	1255
1289	0.7	1290	0.9	1291-1305	1306-1320	1321	1.3	1322	1.5	1323	1.7	1324	1.9	1325	2.2	1326	2.2	1327	2.2	1328	2.4	1329	1.4	1330	1.7	1331	1.8	1332	1.9	1333	2.0	1334	2.3	1335
1369	0.7	1370	0.9	1371-1385	1386-1400	1401	1.3	1402	1.5	1403	1.7	1404	1.9	1405	2.2	1406	2.2	1407	2.2	1408	2.4	1409	1.4	1410	1.7	1411	1.8	1412	1.9	1413	2.0	1414	2.3	1415
1449	0.7	1450	0.9	1451-1465	1466-1480	1481	1.3	1482	1.5	1483	1.7	1484	1.9	1485	2.2	1486	2.2	1487	2.2	1488	2.4	1489	1.4	1490	1.7	1491	1.8	1492	1.9	1493	2.0	1494	2.3	1495
1529	0.7	1530	0.9	1531-1545	1546-1560	1561	1.3	1562	1.5	1563	1.7	1564	1.9	1565	2.2	1566	2.2	1567	2.2	1568	2.4	1569	1.4	1570	1.7	1571	1.8	1572	1.9	1573	2.0	1574	2.3	1575
1609	0.7	1610	0.9	1611-1625	1626-1640	1641	1.3	1642	1.5	1643	1.7	1644	1.9	1645	2.2	1646	2.2	1647	2.2	1648	2.4	1649	1.4	1650	1.7	1651	1.8	1652	1.9	1653	2.0	1654	2.3	1655
1689	0.7	1690	0.9	1691-1705	1706-1720	1721	1.3	1722	1.5	1723	1.7	1724	1.9	1725	2.2	1726	2.2	1727	2.2	1728	2.4	1729	1.4	1730	1.7	1731	1.8	1732	1.9	1733	2.0	1734	2.3	1735
1769	0.7	1770	0.9	1771-1785	1786-1800	1801	1.3	1802	1.5	1803	1.7	1804	1.9	1805	2.2	1806	2.2	1807	2.2	1808	2.4	1809	1.4	1810	1.7	1811	1.8	1812	1.9	1813	2.0	1814	2.3	1815
1849	0.7	1850	0.9	1851-1865	1866-1880	1881	1.3	1882	1.5	1883	1.7	1884	1.9	1885	2.2	1886	2.2	1887	2.2	1888	2.4	1889	1.4	1890	1.7	1891	1.8	1892	1.9	1893	2.0	1894	2.3	1895
1929	0.7	1930	0.9	1931-1945	1946-1960	1961	1.3	1962	1.5	1963	1.7	1964	1.9	1965	2.2	1966	2.2	1967	2.2	1968	2.4	1969	1.4	1970	1.7	1971	1.8	1972	1.9	1973	2.0	1974	2.3	1975
1989	0.7	1990	0.9	1991-2005	2006-2020	2021	1.3	2022	1.5	2023	1.7	2024	1.9	2025	2.2	2026	2.2	2027	2.2	2028	2.4	2029	1.4	2030	1.7	2031	1.8	2032	1.9	2033	2.0	2034	2.3	2035
2069	0.7	2070	0.9	2071-2085	2086-2100	2101	1.3	2102	1.5	2103	1.7	2104	1.9	2105	2.2	2106	2.2	2107	2.2	2108	2.4	2109	1.4	2110	1.7	2111	1.8	2112	1.9	2113	2.0	2114	2.3	2115
2149	0.7	2150	0.9	2151-2165	2166-2180	2181	1.3	2182	1.5	2183	1.7	2184	1.9	2185	2.2	2186	2.2	2187	2.2	2188	2.4	2189	1.4	2190	1.7	2191	1.8	2192	1.9	2193	2.0	2194	2.3	2195
2209	0.7	2210	0.9	2211-2225	2226-2240	2241	1.3	2242	1.5	2243	1.7	2244	1.9	2245	2.2	2246	2.2	2247	2.2	2248	2.4	2249	1.4	2250	1.7	2251	1.8	2252	1.9	2253	2.0	2254	2.3	2255
2289	0.7	2290	0.9	2291-2305	2306-2320	2321	1.3	2322	1.5	2323	1.7	2324	1.9	2325	2.2	2326	2.2	2327	2.2	2328	2.4	2329	1.4	2330	1.7	2331	1.8	2332	1.9	2333	2.0	2334	2.3	2335
2369	0.7	2370	0.9	2371-2385	2386-2400	2401	1.3	2402	1.5	2403	1.7	2404	1.9	2405	2.2	2406	2.2	2407	2.2	2408	2.4	2409	1.4	2410	1.7	2411	1.8	2412	1.9	2413	2.0	2414	2.3	2415
2449	0.7	2450	0.9	2451-2465	2466-2480	2481	1.3	2482	1.5	2483	1.7	2484	1.9	2485	2.2	2486	2.2	2487	2.2	2488	2.4	2489	1.4	2490	1.7	2491	1.8	2492	1.9	2493	2.0	2494	2.3	2495
2529	0.7	2530	0.9	2531-2545	2546-2560	2561	1.3	2562	1.5	2563	1.7	2564	1.9	2565	2.2	2566	2.2	2567	2.2	2568	2.4	2569	1.4	2570	1.7	2571	1.8	2572	1.9	2573	2.0	2574	2.3	2575
2609	0.7	2610	0.9	2611-2625	2626-2640	2641	1.3	2642	1.5	2643	1.7	2644	1.9	2645	2.2	2646	2.2	2647	2.2	2648	2.4	2649	1.4	2650	1.7	2651	1.8	2652	1.9	2653	2.0	2654	2.3	2655
2689	0.7	2690	0.9	2691-2705	2706-2720	2721	1.3	2722	1.5	2723	1.7	2724	1.9	2725	2.2	2726	2.2	2727	2.2	2728	2.4	2729	1.4	2730	1.7	2731	1.8	2732	1.9	2733	2.0	2734	2.3	2735
2769	0.7	2770	0.9	2771-2785	2786-2800	2801	1.3	2802	1.5	2803	1.7	2804	1.9	2805	2.2	2806	2.2	2807	2.2	2808	2.4	2809	1.4	2810	1.7	2811	1.8	2812	1.9	2813	2			

$Z \rightarrow 26$
 $A \rightarrow 55.845$
 Fe
 $\leftarrow$ ELECTRONEGATIVITE

III/ STEREOCHIMIE ET REACTIVITE CHIMIQUE

Question 13 : On s'intéresse à la molécule **VIII** représentée ci-dessous.



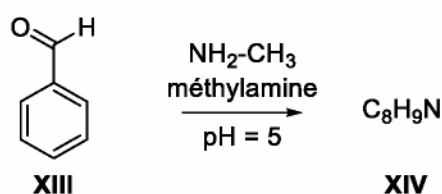
VIII

Laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A. La configuration absolue est 1*R*, 2*R*.
- B. La réaction d'élimination de HCl suivant un mécanisme bimoléculaire (ordre 2) conduit exclusivement à un alcène de configuration *E*.
- C. La réaction d'élimination de HCl suivant un mécanisme monomoléculaire (ordre 1) conduit exclusivement à un alcène de configuration *Z*.
- D. La substitution de l'atome de chlore par un atome d'iode conduit à un composé de configuration absolue 1*S*, 2*R*.
- E. La substitution de l'atome de chlore par un atome d'iode accélère la réaction de substitution.

Question 16 : On fait à présent réagir le composé **XIII** avec la méthylamine (NH₂-CH₃) pour former le composé **XIV** (formule brute donnée), suivant l'équation 3.

Equation 3 :

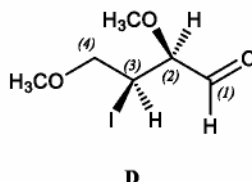


Laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A. L'atome de carbone de la fonction aldéhyde C=O du composé **XIII** est nucléophile.
- B. La méthylamine (NH₂-CH₃) est électrophile.
- C. Le composé **XIV** possède une double liaison C=N conjuguée avec le noyau aromatique.
- D. Dans les conditions expérimentales, c'est la fonction C=O qui est protonée.
- E. Dans les conditions expérimentales, c'est l'amine NH₂-CH₃ qui est déprotonée.

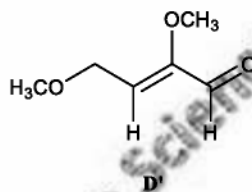
II/ STEREOCHIMIE ET REACTIVITE CHIMIQUE

Question 8 : On considère la molécule **D** représentée ci-après.



Laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A. La configuration absolue du carbone C(3) portant un atome d'iode est *S*.
- B. La configuration absolue du carbone C(2) est *R*.
- C. La réaction d'élimination de HI selon un mécanisme E2, mettant en jeu C(2)-H, conduit au composé **D'** ci-après :

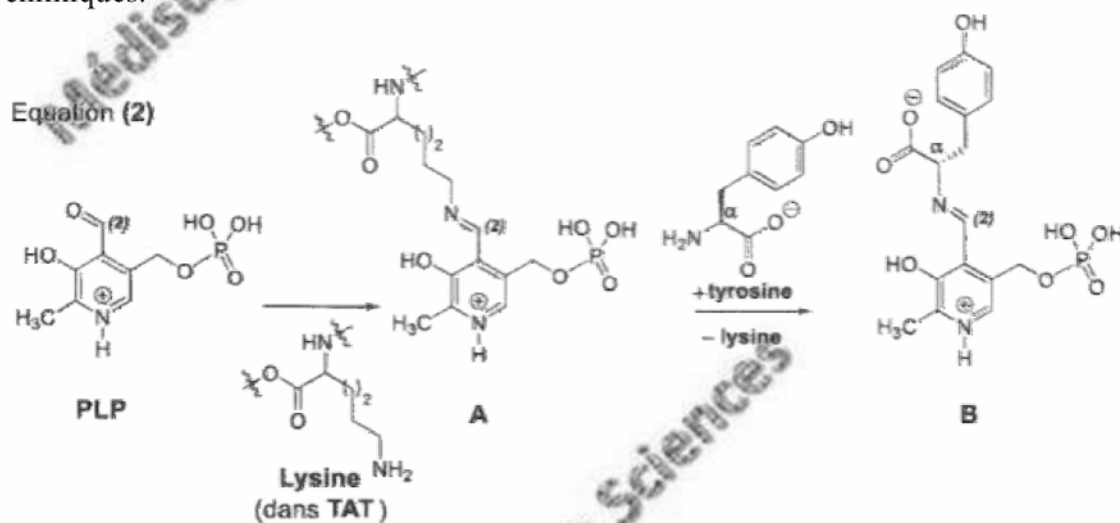


- D. La réaction d'élimination de HI selon un mécanisme E2, mettant en jeu C(2)-H, conduit au composé avec une double liaison de configuration *Z*.
- E. En remplaçant l'atome d'iode de la molécule **D** par un atome de chlore, la réaction d'élimination de HCl sera plus rapide que celle de HI.

III/ REACTIVITE - CHIMIE ORGANIQUE

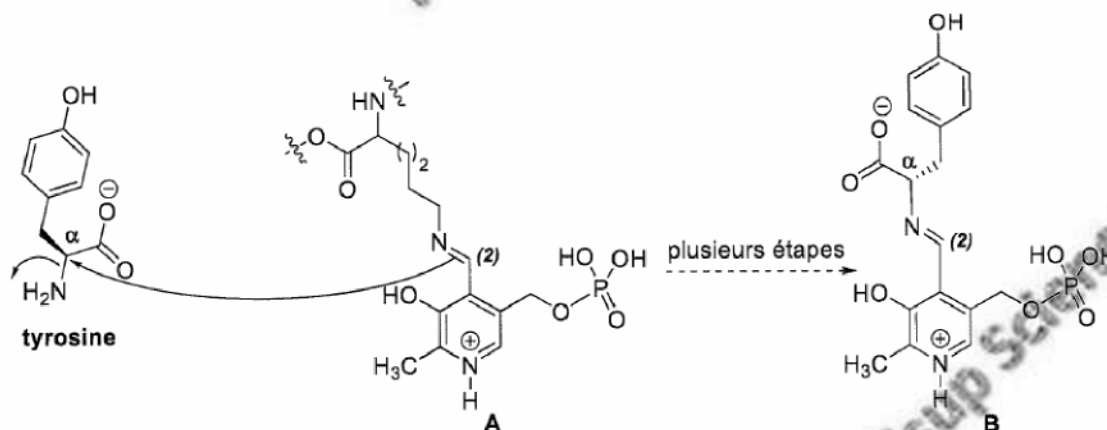
Partie III.1.

Question 17 : Dans l'équation (2), la lysine de l'enzyme TAT réagit avec le phosphate de pyridoxal (PLP) pour former la molécule A. Par la suite, la tyrosine libère la lysine pour former la molécule B. On considère que le phosphate reste inchangé lors des transformations chimiques.

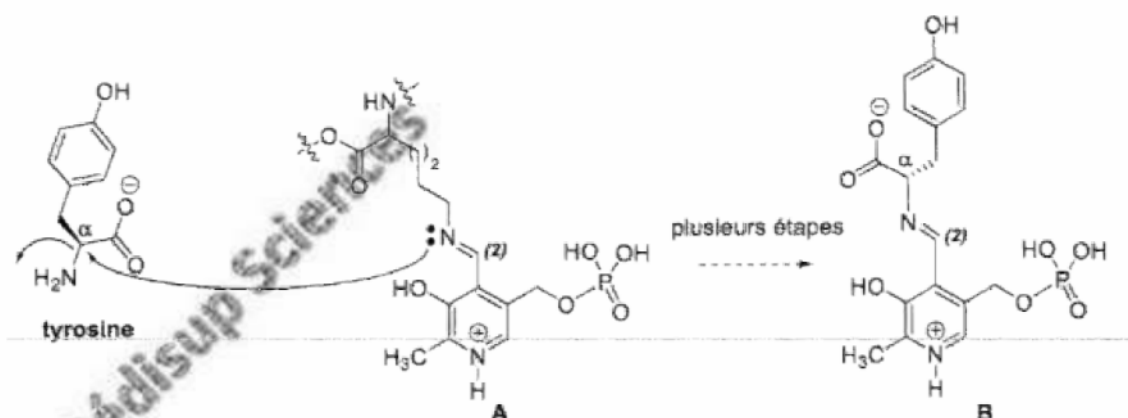


Concernant la réaction de formation de la molécule B dans l'équation (2), laquelle (lesquelles) des proposition(s) suivantes est (sont) exacte(s) ?

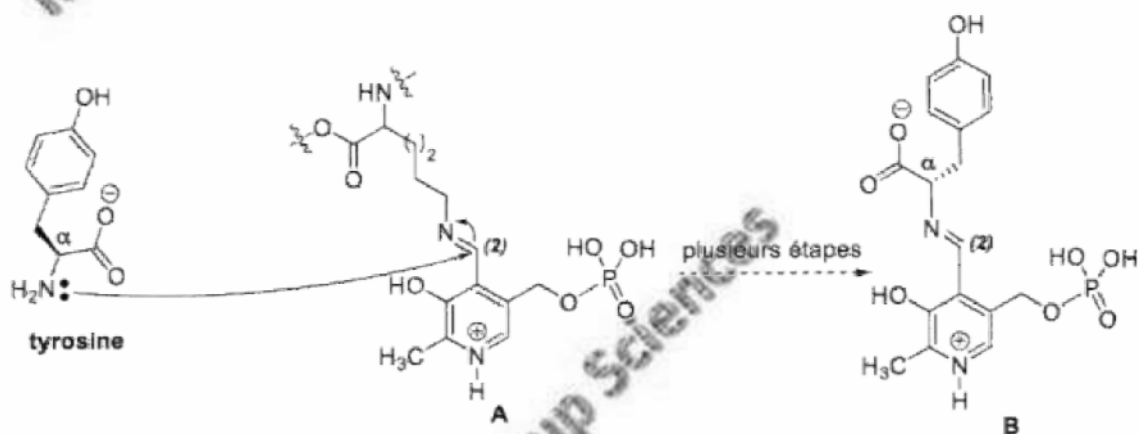
A.



B.



C.



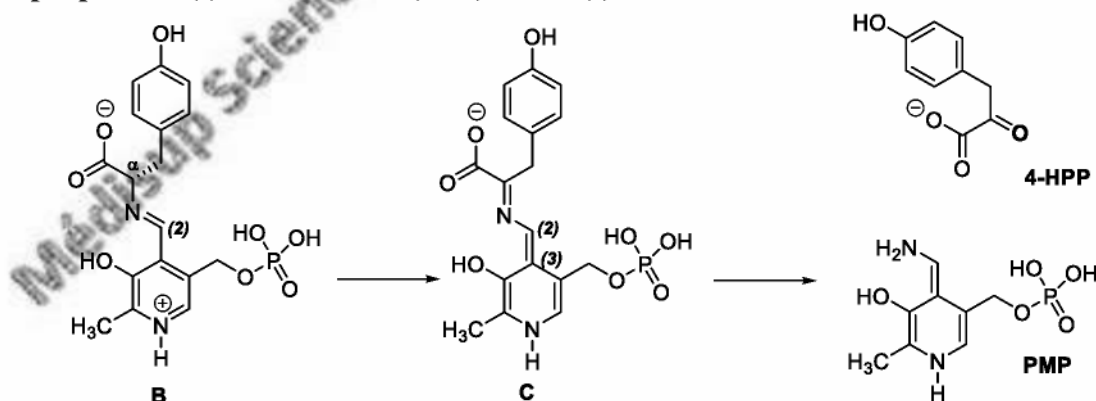
D. La formation d'une nouvelle fonction imine est généralement favorisée en milieu acide faible entre pH 4 et 6.

E. Dans cette réaction, la fonction amine (NH_2) de la tyrosine est un bon nucléofuge.

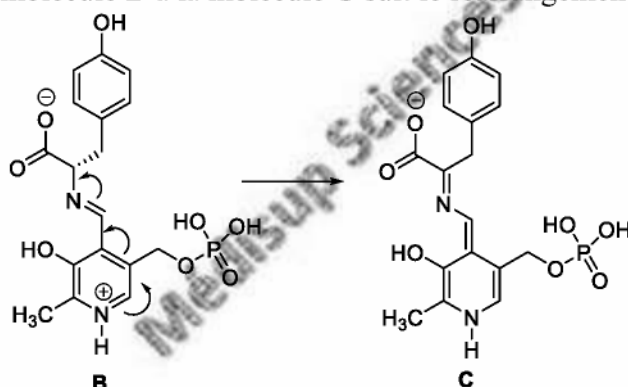
Question 18 : On s'intéresse maintenant (équation (3)) aux deux dernières étapes de la réaction de formation du **4-HPP** et du **PMP**, à partir de la molécule **B** obtenue précédemment.

Attention, dans les équations et étapes des réactions décrites, les différents équilibres enzymatiques ne sont pas tous représentés.

Concernant les molécules **B**, **C**, **4-HPP** et **PMP** dans l'équation (3), laquelle (lesquelles) des proposition(s) suivantes est (sont) exacte(s) ?



- A. La molécule **C** ne possède qu'un seul cycle aromatique.
- B. Le **PMP** possède un cycle aromatique.
- C. Le passage de la molécule **B** à la molécule **C** suit le réarrangement indiqué ci-dessous :



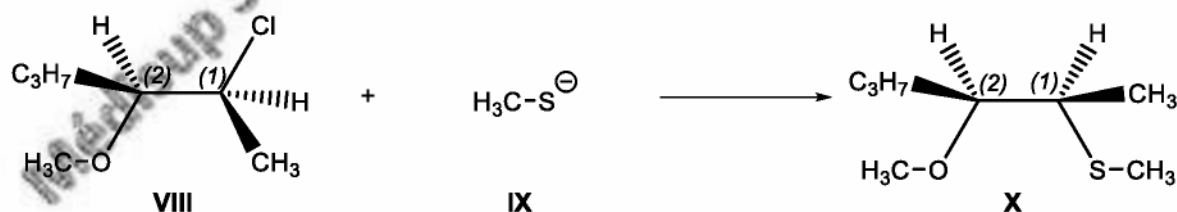
- D. Le passage de la molécule **B** à la molécule **C** requiert l'emploi d'une base.
- E. La transformation de la molécule **C** en **4-HPP** et **PMP** s'accompagne de la libération d'une molécule d'eau (H_2O).

1	2.2	1	2.2	2	He	4.0026																															
1	H	1.0079																																			
3	1.0	4	1.5	5	2.0	6	2.5	7	3.0	8	3.5	9	4.0	10																							
2	Li	Be			B	C	N	O	F	Ne																											
	6.941	9.0122			10.811	12.011	14.007	15.999	18.998	20.180																											
11	0.9	12	1.2	13	1.5	14	1.8	15	2.1	16	2.6	17	3.0	18																							
3	Na	Mg			Al	Si	P	S	Cl	Ar																											
	22.990	24.305			26.982	28.086	30.974	32.066	35.453	39.948																											
19	0.8	20	1.0	21	1.3	22	1.5	23	1.6	24	1.6	25	1.5	26	1.8	27	1.9	28	1.9	29	1.9	30	1.6	31	1.6	32	1.8	33	2.0	34	2.4	35	2.8	36			
4	K	Ca			Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr																	
	39.098	40.078			44.956	47.867	50.942	51.996	54.938	55.845	58.933	58.693	63.546	65.39	69.723	72.64	74.922	78.96	79.904	83.80																	
37	0.8	38	1.0	39	1.2	40	1.4	41	1.5	42	1.8	43	1.9	44	2.2	45	2.2	46	2.2	47	1.7	48	1.4	49	1.7	50	1.8	51	1.9	52	2.1	53	2.5	54			
5	Rb	Sr			Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe																	
	85.468	87.62			88.906	91.224	92.906	95.94	(98)	101.07	102.91	106.42	107.87	112.41	114.82	118.71	121.76	127.60	126.90	131.29																	
55	0.7	56	0.9	57-71	72	1.3	73	1.5	74	1.7	75	1.9	76	2.2	77	2.2	78	2.2	79	2.4	80	1.9	81	1.8	82	1.8	83	1.8	84	2.0	85	2.2	86				
6	Cs	Ba			La-Lu	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn																	
	132.91	137.33			80-103	178.49	180.95	183.84	186.21	190.23	192.22	195.08	196.97	200.59	204.38	207.2	208.98	(209)	(210)	(222)																	
87	0.7	88	0.9	89	0.9																																
7	Fr	Ra			Ac-Lr																																
	(223)	(226)																																			

II/ STEREOCHIMIE ET REACTIVITE CHIMIQUE

Question 10 : On fait à présent réagir le composé **VIII** avec le thiolate **IX** pour former le composé **X**, suivant l'équation 1. On indique que cette réaction est bimoléculaire.

Equation 1 :



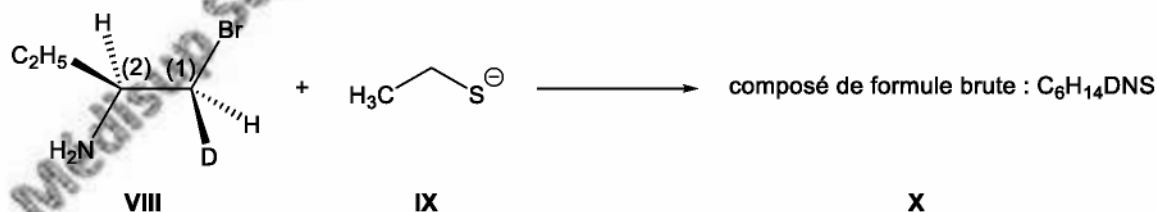
Laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A. La réaction conduisant au produit **X** est une substitution nucléophile, avec un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2$.
- B. L'équation de vitesse de la réaction dépend des concentrations du composé **VIII** et du thiolate **IX**.
- C. La réaction de substitution procède selon un mécanisme mettant en jeu un carbocation secondaire.
- D. Lors de la réaction de substitution, un doublet non liant de l'atome de soufre de la molécule **IX** vient peupler une orbitale vacante σ^* antiliante de la liaison $\text{C}(1)\text{-Cl}$ de la molécule **VIII**.
- E. Lors de la réaction de substitution nucléophile, l'atome de chlore est un meilleur nucléofuge que l'atome d'iode.

II/ STEREOCHIMIE ET REACTIVITE CHIMIQUE

Question 10 : On fait à présent réagir le composé **VIII** avec le thiolate **IX** pour former le composé **X**, suivant l'équation 1. On constate que cette réaction est bimoléculaire.

Equation 1 :

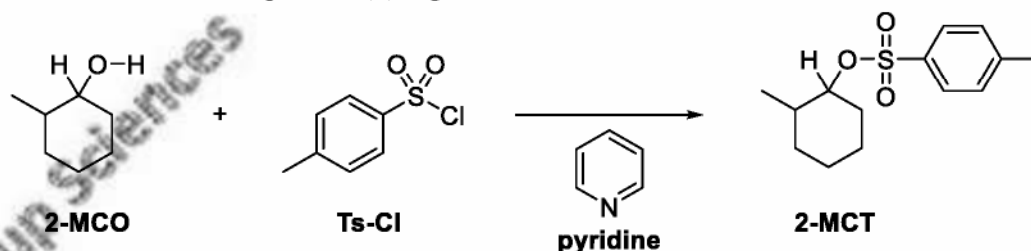


Laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A. La réaction conduisant au produit **X** est une substitution de type $\text{S}_{\text{N}}2$.
- B. L'équation de vitesse de la réaction dépend des concentrations du composé **VIII** et du thiolate **IX**.
- C. La réaction de substitution procède selon un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}1$ avec passage par un carbocation primaire.
- D. Lors de la réaction de substitution, un doublet non liant de l'atome de soufre de la molécule **IX** vient peupler une orbitale vacante σ^* antiliante de la liaison entre l'atome de brome et le carbone C-(1) de la molécule **VIII**.
- E. Lors d'une réaction de substitution nucléophile en série aliphatique, l'atome de brome est un meilleur nucléofuge que l'atome de fluor.

Question 8 : On s'intéresse à la réaction chimique du **2-MCO** avec le chlorure de tosylate (**Ts-Cl**), pour former **2-MCT** selon l'équation (4) représentée ci-dessous :

Equation (4)



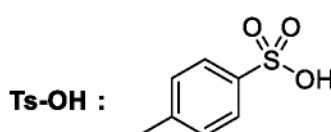
Données :

pK_a du couple $R-OH/R-O^-$: 16

pK_a du couple pyridinium/pyridine : 5.2

pK_a du couple H_2O/HO^- : 14

pK_a du couple $TsOH/TsO^-$: -7

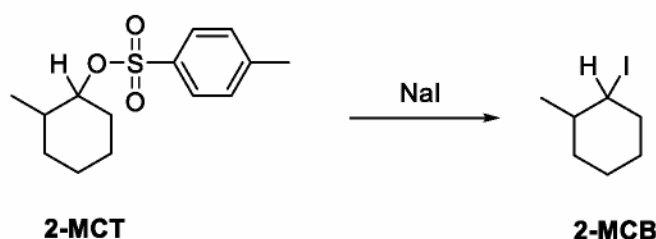


Concernant l'équation (4), laquelle (lesquelles) des proposition(s) suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A. La formation de **2-MCT** suit un mécanisme d'addition/élimination.
- B. La pyridine sert à déprotoner la fonction alcool (OH) de **2-MCO**.
- C. Lors de la formation de **2-MCT** un doublet non liant de l'oxygène de **2-MCO** effectue un recouvrement orbitalaire avec l'orbitale π^* d'une liaison $S=O$ de **Ts-Cl**.
- D. La fonction OH de **2-MCO** est un meilleur groupement partant que la fonction O-Ts de **2-MCT**.
- E. A la fin de la réaction la pyridine est récupérée inchangée.

Question 9 : On s'intéresse à la réaction chimique du **2-MCT** avec l'iodure de sodium (NaI) pour former **2-MCB** selon l'équation (5) représentée ci-dessous :

Equation (5)

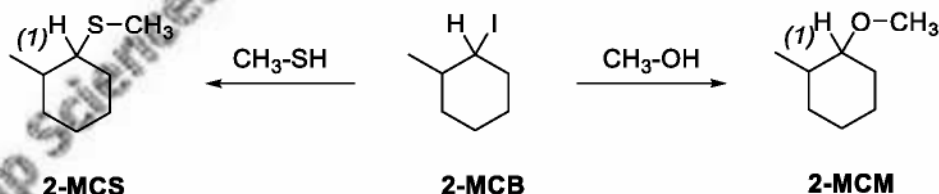


Concernant l'équation (5), laquelle (lesquelles) des proposition(s) suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A. La réaction avec le NaCl au lieu de NaI aurait été plus rapide.
- B. La réaction avec le NaBr au lieu de NaI aurait été moins rapide.
- C. L'atome d'iode (I) de NaI est un bon nucléophile.
- D. L'atome d'iode (I) dans **2-MCB** est un mauvais nucléofuge.
- E. Lors de la formation de **2-MCB** un doublet non liant de l'iode effectue un recouvrement orbitalaire avec l'orbitale σ^* de la liaison C-O de **2-MCT**.

Question 10 : On s'intéresse à la réaction chimique du **2-MCB** avec du méthanthiol $\text{CH}_3\text{-SH}$ ou du méthanol $\text{CH}_3\text{-OH}$ pour former **2-MCS** ou **2-MCM**, respectivement, selon l'équation (6) représentée ci-dessous :

Equation (6)



Données :

pK_a du couple $\text{CH}_3\text{-OH} / \text{CH}_3\text{-O}^-$: 15.2

pK_a du couple $\text{CH}_3\text{-SH} / \text{CH}_3\text{-S}^-$: 10.4

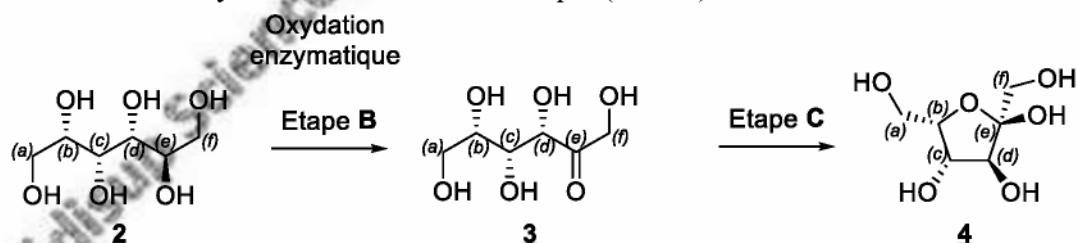
Concernant l'équation (6), laquelle (lesquelles) des proposition(s) suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A. $\text{CH}_3\text{-SH}$ est un meilleur nucléophile que $\text{CH}_3\text{-OH}$.
- B. L'atome de soufre dans $\text{CH}_3\text{-SH}$ est moins polarisable que l'atome d'oxygène dans $\text{CH}_3\text{-OH}$.
- C. Le groupement O-CH_3 dans **2-MCM** est un meilleur nucléofuge que le groupement S-CH_3 dans **2-MCS**.
- D. L'atome d'hydrogène $\text{H}(1)$ de **2-MCS** est moins acide que l'atome d'hydrogène $\text{H}(1)$ de **2-MCM**.
- E. $\text{CH}_3\text{-SH}$ est plus acide que $\text{CH}_3\text{-OH}$.

[illegible]

II/ SYNTHÈSE DE L'ACIDE ASCORBIQUE H_2Asc

Les étapes **B** et **C** de la synthèse de l'acide ascorbique (H_2Asc) sont schématisées ci-dessous :

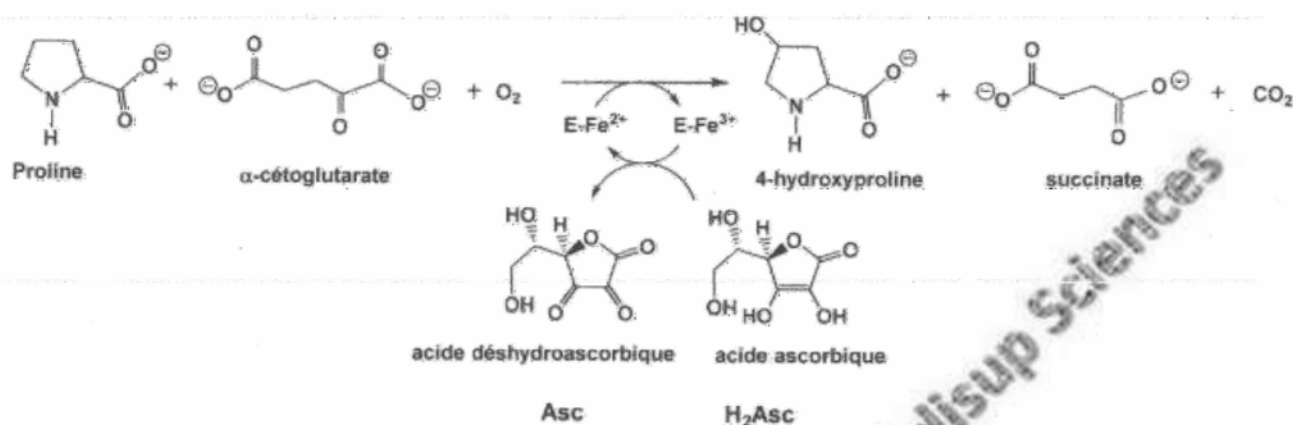


Question 4 : Concernant l'étape **B**, permettant d'obtenir exclusivement le composé **3** et l'étape **C**, quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

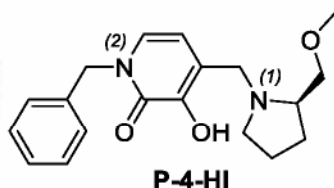
- A) La réaction de l'étape **B** est régiosélective.
- B) L'oxydation chimique de **2** conduira uniquement au produit **3**.
- C) Le composé **2** est un composé *meso*.
- D) En l'absence d'enzyme, la cyclisation de l'étape **C** peut conduire à un autre diastéréoisomère de **4**.
- E) Le mécanisme de la réaction (**4** → **3**), l'inverse de l'étape **C**, doit forcément faire intervenir un doublet non liant du groupement hydroxyle (OH) porté par l'atome de carbone C(e).

III/ ETUDE D'ENZYMES H_2Asc DEPENDANTES

Dans cette partie, on s'intéresse à l'interaction de l'acide ascorbique avec la *proline-4-hydroxylase*, une enzyme à fer catalysant l'hydroxylation régiosélective de la proline en position 4.

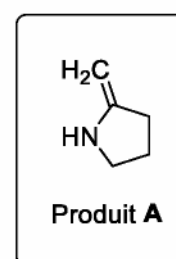
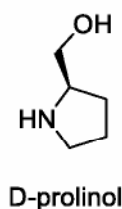
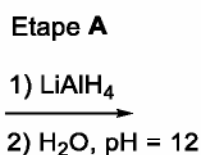
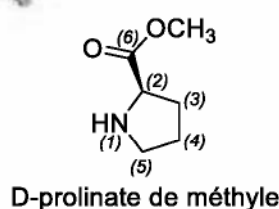


Le composé **P-4-HI** récemment breveté, est un inhibiteur de la *proline-4-hydroxylase*. Quelques étapes de sa synthèse sont discutées ci-après.



La synthèse de **P-4-HI** commence par la transformation **A** ci-après :

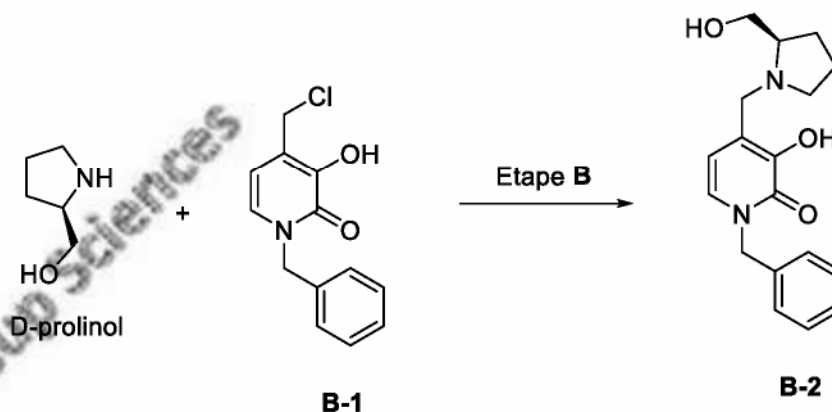
On rappelle que les valeurs de pK_a des couples ammonium / amine sont généralement supérieures à 8.



Question 12 : Concernant le D-prolinate de méthyle, le D-prolinol et le produit A, quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

- A) L'atome d'azote N(1) du **D-prolinate de méthyle** est plus basique que celui du **D-prolinol** à cause de sa conjugaison avec la fonction ester.
- B) Le produit **A** peut être obtenu par déshydratation du **D-prolinol** selon une élimination de type E1.
- C) Le produit **A** peut être obtenu par déshydratation du **D-prolinol** selon une élimination de type E2 en présence d'une base très forte ($pK_a < 30$).
- D) A $pH < 2$, la fonction amine du **D-prolinate de méthyle** perd son caractère nucléophile.
- E) L'atome d'azote du **D-prolinol** est plus basique que celui de produit **A**.

L'étape **B** schématisée ci-dessous, fait intervenir le **D-prolinol** et le composé **B-1** :



Question 14 : Des études cinétiques ont montré que la vitesse de cette réaction ne dépend que de la concentration du réactif B-1, quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) concernant l'étape B de la synthèse de P-4-HI ?

- A) L'étape **B** est une réaction de type $\text{S}_{\text{N}}2$.
- B) La réaction passe par un carbocation intermédiaire.
- C) La fonction amine du **D-prolinol** est plus nucléophile que sa fonction alcool.
- D) La fonction amine du **D-prolinol** est le site électrophile de cette réaction.
- E) Si l'atome de chlore de **B-1** est remplacé par un atome de fluor, la réaction **B** sera plus rapide.

Pour simplifier les calculs, on utilisera les ordres de grandeur ci-dessous :

$$\ln(x) = 2,3 \log(x)$$

$$\text{à } T = 300 \text{ K} : RT = 2,5 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

$$2,3 RT = 6,0 \text{ kJ.mol}^{-1} \quad \frac{2,3 RT}{F} = 0,06 \text{ V} \quad F = 100\,000 \text{ C.mol}^{-1}$$

■ Exponentielle, Logarithme népérien, logarithme décimal et puissance de 10.

X	0,05	0,4	0,8	0,9	2,5	2,6	3
e^x	1,05	1,5	16/7	2,45	12,18	13,5	20,08
$\ln(x)$	-3	-0,92	-0,22	-0,10	0,92	1	1,1
$\log(x)$	-1,3	-0,4	-0,10	-0,05	0,40	0,43	0,48
10^x	1,2	2,65	6,30	8	316	398	1000

X	5	6,6	24	29,6	10^7	10^{10}
e^x	148,41	735	$2,65 \times 10^{10}$	$7,2 \times 10^{12}$	/	/
$\ln(x)$	1,61	1,9	3,2	3,39	16,1	23
$\log(x)$	0,70	0,83	1,38	1,47	7	10
10^x	10^5	4×10^6	10^{24}	$4,0 \times 10^{29}$	/	/

(Certaines valeurs ont été arrondies fin de simplifier les calculs)

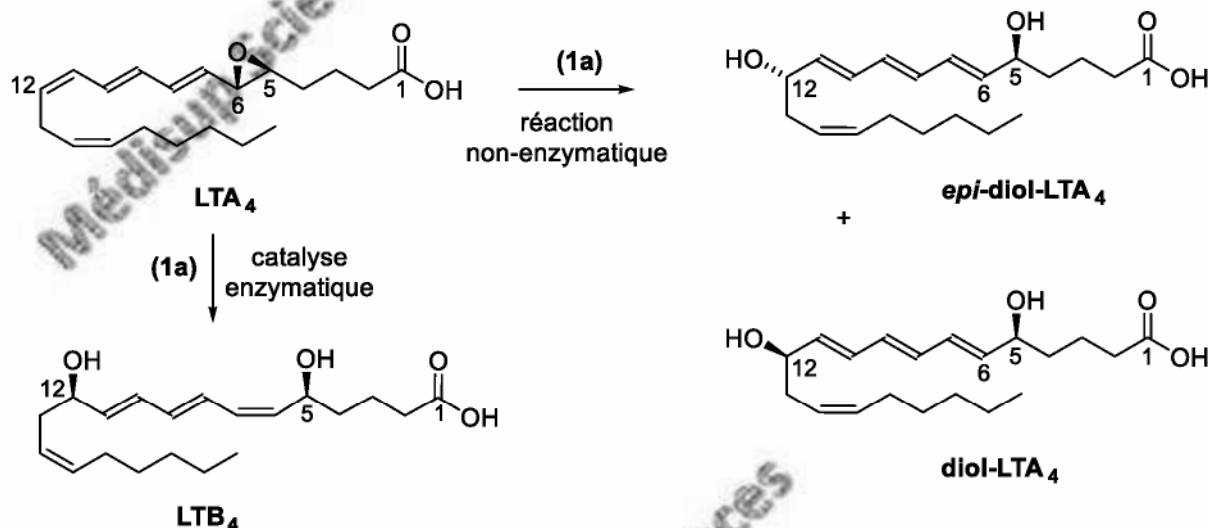
La numérotation des réactions et des composés est spécifique à chaque partie.

Les « aides au calcul, après arrondis » proposées doivent être utilisées lors du choix des propositions.

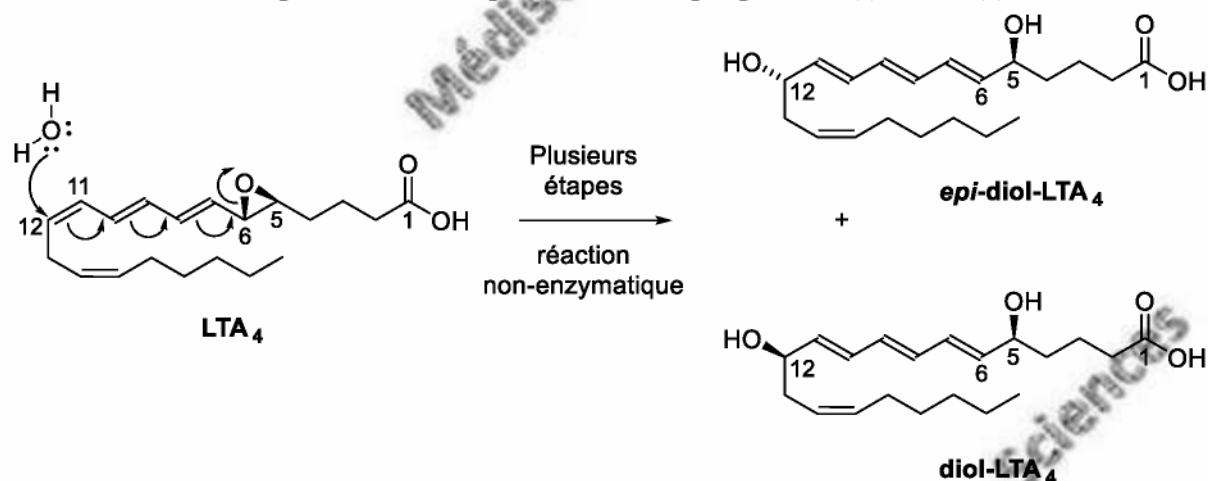
II/ L'ENZYME LTA_4H

En fonction du substrat, l'enzyme LTA_4H catalyse l'hydrolyse d'une fonction époxyde ou bien d'une fonction amide.

A/ Réaction d'hydrolyse d'une fonction époxyde



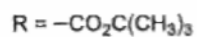
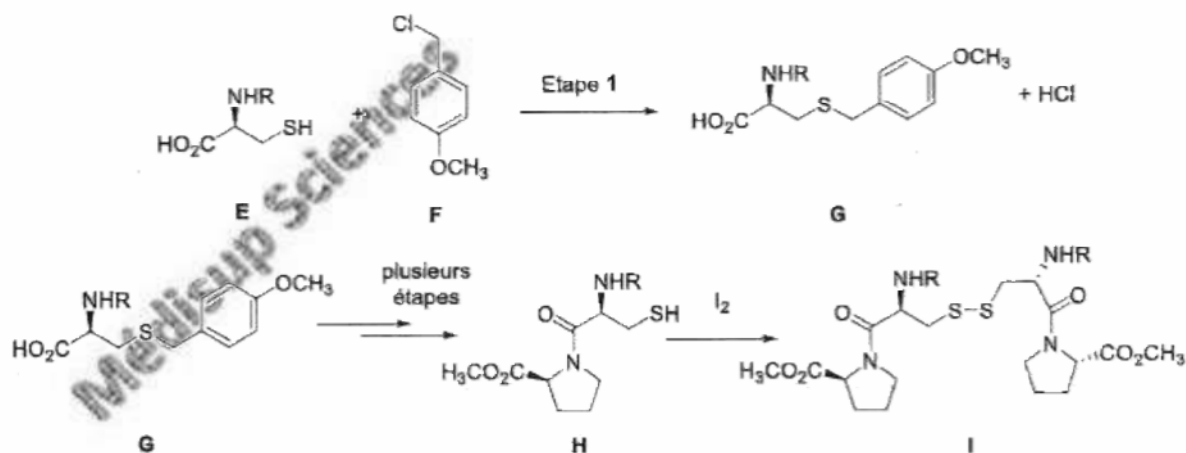
Question 9 : Concernant l'équation (1a) ci-après, qui représente la réaction d'hydrolyse chimique de LTA_4 (donc non-enzymatique), donnant dans les mêmes proportions l'*epi*-diol- LTA_4 et le diol- LTA_4 , quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?



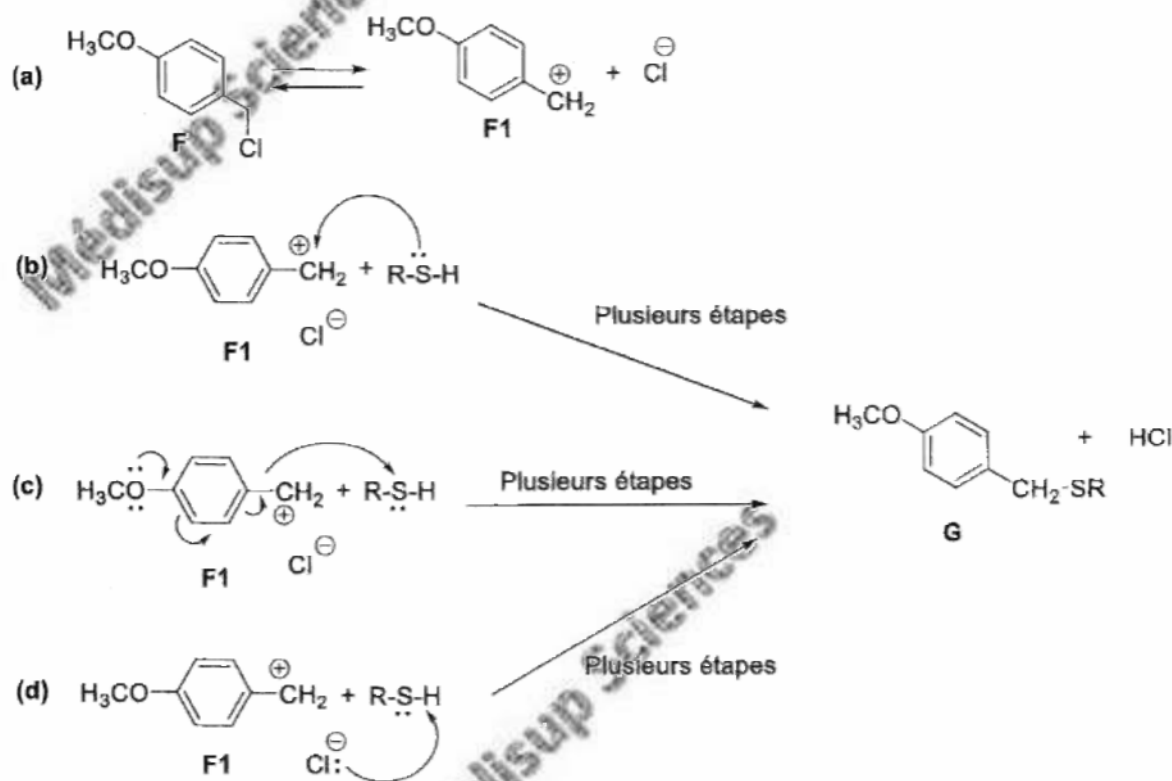
- A) L'attaque de H_2O sur le carbone C(12) de LTA_4 est équiprobable sur les deux faces de la double liaison.
- B) La réaction implique notamment le recouvrement entre une orbitale sp^3 de l'atome d'oxygène de H_2O et une orbitale π^* de LTA_4 .
- C) L'électrophilie de l'atome C(12) est due à la présence de l'époxyde C(6)-C(5).
- D) Une orbitale σ^* est impliquée dans la réaction d'hydrolyse de LTA_4 .
- E) L'atome d'oxygène porté par le carbone C(5) de *epi*-diol- LTA_4 et de diol- LTA_4 est hybridé sp^2 du fait de la présence de doubles liaisons conjuguées.

C/ La synthèse d'un inhibiteur disulfure I

La synthèse d'un autre inhibiteur a été réalisée selon le schéma réactionnel suivant :



Pour étudier l'étape (1), on utilise une représentation simplifiée du composé **E** noté RSH. Le mécanisme de formation de **G** débute par une étape élémentaire (a), qui conduit au carbocation **F1**. Puis, trois évolutions (b), (c) ou (d) peuvent être envisagées pour rendre compte de la formation des produits de l'étape (1). Toutes les flèches de ces mécanismes envisageables ne sont pas représentées. On donne : $pK_a(\text{HCl}/\text{Cl}^-) = -7$, $pK_a(\text{RSH}/\text{RS}^-) = 8$



Question 24 : A propos de l'étape (1), quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

- A) Si l'atome de chlore dans le composé **F** était remplacé par un atome d'iode, la vitesse de formation de **F1** serait plus faible.
- B) L'évolution de **F1** selon (b) comporte 3 étapes élémentaires au total.
- C) L'effet mésomère donneur du groupement $-\text{OCH}_3$ du composé **F1**, favorise le mécanisme (c) par rapport à (b).
- D) Le mécanisme (d) est favorisé par le caractère basique de Cl^- .
- E) L'attaque nucléophile sur le carbocation **F1** est plus rapide avec RSH qu'avec ROH.

Pour simplifier les calculs, on utilisera les ordres de grandeur ci-dessous :

$$\ln(x) = 2,3 \log(x)$$

$$\text{à } T = 300 \text{ K} : RT = 2,5 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

$$\text{à } T = 310 \text{ K} : RT = 2,6 \text{ kJ.mol}^{-1} \quad 2,3 RT = 6,0 \text{ kJ.mol}^{-1} \quad \frac{2,3RT}{F} = 0,06 \text{ V}$$

■ **Exponentielle, Logarithme népérien, logarithme décimal et puissance de 10.**

X	0,05	0,4	0,8	0,9	2,5	2,6
e^x	1,05	1,5	16/7	2,45	12,18	13,5
$\ln(x)$	-3	-0,92	-0,22	-0,10	0,92	1
$\log(x)$	-1,3	-0,4	-0,10	-0,05	0,40	0,43
10^x	1,2	2,65	6,30	8	316	398

	5	6,6	24	25,5	10^7	10^{10}
e^x	148,41	735	$2,65 \times 10^{10}$	$1,2 \times 10^{11}$	/	/
$\ln(x)$	1,61	1,9	3,2	3,24	16,1	23
$\log(x)$	0,70	0,83	1,38	1,41	7	10
10^x	10^5	$4 \cdot 10^6$	10^{24}	$3,16 \times 10^{25}$	/	/

(Certaines valeurs ont été arrondies afin de simplifier les calculs.)

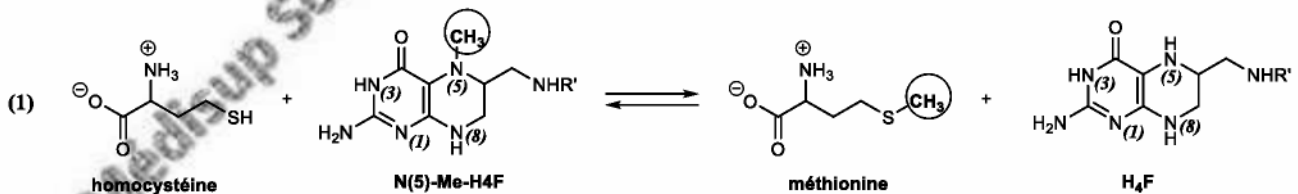
La numérotation des réactions et des composés est spécifique à chaque partie.

Les « aides au calcul, après arrondis » proposées doivent être utilisées lors du choix des propositions.

H₄F est un cofacteur multifonctionnel. Il est impliqué dans des réactions d'oxydo-réduction ainsi que dans des réactions de transfert du groupement méthyle (CH₃).

I/ TRANSFERT DU GROUPEMENT METHYLE

L'enzyme *méthionine synthase* catalyse le transfert d'un groupement méthyle de l'acide tétrahydrofolique méthylé (**N(5)-Me-H₄F**) vers l'homocystéine pour former la méthionine et l'acide tétrahydrofolique **H₄F**, selon la réaction (1) ci-dessous :



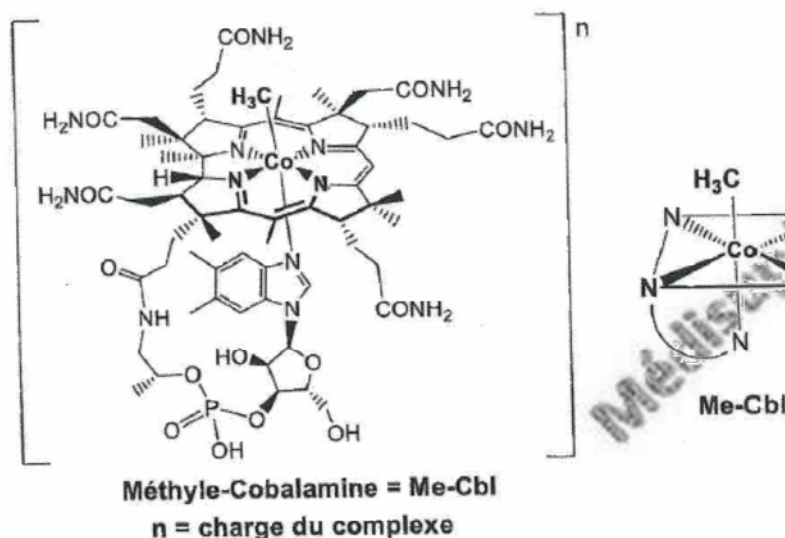
Question 1 : A propos de la réaction (1), quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

- A) La réaction (1) est une réaction d'oxydo-réduction.
- B) Un groupement thiolate (R-S⁻) est meilleur nucléophile qu'un groupement thiol (R-SH).
- C) A pH = 7, environ une molécule de **N(5)-Me-H₄F** sur 100 est protonée, et une molécule d'homocystéine sur 1000 est déprotonée.
- D) L'atome N(5) dans **N(5)-Me-H₄F** est un site électrophile.
- E) La protonation de l'atome N(5) dans **N(5)-Me-H₄F** favorise la formation de **H₄F**.

La réaction (1) est catalysée par l'enzyme *méthionine synthase*. Il existe deux types de *méthionine synthase* selon le cofacteur associé. L'une utilise un cofacteur métallique à base de cobalt, la colabamine (**Cbl**), et l'autre utilise un ion Zn²⁺.

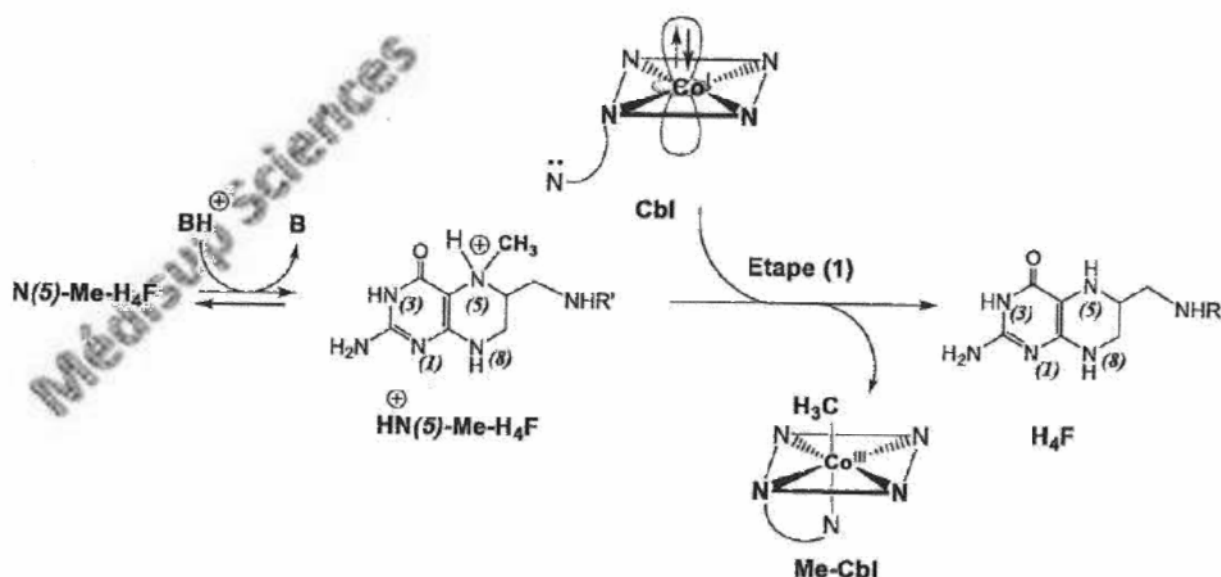
Dans la *méthionine synthase* colabamine dépendante, le rôle du cofacteur cobalamine est de catalyser le transfert du groupement méthyle de **N(5)-Me-H₄F** à l'homocystéine. L'ion cobalt dans la forme méthylée du cofacteur cobalamine est dans un état d'oxydation +3.

La structure développée de **Me-Cbl** et sa représentation simplifiée sont indiquées ci-après :



La réaction impliquant le cofacteur cobalamine comporte deux étapes : l'étape (1) est indiquée ci-dessous :

BH^+ est un acide faible non spécifié.



L'ion cobalt dans **Cbl** est tétracoordiné. Il présente un état d'oxydation +1 et un doublet d'électrons dans une orbitale dz^2 perpendiculaire au plan formé par les quatre atomes d'azote coordonnés au cobalt.

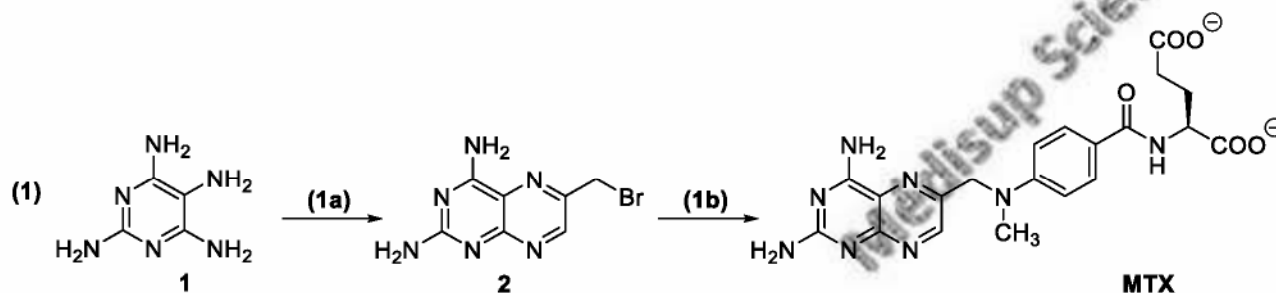
Question 3 : Concernant l'étape (1), quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

- A) L'ion Co^+ joue le rôle du nucléophile.
- B) La configuration électronique de l'ion Co^{3+} à l'état fondamental est $[Ar] 3d^6$.
- C) L'ion Co^{3+} est plus polarisable que l'ion Co^+ .
- D) L'atome de carbone du groupement méthyle transféré joue le rôle de site électrophile.
- E) L'atome de carbone du groupement méthyle transféré est oxydé à 2 électrons.

B/ Inhibition de l'enzyme DHFR

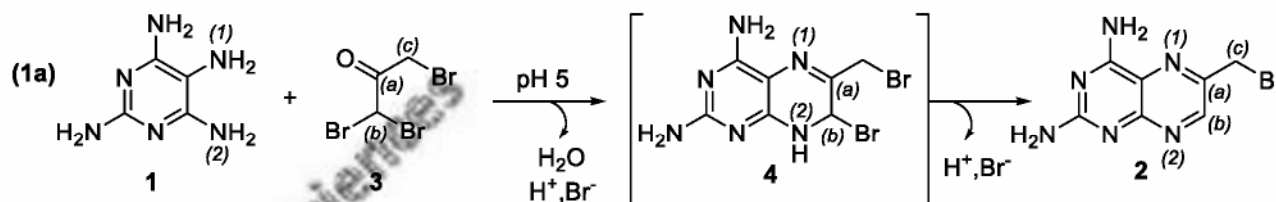
Le méthotrexate (**MTX**) est un inhibiteur compétitif de la *dihydrofolate réductase* (**DHFR**).

Les quatre questions suivantes concernent la synthèse chimique en solution aqueuse de **MTX** en deux étapes (1a) et (1b).



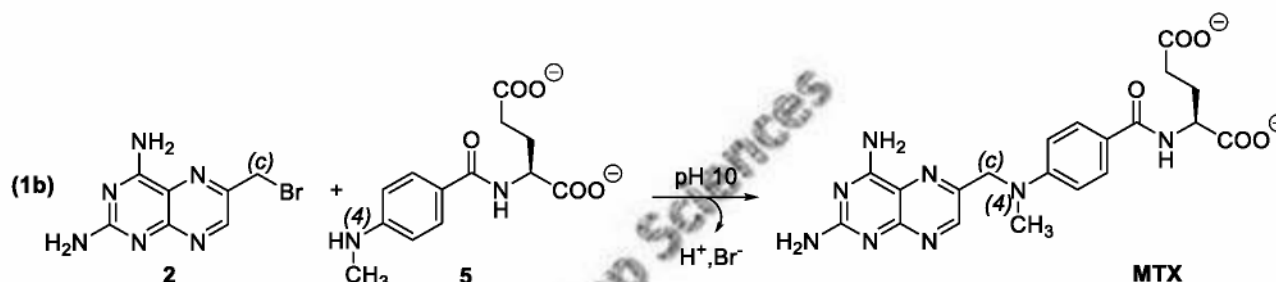
Pour l'étape (1a), on considère que pour le composé **1** :

$pK_a(R-N(1)H_3^+/R-N(1)H_2) = pK_a(R-N(2)H_3^+/R-N(2)H_2) = 6,8$.



Question 12 : A propos de l'étape (1a), quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

- A) Le composé **3** présente trois sites électrophiles.
- B) Les atomes de carbone C(b) et C(c) du composé **3** présentent la même électrophilie.
- C) La réaction de formation de **4** implique, entre autres, le recouvrement orbitalaire entre l'orbitale p de l'atome d'azote N(1) de **1** et l'orbitale π^* de C(a)=O de **3**.
- D) La réaction de formation de **2** implique, entre autres, le recouvrement orbitalaire entre l'orbitale σ^* de N(2)-H de **4** et l'orbitale σ de C(b)-Br de **4**.
- E) Le bicyclic de **2** a une énergie de résonance supérieure à celle du bicyclic de **4**.



Question 14 : A propos de l'équation (1b) ci-dessus réalisée en solution aqueuse tamponnée à pH 10, quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

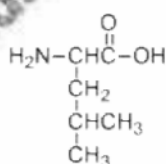
- A) L'aromaticité du bicyclic **2** implique 10 électrons.
- B) La réaction de formation de **MTX** implique le recouvrement orbitalaire entre l'orbitale sp^2 de l'atome d'azote N(4) de **5** et l'orbitale σ^* de C(c)-Br de **2**.
- C) La réaction de formation de **MTX** implique le recouvrement orbitalaire entre l'orbitale p de l'atome d'azote N(4) de **5** et l'orbitale σ de C(c)-Br de **2**.
- D) A pH = 10, la formation de **MTX** peut être accompagnée par la formation d'un alcool dérivé de **2**.
- E) Le remplacement de l'atome de brome de **2** par un atome d'iode accélérerait la réaction.

Aides et formules

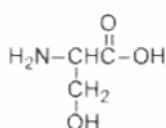
Formules et pKa des acides aminés :

Acide Aminé	Leu	Ser	Arg	Lys
pKa ($\text{CO}_2\text{H}/\text{CO}_2^-$)	2,3	2,2	1,8	2,1
pKa ($\text{NH}_3^+/\text{NH}_2$)	9,7	9,2	9,0	9,1
pKa (chaîne latérale)	/	14,0	12,5	10,5

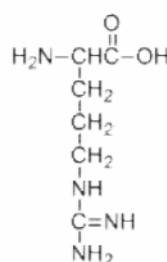
Leucine (Leu)



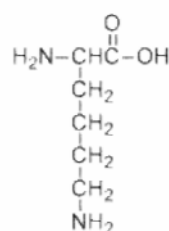
Serine (Ser)



Arginine (Arg)

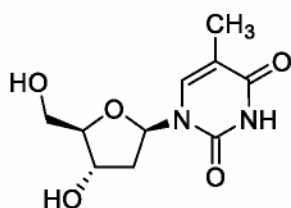
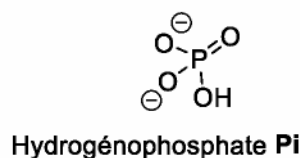
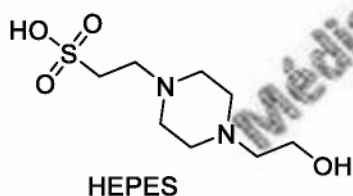


Lysine (Lys)

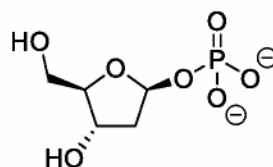


Constante diélectrique ϵ : H₂O (80)

Formules de quelques composés mentionnés dans l'énoncé :

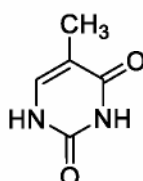


Thymidine dT



2-désoxy- α -D-ribose-1-phosphate **dRP**

Thymine T



Pour simplifier les calculs, on utilisera les ordres de grandeur ci-dessous :

$$\ln(X) = 2,3 \log(X)$$

$$\text{à } T = 300 \text{ K : } RT = 2,5 \text{ kJ.mol}^{-1} \quad 2,3RT = 6,60 \text{ kJ.mol}^{-1} \quad \frac{2,3RT}{F} = 0,06 \text{ V}$$

■ Exponentielle, Logarithme népérien, logarithme décimal et puissance de 10.

X	-1,6	-0,6	-0,8	$1,6 \cdot 10^{-5}$	$12 \cdot 10^{-5}$	0,025	0,25	1/3
e^x	0,2	0,55	7/16	1	1	1,02	1,28	1,40
$\ln(x)$	/	/	/	-11	-9	-3,70	-1,39	-1,10
$\log(x)$	/	/	/	-4,8	-3,9	-1,60	-0,60	-0,5
10^x	0,025	0,25	0,16	1	1	1,06	1,78	2,15

	0,4	0,6	0,8	2,5	6,95	200	62000
e^x	1,49	1,82	16/7	12,18	10,43	$7,2 \cdot 10^{36}$	/
$\ln(x)$	-0,92	-0,51	-0,22	0,92	1,94	5,30	11
$\log(x)$	-0,40	-0,22	-0,10	0,40	0,84	2,30	4,80
10^x	2,50	4	6,30	316	$8,6 \cdot 10^6$	10^{200}	/

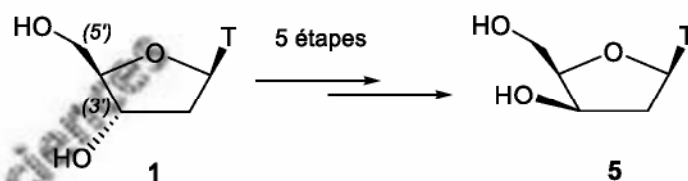
(Certaines valeurs ont été arrondies afin de simplifier les calculs.)

La numérotation des réactions et des composés est spécifique à chaque partie.

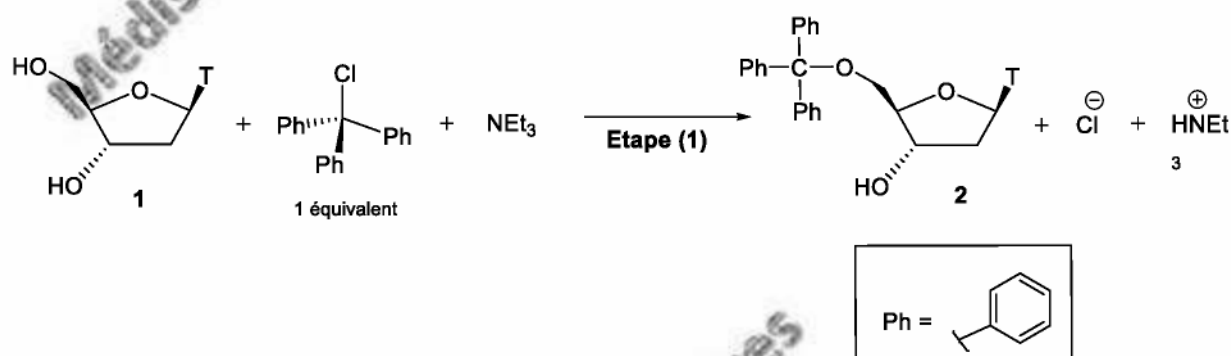
Les « aides au calcul, après arrondis » proposées doivent être utilisées lors du choix des propositions.

IV B/ Synthèse de l'analogue 5 :

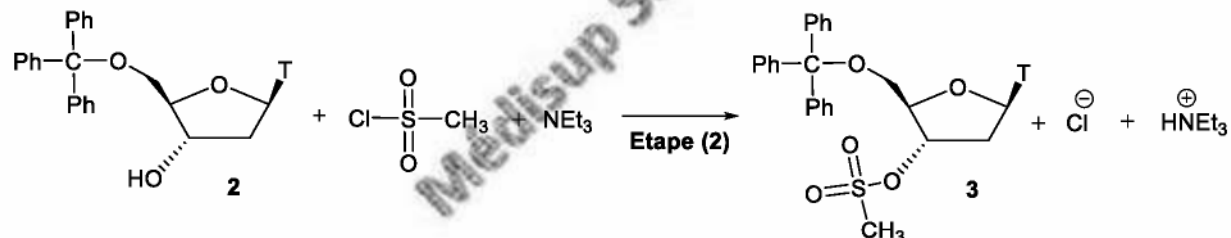
La molécule **5** peut être synthétisée à partir du composé **1** en cinq étapes :



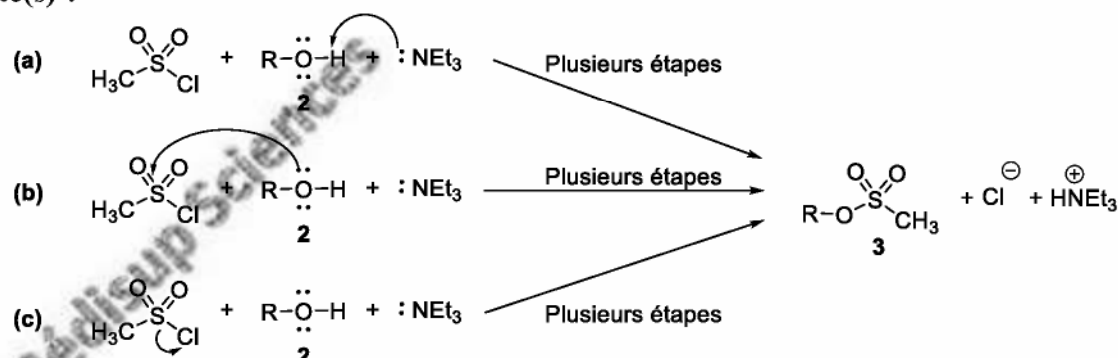
L'étape (1) est représentée ci-dessous :



L'étape (2) est représentée ci-dessous :



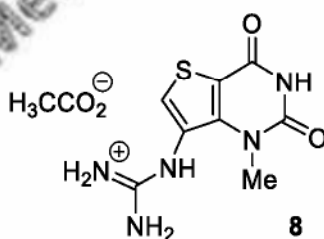
Question 20 : A propos de la transformation du composé 2 en 3 (étape (2)), trois évolutions, (a), (b) ou (c) sont envisagées. On utilise une représentation simplifiée des composés 2 et 3 où seule la fonction alcool est représentée. Quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?



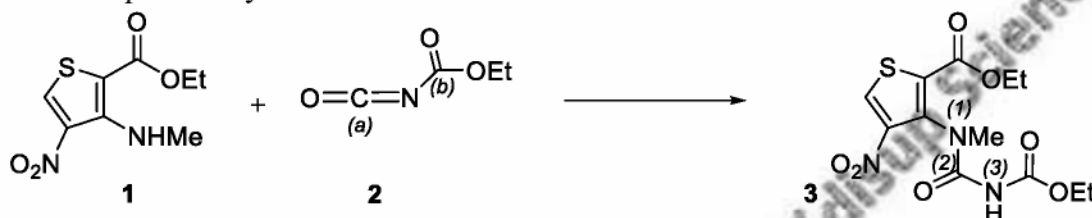
- A) L'évolution de 2 en 3 selon le mécanisme (b) comporte 4 étapes.
 B) La différence de pKa du couple $\text{HNEt}_3^+/\text{NEt}_3$ et ROH/RO^- justifie que le mécanisme (a) soit privilégié par rapport à (b).
 C) Dans le mécanisme (c), le départ de Cl^- se justifie par sa forte basicité.
 D) Le caractère électroattracteur des atomes d'oxygène de ClSO_2CH_3 et la présence d'un bon nucléofuge favorisent le mécanisme (b).
 E) La transformation de 2 en 3 selon le mécanisme (b) est une réaction de substitution nucléophile qui s'effectue par un mécanisme addition / élimination.

V/ INHIBITEUR NON NUCLEOSIDIQUE

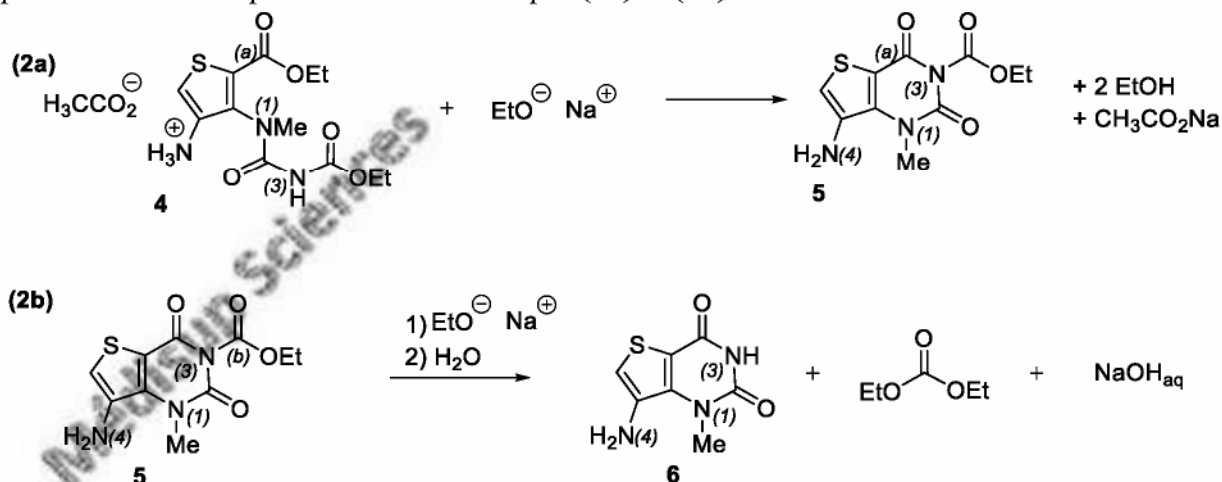
L'inhibiteur non nucléosidique 8 de la thymidine phosphorylase (TP) est synthétisé en plusieurs étapes à partir des réactifs ci-après 1 et 2.



La première étape de la synthèse est :



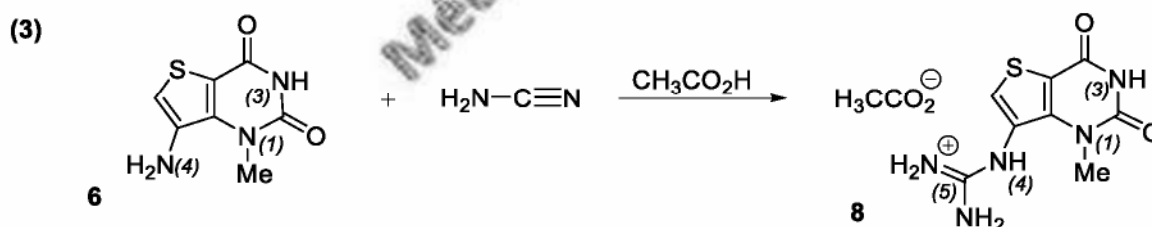
Après une réduction du composé **3**, l'étape suivante de synthèse notée **(2)** est représentée ci-après. Elle se décompose en deux sous-étapes **(2a)** et **(2b)** :



Question 26 : A propos de la réaction (2b), quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

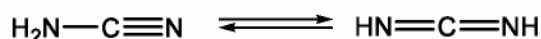
- A) Le composé bicyclique **6** est aromatique.
- B) L'aromaticité du composé **6** implique 14 électrons.
- C) L'atome de soufre du composé **6** possède deux doublets non liants impliqués dans l'aromaticité.
- D) L'espèce nucléophile fait intervenir des électrons situés dans une orbitale sp^3 .
- E) L'ion hydroxyde HO^- joue le rôle de nucléofuge.

La troisième étape **(3)** de synthèse est représentée ci-après :



Question 27 : A propos de la réaction (3), quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

- A) Le composé **7** présente deux orbitales moléculaires π coplanaires.
- B) Dans les deux formes tautomères ci-dessous, l'atome de carbone ne présente pas la même hybridation :



- C) Le composé **7** peut se comporter comme un nucléophile ou un électrophile selon le partenaire réactionnel.
- D) L'électrophilie du composé **7** s'explique notamment par des effets mésomères donateurs des deux atomes d'azote.
- E) L'électrophilie du composé **7** s'explique notamment par des effets inductifs attracteurs des deux atomes d'azote.

Aides numériques :

$R \approx 8,3 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$; $RT \approx 2,5 \text{ kJ.mol}^{-1}$ (à 300 K)

$e^{7,2} = 1339$; $e^{-9,6} = 1 \times 10^{-4}$; $e^{-12} = 6 \times 10^{-6}$

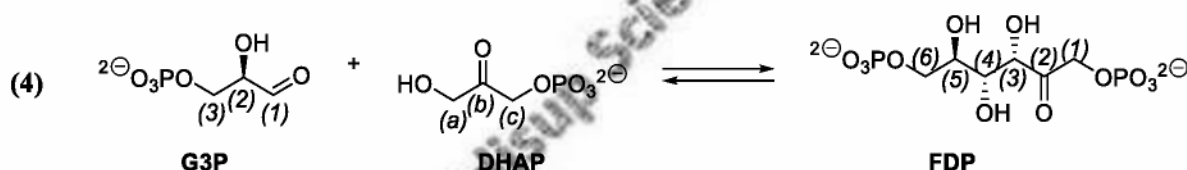
$(1339)^{1/2} = 37$; $(13390)^{1/2} = 116$; $(2 \times 10^{-9})^{1/2} = 4,5 \times 10^{-5}$; $(12 \times 10^{-11})^{1/2} = 1 \times 10^{-5}$;

$(133,9)^{1/2} = 12$

$\ln(2,4) = 0,8$; $\ln(2) = 0,7$; $\ln(0,133) = -2$; $\ln(0,001) = -7$; $\ln(10^{-4}) = -9,2$; $\ln(10^{-8}) = -18,4$

II/ RÉACTION EN L'ABSENCE D'ENZYMES

La réaction de synthèse du fructose-bisphosphate (**FDP**) à partir du glycéraldéhyde-3-phosphate (**G3P**) et de la dihydroxyacétone phosphate (**DHAP**) est étudiée en l'absence d'enzyme **FBPA**, selon la réaction (4) ci-après (inverse de l'étape IV de la glycolyse) :

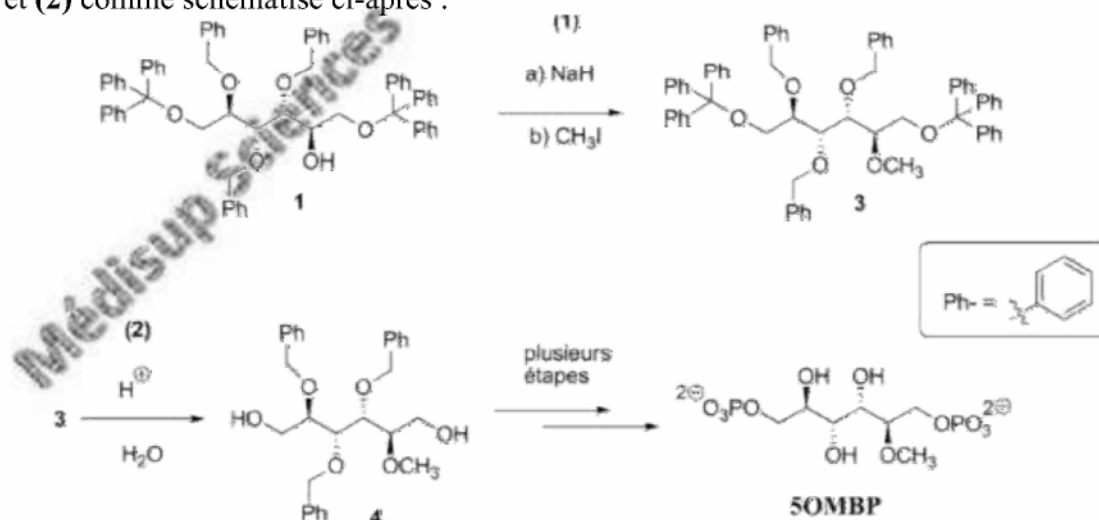


Question 8 : A propos de la réaction d'aldolisation (4), quelle est la (ou quelles sont les) proposition(s) exacte(s) ?

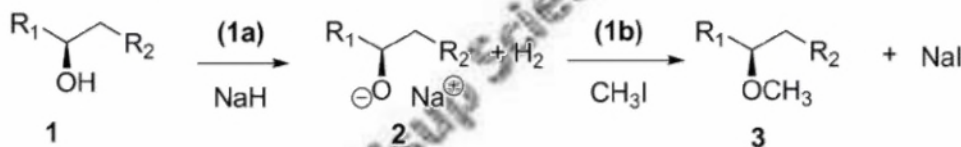
- A) Le carbone C(1) de **G3P** est oxydé lors de la réaction d'aldolisation.
- B) Le carbone C(a) de **DHAP** est réduit lors de la réaction d'aldolisation.
- C) Le carbone C(1) de **G3P** a le même degré d'oxydation que le carbone C(b) de **DHAP**.
- D) Le carbone C(1) de **G3P** est un centre électrophile.
- E) En ne prenant en compte que les effets stériques, le carbone C(1) de **G3P** est plus électrophile que le carbone C(b) de **DHAP**.

IV/ ETUDE D'INHIBITEURS DE TYPE MANNITOL BIS-PHOSPHATE

Le 5-*O*-méthyl mannitol bis-phosphate (**5OMBP**) est un inhibiteur de la *fructose-bisphosphate aldolase* (**FBPA**). Cette molécule peut être synthétisée à partir du composé **1** en deux étapes notées (1) et (2) comme schématisé ci-après :



L'étape (1) est elle-même décomposée en deux étapes : l'étape (1a) qui conduit à un intermédiaire anionique **2** et l'étape (1b) qui conduit au composé **3**. On utilise la représentation simplifiée des composés **1** à **3** :



Données :

pKa (ROH/RO⁻) = 16,5 ; pKa (H₂/H⁻) = 36
 pKa (HNEt₃⁺/NEt₃) = 10,8

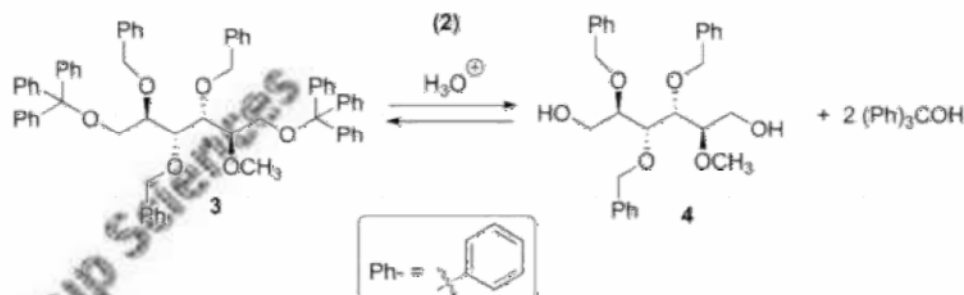
Question 18 : A propos de l'étape (1a), quelle est la (ou quelles sont les) proposition(s) exacte(s) ?

- A) L'atome d'oxygène de l'alcool secondaire dans le composé **1** est potentiellement un site nucléophile et basique.
- B) L'alcool **1** est plus nucléophile que l'alcoolate **2**.
- C) L'atome d'hydrogène dans NaH est à l'état d'oxydation +I.
- D) La constante d'équilibre K de l'étape (1a) est supérieure à 10¹⁰.
- E) Aucune de ces propositions n'est correcte.

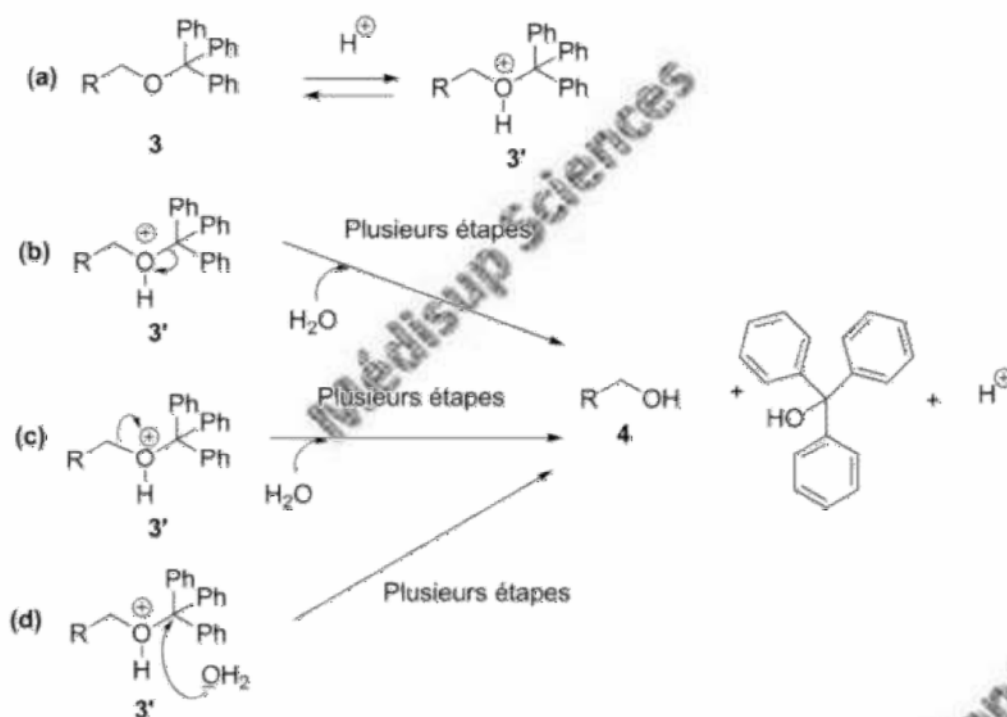
Question 19 : Lors de l'étape (1b) la vitesse de réaction dépend à la fois de la concentration en CH₃I et de la concentration en composé **2. A propos du mécanisme, quelle est la (ou quelles sont les) proposition(s) exacte(s) ?**

- A) La forte polarisabilité de l'iode confère à l'ion I⁻ un caractère de bon nucléofuge.
- B) L'étape (1b) nécessite plusieurs étapes élémentaires.
- C) L'étape (1b) passe par deux états de transition.
- D) La même transformation effectuée en présence de CH₃F à la place de CH₃I est plus rapide.
- E) Une inversion de configuration absolue du carbone asymétrique est observée lors de l'étape (1b).

Au cours de l'étape (2), deux fonctions éther du composé **3** sont transformées en fonctions alcool primaire dans le composé **4** :



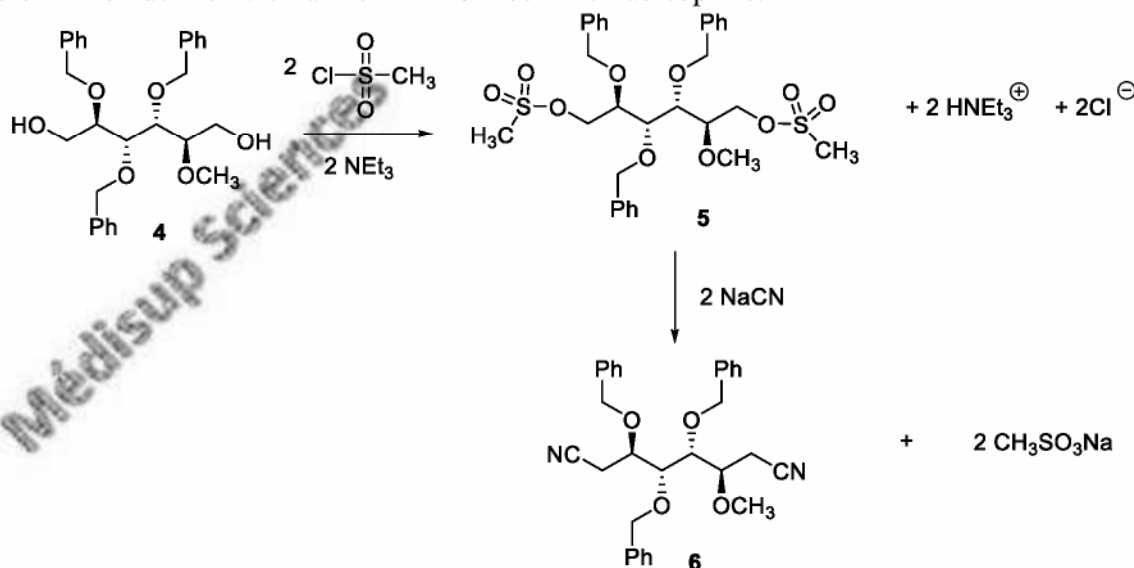
Pour étudier l'étape (2), on utilise une représentation simplifiée des composés **3** et **4** où une seule fonction éther est représentée. En catalyse acide, le mécanisme de transformation de **3** et **4** débute par un pré-équilibre acido-basique (a) qui conduit à l'oxonium **3'**. Puis, trois évolutions (b), (c) ou (d) peuvent être envisagées pour rendre compte de la formation des produits de l'étape (2). Toutes les flèches de ces mécanismes ne sont pas représentées.



Question 20 : A propos de la réaction (2), quelle est la (ou quelles sont les) proposition(s) exacte(s) ?

- A) L'évolution de **3'** selon (b) comporte 4 étapes élémentaires au total.
- B) La différence de stabilité des carbocations formés selon les mécanismes (b) et (c) est le facteur qui favorise l'évolution de **3'** selon le mécanisme (b) par rapport à (c).
- C) Le carbocation formé selon le mécanisme (b) est un carbocation stabilisé par les effets mésomères attracteurs des groupements phényle (Ph).
- D) L'évolution de **3'** selon le mécanisme (d) est défavorisée à cause de l'encombrement stérique du site électrophile.
- E) H₂O joue le rôle de nucléophile uniquement dans le cas du mécanisme (d).

Pour la synthèse d'inhibiteurs variés, le composé **4** peut être transformé en ester sulfonique **5** qui réagira facilement avec plusieurs types de nucléophiles. Un exemple est donné ci-dessous avec la transformation de **4** en **6** en utilisant NaCN comme nucléophile.



Question 21 : A propos de la synthèse de 5 et 6, quelle est la (ou quelles sont les) proposition(s) exacte(s) ?

- A) La transformation de **4** en **5** débute par une réaction acido-basique.
- B) La transformation de **4** en **5** est une réaction élémentaire.
- C) Le mécanisme de la réaction d'obtention de **5** à partir de **4** passe par un intermédiaire soufré dont la géométrie autour du soufre est de type bipyramide trigonale.
- D) Si dans le composé **5**, on remplace le groupe partant CH_3SO_3^- par un moins bon nucléofuge, le niveau d'énergie de l'état de transition de la réaction conduisant à **6** sera plus élevé.
- E) Si le composé **4** est mis directement en présence de NaCN, la transformation de **4** en **6** sera plus rapide que celle de **5** en **6**.

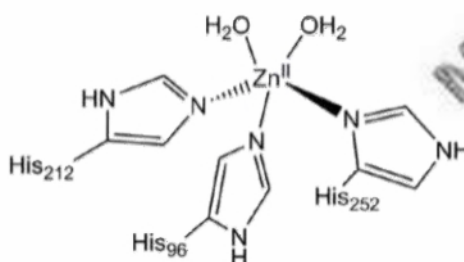
V/ ETUDE D'UNE ALDOLASE DE TYPE II

Les aldolases de classe II renferment un cation Zn^{2+} dans leur site actif. L'une d'entre elles, **FBPAII**, isolée de *Mycobacterium tuberculosis* est une cible thérapeutique potentielle puisque son bon fonctionnement est indispensable pour la survie de la mycobactérie.

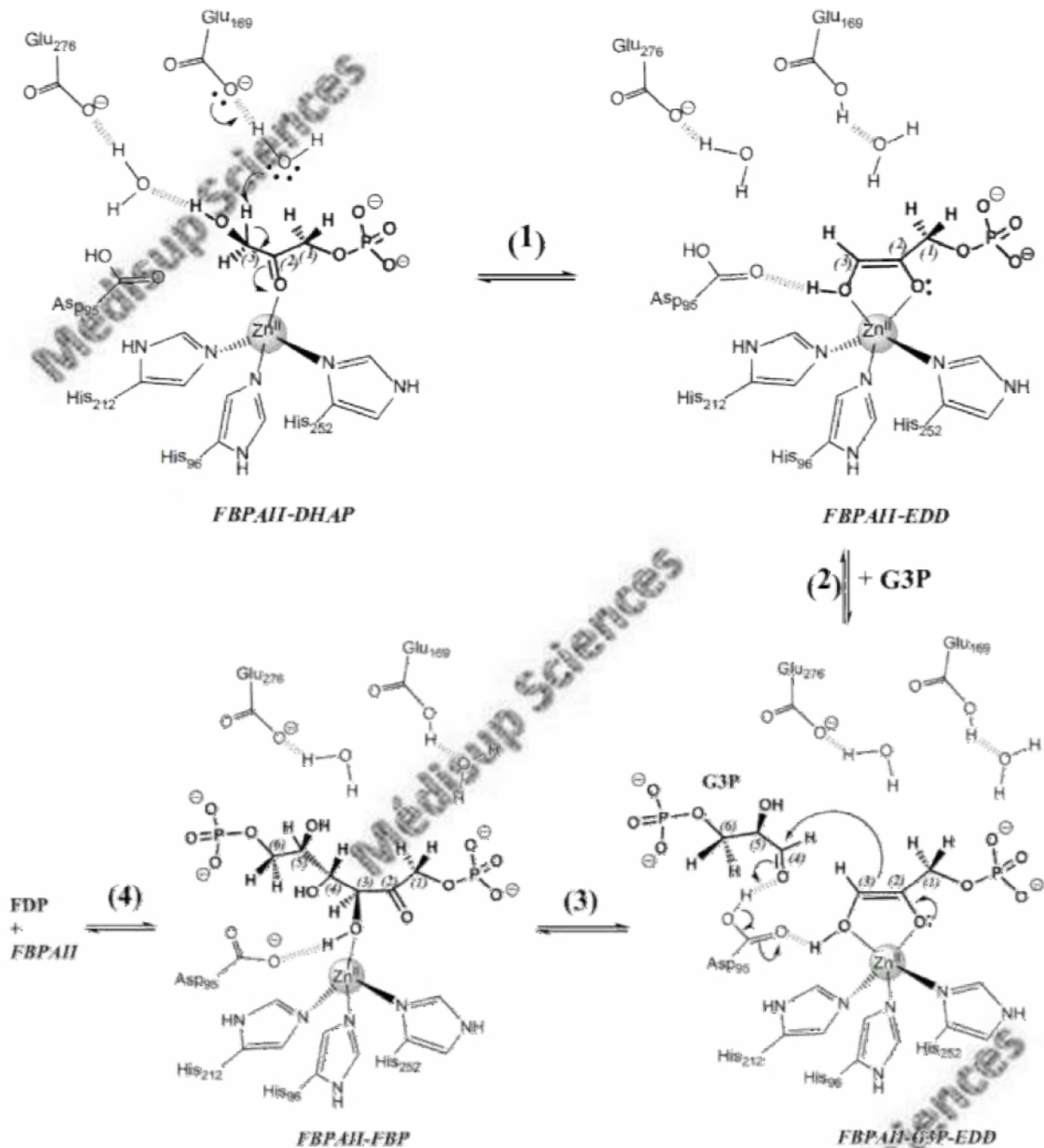
Données :

Z(Zn) et Z(Fe) : voir tableau périodique.

En l'absence de substrat ou d'inhibiteur de l'enzyme **FBPAII**, l'ion Zn^{2+} dans le site actif est coordonné par trois résidus histidine et deux molécules d'eau comme montré ci-après :



Le mécanisme de l'aldolisation par des enzymes de classe II passe par la formation d'un intermédiaire ène-diol déprotoné **EDD**. Le mécanisme est représenté ci-après :



Question 24 : Concernant l'étape (1) du mécanisme, quelle est la (ou quelles sont les) proposition(s) exacte(s) ?

- A) La fonction alcool en C(3) de **DHAP** n'est pas déprotonée par une molécule d'eau car la liaison O-H est moins polarisée qu'une liaison C-H.
- ~~B) La coordination de l'ion Zn^{2+} à **DHAP** augmente le pKa du couple **DHAP/EDD**.~~
- C) Pour former l'intermédiaire **FBPAII-EDD**, la liaison C(3)-H doit être dans le plan σ C(3)-C(2)=O.
- ~~D) En ne considérant que les ligands directement liés au centre métallique, la charge globale du complexe de Zn^{II} a diminué d'une unité après la formation de **FBPAII-EDD**.~~
- E) Aucune de ces propositions n'est correcte.

Question 25 : Concernant les étapes (2) et (3) du mécanisme, quelle est la (ou quelles sont les) proposition(s) exacte(s) ?

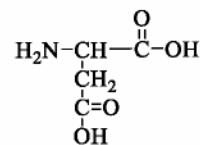
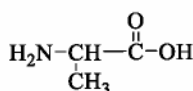
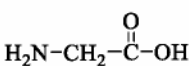
- A) **G3P** comporte un seul site électrophile potentiel.
- ~~B) **EDD**, la forme activée de **DHAP**, est stabilisée par la coordination au centre métallique.~~
- C) Lors de l'étape (3), Asp95 joue le rôle de catalyseur acide spécifique.
- ~~D) Lors de l'étape (3), Asp95 joue le rôle de catalyseur acide général.~~
- E) La réaction de formation de **FDP** n'est pas stéréosélective.

pKa :

$pK_a(R^1R^2NH/R^1R^2N^-) \approx 34$; $pK_a[R^1CONHR^2/(R^1CONR^2)^-] \approx 21$;
 $pK_a(RCH_2OH/RCH_2O^-) = 16$; $pK_a(Et_3NH^+/Et_3N) = 10,8$;
 $pK_a(RHN_3^+/RNH_2) \approx pK_a(R^1R^2NH_2^+/R^1R^2NH) \approx 10$; $pK_a(RCO_2H/RCO_2^-) \approx 4$

Formules et pKa des acides aminés :

Acide aminé	Gly	Ala	Asp	
pKa (CO ₂ H/CO ₂ ⁻)	2,3	2,3	2,0	Glycine (Gly)
pKa (NH ₃ ⁺ /NH ₂)	9,6	9,7	9,9	Alanine (Ala)
pKa (chaîne latérale)	/	/	4,0	Acide aspartique (Asp)



Electronégativités :

élément	H	C	N	O	Cl
électronégativité	2,2	2,5	3	3,4	3

Constantes diélectriques :

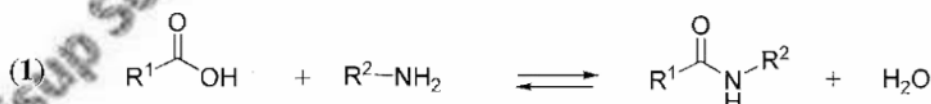
$\epsilon(\text{eau}) = 80$ et $\epsilon(\text{hexane}) = 2$

La formation de la liaison amide entre acides aminés est la base de la synthèse peptidique. Ce sujet présente et discute différentes stratégies chimiques et biochimiques de cette réaction.

A – SYNTHÈSE PEPTIDIQUE CHIMIQUE

A1 – Formation d'un amide à partir d'un acide carboxylique et d'une amine primaire

Dans les conditions standard biologiques, la réaction (1) ci-dessous n'est pas spontanée dans le sens direct.



Une autre réaction peut être envisagée à partir d'un acide carboxylique et d'une amine primaire selon l'équation bilan (2) :



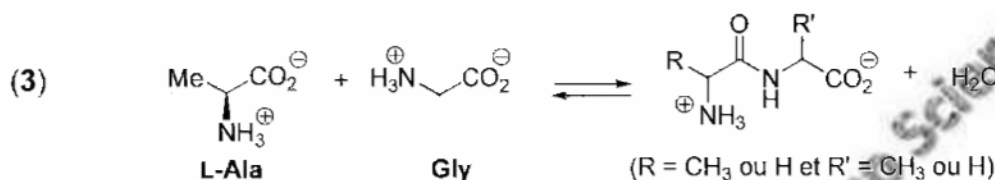
A 300 K, les valeurs de pKa des couples concernés sont $pK_a(R^1CO_2H/R^1CO_2^-) = 4$ et $pK_a(R_2NH_3^+/R_2NH_2) = 10$.

Question 2 : A propos des réactions (1) et (2) à 300 K, quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

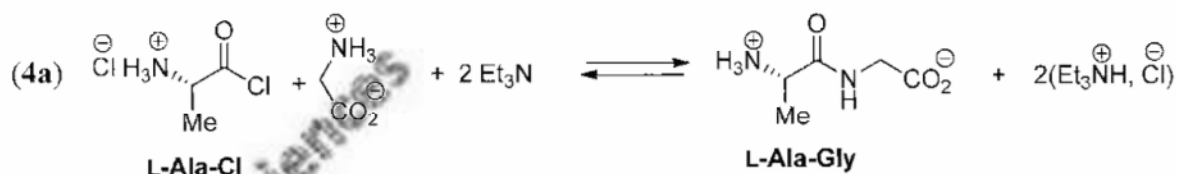
- A) La réaction (1) est beaucoup plus rapide que la réaction (2) dans les conditions standard biologiques.
- B) $K(2) > 10^4$
- C) $K(2) < 10^4$
- D) La réaction (2) déplace la réaction (1) dans le sens direct.
- E) Suite à la réaction (2), l'amine R^2NH_2 n'est plus nucléophile.

A2 – Synthèse d'un dipeptide à partir de deux acides aminés

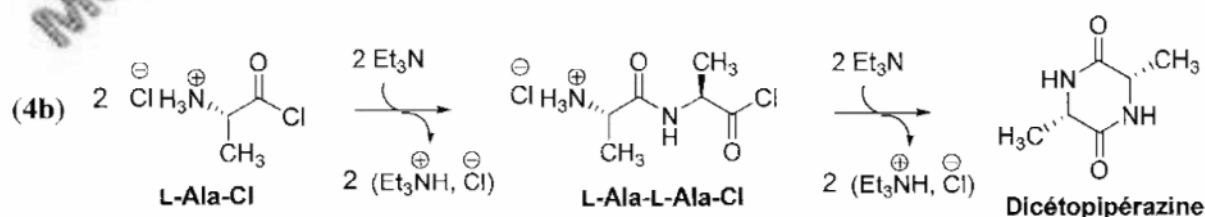
Dans des conditions de concentration et de température très élevées, il est possible d'observer une très faible conversion de la L-alanine (**L-Ala**) et de la glycine (**Gly**) en dipeptides selon (3) :



Une façon d'obtenir le dipeptide **L-Ala-Gly** consiste à mettre le chlorhydrate du chlorure d'acyle de **L-Ala** en réaction avec **Gly** selon la réaction (4a) :



La formation du dipeptide (**L-Ala-Gly**) selon la réaction (4a) est majoritaire mais elle est concurrencée par une réaction de dimérisation conduisant à une dicétopipérazine selon la réaction (4b) :

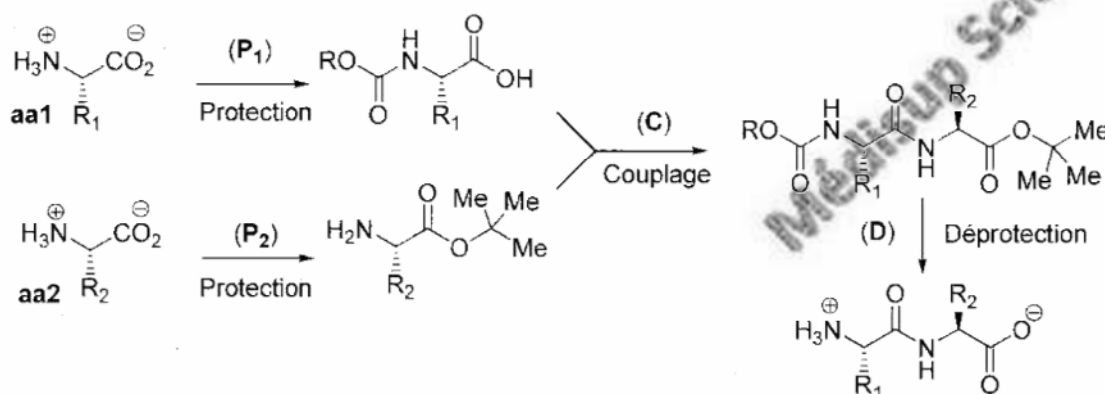


Question 4 : A propos des réactions (4a) et (4b), quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

- A) La réaction (4a) débute par un pré-équilibre acido-basique.
- B) Dans la réaction (4a), Et_3N déprotone d'abord le groupement amine de **Gly** pour former le dianion $^-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CO}_2^-$ qui réagit ensuite avec **L-Ala-Cl**.
- C) Le composé **L-Ala-L-Ala-Cl** comporte deux atomes de carbone asymétriques, l'un de configuration (*S*) et l'autre de configuration (*R*).
- D) L'obtention majoritaire de **L-Ala-Gly** est due à la meilleure nucléophilie de **L-Ala-Cl** par rapport à **Gly**.
- E) La dicétopipérazine formée est un composé *méso*.

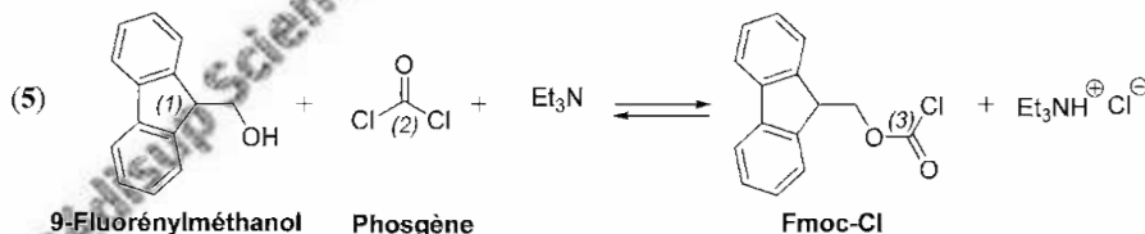
A3 – Synthèse d'un dipeptide à partir d'acides aminés protégés

La synthèse chimique sélective de dipeptides nécessite la protection de la fonction amine d'un acide aminé (**P1**) et celle de la fonction acide de l'autre acide aminé (**P2**), puis le couplage peptidique (**C**), et enfin les déprotections (**D**), selon le schéma général ci-dessous.



A3.1 – Formation du réaction Fmoc-Cl et réaction avec un groupement amine d'un acide aminé (aa)

Le réactif nécessaire à la protection des fonctions amine par le groupement Fmoc, est **Fmoc-Cl**, qui est synthétisé selon la réaction (5).

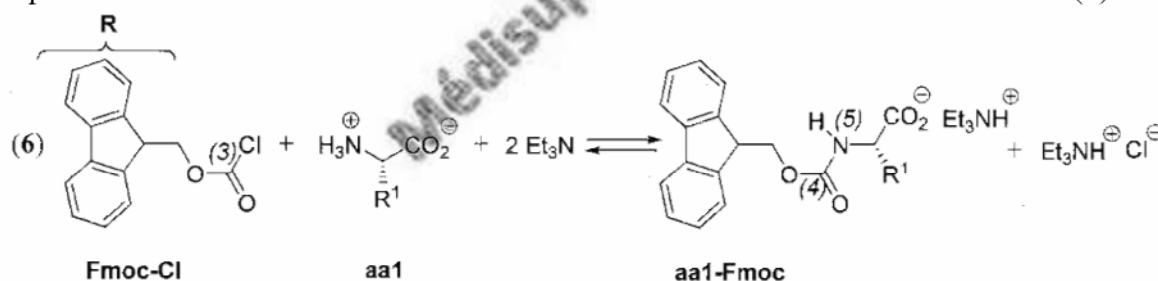


Question 5 :

A propos de la réaction (5), quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

- A) L'atome de carbone numéroté (1) est hybridé sp^2 .
- B) L'atome de carbone numéroté (2) a un degré d'oxydation supérieur à celui du carbone numéroté (3).
- C) Le mécanisme de la réaction du 9-fluorénylméthanol sur le phosgène est de type S_N1 .
- D) La première étape de la réaction (5) n'est pas une réaction acido-basique.
- E) L'atome de carbone numéroté (3) est plus électrophile que l'atome de carbone (2).

La protection de la fonction amine à l'aide de **Fmoc-Cl** est réalisée selon la réaction (6) :

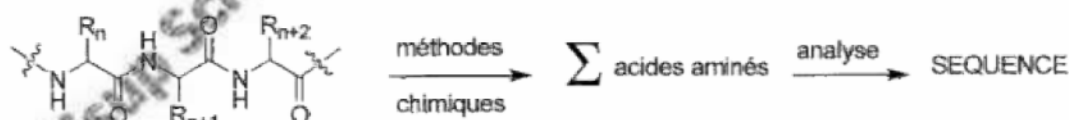


Question 6 : A propos de la réaction (6), quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

- A) Cl^- est meilleur groupement partant que $R-O^-$ parce qu'il est plus basique.
- B) Cl^- est meilleur groupement partant que $R-O^-$ parce qu'il est plus polarisable.
- C) Les atomes de carbone C(3) et C(4) présentent la même électrophilie puisque les atomes d'azote et de chlore ont la même électronégativité.
- D) La réaction (6) comporte au moins trois étapes élémentaires.
- E) L'atome d'azote N(5) est aussi nucléophile que celui de $H_2N-CH_2-CO_2^-$.

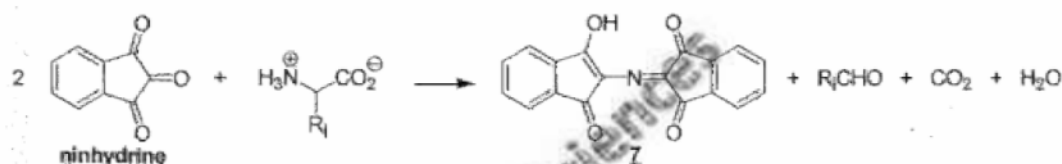
III / Séquençage des protéines

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.



III.1 / Réaction avec la ninhydrine

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

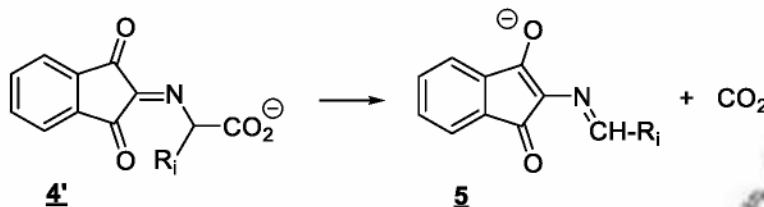


Dans cette partie, nous allons étudier les quatre principales étapes de cette réaction :

- ① condensation de la fonction amine de l'acide aminé avec un équivalent de ninhydrine ;
- ② décarboxylation ;
- ③ libération de l'aldéhyde $R_i\text{CHO}$;
- ④ condensation avec le second équivalent de ninhydrine.

Question 18

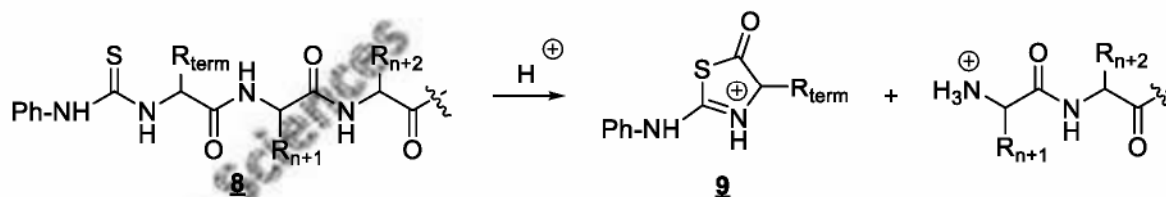
Au cours de l'étape ②, le composé 4 sous sa forme basique 4' se décarboxyle pour conduire à 5. Quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?



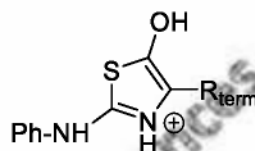
- A) L'énolate 5 est stabilisé par délocalisation de la charge dans le cycle benzénique.
- B) Pour $R_i \neq \text{H}$, l'imine 5 représentée ci-dessus peut exister sous la forme de deux diastéréoisomères.
- C) Le mécanisme de décarboxylation implique le recouvrement de l'orbitale moléculaire $\sigma(\text{C}-\text{CO}_2^-)$ avec l'orbitale moléculaire $\pi^*(\text{C}=\text{N})$.
- D) Le mécanisme de décarboxylation implique le recouvrement de l'orbitale du doublet non liant de l'atome d'azote avec l'orbitale moléculaire $\sigma^*(\text{C}-\text{CO}_2^-)$.
- E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

Question 26 :

Concernant la réaction de formation de **9**, quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?



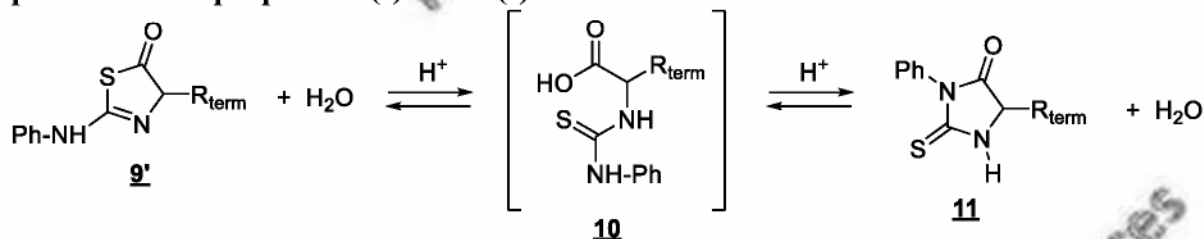
- A) Dans le composé **8**, la nucléophilie du soufre est diminuée par la conjugaison du thiocarbonyle C=S avec les deux atomes d'azote adjacents.
- B) Le bilan de cette réaction correspond à une substitution nucléophile sur le carbonyle C=O de l'acide aminé N-terminal.
- C) La catalyse acide fort permet d'augmenter la nucléophilie du soufre et l'aptitude nucléofuge de l'azote.
- D) Le composé suivant, forme tautomère de **9**, est aromatique.



- E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

Question 27

Le composé **9**, isolé sous sa forme déprotonée **9'** est ensuite hydrolysé en milieu acide pour conduire au composé **10** qui se cyclise pour former le composé **11**. Quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?



- A) L'hydrolyse de **9'** est plus lente que celle de **11** car le carbonyle de **9'** est plus électrophile que celui de **11**.
- B) A partir de l'intermédiaire non cyclique **10**, la cyclisation en **9'** est plus rapide que celle en **11** car l'atome de soufre est meilleur nucléophile que l'atome d'azote.
- C) La transformation de **9'** en **11** est possible en catalyse basique spécifique.
- D) **9'** et **11** sont des isomères de constitution.
- E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

■ Numéro atomique :

H (Z = 1), C (Z = 6), N (Z = 7), O (Z = 8), Mg (Z = 12), S (Z = 16), Ar (Z = 18), Mn (Z = 25)

Electronégativité (échelle de Pauling) : H (2,1), C (2,5), P (2,1), S (2,6), O (3,5), F (4,0)

Constante diélectrique : $\epsilon(\text{eau}) = 80$ et $\epsilon(\text{hexane}) = 2$

■ Quelques données de pKa :

Acides carboxyliques : $\text{pK}_{\text{a}1} = -6$ et $\text{pK}_{\text{a}2} = 4-5$

Amides : $\text{pK}_{\text{a}1} = -1$ et $\text{pK}_{\text{a}2} = 15-17$

Alcools : $\text{pK}_{\text{a}1} = -2$ et $\text{pK}_{\text{a}2} = 16-17$

Amines : $\text{pK}_{\text{a}1} = 10-11$ et $\text{pK}_{\text{a}2} = 30-34$

Thiols : $\text{pK}_{\text{a}1} = -7$ et $\text{pK}_{\text{a}2} = 10-11$

Imidazole : $\text{pK}_{\text{a}1} = 7$ et $\text{pK}_{\text{a}2} = 14$

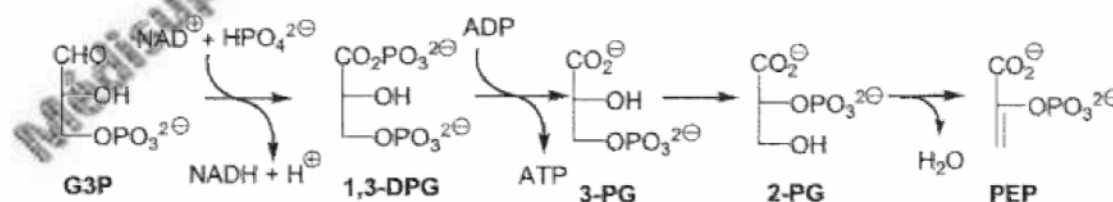
Le $\text{pK}_{\text{a}1}$ correspond à
la forme protonnée

La voie du shikimate est une voie essentielle de biosynthèse d'acides aminés aromatiques chez les plantes, champignons et diverses bactéries. Son absence chez les animaux en fait une cible remarquable pour les herbicides et antimicrobiens.

Dans cette voie, le phosphoenol pyruvate (**PEP**) est impliqué à plusieurs reprises.

I/ BIOSYNTHESE DU PEP

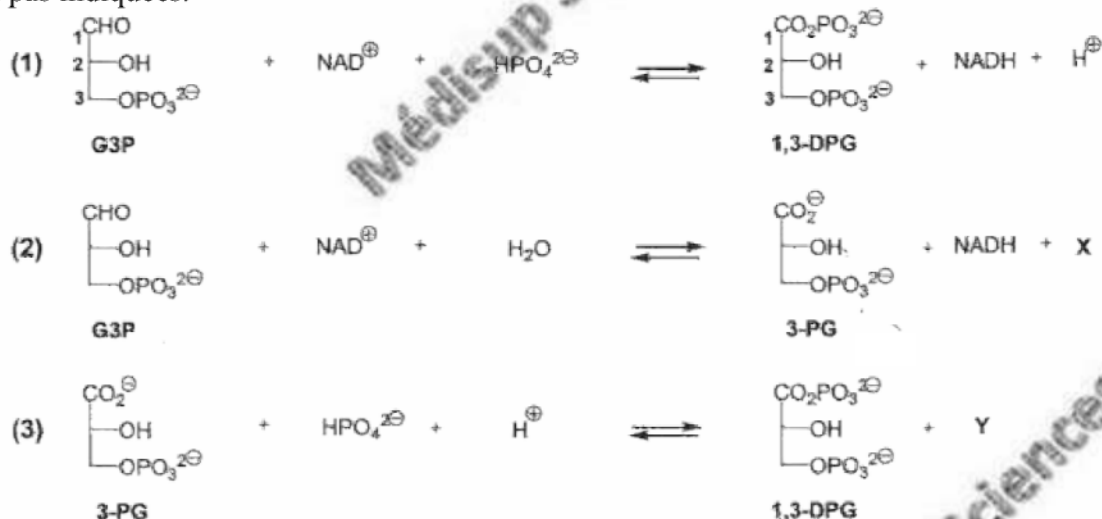
Le **PEP** est biosynthétisé en 4 étapes à partir du glycéraldéhyde 3-phosphate (**G3P**) lors de la glycolyse selon la séquence réactionnelle indiquée ci-dessous. Les différents composés sont représentés en projection de Fischer.



I.1/ Première étape : synthèse du 1,3-diphosphoglycérate (1,3-DPG) à partir du glycéraldéhyde 3-phosphate (G3P)

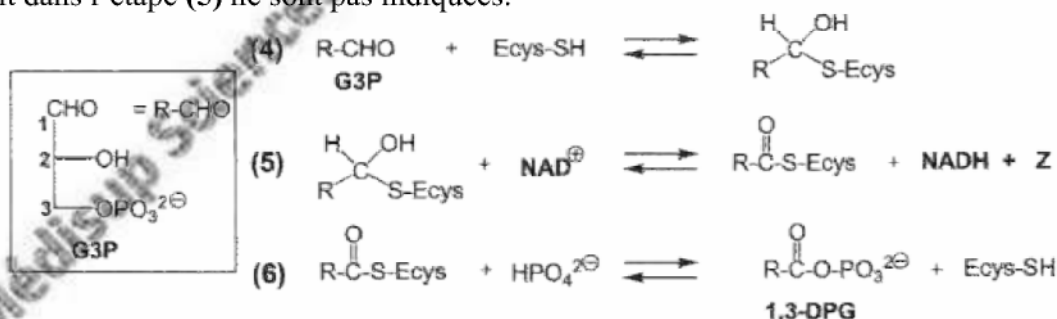
Considérations thermodynamiques.

L'équation (1) ci-dessous représente l'équation bilan de la transformation de **G3P** en **1,3-DPG**. Cette équation (1) peut être décomposée en deux équations correspondant formellement aux réactions (2) et (3). La nature et la stoechiométrie des composés **X** et **Y** ne sont pas indiquées.



Mécanisme au site actif de la déshydrogénase

Au site actif de l'enzyme, la réaction de transformation de **G3P** en **1,3-DPG** implique la formation d'un intermédiaire covalent avec un résidu cystéine de l'enzyme, noté Ecys-SH. On considère alors les trois étapes (4), (5) et (6) décrites dans le schéma ci-dessous où **G3P** est représenté sous une forme simplifiée R-CHO. La nature et la stœchiométrie du composé **Z** produit dans l'étape (5) ne sont pas indiquées.



Question 6.

Considérer la réaction (6). Quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

- A) Le groupement phosphate est un très bon nucléophile car c'est une base faible et polarisable.
- B) Un thioester est, d'une manière générale, bon électrophile car le doublet de l'atome de soufre polarisable est fortement conjugué au carbonyle.
- C) La fonction thioester impliquée dans l'étape (6) est plus réactive vis-à-vis d'un nucléophile que la fonction acide carboxylique de **3-PG** impliquée dans la réaction (3).
- D) Le résidu cystéinate Ecys-S⁻ est meilleur nucléofuge que HO⁻ car le groupement thiolate est une base forte et polarisable.
- E) Le résidu cystéinate Ecys-S⁻ est meilleur nucléofuge que HO⁻ car l'atome de soufre a plus d'électrons de valence que l'atome d'oxygène.

Question 7.

Considérer la réaction globale qui transforme G3P en 1,3-DPG. Quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

- A) Lors de la transformation de **G3P** en **1,3-DPG**, le résidu cystéine joue le rôle de nucléophile et de nucléofuge.
- B) Le résidu cystéine impliqué au site actif de la *déshydrogénase* joue le rôle de catalyseur.
- C) Si les étapes (4), (5) et (6) constituent le chemin réactionnel correspondant à la transformation (1) à l'état stationnaire, alors les variations d'enthalpie libre $\Delta_r G_4$, $\Delta_r G_5$, et $\Delta_r G_6$ associées à ces étapes sont nécessairement toutes négatives.
- D) $\Delta_r G_4 + \Delta_r G_5 + \Delta_r G_6 = \Delta_r G_1$
- E) Les étapes (4), (5) et (6) constituent le chemin réactionnel si la somme $\Delta_r G_4 + \Delta_r G_5 + \Delta_r G_6$ est inférieure à la somme $\Delta_r G_2 + \Delta_r G_3$

■ pH physiologique = 7,4

Numéro atomique :

H (Z = 1), C (Z = 6), N (Z = 7), O (Z = 8), S (Z = 16), Mg (Z = 12), Zn (Z = 30)

Electronégativité (échelle de Pauling) : H (2,1), C (2,5), P (2,1), S (2,6), O (3,5), F (4,0)

Constante diélectrique : $\epsilon(\text{eau}) = 80$ et $\epsilon(\text{hexane}) = 2$

■ H_2CO_3 : $\text{pK}_{\text{a}1} = 3,8$ et $\text{pK}_{\text{a}2} = 10,3$

H_3PO_4 : $\text{pK}_{\text{a}1} = 2,1$; $\text{pK}_{\text{a}2} = 7,2$ et $\text{pK}_{\text{a}3} = 12,3$

H_2SO_4 : $\text{pK}_{\text{a}1} = -9$ et $\text{pK}_{\text{a}2} = 2$

Acides carboxyliques : $\text{pK}_{\text{a}1} = -6$ et $\text{pK}_{\text{a}2} = 4-5$

Amides : $\text{pK}_{\text{a}1} = -1$ et $\text{pK}_{\text{a}2} = 15-17$

Alcools : $\text{pK}_{\text{a}1} = -2$ et $\text{pK}_{\text{a}2} = 16-17$

Amines : $\text{pK}_{\text{a}1} = 10-11$ et $\text{pK}_{\text{a}2} = 30-34$

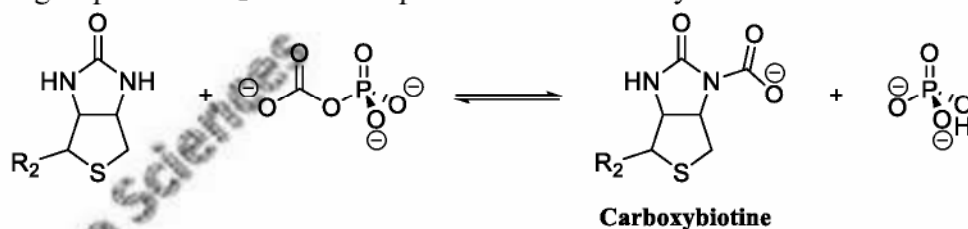
Thiols : $\text{pK}_{\text{a}1} = -7$ et $\text{pK}_{\text{a}2} = 10-11$

Imidazole : $\text{pK}_{\text{a}1} = 7$ et $\text{pK}_{\text{a}2} = 14$

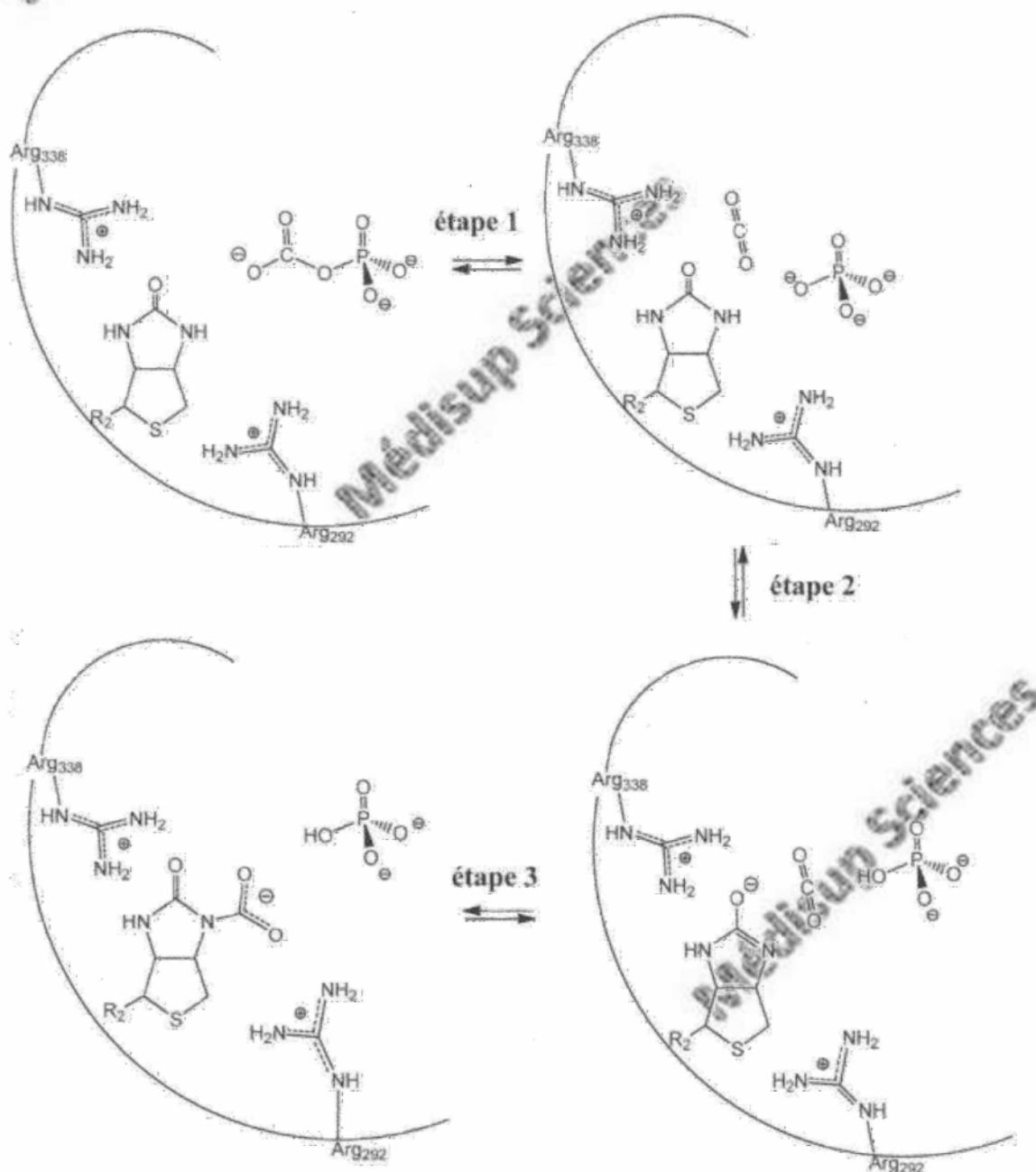
Le $\text{pK}_{\text{a}1}$ correspond à la
forme protonnée

IIC/ Carboxylation de la biotine

L'anhydride mixte formé par réaction de l'ion hydrogénocarbonate HCO_3^- avec l'ATP transfère ensuite son groupement CO_2 à la biotine pour former la carboxybiotine selon le bilan suivant :



Cette réaction correspond globalement à une substitution nucléophile sur un carbonyle. Une étude récente a montré que cette réaction peut être décomposée en trois étapes schématisées ci-dessous au site actif de l'enzyme :



Question 19.

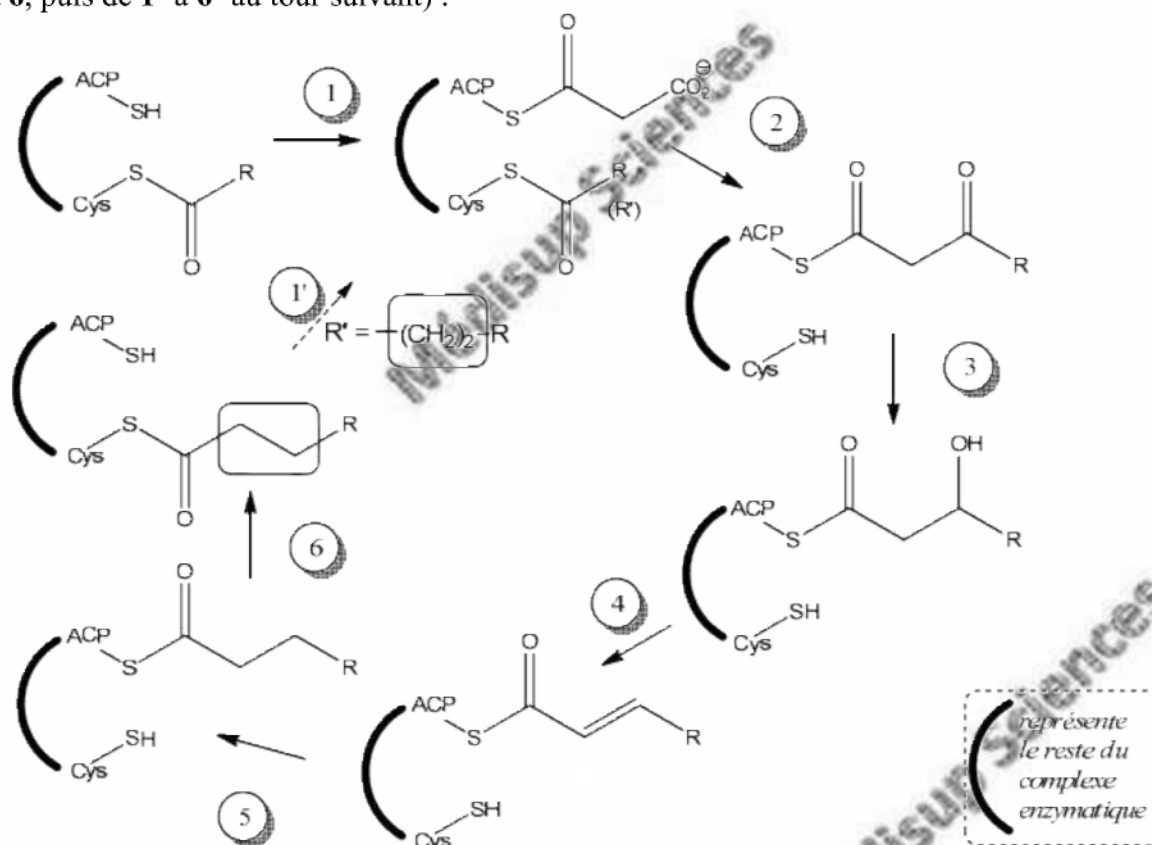
La troisième étape est la fixation de CO₂ sur la biotine. Cocher la(les) proposition(s) correcte(s) :

- A) La base conjuguée de la biotine réagit en tant qu'électrophile.
- B) La déprotonation de la biotine augmente son électrophilie.
- C) La carboxybiotine est stabilisée par des liaisons hydrogène.
- D) CO₂ réagit *via* des orbitales π .
- E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

III/ Croissance de la chaîne et biosynthèse de l'acide palmitique

La biosynthèse des acides gras est catalysée par un complexe enzymatique, *l'acide gras synthase*. Au sein de ce complexe enzymatique, deux fonctions thiol jouent un rôle clé. L'une est un résidu cystéine, noté Cys-SH qui porte la chaîne en croissance (-COR) et l'autre est un bras pantothényle, noté ACP-SH, qui fixe les unités malonate [-COCH₂CO₂⁻] servant à la croissance de la chaîne hydrocarbonée.

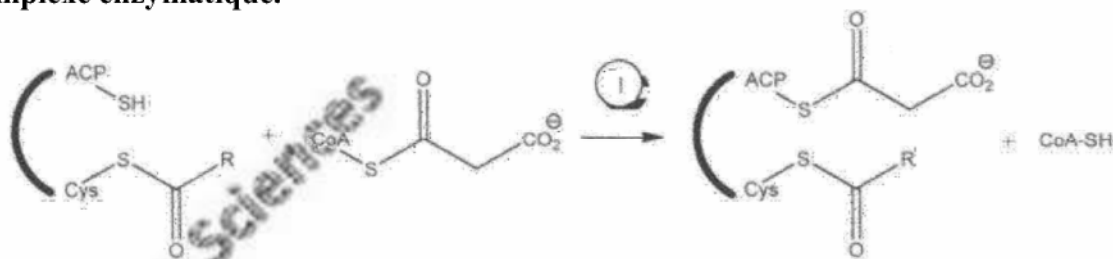
Chaque cycle d'élongation comporte six étapes qui font l'objet de cette étude (numérotées de 1 à 6, puis de 1' à 6' au tour suivant) :



A chaque étape, certains résidus d'acides aminés présents au site actif ont un rôle important.

Question 24.

La première étape permet la fixation d'un groupement malonyl sur l'unité ACP-SH du complexe enzymatique.



Cocher la(les) proposition(s) correcte(s) :

- A) L'étape 1 correspond à une attaque nucléophile de type SN1.
- B) L'étape 1 correspond à une élimination de type E2.
- C) La fonction thiol est, d'une manière générale, bon nucléophile car très polarisable.
- D) La fonction thiol est, d'une manière générale, bon nucléofuge car très polarisable.
- E) La fonction thiol de CoA-SH est bon nucléofuge car sa base conjuguée est une base forte.