

UE1 - Chimie

Annales Classées

Réactivité des fonctions électrophiles

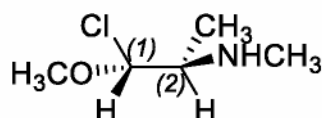
SUJET

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	1.6	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		
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	La-Lu	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				Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn																
	132.91	137.33				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	89-103	Ac-Lr																															
7	Fr	Ra																																		
	(223)	(226)																																		

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

III/ STEREOCHIMIE ET REACTIVITE CHIMIQUE

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



VIII

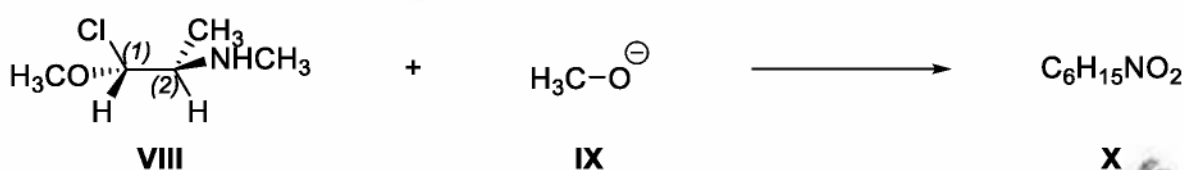
Laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) exacte(s) ?

- 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 14 : On fait à présent réagir le composé **VIII** avec le méthanolate **IX** pour former le composé **X** (formule brute donnée), suivant l'équation 1.

On constate que cette réaction est monomoléculaire (ordre 1).

Equation 1 :

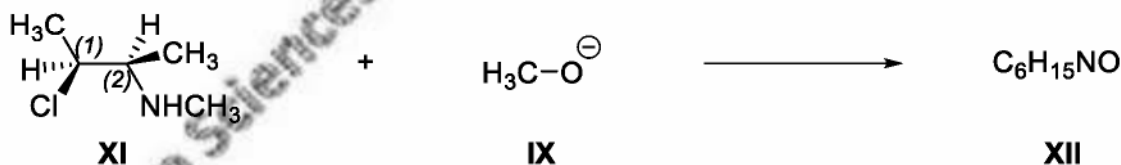


Laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A. La réaction conduisant au produit **X** est une substitution de type S_N1 , avec passage par un carbocation.
- B. L'équation de vitesse de la réaction dépend des concentrations du composé **VIII** et du méthanolate **IX**.
- C. La réaction de substitution se déroule en une seule étape.
- D. Lors de la réaction de substitution, un doublet non liant de l'atome d'oxygène de la molécule **IX** vient peupler une orbitale σ^* antiliante de la liaison C(1)-Cl de la molécule **VIII**.
- E. La fonction $-OCH_3$ du composé **VIII** stabilise le carbocation intermédiaire par un effet mésomère donneur.

Question 15 : On fait à présent réagir le composé **XI** avec le méthanolate **IX** pour former le composé **XII** (formule brute donnée), suivant l'équation 2. On constate que cette réaction est bimoléculaire (ordre 2).

Equation 2 :

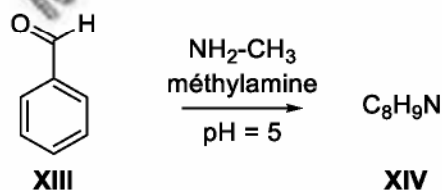


Laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A. La réaction conduisant au produit **XII** est une substitution de type $\text{S}_{\text{N}}2$, avec passage par un seul état de transition.
- B. L'équation de vitesse de la réaction dépend des concentrations du composé **XI** et du méthanolate **IX**.
- C. La réaction de substitution est ralentie si l'atome de chlore est remplacé par un atome d'iode.
- D. Lors de la réaction de substitution, un doublet non liant de l'atome d'oxygène de la molécule **IX** vient peupler une orbitale σ liante de la liaison $\text{C}(1)\text{-Cl}$ de la molécule **XI**.
- E. La molécule **XII** possède la même configuration absolue que la molécule **XI**.

Question 16 : On fait à présent réagir le composé **XIII** avec la méthylamine ($\text{NH}_2\text{-CH}_3$) 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 ($\text{NH}_2\text{-CH}_3$) 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 $\text{NH}_2\text{-CH}_3$ qui est déprotonée.

Question 17 : Concernant l'équation 3, laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A. Lors de la première étape, le doublet non liant de l'atome d'azote de la méthylamine vient peupler l'orbitale π^* de la fonction carbonyle ($C=O$) du composé **XIII**.
- B. La première étape de la réaction est une addition nucléophile.
- C. Lors de la réaction, il se produit une déshydratation.
- D. Lors de la réaction, il se forme également un ion hydroxyle (OH^-).
- E. A $pH = 1$, cette réaction est impossible.

Question 18 : On souhaite à présent former le composé **XV à partir du composé **XIII** en utilisant un ou plusieurs réactifs, suivant l'équation 4.**

Equation 4 :

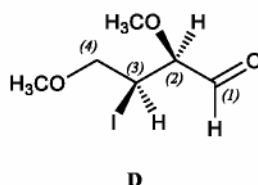


Concernant l'équation 4, laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A. Le composé **XIII** est oxydé.
- B. La réaction peut être réalisée en utilisant uniquement H_2SO_4 .
- C. La réaction peut être réalisé en milieu basique à $pH = 14$.
- D. La réaction peut être réalisée en utilisant $NaBH_4$ dans l'eau.
- E. La réaction peut être réalisée en utilisant $LiAlH_4$ dans un solvant aprotique.

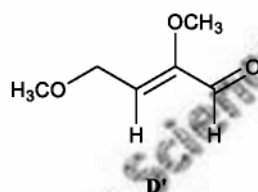
II/ STEREOCHIMIE ET REACTIVITE CHIMIQUE

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



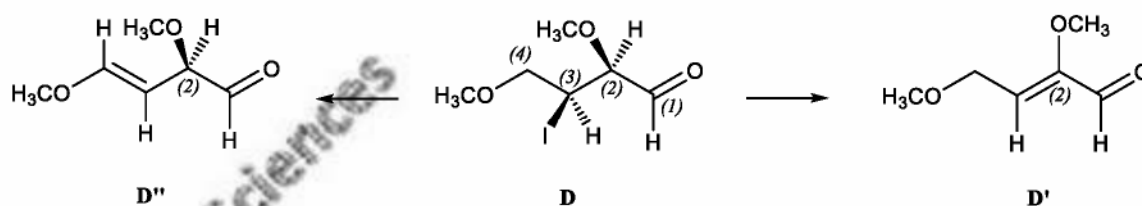
Laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) exacte(s) ?

- 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.

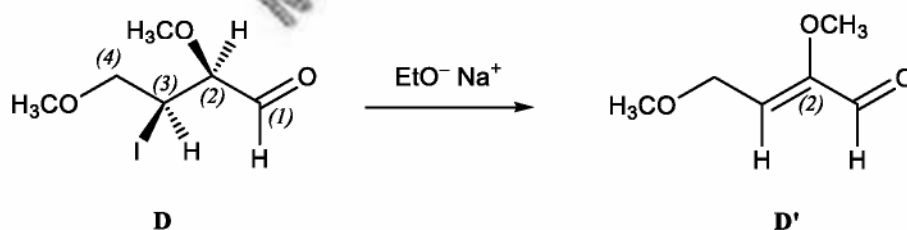
Question 9 : On considère que le composé **D** peut subir une réaction conduisant à deux produits **D'** et **D''** comme indiqué sur le schéma suivant.



Concernant la réaction d'élimination et les produits **D' et **D''**, laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) exacte(s) ?**

- A. Le composé **D''** est l'unique produit formé par élimination de HI selon un mécanisme E2.
- B. La stéréochimie de **D''** est (Z, R).
- C. La formation de **D'** est plus favorable que la formation de **D''** du fait d'une conjugaison plus importante.
- D. Le groupement OCH_3 , porté par le carbone C(2) de **D'** est un groupement mésomère accepteur.
- E. L'hybridation sp^3 du carbone C(2) de **D''** empêche la conjugaison de la double liaison $\text{C}=\text{C}$ avec la fonction carbonyle $\text{C}=\text{O}$.

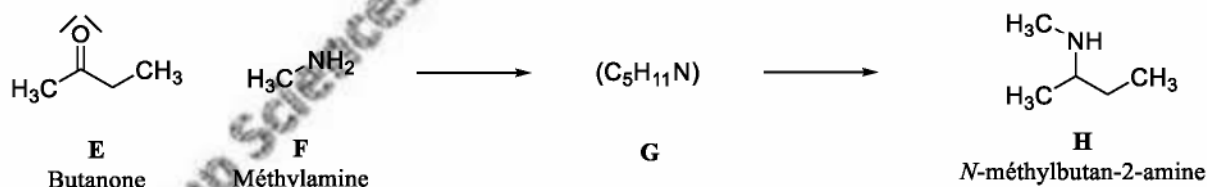
Question 10 : Concernant la réaction d'élimination de type E2 ci-après, conduisant au composé **D'** en présence de la base $\text{EtO}^- \text{Na}^+$, laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) exacte(s) ?



- A. Pour que l'élimination E2 puisse avoir lieu, l'atome H porté par le C(2) et l'atome d'iode sont en conformation anticoplanaire dans le composé **D**.
- B. Au cours de la réaction de formation de **D'**, on passe par un seul état de transition.
- C. La réaction de formation de **D'** passe par un intermédiaire réactionnel.
- D. Au cours de la réaction de formation de **D'**, il y a un recouvrement orbitalaire entre l'orbitale σ^* de la liaison C(2)-H et l'orbitale σ de la liaison C(3)-I.
- E. Lors de la formation de **D'**, l'orbitale contenant un doublet non liant de l'atome oxygène de $\text{EtO}^- \text{Na}^+$ effectue un recouvrement orbitalaire avec l'orbitale σ^* de la liaison C(2)-H du composé **D**.

Pour les **questions 11, 12 et 13** on s'intéresse à la séquence de réactions suivantes permettant la synthèse de la *N*-méthylbutan-2-amine (**H**) (Equation 1) :

Equation 1 :



Question 11 : Concernant la butanone (E), laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A. La liaison (C=O) de la fonction carbonyle est polarisée.
- B. L'atome d'oxygène de la fonction carbonyle (C=O) peut être protoné par des acides forts.
- C. L'atome d'oxygène de la fonction carbonyle (C=O) est hybridé sp^3 .
- D. La protonation de l'atome d'oxygène de la fonction carbonyle (C=O) permet d'augmenter le caractère électrophile de l'atome de carbone de la fonction carbonyle (C=O).
- E. L'orbitale moléculaire vacante de plus basse énergie de la fonction carbonyle (C=O) est une orbitale π^* .

Question 12 : La butanone (**E**) est traitée par la méthylamine (**F**) qui joue le rôle d'un nucléophile. Si les conditions réactionnelles sont bien choisies, il se forme **G** (Equation 1).

Concernant la réaction de formation de G, laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A. Dans **G**, l'atome d'azote est hybridé sp^2 .
- B. La réaction de formation de **G** à partir de **E** et **F** se fait à $\text{pH} = 1$.
- C. Lors de la réaction de formation de **G** à partir de **E** et **F**, OH^- est éliminé.
- D. Lors de la réaction de formation de **G** à partir de **E** et **F**, l'état d'hybridation de l'atome de carbone C(1) change deux fois.
- E. La réaction de formation de **G** à partir de **E** et **F** est uniquement une réaction d'addition.

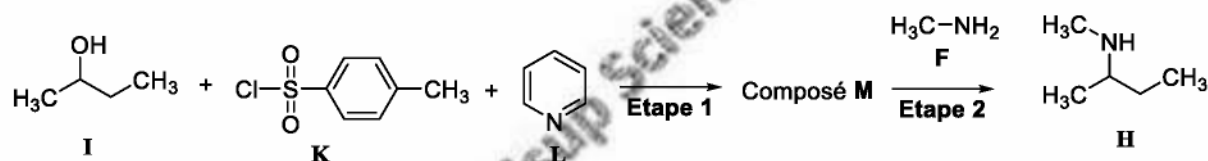
Question 13 : **G** subit une transformation chimique permettant d'accéder à la N-méthylbutan-2-amine (**H**) (Equation 1).

Concernant la transformation chimique permettant d'accéder à la N-méthylbutan-2-amine (**H**) à partir de **G**, laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A. On peut former **H** en traitant **G** par du borohydrure de sodium (NaBH_4) puis en hydrolysant le mélange réactionnel.
- B. On peut former **H** en traitant **G** par du LiAlH_4 , puis en hydrolysant le mélange réactionnel.
- C. Si on traite **G** par du LiAlH_4 , on observe, après hydrolyse, formation de **H** et de $\text{Al}(\text{OH})_3$.
- D. On peut former **H** en traitant **G** par une solution d'acide sulfurique concentré (H_2SO_4).
- E. On peut former **H** en traitant **G** par de l'eau légèrement acide ($\text{pH} = 4$).

Pour les **questions 14** et **15** on s'intéresse à la synthèse en deux étapes de la N-méthylbutan-2-amine (**H**) à partir des réactifs **I**, **K** et **L** (Equation 2) :

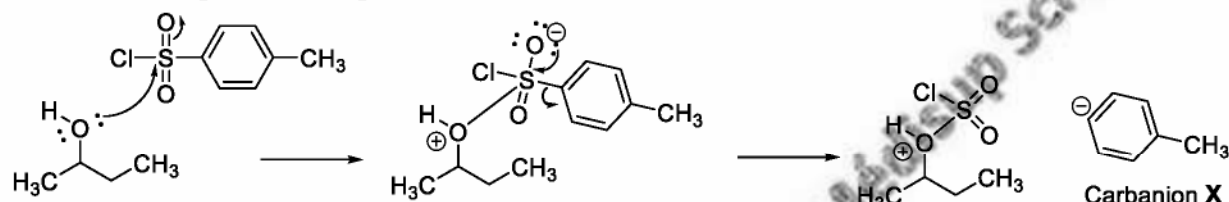
Equation 2 :



Question 14 : Au cours de la première étape de cette synthèse, le composé **I** est traité par le chlorure de tosylo (**K**) en présence de pyridine (**L**). Il se forme le composé **M** (Equation 2).

Concernant la formation du composé **M**, laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A. Le composé **M** a pour formule brute : $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{SCl}$.
- B. Le composé **M** est formé par une réaction de substitution avec un mécanisme d'addition élimination, suivi d'une étape de réaction acide/base.
- C. Lors de la première étape le mécanisme menant à **M** est le suivant :



- D. L'effet mésomère donneur du groupement méthyle (CH_3) stabilise le carbanion **X**.
- E. La pyridine **L** joue le rôle de base lors de l'étape acide/base conduisant à **M**.

Question 15 : Lors de la seconde étape (Equation 2) le composé **M** est traité par **F** pour donner **H**, selon la loi cinétique : $v = k [\text{composé M}] [\text{composé F}]$.

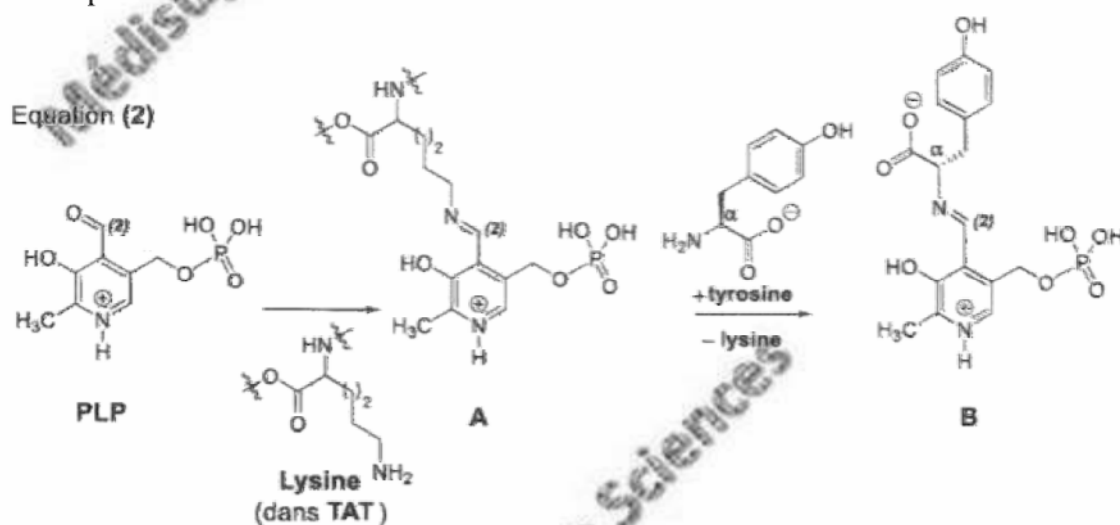
Concernant la seconde étape, laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A. Il s'agit d'une réaction de substitution nucléophile S_N2 .
- B. Cette réaction se déroule en deux étapes ; la première étape est cinétiquement limitante et correspond à la formation d'un carbocation.
- C. C'est une réaction élémentaire unimoléculaire.
- D. Le mécanisme de cette réaction passe par un seul état de transition.
- E. Le mécanisme de cette réaction passe par un seul intermédiaire réactionnel.

III/ REACTIVITE - CHIMIE ORGANIQUE

Partie III.1.

Question 16 : 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.

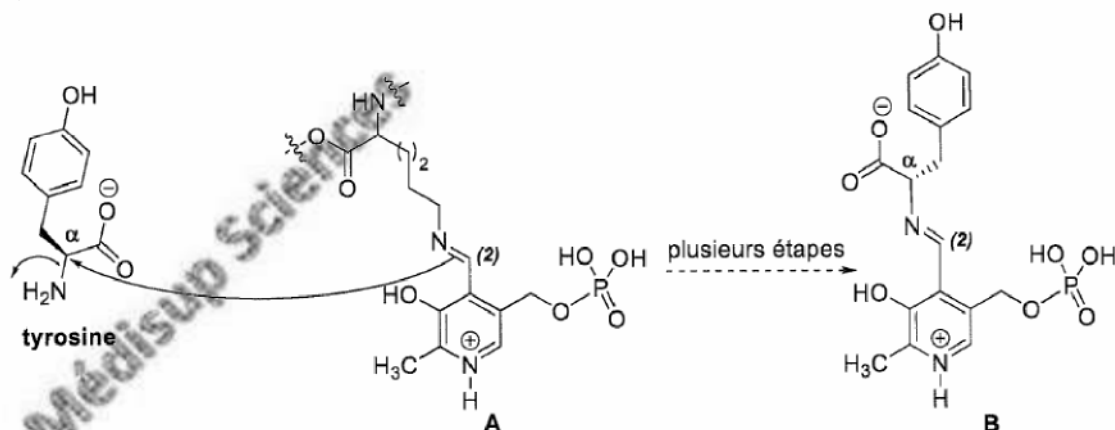


Concernant la réaction de formation de la molécule **A** dans l'équation (2), laquelle (lesquelles) des proposition(s) suivante(s) est (sont) exacte(s) ?

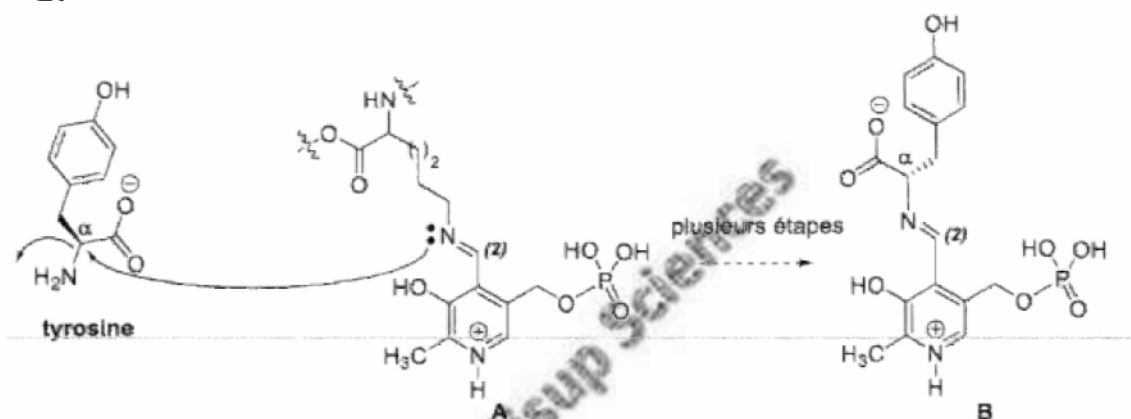
- A.** La réaction de formation de **A** s'accompagne de la libération d'une molécule d'eau (H₂O).
- B.** La réaction de formation de **A** nécessite une catalyse basique pour déprotoner la fonction amine NH₂.
- C.** La réaction de formation de **A** nécessite une catalyse acide faible pour augmenter l'électrophilie du carbonyle C(2)=O du **PLP**.
- D.** La réaction de formation de **A** s'accompagne de la libération de l'anion hydroxyle (OH⁻).
- E.** De façon générale, la réaction de formation d'une fonction imine, comme C(2)=N, est renversable en milieu aqueux acide.

Question 17 : Concernant la réaction de formation de la molécule B dans l'équation (2), laquelle (lesquelles) des proposition(s) suivante(s) est (sont) exacte(s) ?

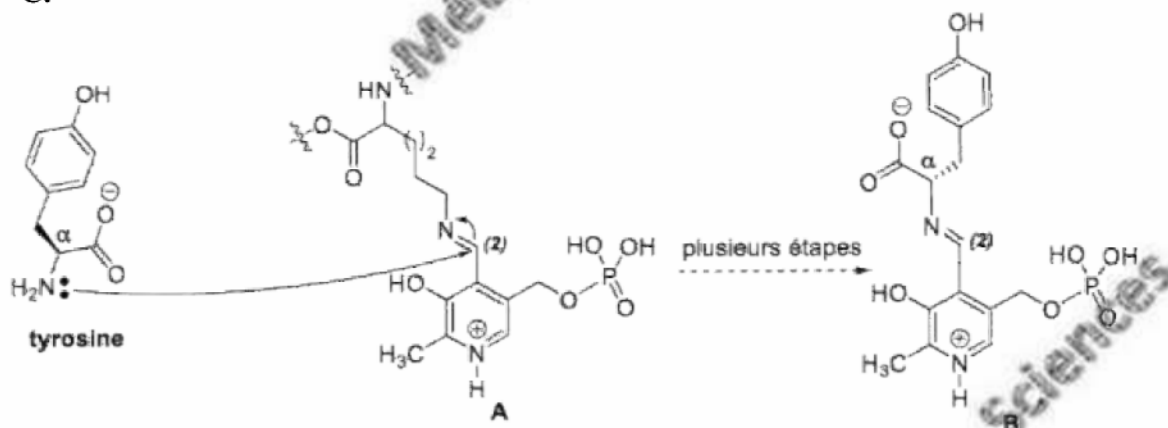
A.



B.



C.



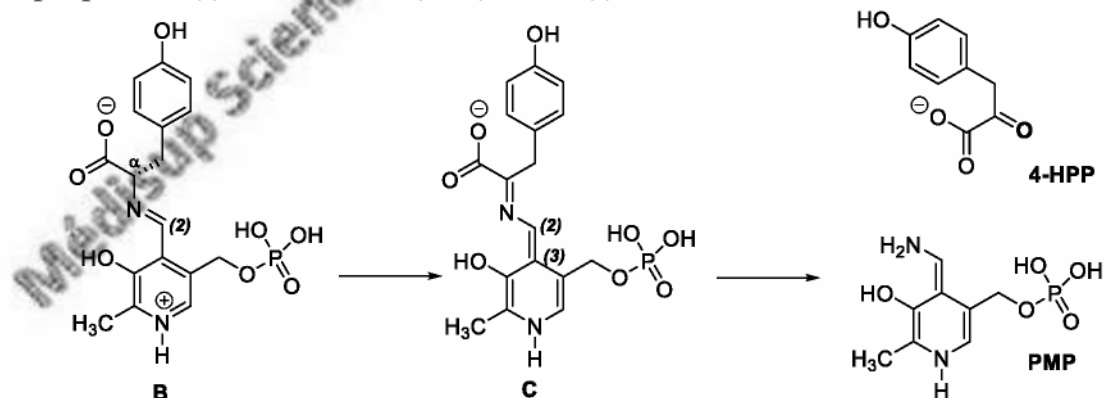
D. La formation d'une nouvelle fonction imine est généralement favorisée en milieu acide faible entre pH 4 et 6.

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

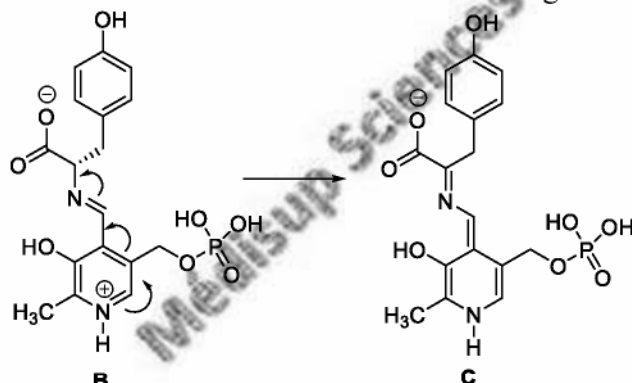
Question 18 : On s'intéresse maintenant (équation (3)) aux deux dernières étapes de la réaction de formation du **4-HPP** et du **PMP**, à partir de la molécule **B** obtenue précédemment.

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) ?



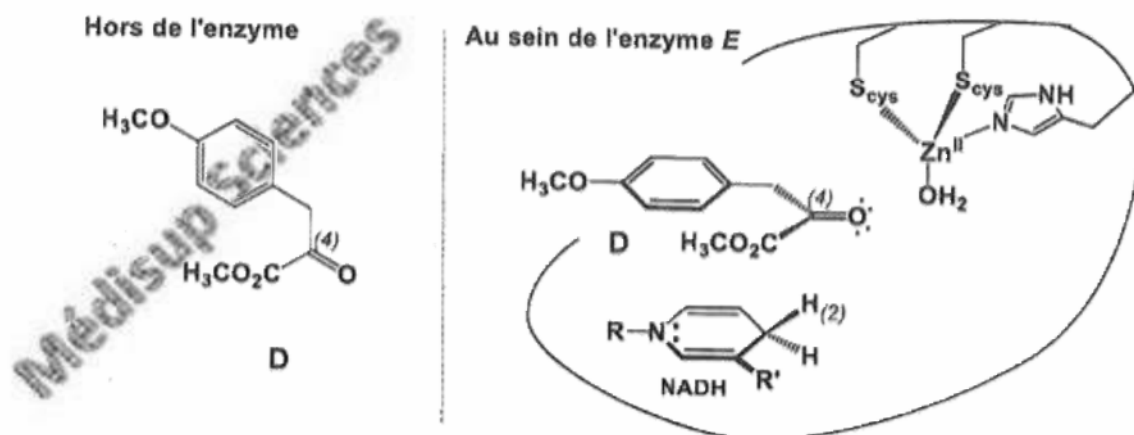
- A. La molécule **C** ne possède qu'un seul cycle aromatique.
- B. Le **PMP** possède un cycle aromatique.
- C. Le passage de la molécule **B** à la molécule **C** suit le réarrangement indiqué ci-dessous :



- 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).

Question 20 : La molécule **D**, représentée ci-dessous, peut être réduite hors de l'enzyme par NaBH_4 , ou en sein de l'enzyme **E** par NADH.

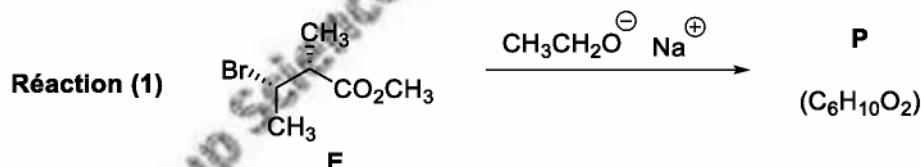
Concernant la réaction de la molécule **D**, réalisée, ou non, au sein de l'enzyme **E**, laquelle (lesquelles) des proposition(s) suivantes est (sont) exacte(s) ?



- A. Hors de l'enzyme, la réaction de réduction du groupement carbonyle $\text{C}(4)=\text{O}$ de la molécule **D** par NaBH_4 donne deux alcools énantiomères.
- B. Hors de l'enzyme, lors de la réaction de réduction du $\text{C}(4)=\text{O}$ de la molécule **D** par NaBH_4 , c'est l'alcool de configuration absolue *R* qui est exclusivement obtenu.
- C. Au sein de l'enzyme, un énantiomère peut être obtenu de façon exclusive lors de la réaction de réduction avec NADH.
- D. Au sein de l'enzyme, c'est l'alcool de configuration absolue *S* de l'atome de carbone $\text{C}(4)$ de la molécule **D** qui sera obtenu par attaque de l'hydrure $\text{H}(2)$ du NADH.
- E. Au sein de l'enzyme, le doublet non liant de l'atome d'azote du NADH sera impliqué dans le mécanisme de la réaction de réduction de la molécule **D** par l'hydrure $\text{H}(2)$ de NADH.

Partie III.2.

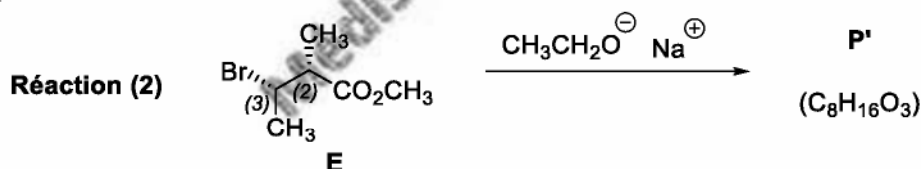
Question 21 : Le composé **E** ci-dessous est traité par de l'éthanolate de sodium ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^- \text{Na}^+$), réaction (1). Il se forme majoritairement un produit **P** de formule brute $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$. La cinétique de la réaction dépend à la fois des concentrations de $[\text{EtONa}]$ et de $[\text{E}]$.



Concernant la réaction (1) et du produit **P qui s'est formé, laquelle (lesquelles) des proposition(s) suivantes est (sont) exacte(s) ?**

- A. Le composé **P** possède une double liaison de configuration absolue Z.
- B. Le composé **P** possède une double liaison de configuration absolue E.
- C. La réaction est une élimination d'ordre 1.
- D. Au cours de la réaction, un doublet non liant de l'oxygène de EtONa effectue un recouvrement orbitalaire avec une orbitale σ^* d'une liaison C-H de la molécule **E**.
- E. Pour que la réaction ait lieu, l'orbitale σ de la liaison C-Br de la molécule **E** doit être anticoplanaire avec l'orbitale σ^* de la liaison C-H de la molécule **E** qui interagit avec EtONa.

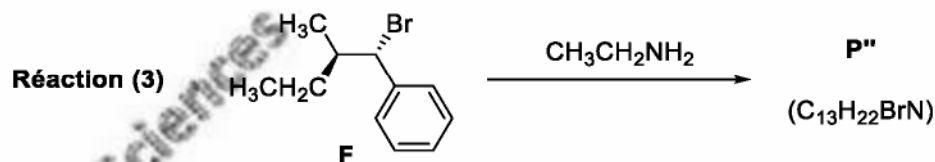
Question 22 : Lors de la réaction entre composé **E** et l'éthanolate de sodium ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^- \text{Na}^+$), réaction (2), il se forme également un produit secondaire **P'** de formule brute $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3$, selon une cinétique d'ordre 2.



Concernant la réaction (2) et du produit **P' qui s'est formé, laquelle (lesquelles) des proposition(s) suivantes est (sont) exacte(s) ?**

- A. Le composé **P'** est obtenu sous forme d'un mélange racémique.
- B. Le composé **P'** est de configuration absolue $2S,3R$.
- C. La réaction de formation du composé **P'** est une réaction de substitution nucléophile.
- D. La réaction de formation du composé **P'** passe par un intermédiaire réactionnel.
- E. Au cours de la réaction de formation du composé **P'**, un doublet non liant de l'atome oxygène de EtONa effectue un recouvrement orbitalaire avec l'orbitale σ^* de la liaison C-Br de la molécule **E**.

Question 23 : On réalise une réaction mole à mole de substitution nucléophile sur le composé **F** avec de l'éthylamine ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$), réaction (3). Il se forme un sel **P''** de formule brute $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NBr}$. L'étude du profil énergétique de la réaction correspondante montre l'existence d'un intermédiaire réactionnel.



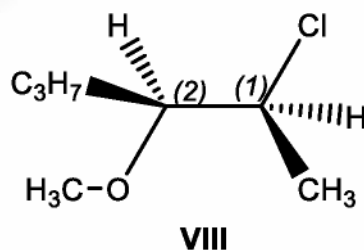
Concernant la réaction (3) et du produit **P''** qui s'est formé, laquelle (lesquelles) des proposition(s) suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A. Le sel **P''** est obtenu sous la forme d'un mélange de diastéréomères.
- B. L'intermédiaire réactionnel observé est un carbocation.
- C. On peut accélérer la réaction en travaillant avec des solvants polaires qui permettent de mieux séparer les charges.
- D. La réaction de formation du sel **P''** se déroule en deux étapes. L'étape cinétiquement déterminante est celle qui correspond à la formation de l'intermédiaire réactionnel.
- E. Un intermédiaire réactionnel se caractérise par un maximum énergétique local.

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	89-103																																	
7	Fr	Ra	**		Ac-Lr																																
	(223)	(226)																																			

II/ STEREOCHIMIE ET REACTIVITE CHIMIQUE

Question 9 : On s'intéresse à la molécule **VIII** représentée ci-dessous.

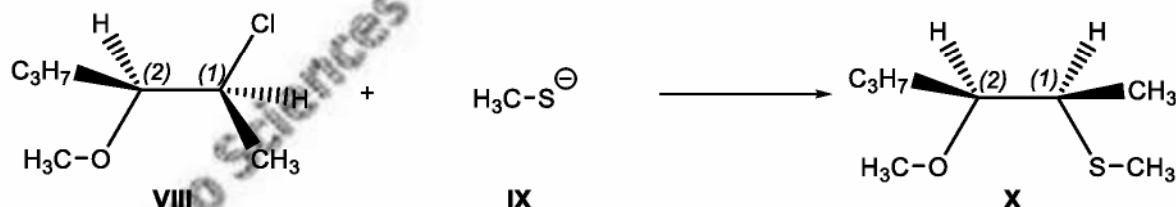


Laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A. Le carbone C(1) de la molécule **VIII** est de configuration absolue *S*.
- B. La configuration absolue de la molécule **VIII** est 1*S*, 2*S*.
- C. La réaction d'élimination de HCl de la molécule **VIII** suivant un mécanisme bimoléculaire conduit exclusivement à un alcène de configuration *Z*.
- D. La réaction d'élimination de HCl de la molécule **VIII** suivant un mécanisme monomoléculaire conduit exclusivement à un alcène de configuration *E*.
- E. La réaction d'élimination de HCl de l'énantiomère de la molécule **VIII** suivant un mécanisme bimoléculaire conduit exclusivement à un alcène de configuration *E*.

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 :

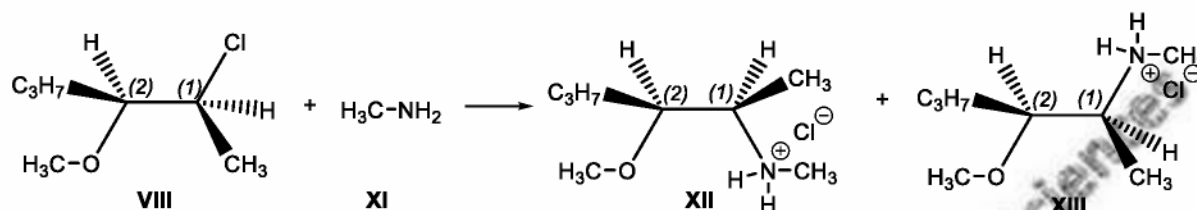


Laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A. La réaction conduisant au produit **X** est une substitution nucléophile, avec un mécanisme de type S_N2 .
- 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 C(1)-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.

Question 11 : On fait à présent réagir le composé **VIII** avec la méthylamine **XI** pour former les composés **XII** et **XIII**, suivant l'équation 2. Des données expérimentales montrent que la réaction est d'ordre 1.

Equation 2 :



Données : $pK_a (H_2O/HO^-) = 14$, $pK_a (CH_3-NH_3^+/CH_3-NH_2) = 10,8$, $pK_a (RNH_2/RNH^-) = 28$.

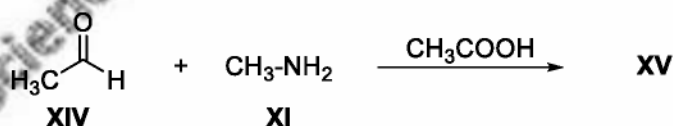
Laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A. Les composés **XII** et **XIII** sont obtenus en quantité équimolaire.
- B. En présence de soude (NaOH), la méthylamine **XI** est déprotonée, afin d'accélérer la réaction représentée dans l'équation 2.
- C. Il s'agit d'une réaction de substitution nucléophile avec un mécanisme de type S_N1 .
- D. Au cours de cette réaction, il se forme un carbocation secondaire.
- E. Au cours de cette réaction, on forme le composé **XIII** majoritairement.

Dans les questions 12, 13, 14 et 15, on s'intéresse à la réactivité de l'acétaldéhyde **XIV**.

Question 12 : Dans un premier temps, on additionne la méthylamine **XI** sur **XIV** en présence d'acide acétique, $pK_a(\text{CH}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{-COO}^-) = 4,8$. Il se forme le composé **XV** (**Equation 3**).

Equation 3 :



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

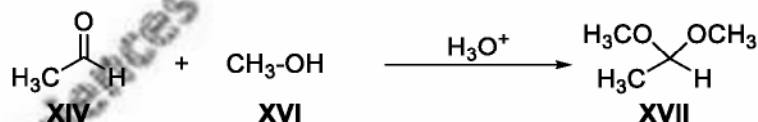
- A. L'acide acétique permet d'augmenter le caractère électrophile de l'atome de carbone de la fonction C=O du composé **XIV**.
- B. La réaction peut également avoir lieu si on remplace l'acide acétique (en excès) par de l'acide sulfurique (H_2SO_4) en excès.
- C. Lors de la réaction, un doublet d'électrons non liant de l'atome d'oxygène du carbonyle C=O vient peupler une orbitale σ^* antiliante de la liaison carbone-azote du composé **XI**.
- D. Lors de la réaction, il y a également formation d'eau.
- E. Lors de la réaction, un doublet d'électrons non liant de l'atome d'azote du composé **XI** vient peupler l'orbitale π^* antiliante du carbonyle C=O du composé **XIV**.

Question 13 : Laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A. Le composé **XV** se présente sous forme d'un mélange *Z/E* de stéréoisomères.
- B. Le composé **XV** possède une fonction imine.
- C. L'atome d'azote du composé **XV** est hybridé sp .
- D. Le composé **XV** réagit en présence d'eau et en milieu légèrement acide, pour redonner les composés **XIV** et **XI**.
- E. Le composé **XV** peut être réduit en fonction amine par LiAlH_4 .

Question 14 : On fait ensuite réagir le composé **XIV** avec du méthanol CH_3OH en excès (**XVI**), en conditions acide. Il se forme le composé **XVII** (**Equation 4**).

Equation 4 :

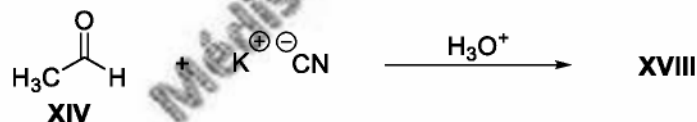


Laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A. Lors de la réaction, on forme un composé intermédiaire possédant une fonction hémiacétal protonée, avant de former le composé **XVII**.
- B. Lors de la réaction, la formation intermédiaire du composé possédant une fonction hémiacétal peut être réalisée également en conditions basique (NaOH).
- C. Lors de la réaction, il y a également formation d'eau.
- D. Les deux atomes d'oxygène du composé **XVII** sont hybridés sp^2 .
- E. La réaction de formation du composé **XVII** à partir des composés **XIV** et **XVI** peut également être réalisée en présence de soude (NaOH).

Question 15 : On fait réagir le composé **XIV** avec du cyanure de potassium (KCN). Il se forme le composé **XVIII** (**Equation 5**).

Equation 2 :

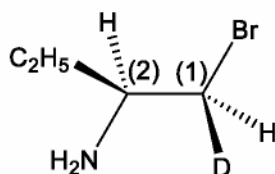


Laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A. Il se produit une réaction d'addition nucléophile de l'anion CN^- sur le groupement $\text{C}=\text{O}$.
- B. Le composé **XVIII** est obtenu sous forme d'un mélange racémique.
- C. Le composé **XVIII** contient un carbone hybridé sp^2 .
- D. Lors de la réaction, le doublet non liant de l'atome de carbone du cyanure CN^- vient peupler l'orbitale liante π de $\text{C}=\text{O}$ du composé **XIV**.
- E. Lors de la formation du composé **XVIII**, le doublet non liant de l'atome de carbone du cyanure CN^- vient arracher un proton du groupement méthyle du composé **XIV**.

II/ STEREOCHIMIE ET REACTIVITE CHIMIQUE

Question 9 : On s'intéresse à la molécule **VIII** représentée ci-dessous.



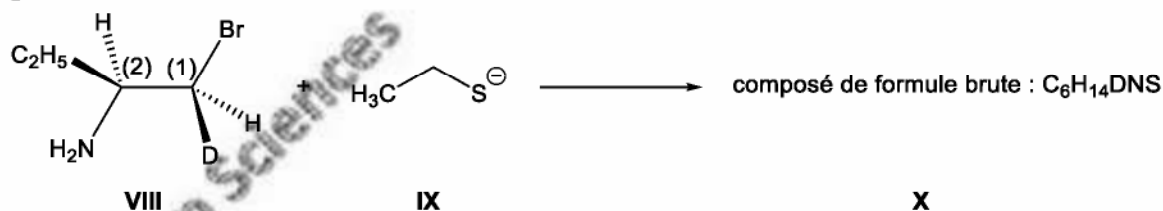
VIII

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

- A. Le carbone C(1) de la molécule **VIII** est asymétrique.
- B. La configuration absolue de la molécule **VIII** est 1*S*, 2*S*.
- C. La réaction d'élimination de HBr de la molécule **VIII** suivant un mécanisme bimoléculaire conduit exclusivement à un alcène de configuration *Z*.
- D. La réaction d'élimination de HBr de la molécule **VIII** suivant un mécanisme monomoléculaire conduit exclusivement à un alcène de configuration *E*.
- E. La réaction d'élimination de HBr de l'énantiomère de la molécule **VIII** suivant un mécanisme bimoléculaire conduit exclusivement à un alcène de configuration *E*.

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 11 : On fait à présent réagir le 2-chlorobutane **XI** avec la méthylamine **XII** pour former le composé **XIII**, suivant l'équation 2. Des données expérimentales montrent que la réaction est d'ordre 1 et que la formule brute du composé **XIII** est $C_5H_{13}N$.

Equation 2 :



Données : $pK_a (H_2O/OH^-) = 14$, $pK_a (CH_3-NH_3^+/CH_3-NH_2) = 10,8$, $pK_a (RNH_2/RNH^-) = 28$

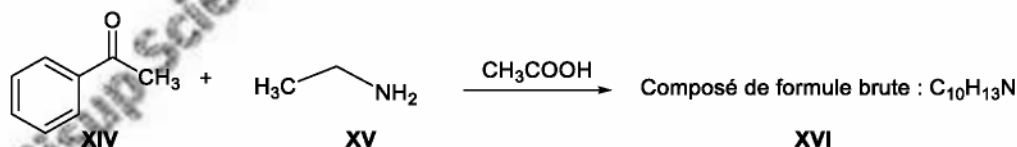
Laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A. Le composé **XI** possède un carbone asymétrique de configuration absolue *R*.
- B. En présence de soude (NaOH), la méthylamine **XII** est déprotonée, ce qui la rend plus nucléophile et permet d'accélérer la réaction représentée dans l'équation 2.
- C. L'expérience montre qu'il s'agit d'une réaction de substitution nucléophile avec un mécanisme de type S_N1 .
- D. Au cours de cette réaction, il se forme un carbocation secondaire plan.
- E. Le pouvoir rotatoire du produit formé lors de la réaction ne sera pas nul.

Dans les questions 12, 13, 14 et 15 on s'intéresse à la réactivité de la phényléthanone **XIV**.

Question 12 : Dans un premier temps, on additionne de l'éthylamine **XV** sur **XIV** en présence d'acide acétique (pK_a (CH_3COOH/CH_3COO^-) = 4,8). Il se forme le composé **XVI** de formule brute $C_{10}H_{13}N$ (**Equation 3**).

Equation 3 :



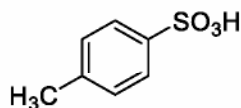
Laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A. L'acide acétique permet d'augmenter l'électrophilie de l'atome de carbone de la fonction C=O.
- B. La réaction représentée dans l'équation 3 peut également avoir lieu si on remplace l'acide acétique par de l'acide sulfurique (H_2SO_4).
- C. Lors de la réaction représentée dans l'équation 3, un doublet d'électrons non liants de l'atome d'oxygène du carbonyle C=O vient peupler une orbitale σ^* antiliante de la liaison carbone – azote du composé **XV**.
- D. Lors de la réaction représentée dans l'équation 3, il y a également formation d'eau.
- E. Lors de la réaction représentée dans l'équation 3, un doublet d'électrons non liants de l'azote du composé **XV** vient peupler l'orbitale π^* antiliante du carbonyle C=O du composé **XIV**.

Question 13 : Laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) exacte(s) ?

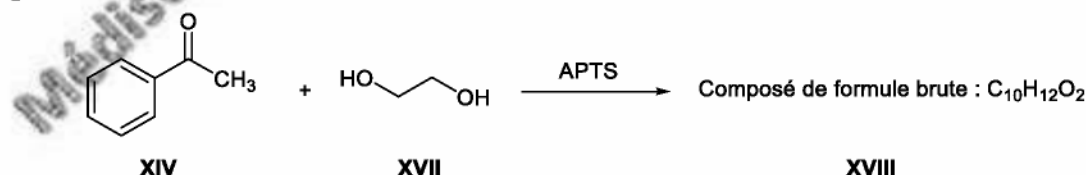
- A. Le composé **XVI** se présente sous forme d'un mélange *Z / E* de stéréoisomères.
- B. Le composé **XVI** possède une fonction acétal (de formule générale $R'R''C(OR)_2$).
- C. L'atome d'azote du composé **XVI** est hybridé sp^3 .
- D. Le composé **XVI** réagit en présence d'eau et en milieu légèrement acide, pour redonner les composés **XIV** et **XV**.
- E. Le composé **XVI** peut être réduit en alcool (de formule générale $R-OH$) par $NaBH_4$.

Question 14 : A présent on fait réagir le composé **XIV** avec le 1,2-éthanediol **XVII**, en présence d'acide paratoluène sulfonique, noté APTS et représenté ci-dessous. Il se forme le composé **XVIII** de formule brute $C_{10}H_{12}O_2$ (**Equation 4**).



Acide paratoluène sulfonique (APTS)

Equation 4 :

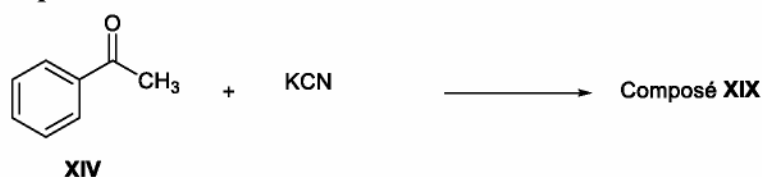


Laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A. Le composé **XVIII** possède une fonction imine (fonction du type $R'R''C=NR'''$).
- B. Les deux atomes d'oxygène du composé **XVIII** sont hybridés sp^3 .
- C. La réaction représentée en **équation 4** est équilibrée.
- D. Lors de la réaction représentée dans l'**équation 4**, il y a également formation d'eau.
- E. La réaction de formation du composé **XVIII** à partir des composés **XIV** et **XVII** peut également être réalisée en présence de soude (NaOH).

Question 15 : Enfin, on fait réagir **XIV** avec du cyanure de potassium (KCN). Il se forme le composé **XIX** (**Equation 5**).

Equation 5 :



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

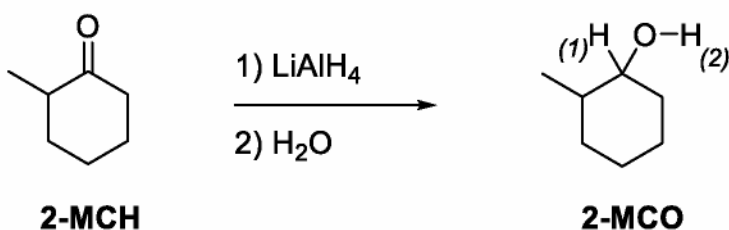
- A. Il se produit une réaction d'addition nucléophile.
- B. Le composé **XIX** est obtenu sous forme d'un mélange racémique.
- C. Le composé **XIX** a pour formule brute $C_9H_8NO^-K^+$.
- D. Lors de la réaction de formation du composé **XIX**, le doublet non liant de l'anion cyanure (CN^-) est porté par l'azote car il est plus électronégatif que le carbone.
- E. Lors de la réaction de formation du composé **XIX**, le doublet non liant de l'atome de carbone du cyanure CN^- vient arracher un proton du méthyle.

II/ QUESTIONS DE REACTIVITE - CHIMIE ORGANIQUE

Partie II.1 Réactivité

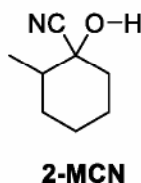
Question 5 : On s'intéresse à la réaction chimique de la 2-méthylcyclohexan-1-one (**2-MCH**) avec les hydrures métalliques de l'aluminohydruure de lithium (LiAlH_4), suivi par un traitement par H_2O conduisant au 2-méthylcyclohexan-1-ol (**2-MCO**), selon l'équation (1) représentée ci-dessous :

Equation (1)



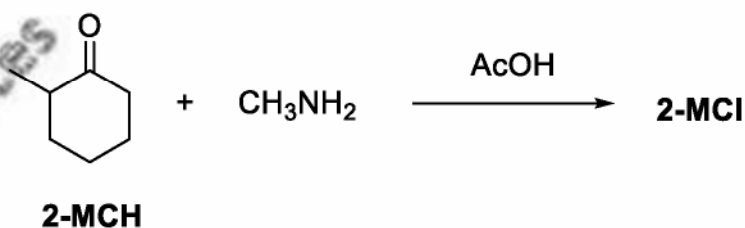
Concernant l'équation (1), laquelle (lesquelles) des proposition(s) suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A. **2-MCO** est chirale.
- B. **2-MCO** est un mélange de stéréoisomères.
- C. L'atome d'hydrogène H(1) de **2-MCO** provient de la molécule d' H_2O .
- D. L'atome d'hydrogène H(2) de **2-MCO** provient d'un des hydrures H^- de LiAlH_4 .
- E. **2-MCH** traité successivement par NaCN puis par 1 équivalent de H_3O^+ conduit à **2-MCN** ci-après :



Question 6 : On s'intéresse à la réaction chimique de **2-MCH** avec la méthylamine (CH_3NH_2) en présence d'acide acétique (AcOH), conduisant à **2-MCI** selon l'équation (2) représentée ci-dessous :

Equation (2)



Données :

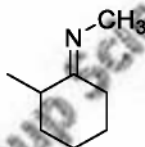
pK_a du couple AcOH/AcO^- : 4.8

pK_a du couple HCl/Cl^- : - 6.3

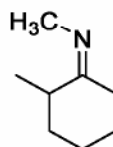
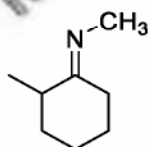
pK_a du couple $\text{CH}_3\text{NH}_3^+/\text{CH}_3\text{NH}_2$: 10.7

Concernant l'équation (2), laquelle (lesquelles) des proposition(s) suivantes est (sont) exacte(s) ?

A. **2-MCI** correspond exclusivement au stéréoisomère *E* ci-dessous :



B. **2-MCI** correspond au mélange des deux composés ci-dessous :

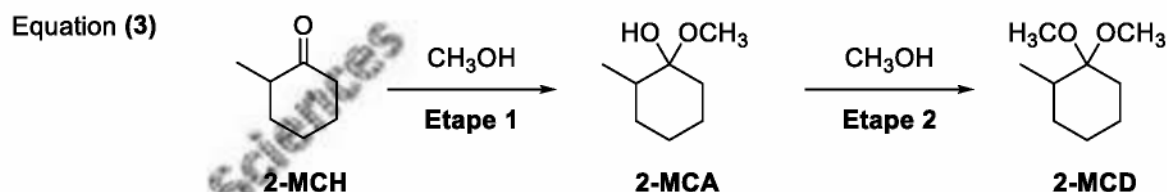


C. **2-MCI** sera également obtenu en utilisant 1 équivalent de HCl au lieu de AcOH .

D. La réaction de formation de **2-MCI** s'accompagne de la libération d'une molécule d'eau (H_2O).

E. La réaction de formation de **2-MCI** peut également se faire en catalyse basique afin de déprotoner la fonction amine de CH_3NH_2 .

Question 7 : On s'intéresse à la réaction chimique de **2-MCH** avec du méthanol, conduisant lors de l'**étape 1** à l'hémicétal **2-MCA**, puis lors de l'**étape 2** au cétal **2-MCD** selon l'équation (3) représentée ci-dessous :

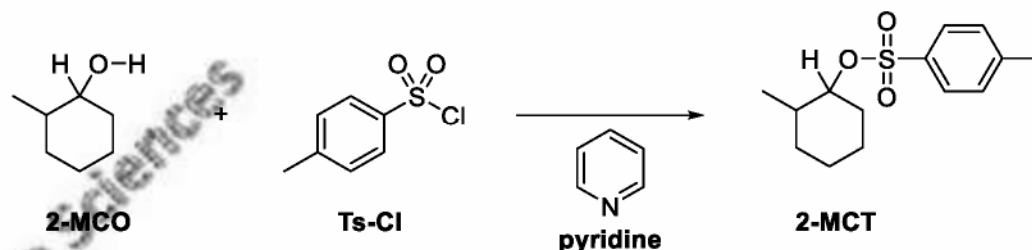


Concernant l'équation (3), laquelle (lesquelles) des proposition(s) suivantes est (sont) exacte(s)

- A. Au cours de l'**étape 1**, un doublet non liant de l'oxygène de CH_3OH effectue un recouvrement orbitalaire avec l'orbitale σ^* d'une liaison $\text{C}=\text{O}$ de **2-MCH**.
- B. Au cours de l'étape 1, un doublet non liant de l'oxygène de CH_3OH effectue un recouvrement orbitalaire avec l'orbitale π de la liaison $\text{C}=\text{O}$ de **2-MCH**.
- C. L'**étape 1** et l'**étape 2** peuvent toutes les deux être effectuées en catalyse basique.
- D. L'**étape 1** n'est possible qu'en catalyse acide.
- E. L'**étape 1** est possible en catalyse acide ou en catalyse basique.

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

Equation (4)



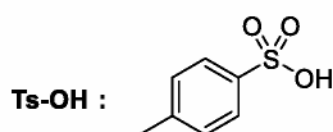
Données :

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

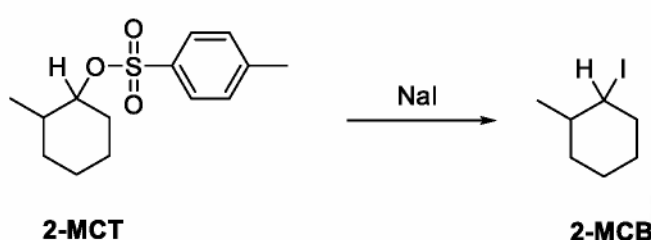


Concernant l'équation (4), laquelle (lesquelles) des proposition(s) suivantes est (sont) exacte(s) ?

- 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 :

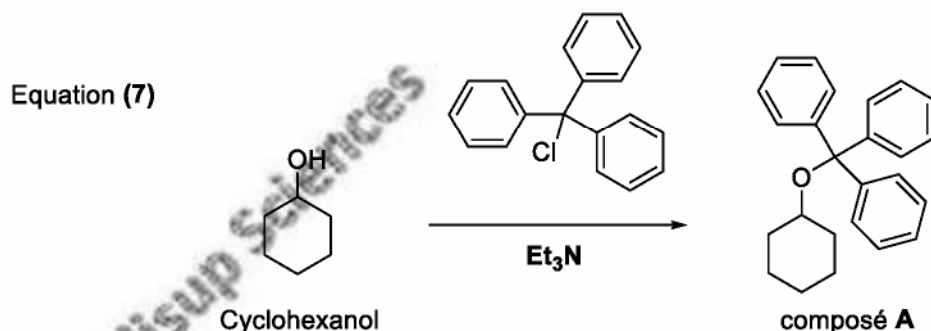
Equation (5)



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 14 : A propos de la réaction chimique dessinée ci-dessous (équation 7), laquelle (lesquelles) des proposition(s) suivantes est (sont) exacte(s) ?



Données :

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

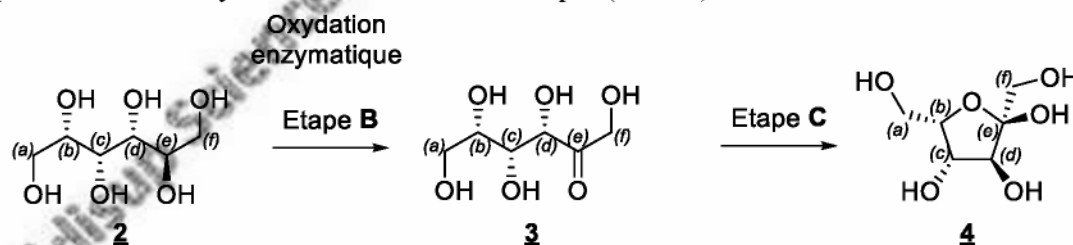
pK_a du couple Et_3NH^+/Et_3N : 10,8

- A. La triéthylamine (Et_3N) permet de déprotoner complètement la fonction hydroxyle du cyclohexanol.
- B. On isole en fin de réaction, en plus du composé A, du chlorhydrate de triéthylamine ($Et_3NH^+Cl^-$).
- C. La réaction suit un mécanisme de type SN_2 .
- D. La réaction suit un mécanisme de type SN_1 .
- E. C'est une réaction d'élimination du chlore.

1		2.2		ELECTRONEGATIVE										2																														
1		H												He																														
		1.0079												4.0026																														
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	1.6	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
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	129.90	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												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)	(221)																
87	0.7	88	0.9											89-103																														
7	Fr	Ra																																										
	(223)	(226)																																										

II/ SYNTHÈSE DE L'ACIDE ASCORBIQUE H_2Asc

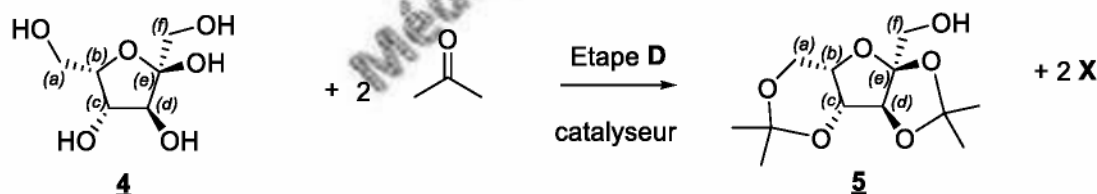
Les étapes **B** et **C** de la synthèse de l'acide ascorbique (H_2Asc) sont schématisées ci-dessous :



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).

L'étape **D** est schématisée ci-dessous :

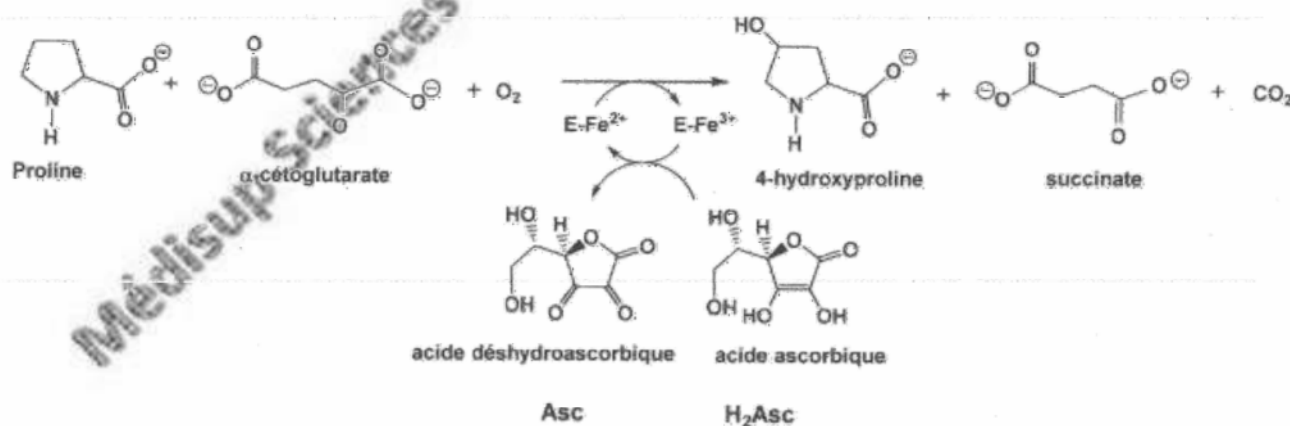


Question 5 : Concernant la réaction de formation du composé **5** selon l'étape **D**, quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

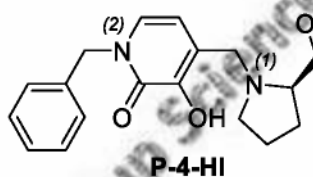
- A) **X** = CO
- B) **X** = H_2O
- C) La formation du composé **5** peut être réalisée en milieu basique.
- D) La transformation **D** met en jeu uniquement des étapes d'addition nucléophile.
- E) La transformation **D** met en jeu, entre autres, une étape d'élimination suivie par une étape d'addition nucléophile.

III/ ETUDE D'ENZYMES H₂Asc 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.

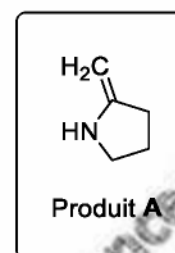
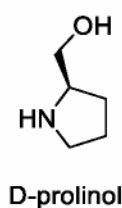
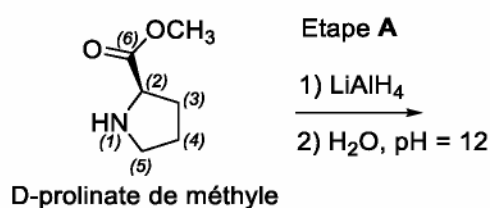


Le composé **P-4-HI** récemment breveté, est un inhibiteur de la *proline-4-hydroxylase*. Quelques étapes de sa synthèse sont discutées ci-après.



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

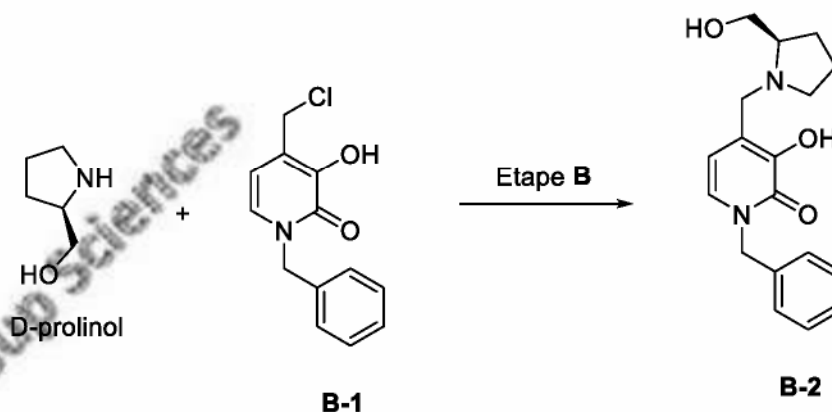
On rappelle que les valeurs de pK_a des couples ammonium / amine sont généralement supérieures à 8.



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**.

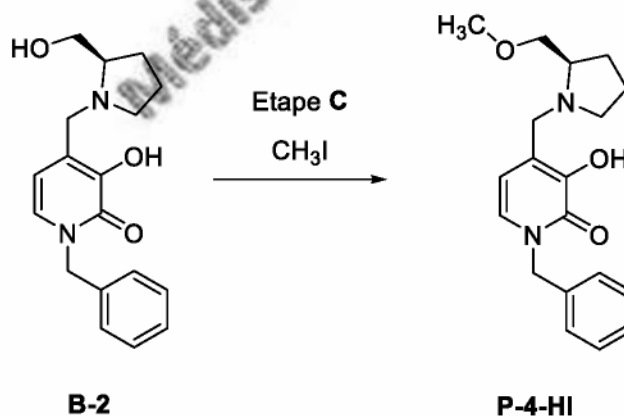
L'étape **B** schématisée ci-dessous, fait intervenir le **D-prolinol** et le composé **B-1** :



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.

La dernière étape **C** de la synthèse de **P-4-HI** est schématisée ci-dessous :

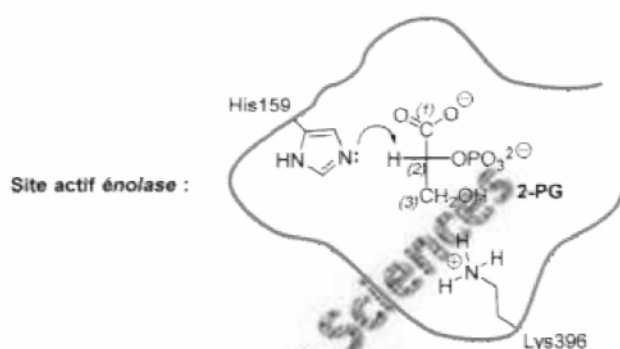
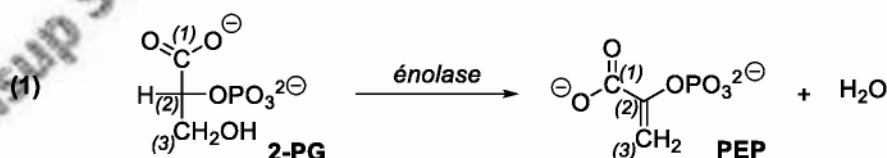


Question 15 : Concernant l'étape C, quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

- A) Tous les groupements hydroxyles (OH) de **B-2** ont le même pouvoir nucléophile.
- B) Cette réaction est accélérée par catalyse acide spécifique.
- C) Cette réaction passe par un carbocation intermédiaire.
- D) L'étape **C** met en jeu le recouvrement d'une orbitale sp^3 située sur un atome d'oxygène et l'orbitale σ^* de la liaison C-I de l'iodure de méthyle (CH_3I).
- E) L'étape cinétiquement déterminante est bimoléculaire.

II/ DESHYDRATATION DU 2-PHOSPHOGLYCERATE (2-PG) EN PHOSPHOENOL PYRUVATE (PEP)

Au cours de la glycolyse, une réaction de déshydratation catalysée par une *énolase*, va permettre de former **PEP**, à partir de **2-PG**, représenté en projection de Fischer dans le schéma ci-dessous :

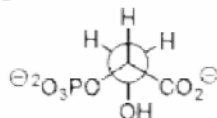


Question 27 : A propos de la réaction (1) et de la représentation schématique du site actif de l'*énolase*, ci-dessus, quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

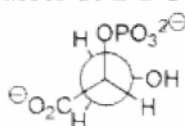
- A)** La présence du résidu His159 permet une catalyse acide générale de la réaction (1).
- B)** La présence du résidu His159 permet une catalyse basique spécifique de la réaction (1).
- C)** La polarisation de la liaison C(2)-H de **2-PG** résulte d'effets électroniques inductifs attracteurs.
- D)** Le résidu Lys396 peut former une liaison hydrogène avec la fonction alcool portée par le carbone C(3) de **2-PG**, afin de générer un bon groupement partant.
- E)** Juste après l'élimination de H₂O, une étape supplémentaire acido-basique est nécessaire pour régénérer les résidus Lys396 et His159 dans leur état initial de protonation.

Question 28 : A propos de la réaction (1) et de la représentation schématique du site actif de l'énolase, ci-dessus, quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

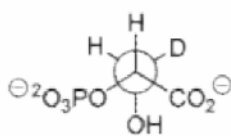
- A) La formation de la double liaison de **PEP** se fait selon un mécanisme d'élimination E1.
 B) Le mécanisme conduisant de **2-PG** à **PEP** implique le recouvrement entre l'orbitale σ de C(2)–H de **2-PG** et l'orbitale σ^* de C(3)–O de **2-PG**.
 C) La conformation représentée dans la projection de Newman ci-après correspond à la conformation réactive qui permet de passer de **2-PG** à **PEP**.



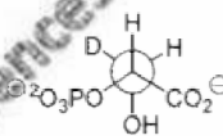
- D) La conformation représentée dans la projection de Newman ci-après correspond à la conformation réactive qui permet de passer de **2-PG** à **PEP**.



- E) La formation de la double liaison de **PEP** selon un mécanisme d'élimination E2, à partir des deux composés **2-PG** deutériés (A) et (B) représentés ci-dessous, conduira au même stéréoisomère de **PEP** monodeutérié.

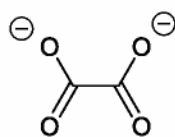


2-PG deutérié (A)



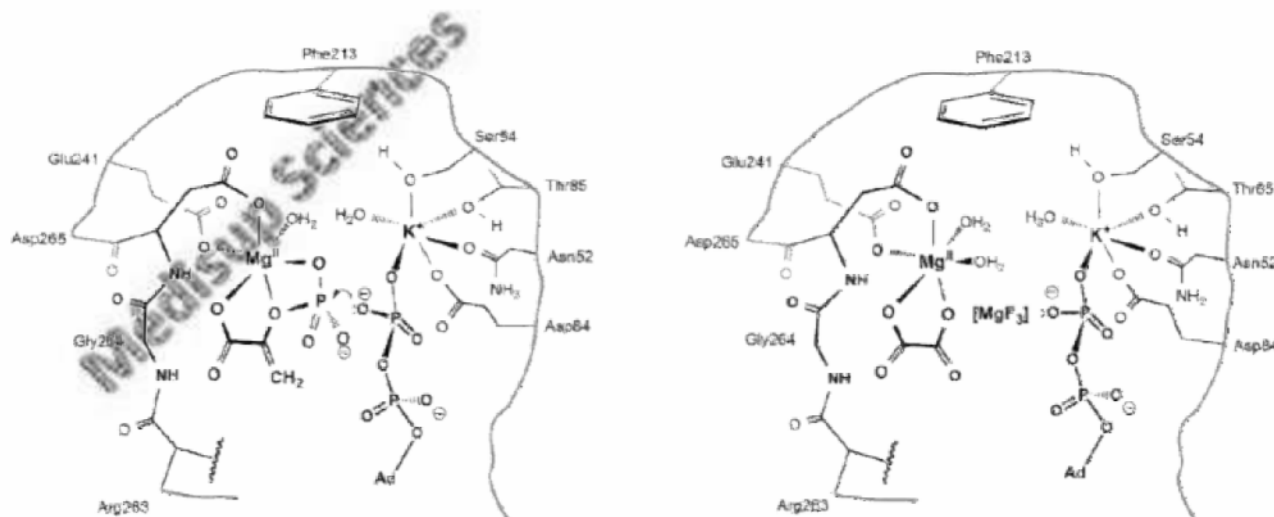
2-PG deutérié (B)

Il est généralement accepté que le transfert d'un groupement phosphate entre **PEP** et **ADP** passe par un mécanisme de type SN2. Pour étudier le mécanisme exact, des études ont été faites en présence d'**ADP**, de l'anion oxalate et de MgF_3^- . La présence de MgF_3^- et de l'oxalate inhibe l'enzyme. La structure de l'anion oxalate est montrée ci-après :



Anion oxalate

Le schéma de gauche ci-après représente la fixation d'**ADP** et de **PEP** dans le site actif. Sur le schéma de droite ci-après, le site actif est représenté en présence de l'anion oxalate, de MgF_3^- et d'**ADP** (MgF_3^- est représenté par $[\text{MgF}_3]$ et les interactions de MgF_3^- dans le site actif ne sont pas indiquées).

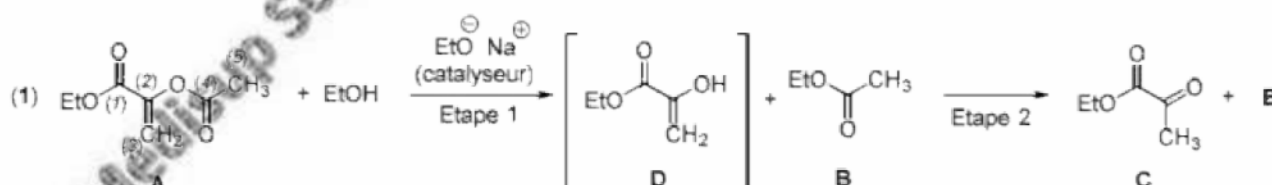


Question 41 : Concernant la réaction de transfert d'un groupe phosphate par un mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$, quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

- A) Le rôle de l'ion Mg^{2+} est, entre autre, de rendre **PEP** coordonné plus électrophile.
- B) La réaction implique, entre autre, une orbitale σ^* de **PEP**.
- C) La double liaison dans le groupement phosphate n'est pas délocalisée.
- D) Les groupements peu encombrants autour du site électrophile favorisent un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2$.
- E) Dans l'état de transition, la géométrie autour de l'atome de phosphore électrophile est une bipyramide trigonale.

B/ Synthèse chimique du pyruvate d'éthyle

La réaction de l'acétylénol pyruvate d'éthyle **A** avec l'éthanol, en présence d'une quantité catalytique d'éthanolate de sodium (EtO^- , Na^+), conduit à l'acétate d'éthyle **B** et au pyruvate d'éthyle **C**. On considérera que la réaction se déroule en deux étapes : **A** en présence d' EtOH forme initialement **B** et **D**, mais **D** n'étant pas isolable, il évolue instantanément en **C**. La réaction (1) est montrée dans le schéma ci-après :



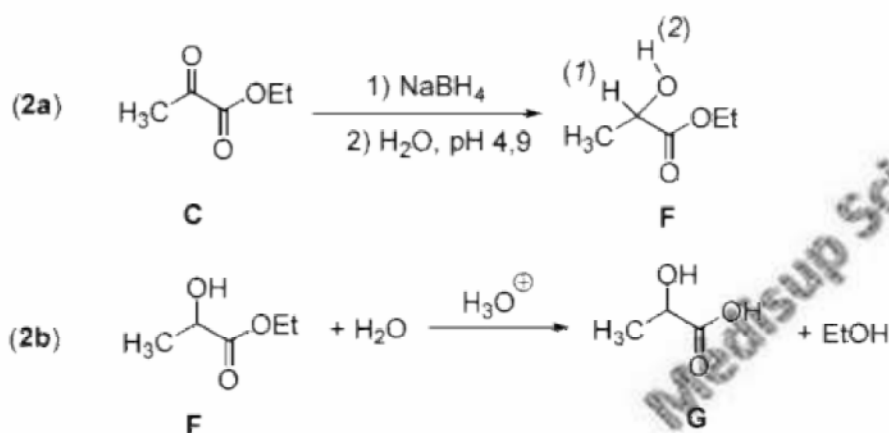
Question 47 : Concernant la réaction (1), quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

- ~~A) La réaction (1) est une trans-estérification.~~
- ~~B) La réaction (1) est une hydrolyse.~~
- C) L'atome de carbone C(4) du composé **A** est plus électrophile que l'atome de carbone C(2).
- D) Les composés **C** et **D** sont des isomères de configuration.
- E) Les composés **C** et **D** sont des tautomères.

C/ Synthèse de l'acide lactique

L'acide lactique **G** peut être préparé à partir du pyruvate d'éthyle **C** en deux étapes (**2a** et **2b**), selon la séquence de réactions ci-après :

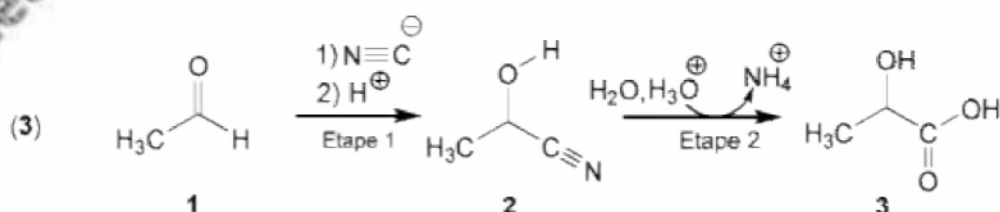
Donnée : $\text{pK}_a(\text{ROH}/\text{RO}^-) = 16-18$



Question 49 : Concernant les réactions (2a et 2b), quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

- A) NaBH_4 est un donneur de proton.
B) Les deux atomes d'hydrogène H(1) et H(2) du lactate d'éthyle **F** sont fournis par le réducteur, NaBH_4 .
C) Seul l'atome d'hydrogène H(1) est fourni par NaBH_4 .
D) Lors de la réaction (**2a**), on obtient uniquement l'énantiomère correspondant au lactate naturel.
E) En fin de réaction (**2b**), la solution obtenue a un pouvoir rotatoire nul.

Une synthèse alternative de l'acide lactique commence par la réaction **(3)** ci-après :



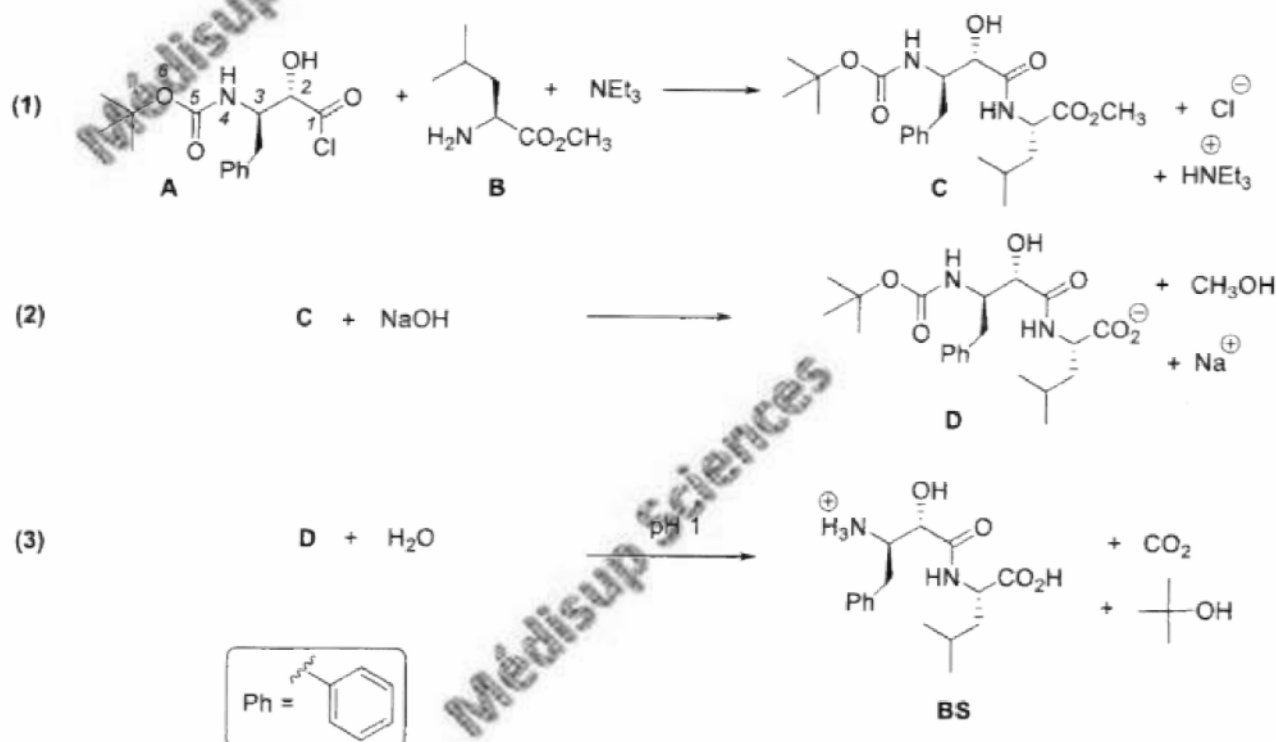
Question 50 : Concernant l'étape 1 de la réaction (3), quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

- A)** La transformation, est une réaction d'addition électrophile.
B) Le centre électrophile impliqué subit un changement d'hybridation.
C) L'atome de carbone du nucléophile impliqué subit un changement d'état d'hybridation.
D) Dans l'ion CN^- , l'atome d'azote a six électrons de valence.
E) Le doublet non liant de l'atome de carbone de l'ion CN^- est dans une orbitale p.

III/ ETUDE D'INHIBITEURS DE L'ENZYME LTA_4H

A/ Synthèse de la bestatine

La bestatine (**BS**) est un inhibiteur d'*aminopeptidase*. Cette molécule peut être synthétisée à partir du composé **A** en trois étapes notées (1), (2) et (3) schématisées ci-après :

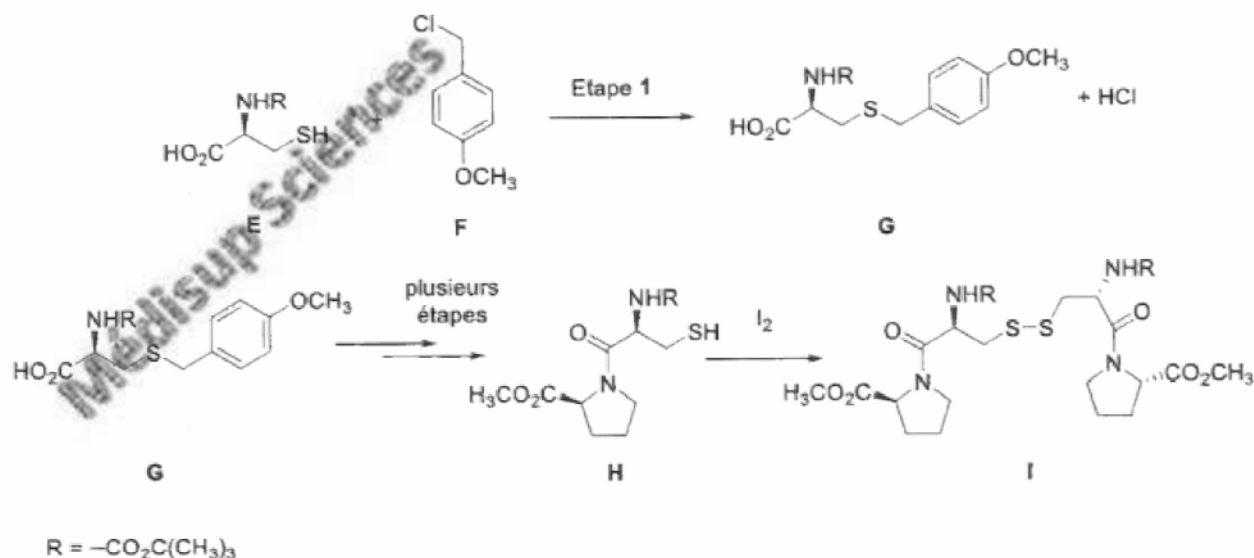


Question 15 : A propos de la séquence réactionnelle ci-dessus, quelle est la (ou quelles sont les) proposition(s) exacte(s) ?

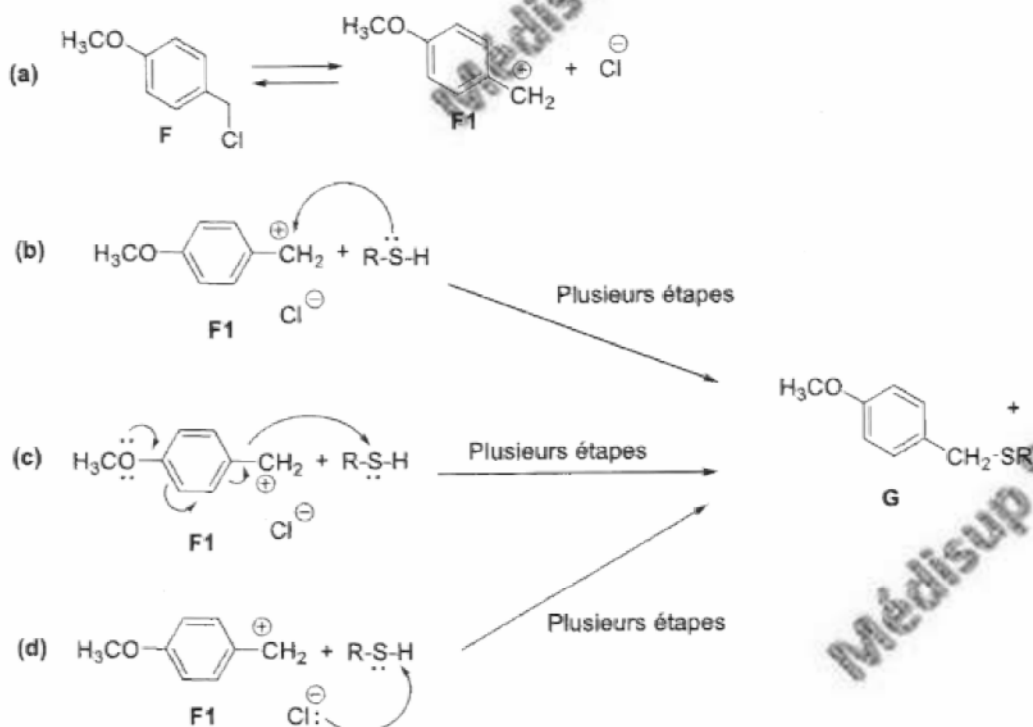
- A) Les effets mésomères donneur des atomes d'azote et d'oxygène N(4) et O(6) rendent le carbone C(5) moins électrophile que le carbone C(1) dans la molécule **A**.
- B) L'effet mésomère donneur de l'atome de chlore rend le carbone C(1) plus électrophile que le carbone C(5) dans la molécule **A**.
- C) La soude (NaOH) dans l'étape (2) joue uniquement le rôle de base.
- D) Au cours du mécanisme de la réaction (2), le méthanolate de sodium (CH_3ONa) est un intermédiaire réactionnel.
- E) L'étape (3) est uniquement une réaction acido-basique.

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 : $pK_a(HCl/Cl^-) = -7$, $pK_a(RSH/RS^-) = 8$

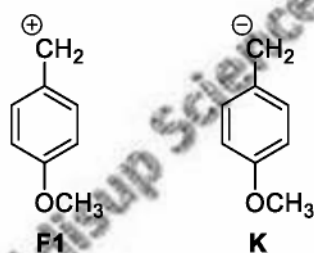


Question 24 : A propos de l'étape (1), quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

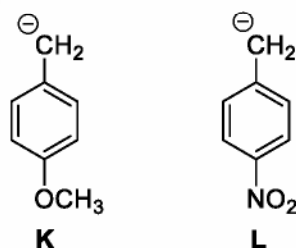
- A) Si l'atome de chlore dans le composé **F** était remplacé par un atome d'iode, la vitesse de formation de **F1** serait plus faible.
- B) L'évolution de **F1** selon (b) comporte 3 étapes élémentaires au total.
- C) L'effet mésomère donneur du groupement $-\text{OCH}_3$ du composé **F1**, favorise 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 .

Question 25 : A propos du mécanisme de l'étape (1), quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

- A) L'étape (1) est une substitution nucléophile d'ordre 2.
- B) L'effet inductif attracteur du groupement $-\text{OCH}_3$, favorise une substitution nucléophile d'ordre 1.
- C) La formation d'un carbocation intermédiaire lors de l'étape (1) est favorisée par l'effet mésomère donneur du groupement méthoxy ($-\text{OCH}_3$).
- D) Concernant les composés ioniques **F1** et **K** ci-dessous : la délocalisation du doublet d'électrons non liant de l'atome d'oxygène de OCH_3 , est plus étendue dans le composé **F1** que dans le composé **K**.



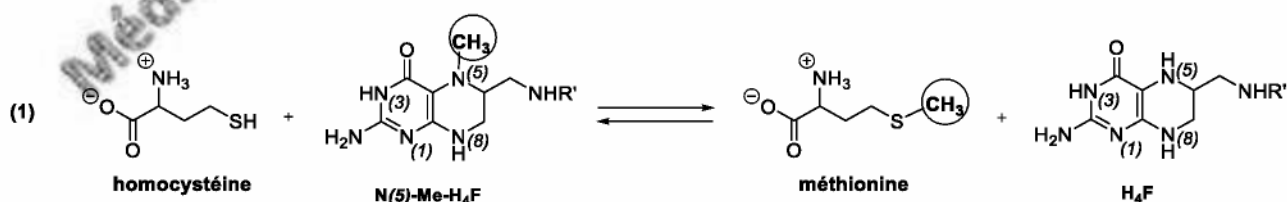
- E) Concernant les composés ioniques **K** et **L** ci-dessous, le carbanion **K** est thermodynamiquement plus stable que le carbanion **L**.



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

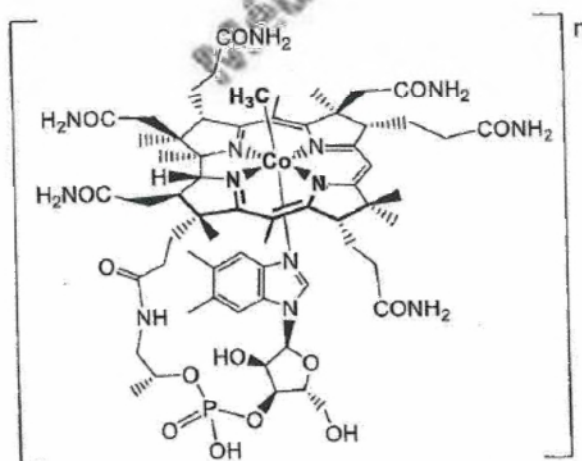
L'enzyme *méthionine synthase* catalyse le transfert d'un groupement méthyle de l'acide tétrahydrofolique méthylé (**N(5)-Me-H₄F**) vers l'homocystéine pour former la méthionine et l'acide tétrahydrofolique **H₄F**, selon la réaction (1) ci-dessous :



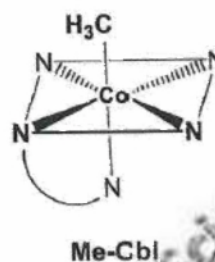
La réaction (1) est catalysée par l'enzyme *méthionine synthase*. Il existe deux types de *méthionine synthase* selon le cofacteur associé. L'une utilise un cofacteur métallique à base de cobalt, la colabamine (**Cbl**), et l'autre utilise un ion Zn²⁺.

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 :

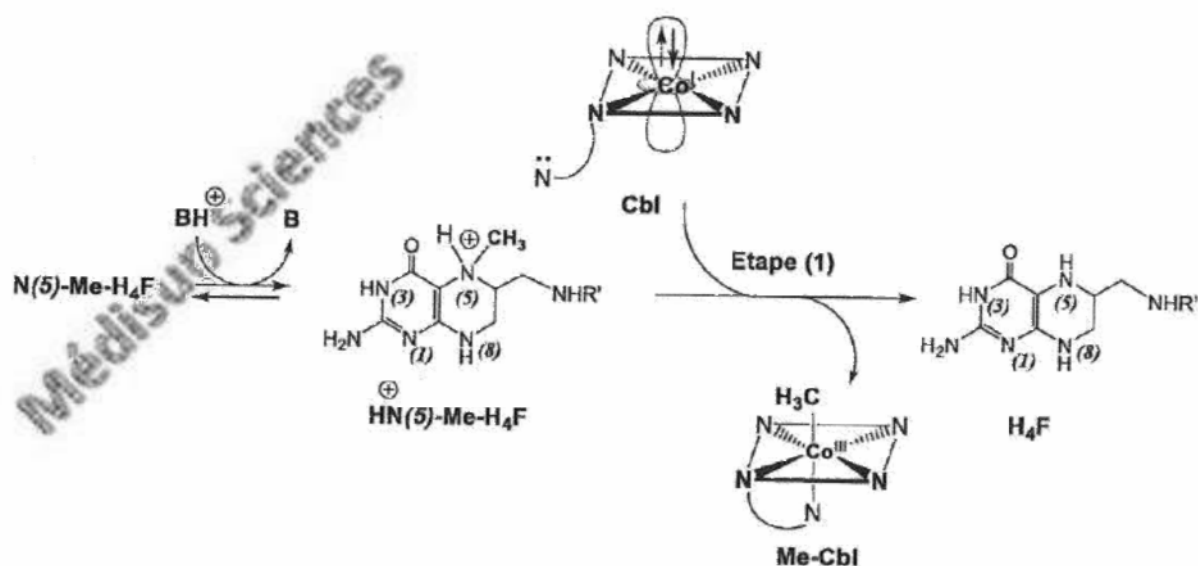


Méthyle-Cobalamine = Me-Cbl
n = charge du complexe



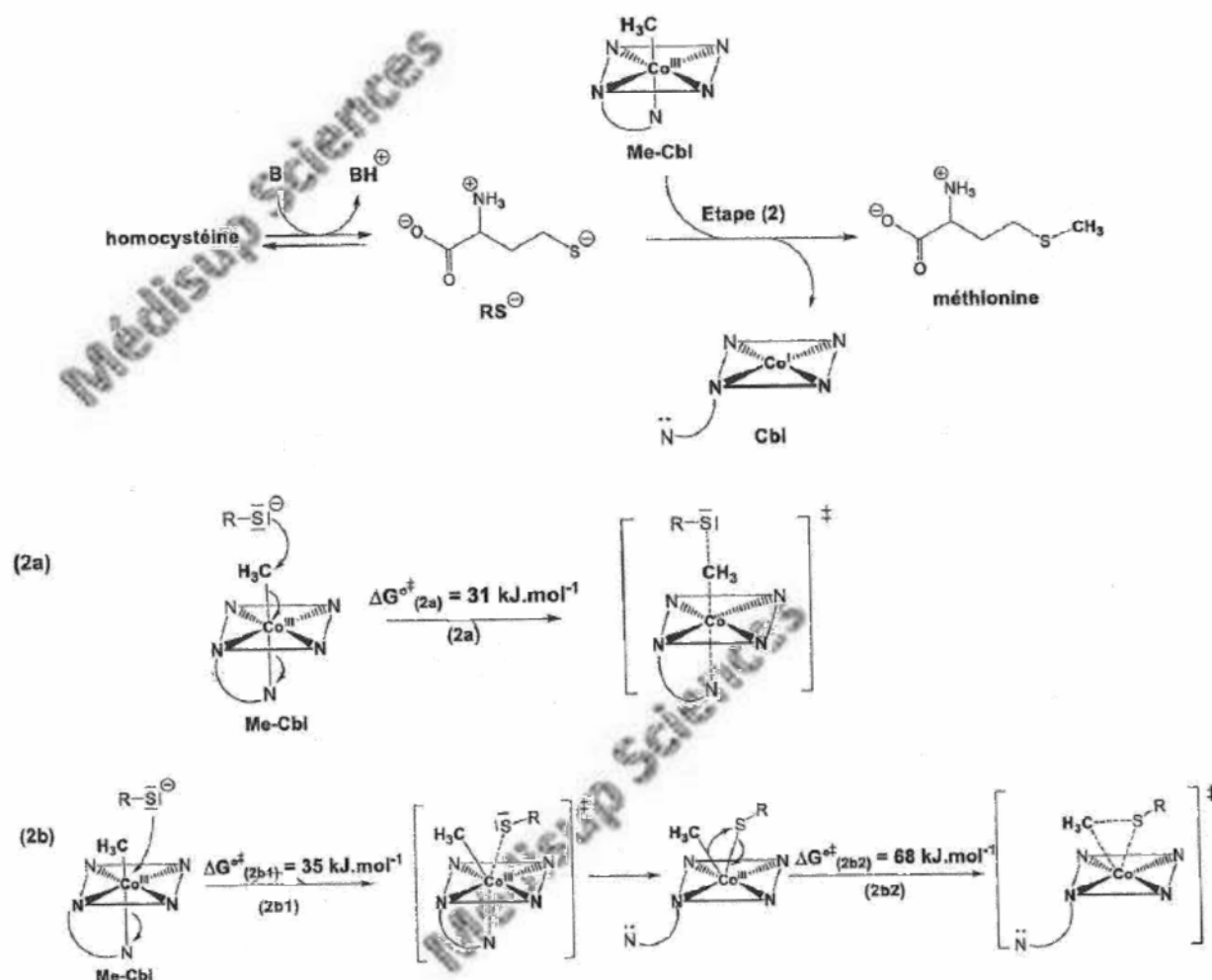
La réaction impliquant le cofacteur cobalamine comporte deux étapes : l'étape (1) est indiquée ci-dessous :

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.

La deuxième étape (2) est indiquée ci-dessous. Deux mécanismes ont été proposés, (2a) et (2b). Les enthalpies libres d'activation correspondantes indiquées ont été calculées. La charge des états de transition n'est pas spécifiée.



Question 4 : Concernant l'étape (2), quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

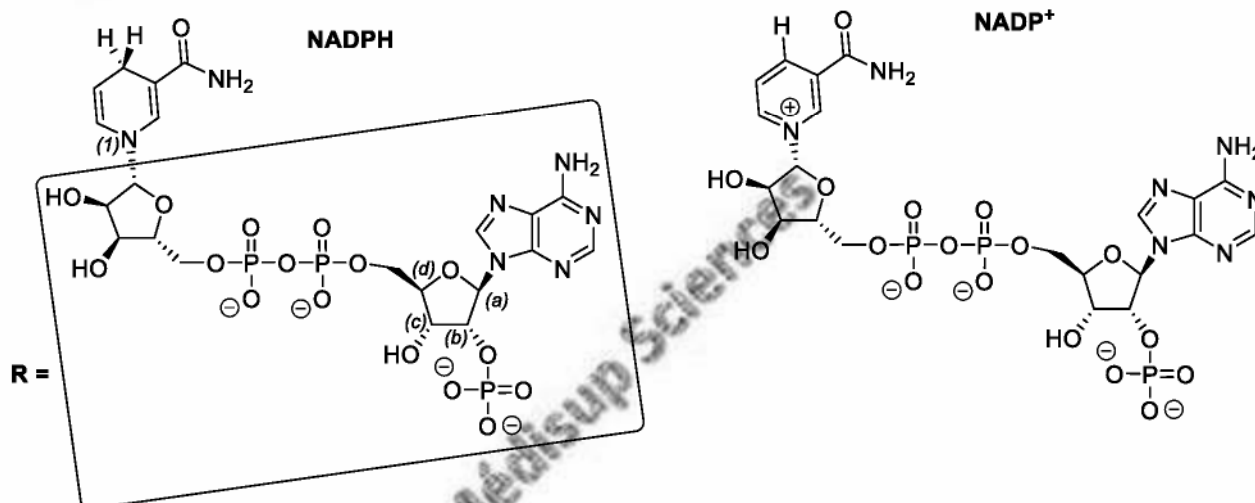
- A) Le mécanisme (2a) implique le recouvrement entre une orbitale sp^3 de l'atome de soufre et l'orbitale σ^* de C-Co.
- B) Lors du transfert du groupement méthyle, l'atome de soufre est oxydé à deux électrons.
- C) Les valeurs des enthalpies libres d'activation calculées suggèrent que le chemin réactionnel (2a) est plus lent que le chemin réactionnel (2b1) dans les conditions standard.
- D) Dans le chemin réactionnel (2b), la vitesse de la réaction est imposée par l'étape (2b2) dans les conditions standard.
- E) Aucune proposition n'est correcte

II/ FORMATION DE H_4F PAR REDUCTION DE H_2F

A/ Etude de l'enzyme in vivo

La réaction de réduction du dihydrofolate H_2F en tétrahydrofolate H_4F est catalysée par l'enzyme *dihydrofolate réductase* **DHFR** et peut être décomposée en deux réactions (1) et (2). La première consiste en la protonation de H_2F et la deuxième est la formation de H_4F en présence du cofacteur **NADPH**.

BH^+ est un acide faible non spécifié.

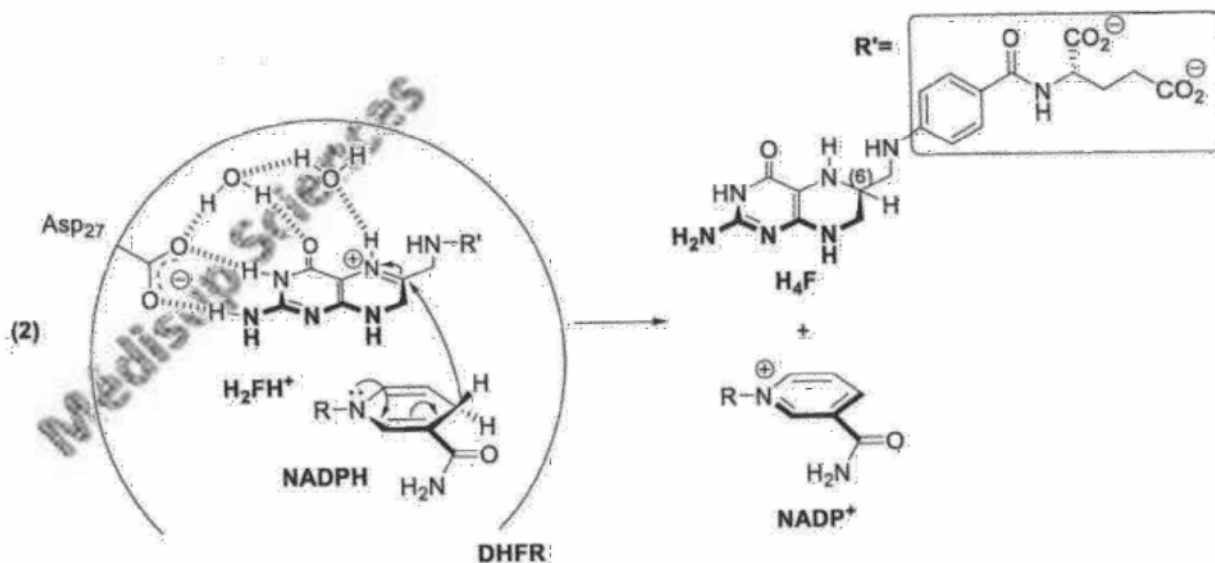


Question 8 : A propos de la transformation de NADPH en NADP^+ , quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

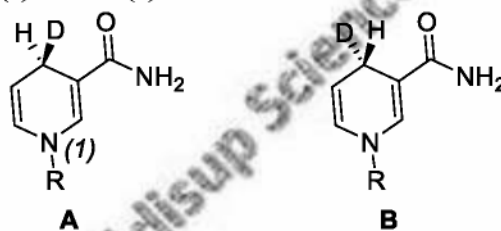
- A) **NADPH** est un donneur de H^+ .
- B) Le doublet d'électrons non liant de l'atome d'azote $\text{N}(1)$ favorise le caractère de donneur d'hydrure (H^-) de **NADPH**.
- C) Un seul proton et un seul électron sont mis en jeu, au cours de la transformation de **NADPH** en **NADP**.
- D) Le passage de **NADPH** à **NADP** est une réaction acido-basique.
- E) Le passage de **NADPH** à **NADP** est une réduction.

La réaction de formation de H_4F catalysée par **DHFR** est représentée ci-dessous. Le carbone C(6)

de H_4F est de configuration absolue (S). NADPH est positionné dans le site actif. Une forme simplifiée est représentée.



Question 9 : A propos de la réaction (2) dans le site actif de l'enzyme DHFR, quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?



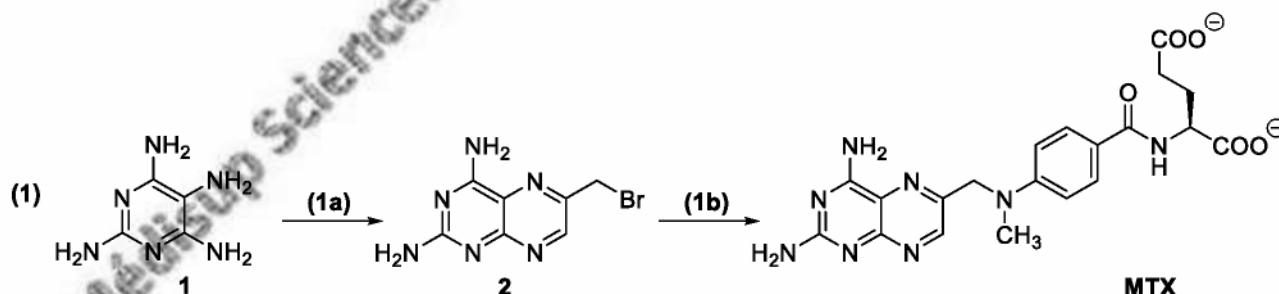
NADPH deutérié

- A) La transformation indiquée par les flèches conduit à un mélange racémique de H_4F .
- B) La réaction (2) est une réaction stéréosélective.
- C) Il est possible d'incorporer un atome de deutérium sur le carbone C(6) de H_4F en utilisant le NADPH deutérié A représenté ci-dessus.
- D) Il est possible d'incorporer un atome de deutérium sur le carbone C(6) de H_4F en utilisant le NADPH deutérié B.
- E) En l'absence d'enzyme, la réaction (2) conduirait à la formation des deux énantiomères de H_4F .

B/ Inhibition de l'enzyme DHFR

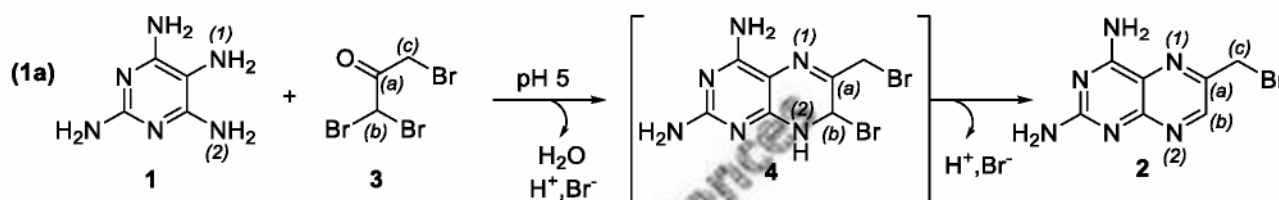
Le méthotrexate (**MTX**) est un inhibiteur compétitif de la *dihydrofolate réductase* (**DHFR**).

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** :

$\text{pK}_a(\text{R-N}(1)\text{H}_3^+/\text{R-N}(1)\text{H}_2) = \text{pK}_a(\text{R-N}(2)\text{H}_3^+/\text{R-N}(2)\text{H}_2) = 6,8$.



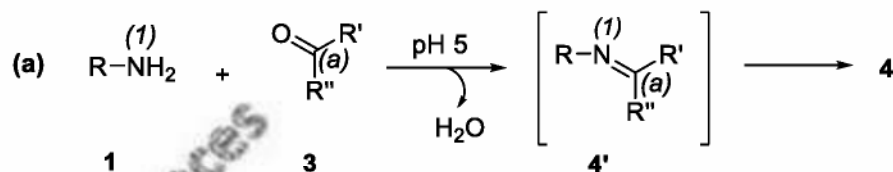
Question 11 : A propos l'étape (1a), quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

- A) Parmi les formes mésomères impliquant l'atome d'azote N(2) du composé **1**, certaines font apparaître des charges négatives sur les atomes d'azote du cycle.
- B) La formation de la liaison N(1)=C(a) du composé **4** est également réalisable à pH 1.
- C) La formation de la liaison N(1)=C(a) du composé **4** est également réalisable à pH 13.
- D) La réaction entre **1** et **3** peut conduire à un composé régioisomère de **4**.
- E) La réaction de formation du composé **2** à partir du composé **4** correspond à une réaction de substitution nucléophile.

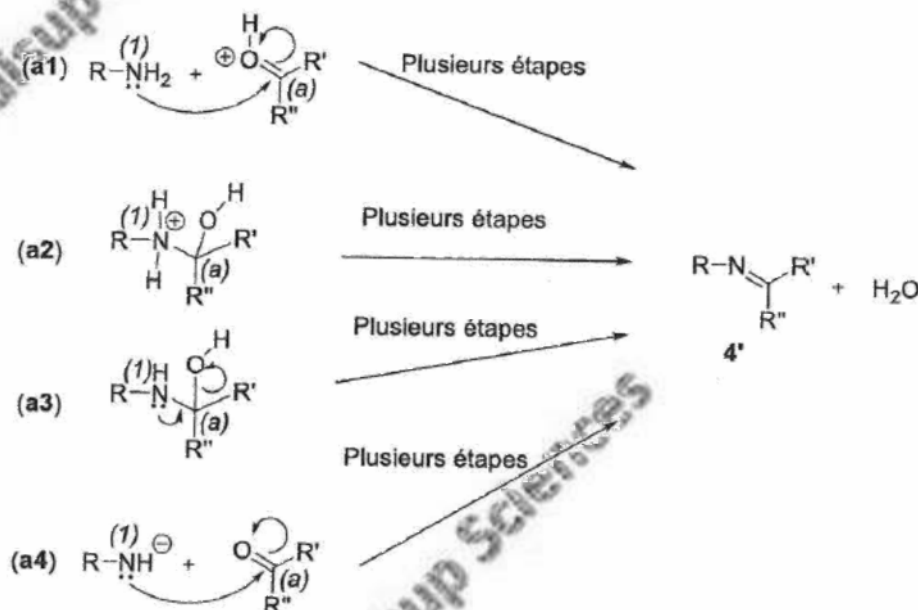
Question 12 : A propos de l'étape (1a), quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

- 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 bicycle de **2** a une énergie de résonance supérieure à celle du bicycle de **4**.

Ci-après, le schéma (a) décrit une des réactions conduisant au composé **4** avec une écriture simplifiée :

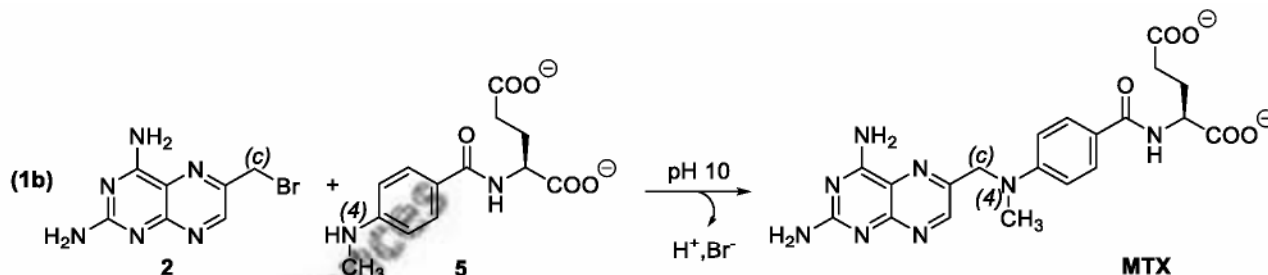


Concernant la réaction (a), plusieurs intermédiaires (a1), (a2), (a3) et (a4) sont proposés :



Question 13 : A propos du schéma (a) ci-dessus et des intermédiaires (a1), (a2), (a3) et (a4), quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

- A) La formation de l'intermédiaire oxonium O^+ (a1) est une étape requise pour l'obtention du composé **4'**.
- B) La formation de l'intermédiaire ammonium N^+ (a2) est une étape requise pour l'obtention du composé **4'**.
- C) L'évolution de l'intermédiaire (a3) selon les flèches indiquées est une étape requise pour la formation du composé **4'**.
- D) La formation de l'intermédiaire amidure $\text{R}-\text{NH}^-$ (a4) est une étape requise pour l'obtention du composé **4'**.
- E) Aucune proposition n'est correcte.



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.

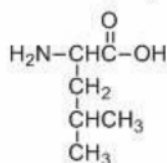
2016

Aides et formules

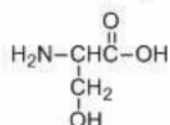
Formules et pKa des acides aminés :

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

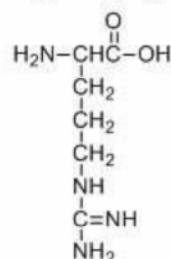
Leucine (Leu)



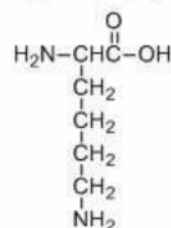
Serine (Ser)



Arginine (Arg)

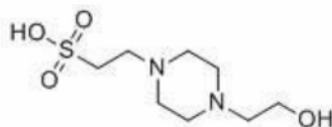


Lysine (Lys)



Constante diélectrique ϵ : H_2O (80)

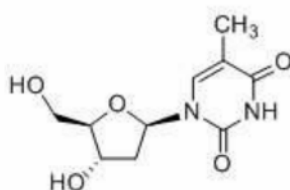
Formules de quelques composés mentionnés dans l'énoncé :



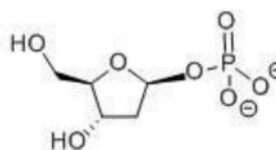
HEPES



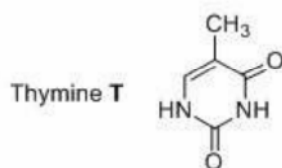
Hydrogénophosphate Pi



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}	/

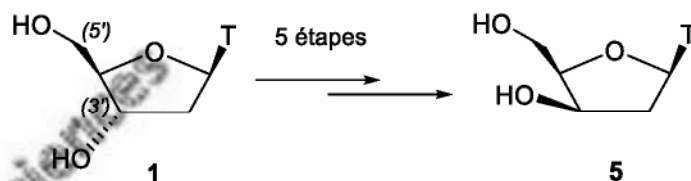
(Certaines valeurs ont été arrondies afin de simplifier les calculs.)

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

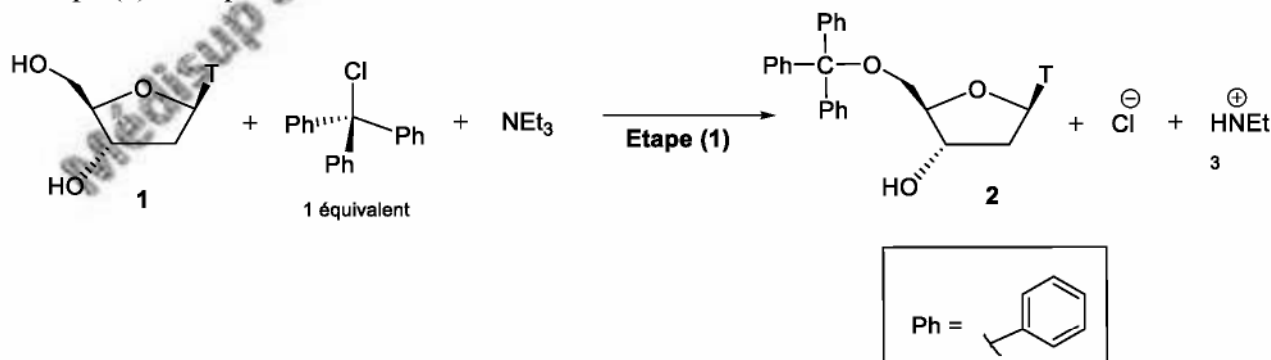
Les « aides au calcul, après arrondis » proposées doivent être utilisées lors du choix des propositions.

IV B/ Synthèse de l'analogue 5 :

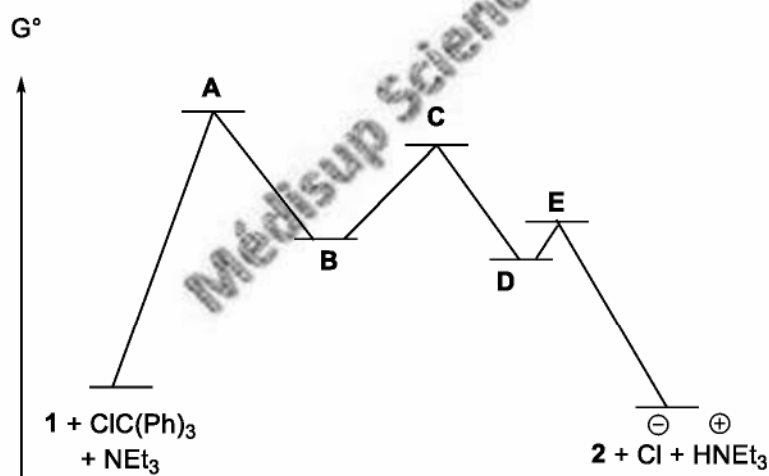
La molécule **5** peut être synthétisée à partir du composé **1** en cinq étapes :



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



Le diagramme énergétique correspondant à l'étape (1) est le suivant :



Données :

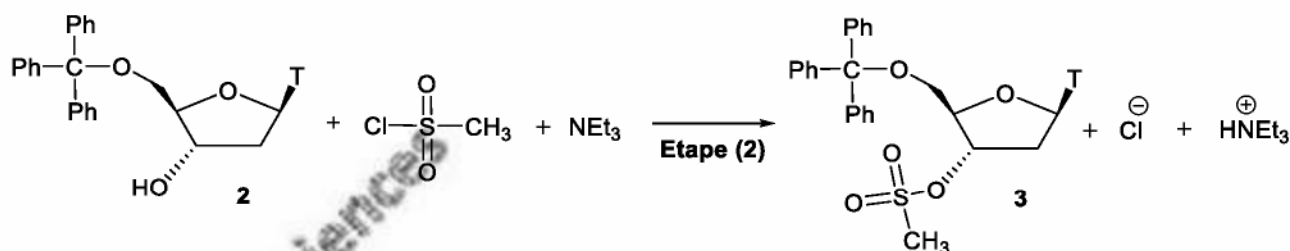
$$\text{pK}_a (\text{ROH}/\text{RO}^-) = 16,5$$

$$\text{pK}_a (\text{HNEt}_3^+/\text{NEt}_3) = 10,75$$

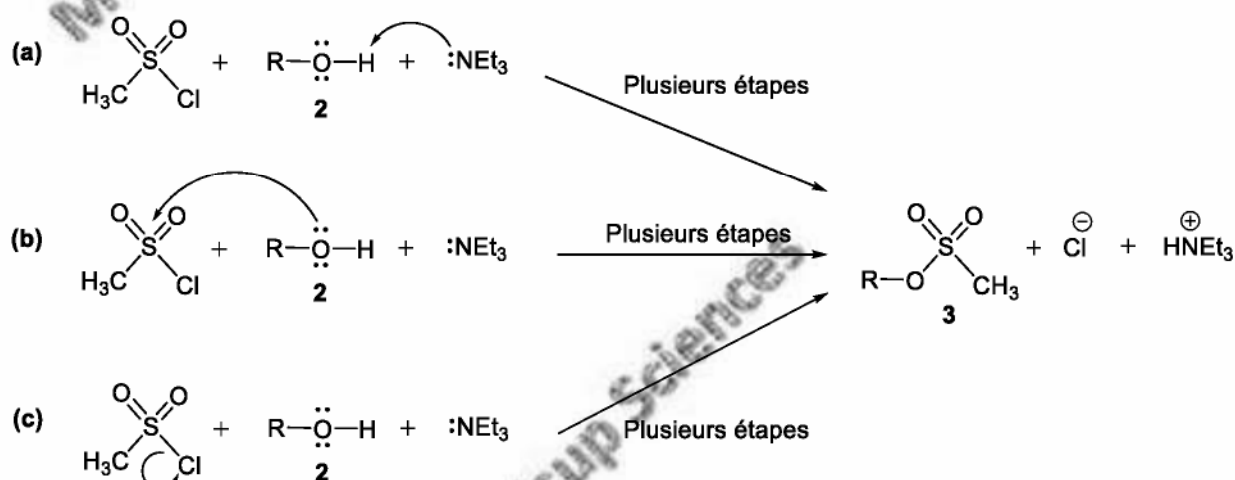
Question 19 : A propos de la transformation du composé 1 en 2 (étape (1)), quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

- A) D'après le diagramme énergétique correspondant à l'étape (1), trois intermédiaires réactionnels (A, C et E) sont formés.
- B) La vitesse de réaction dépend à la fois de la concentration en chlorure de trityle (Ph_3CCl) et de la concentration en alcool **1**.
- C) **B** comporte deux espèces chargées.
- D) **D** comporte un atome d'oxygène chargé.
- E) La même transformation effectuée en présence de $(\text{CH}_3)_3\text{CCl}$ à la place de Ph_3CCl est plus rapide.

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

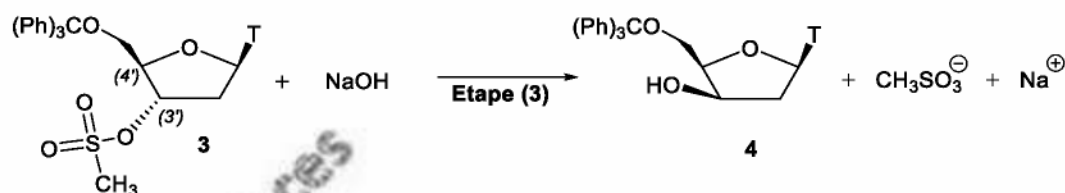


Question 20 : A propos de la transformation du composé 2 en 3 (étape (2)), trois évolutions, (a), (b) ou (c) sont envisagées. On utilise une représentation simplifiée des composés 2 et 3 où seule la fonction alcool est représentée. Quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

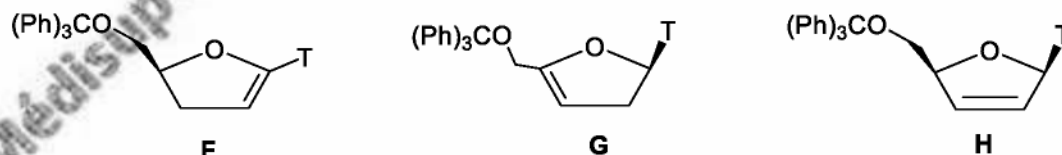


- A) L'évolution de 2 en 3 selon le mécanisme (b) comporte 4 étapes.
- B) La différence de pKa du couple $\text{HNEt}_3^+/\text{NEt}_3$ et ROH/RO^- justifie que le mécanisme (a) soit privilégié par rapport à (b).
- C) Dans le mécanisme (c), le départ de Cl^- se justifie par sa forte basicité.
- D) Le 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.

L'étape (3) est représentée ci-dessous :



Lors de cette étape, une réaction secondaire d'élimination de type E2 conduit au composé **5**. Trois structures possibles (**F**, **G**, **H**) pour **5** sont envisagées :

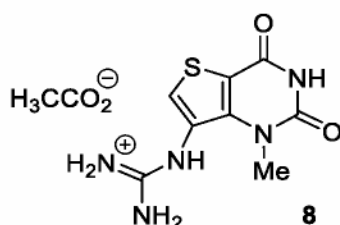


Question 21 : A propos de la transformation du composé 3 en 4 (étape (3)) et de la réaction secondaire d'élimination, quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

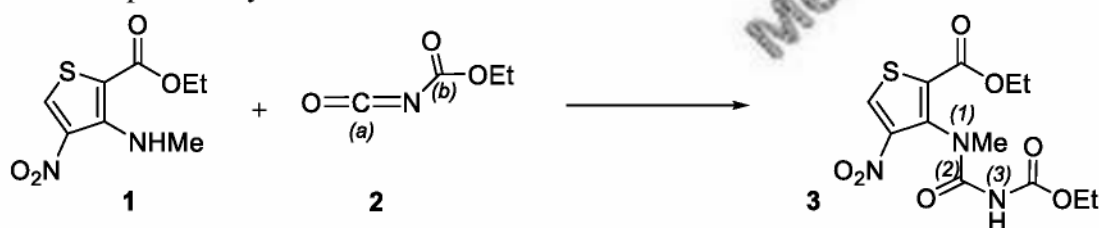
- A) La transformation de **3** en **4** s'effectue avec rétention de la configuration absolue du carbone C(3').
- B) Lors de la transformation de **3** en **4**, il y a inversion de la configuration absolue du carbone C(4').
- C) Sachant que **3** peut subir une réaction d'élimination de type E2 compétitive, la structure **F** correspond au composé **5**.
- D) Sachant que **3** peut subir une réaction d'élimination de type E2 compétitive, la structure **G** correspond au composé **5**.
- E) Sachant que **3** peut subir une réaction d'élimination de type E2, la structure **H** correspond au composé **5**.

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**.

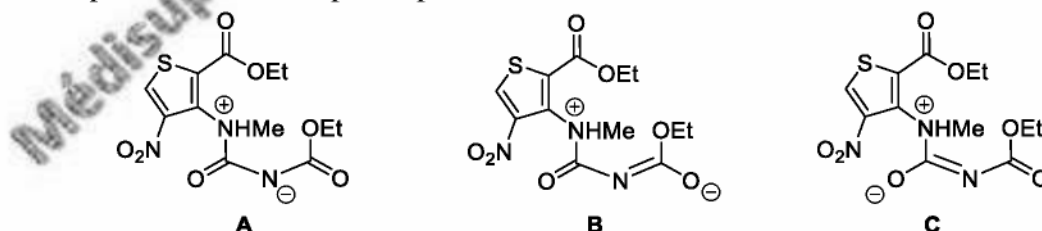


La première étape de la synthèse est :

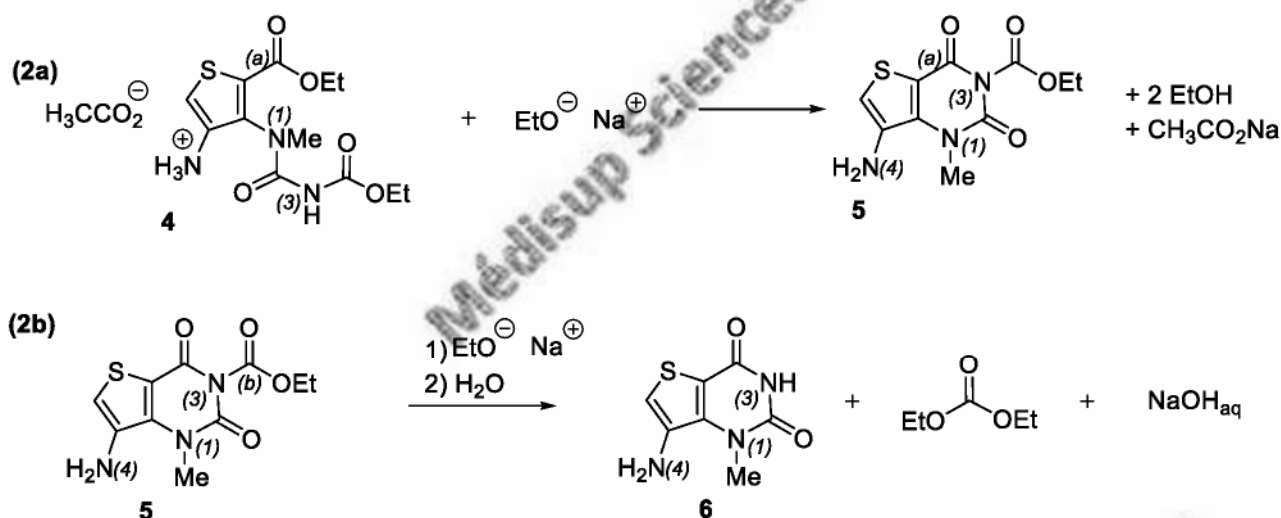


Question 24 : A propos de la réaction (1), quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

- A) L'atome de carbone C(a) du composé **2** est hybridé sp.
- B) L'atome de carbone C(b) du composé **2** est moins électrophile que le carbone C(a) notamment à cause d'effets mésomères.
- C) La réaction consiste uniquement en une étape élémentaire d'addition sur l'atome de carbone C(a) du composé **2**.
- D) Les atomes de carbone C(a) et C(b) du composé **2** présentent le même degré d'oxydation.
- E) Parmi les trois propositions pour un intermédiaire formé lors de la réaction, la structure **B** correspond à la forme la plus représentative :



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)** :

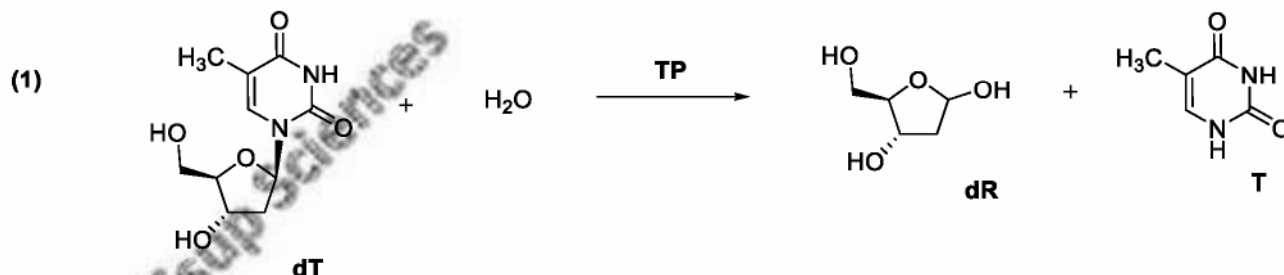


Question 25 : A propos de la réaction (2a), quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

- A) La réaction de formation de **5** implique le recouvrement orbitalaire entre l'orbitale 2p de l'atome d'azote N(3) de **4** et l'orbitale π de C(a)=O de **4**.
- B) La réaction de formation de **5** fait intervenir l'orbitale π^* de C(a)=O de **4**.
- C) La réaction de EtO^- avec le groupement ammonium NH_3^+ de **4** est l'étape cinétiquement déterminante de la réaction.
- D) Les doublets non liants des atomes d'azote N(1) et N(3) du composé **5** participent à l'aromaticité.
- E) Les doublets non liants des atomes d'azote N(1), N(3) et N(4) du composé **5** participent tous à l'aromaticité.

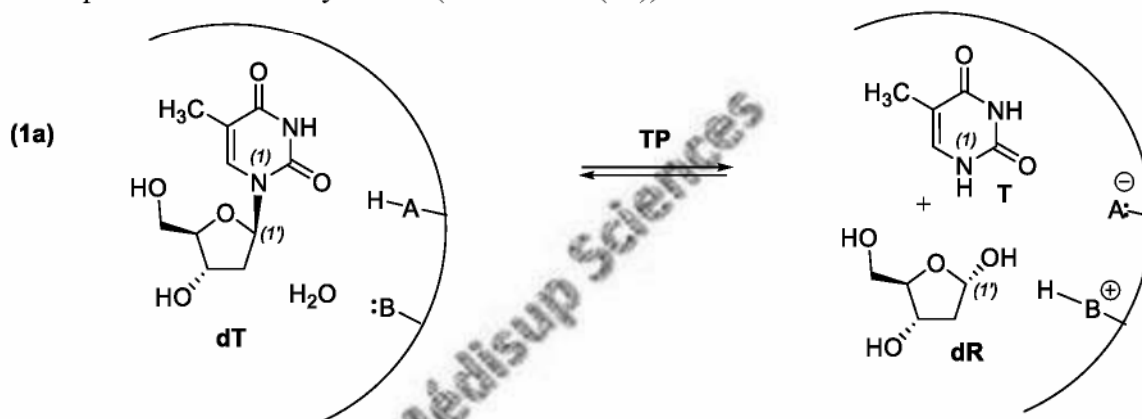
VI/ ETUDE DU MECANISME D'HYDROLYSE DE dT CATALYSEE PAR TP

En absence d'hydrogénophosphate, **TP** catalyse l'hydrolyse de la thymidine (**dT**) conduisant au 2-désoxyribose (**dR**) et à la thymine (**T**).

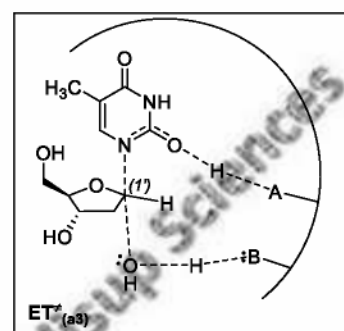
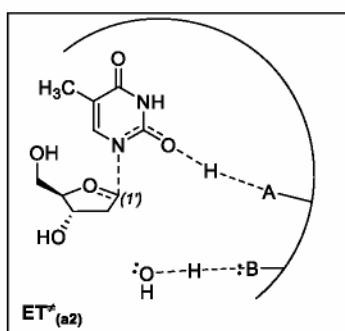
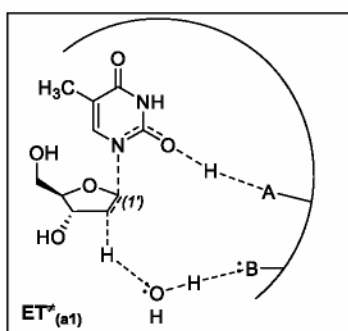


Deux mécanismes sont formellement possibles au sein de l'enzyme pour la réaction (1) : soit un mécanisme concerté en une étape (mécanisme (1a)), soit un mécanisme en deux étapes *via* un intermédiaire cationique, mécanisme (1b).

Le schéma ci-après représente l'équation bilan de l'hydrolyse de **dT** selon un mécanisme concerté en une étape au sein de l'enzyme **TP** (mécanisme (1a)).

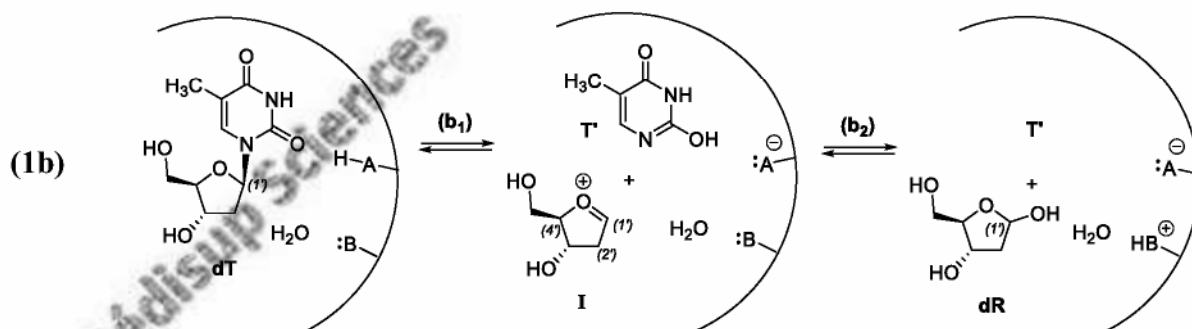


Question 28 : A propos du mécanisme (1a), trois états de transition sont proposés ci-après ($ET^{\ddagger}_{(a1)}$, $ET^{\ddagger}_{(a2)}$ et $ET^{\ddagger}_{(a3)}$). Quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

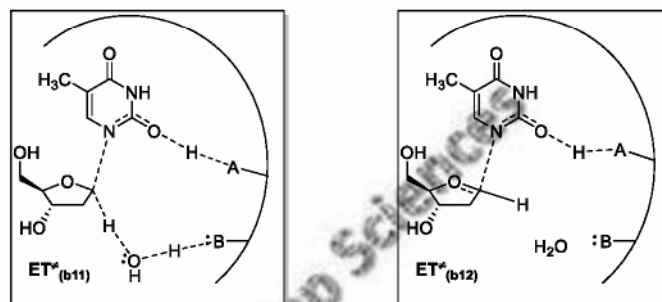


- A) $ET^{\ddagger}_{(a1)}$ est en accord avec le mécanisme concerté (1a).
- B) $ET^{\ddagger}_{(a2)}$ est en accord avec le mécanisme concerté (1a).
- C) $ET^{\ddagger}_{(a3)}$ est en accord avec le mécanisme concerté (1a).
- D) Selon ce mécanisme (1a), cette réaction se fait avec inversion de configuration absolue et relative du centre asymétrique $C(1')$.
- E) L'atome d'azote $N(1)$ change d'état d'hybridation à l'issue de cette réaction d'hydrolyse.

Il a été montré que la réaction (1) procède en fait selon la séquence (1b), via l'intermédiaire cationique **I**, selon le schéma ci-après. La deuxième étape (**b₂**) de ce mécanisme est caractérisée par une variation d'enthalpie libre d'activation ($\Delta G^{\circ\ddagger}_{(b_2)}$) plus élevée que celle de la première étape ($\Delta G^{\circ\ddagger}_{(b_1)}$). Le composé **T'** se transforme ultérieurement en thymine **T**.



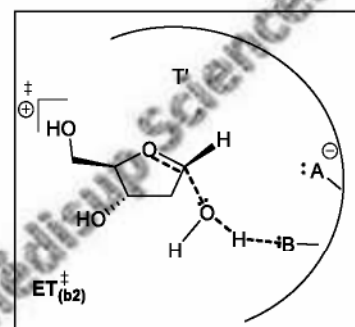
Question 29 : A propos du mécanisme (1b), deux états de transition de l'étape (**b₁**) sont proposés ci-après ($ET^{\ddagger}_{(b11)}$ et $ET^{\ddagger}_{(b12)}$). Quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?



- A) L'état de transition $ET^{\ddagger}_{(b11)}$ est en accord avec le mécanisme de l'étape (**b₁**).
- B) L'état de transition $ET^{\ddagger}_{(b12)}$ est en accord avec le mécanisme de l'étape (**b₁**).
- C) L'étape (**b₁**) de ce mécanisme est l'étape cinétiquement déterminante.
- D) La représentation de l'intermédiaire **I** donnée dans l'équation (1b) ne correspond pas à la forme mésomère la plus représentative de cet intermédiaire **I**.
- E) Les quatre atomes C(4')-O-C(1')-C(2') de l'intermédiaire **I** sont coplanaires.

Question 30 : A propos de la deuxième étape du mécanisme (1b), quelle est la (ou quelles sont les) proposition(s) correcte(s) ?

- A) La structure ci-contre $ET^{\ddagger}_{(b2)}$ correspond à l'état de transition de la deuxième étape (**b₂**).
- B) Si au sein de l'enzyme l'état de transition représenté ci-contre était valable, l'étape (**b₂**) conduirait à un seul stéréoisomère de **dR**.
- C) En l'absence d'enzyme, et en solution aqueuse, l'intermédiaire **I** peut conduire à un mélange de deux énantiomères de **dR**, issus d'additions équiprobables sur les deux faces de **I**.
- D) Les deux stéréoisomères de **dR** pouvant résulter de l'hydrolyse de dT hors enzyme peuvent s'interchanger via une forme aldéhyde.
- E) La réaction de l'eau avec l'intermédiaire **I** implique de la catalyse acide générale lors de la deuxième étape (**b₂**) au sein de l'enzyme **TP**.



Aides numériques :

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

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

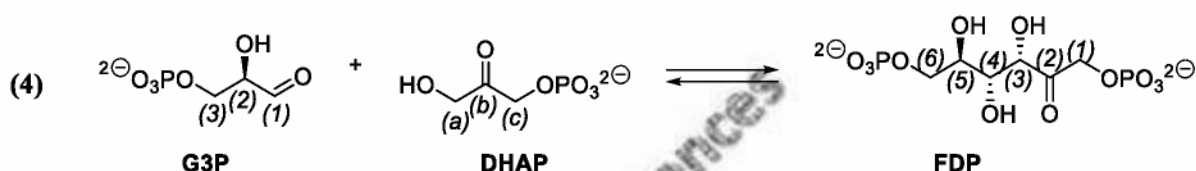
$(1339)^{1/2} = 37$; $(13390)^{1/2} = 116$; $(2 \times 10^{-9})^{1/2} = 4,5 \times 10^{-5}$; $(12 \times 10^{-11})^{1/2} = 1 \times 10^{-5}$;

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

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

II/ REACTION EN L'ABSENCE D'ENZYME

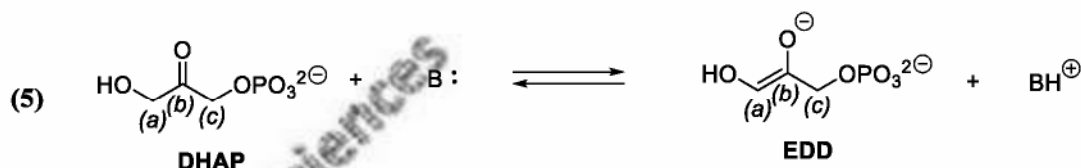
La réaction de synthèse du fructose-bisphosphate (**FDP**) à partir du glycéraldéhyde-3-phosphate (**G3P**) et de la dihydroxyacétone phosphate (**DHAP**) est étudiée en l'absence d'enzyme **FBPA**, selon la réaction (4) ci-après (inverse de l'étape IV de la glycolyse) :



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**.

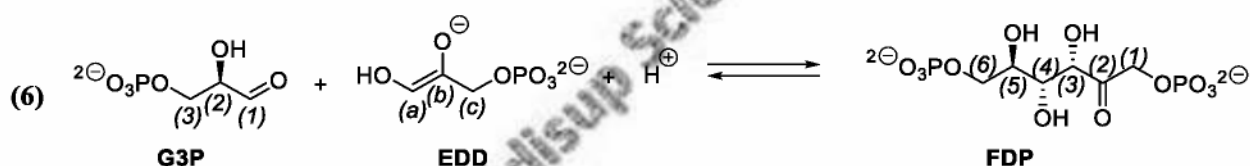
Lors de la réaction d'aldolisation, un des mécanismes proposés met en jeu la formation d'un intermédiaire ène-diol déprotoné (**EDD**) issu de **DHAP**, comme indiqué dans la réaction (5) ci-après (B: = Base) :



Question 9 : A propos de la réaction (5), quelle est la (ou quelles sont les) proposition(s) exacte(s) ?

- A) La double liaison C(a)=C(b) de **EDD** est de configuration Z.
- B) **EDD** est stabilisé par la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire.
- C) L'atome d'hydrogène porté par le carbone C(a) de **EDD** est obligatoirement dans le même plan que les atomes d'hydrogène portés par le carbone C(c) de **EDD**.
- D) Lors de la formation de **EDD**, la base B: interagit avec l'orbitale σ de C(a)-H de **DHAP**.
- E) Lors de la formation de **EDD**, il y a recouvrement de l'orbitale σ de C(a)-H de **DHAP** avec l'orbitale π^* de C(b)=O.

EDD formé lors de la réaction (5) réagit ensuite avec **G3P** pour conduire à **FDP**, comme indiqué dans la réaction (6) ci-après :

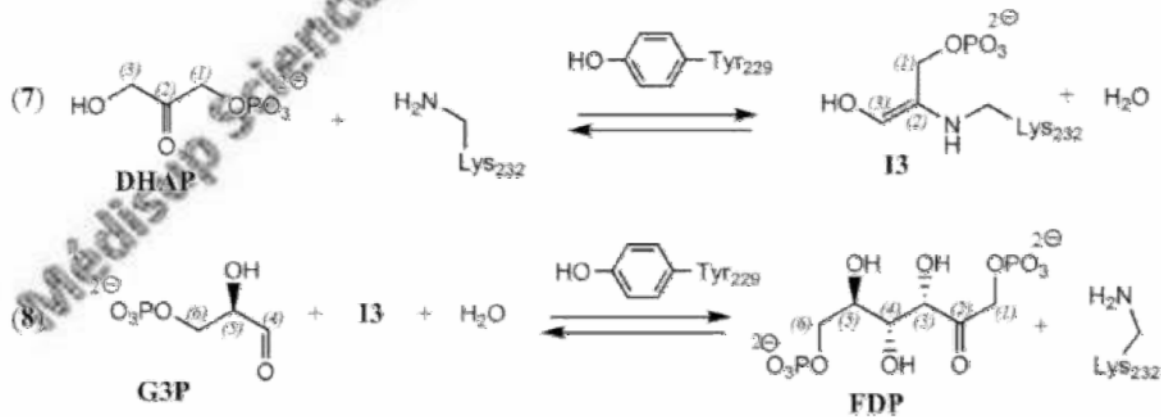


Question 10 : A propos de la réaction (6), quelle est la (ou quelles sont les) proposition(s) exacte(s) ?

- A) Le carbone C(3) de **FDP** est issu du carbone C(a) de **EDD**.
- B) La formation de la liaison C(3)-C(4) de **FDP** s'effectue par attaque des électrons σ de la liaison C(a)-C(b) de **EDD** dans l'orbitale σ^* de C(1)=O de **G3P**.
- C) La formation de la liaison C(3)-C(4) de **FDP** s'effectue par attaque des électrons de l'orbitale π^* de la liaison C(a)-C(b) de **EDD** dans l'orbitale π de C(1)=O de **G3P**.
- D) Le groupement C(2)=O de **FDP** renforce l'acidité de la fonction OH adjacente, portée par le carbone C(3) de **FDP**.
- E) Aucune de ces propositions n'est correcte.

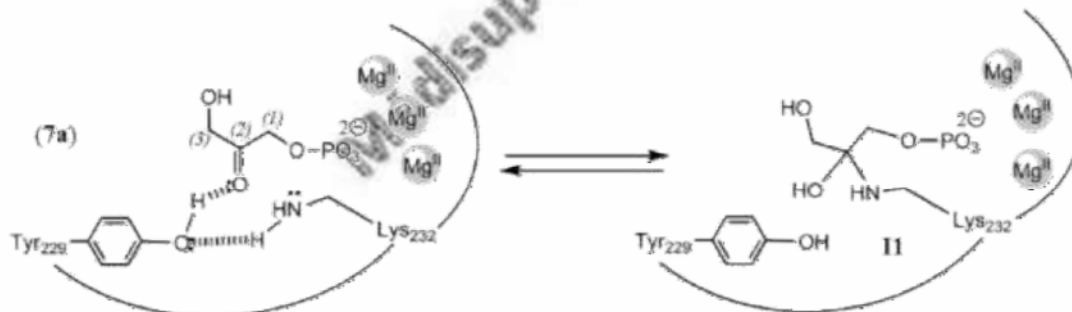
III/ REACTION *in vivo*

La réaction d'aldolisation entre **G3P** et **DHAP** catalysée par **FBPA** peut être décomposée en deux réactions (7) et (8). La première consiste en la formation d'un intermédiaire covalent **I3** entre **DHAP** et la lysine 232 (Lys232) du site actif de **FBPA**.



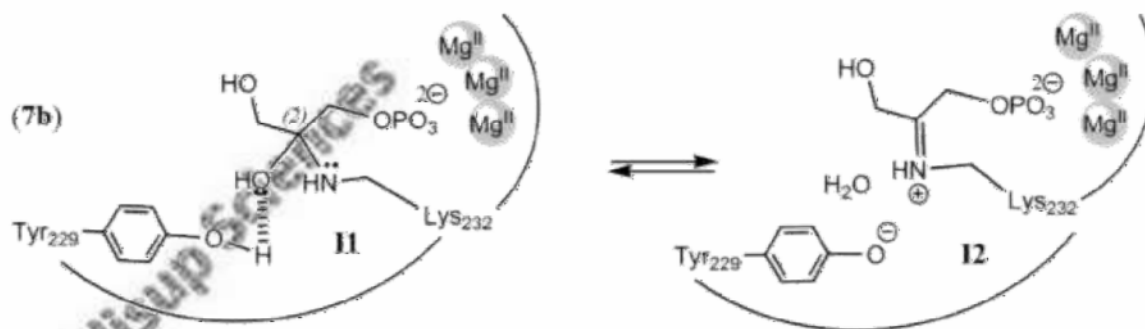
La réaction (7) peut être décrite par un mécanisme en trois étapes élémentaires (7a), (7b) et (7c). Tout au long de cette réaction, le groupe phosphate en position 1 de **DHAP** est en interaction avec trois cations Mg^{2+} . De plus, la tyrosine 229 (Tyr229) participe à la catalyse de chaque étape.

Question 14 : A propos de l'étape (7a) schématisée ci-après, quelle est (ou quelles sont les) propositions correctes ?



- A) Cette étape (7a) débute par un pré-équilibre acido-basique entre le résidu Tyr 229 et le carbonyle de **DHAP**.
- B) L'étape (7a) débute par le transfert d'un proton du résidu Lys232 vers Tyr 229.
- C) Le résidu Tyr229 joue exclusivement le rôle de base dans l'étape (7a).
- D) La liaison hydrogène entre Tyr229 et Lys232 renforce l'acidité de la Tyr229.
- E) Le résidu Tyr229 joue le rôle de base et d'acide dans cette étape.

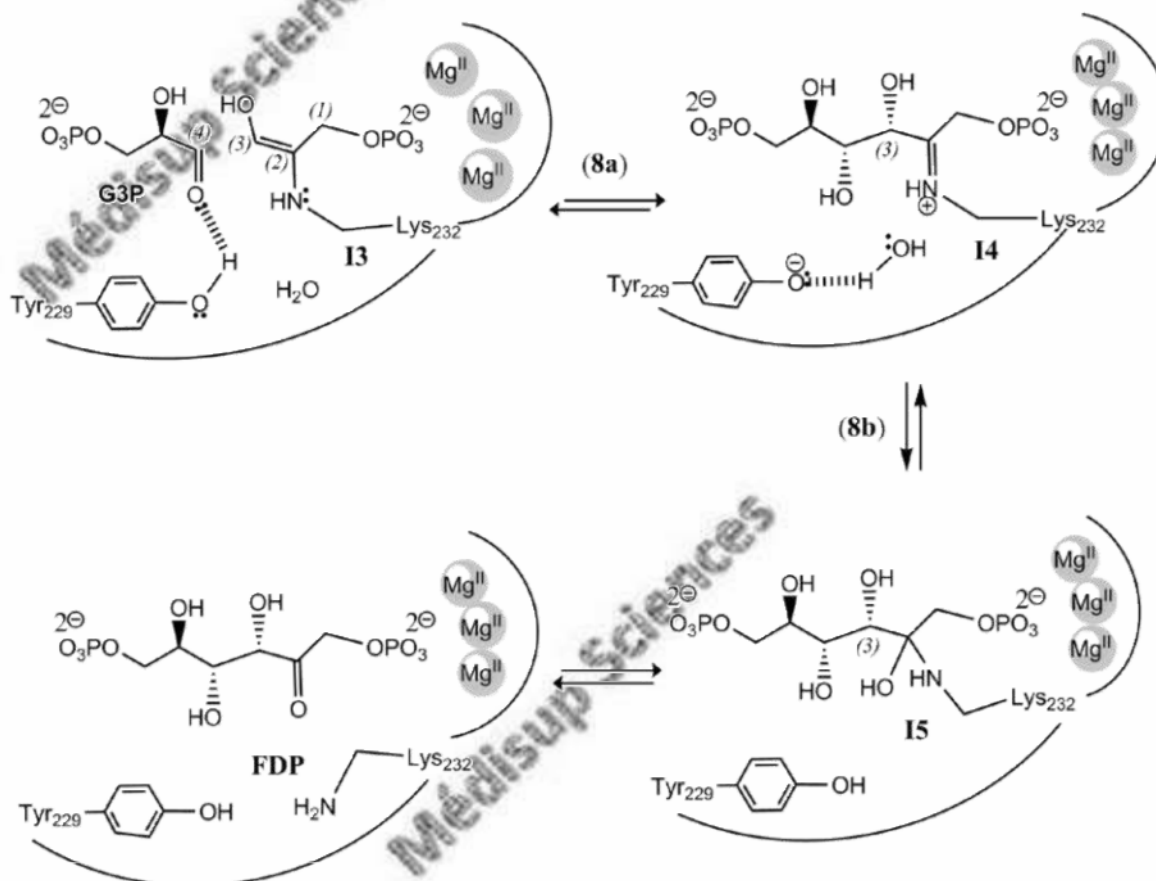
Question 15 : A propos de l'étape (7b) dont l'équation bilan est schématisée ci-après, quelle est (ou quelles sont les) propositions correctes ?



- A) Si l'étape (7b) est cinétiquement déterminante, alors $\Delta G^{\circ\#}_{(7a)} > \Delta G^{\circ\#}_{(7b)}$.
- B) La liaison O-C(2) s'allonge au fur et à mesure que la liaison N-C(2) raccourcit.
- C) L'étape (7b) est une élimination de type *EL*.
- D) Le mécanisme de cette étape met en jeu cinq doublets d'électrons.
- E) Aucune de ces propositions n'est correcte.

L'intermédiaire covalent **I3** réagit ensuite avec **G3P** selon la réaction (8) qui se déroule en quatre étapes élémentaires dont les deux premières notées (8a) et (8b) seront examinées dans la question suivante.

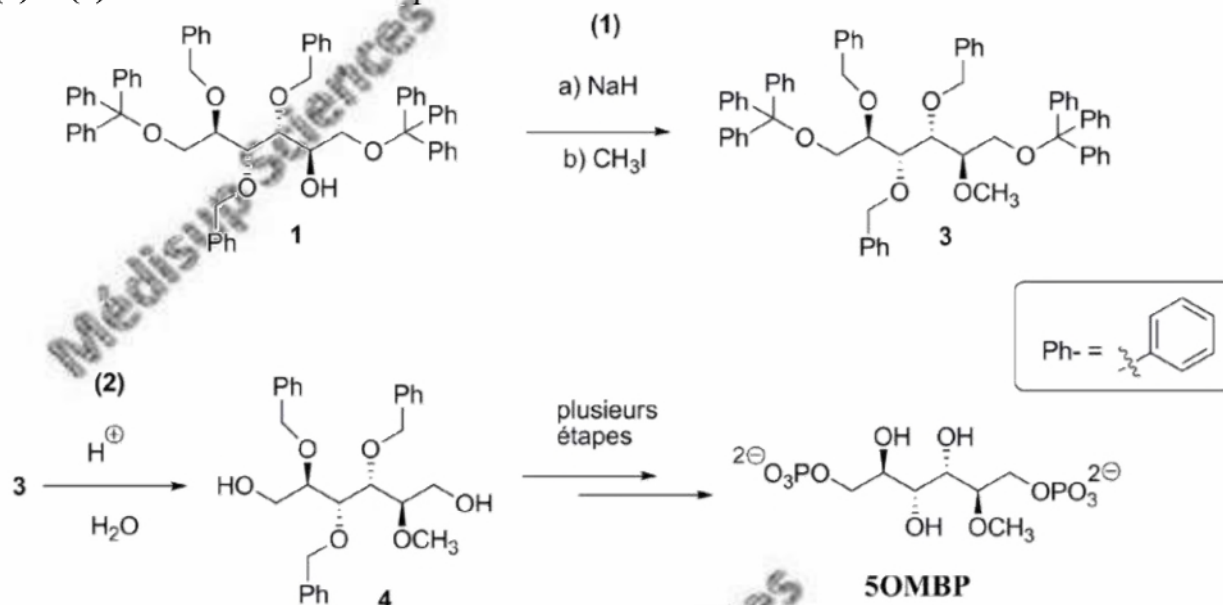
Question 17 : A propos des étapes (8a) et (8b) schématisées ci-après avec quelques détails du mécanisme, quelle est (ou quelles sont les) propositions correctes ?



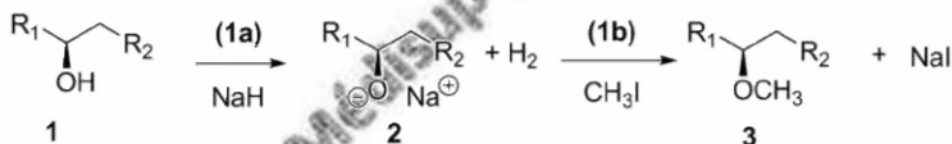
- A) Dans **I3**, l'atome d'oxygène porté par C(3) a un effet plus inductif attracteur que l'atome d'azote porté par C(2).
- B) L'atome d'oxygène porté par C(3) a un effet plus mésomère donneur que l'atome d'azote porté par C(2).
- C) L'atome C(2) est plus nucléophile que l'atome C(3).
- D) L'interaction entre le résidu Tyr229 et la molécule d'eau à proximité d'**I4** favorise cinétiquement l'étape (8b).
- E) L'atome de carbone C(3) a la même configuration absolue dans **I4** que dans **I5**.

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 :

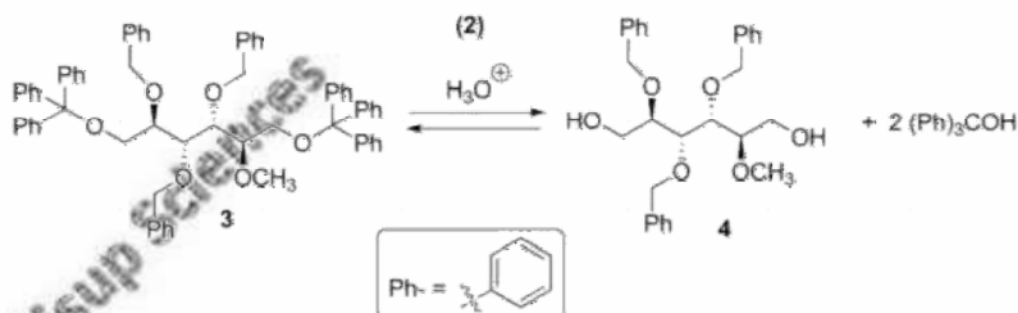
$\text{pK}_a(\text{ROH}/\text{RO}^-) = 16,5$; $\text{pK}_a(\text{H}_2/\text{H}^-) = 36$

$\text{pK}_a(\text{HNEt}_3^+/\text{NEt}_3) = 10,8$

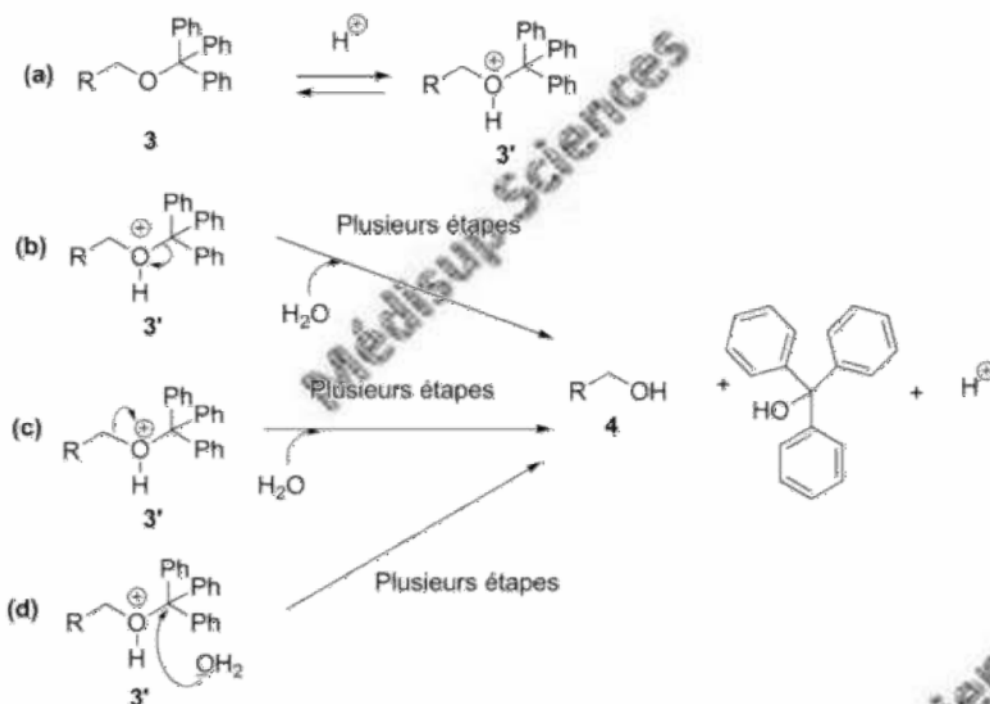
Question 19 : Lors de l'étape **(1b)** la vitesse de réaction dépend à la fois de la concentration en CH₃I et de la concentration en composé **2**. A propos du mécanisme, quelle est la (ou quelles sont les) proposition(s) exacte(s) ?

- 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** :



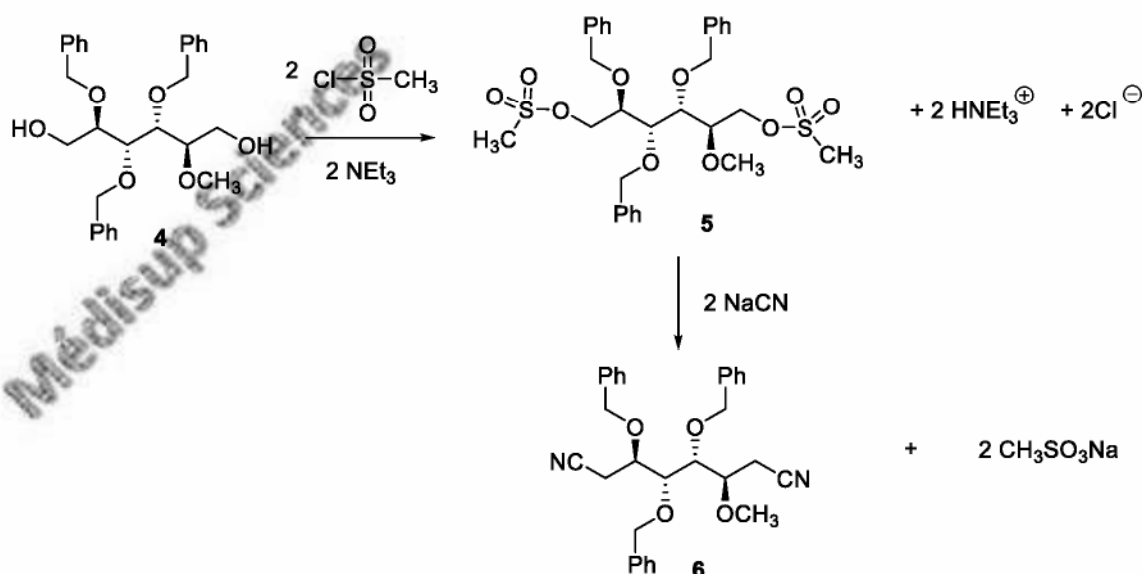
Pour étudier l'étape (2), on utilise une représentation simplifiée des composés **3** et **4** où une seule fonction éther est représentée. En catalyse acide, le mécanisme de transformation de **3** et **4** débute par un pré-équilibre acido-basique (a) qui conduit à l'oxonium **3'**. Puis, trois évolutions (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).

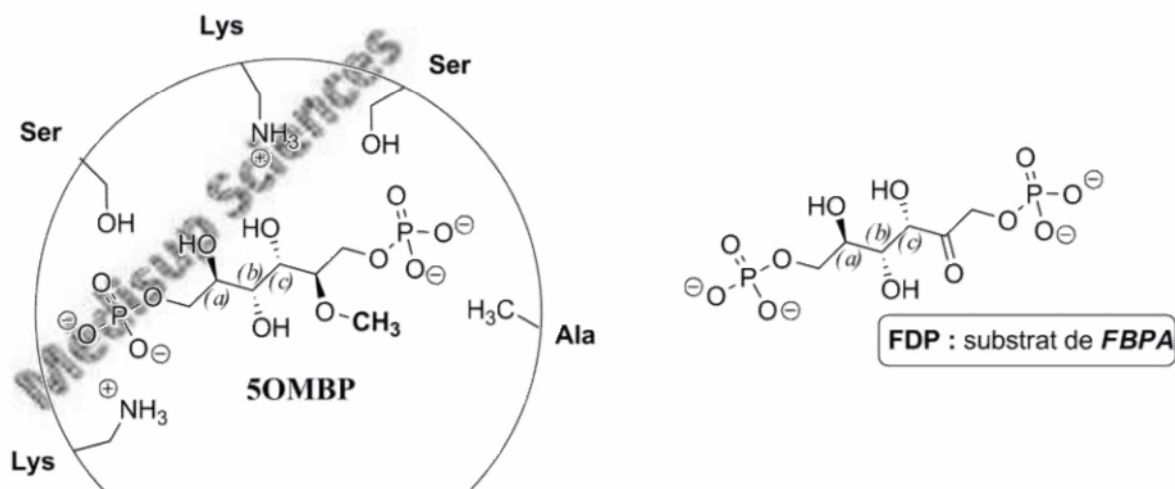
Pour la synthèse d'inhibiteurs variés, le composé **4** peut être transformé en ester sulfonique **5** qui réagira facilement avec plusieurs types de nucléophiles. Un exemple est donné ci-dessous avec la transformation de **4** en **6** en utilisant NaCN comme nucléophile.



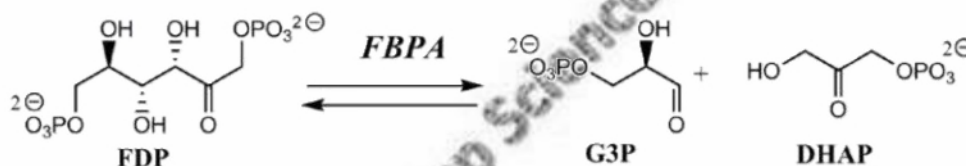
Question 21 : A propos de la synthèse de 5 et 6, quelle est la (ou quelles sont les) proposition(s) exacte(s) ?

- 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**.

Le **5OMBP**, inhibiteur de l'enzyme **FBPA**, possède une meilleure affinité pour le site actif de l'enzyme que le substrat naturel **FDP**. Le site actif de l'enzyme **FBPA** avec l'inhibiteur **5OMBP** est schématisé ci-après, ainsi que le composé **FDP**.

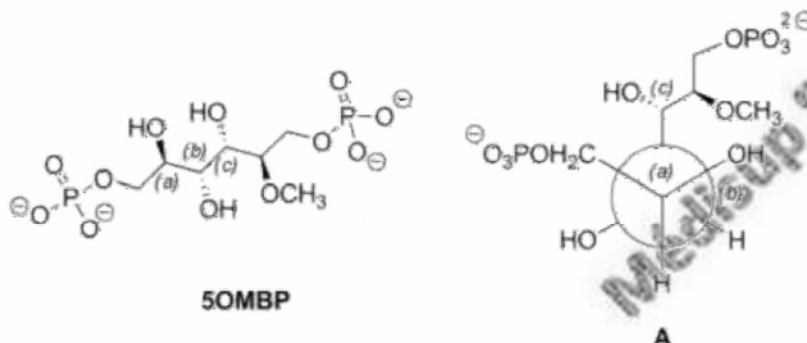


On rappelle la réaction catalysée par **FBPA** :



Question 22 : En considérant les interactions entre le site actif et l'inhibiteur 5OMBP, quelle est la (ou quelles sont les) proposition(s) exacte(s) ?

- A) La meilleure affinité de l'enzyme pour **5OMBP** comparée à celle pour **FDP** s'explique par une interaction de type charge-charge.
- B) Les atomes de carbone C(a), C(b) et C(c) ont la même configuration relative dans **FDP** et **5OMBP**.
- C) Le composé A représenté ci-après en projection de Newman, est identique à **5OMBP** :



- D) Le composé A et **5OMBP** sont des diastéréoisomères.
- E) Aucune de ces propositions n'est correcte.

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)	Alanine (Ala)	Acide aspartique (Asp)
pKa (NH ₃ ⁺ /NH ₂)	9,6	9,7	9,9	$H_2N-CH_2-\overset{O}{\parallel}C-OH$	$H_2N-\underset{CH_3}{CH}-\overset{O}{\parallel}C-OH$	$H_2N-\underset{\begin{array}{c} CH_2 \\ \\ C=O \\ \\ OH \end{array}}{CH}-\overset{O}{\parallel}C-OH$
pKa (chaîne latérale)	/	/	4,0			

Electronégativités :

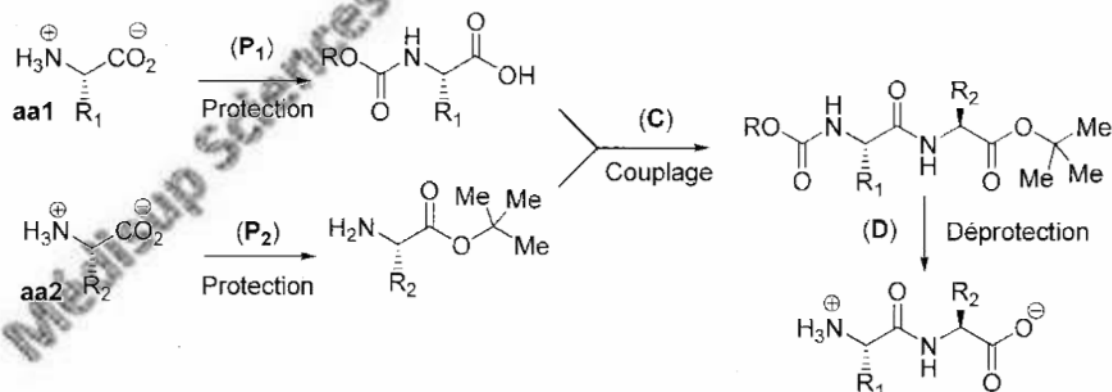
élément	H	C	N	O	Cl
électronégativité	2,2	2,5	3	3,4	3

Constantes diélectriques :

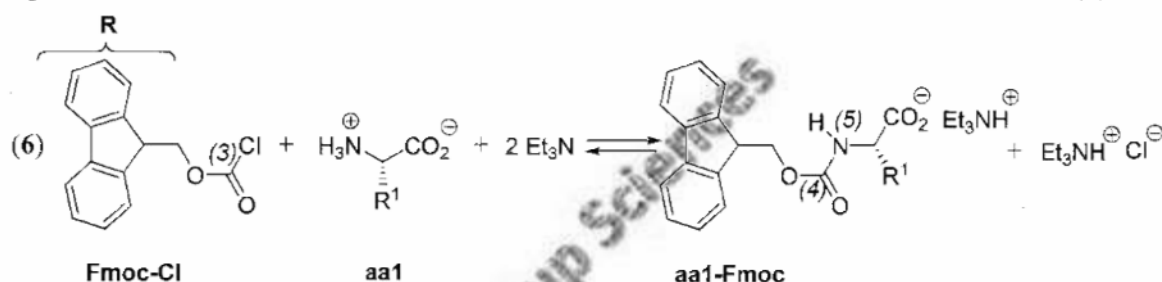
$\epsilon(\text{eau}) = 80$ et $\epsilon(\text{hexane}) = 2$

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.



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

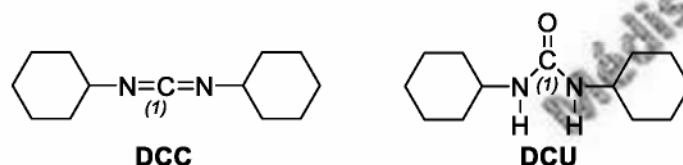


Question 6 : A propos de la réaction (6), quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

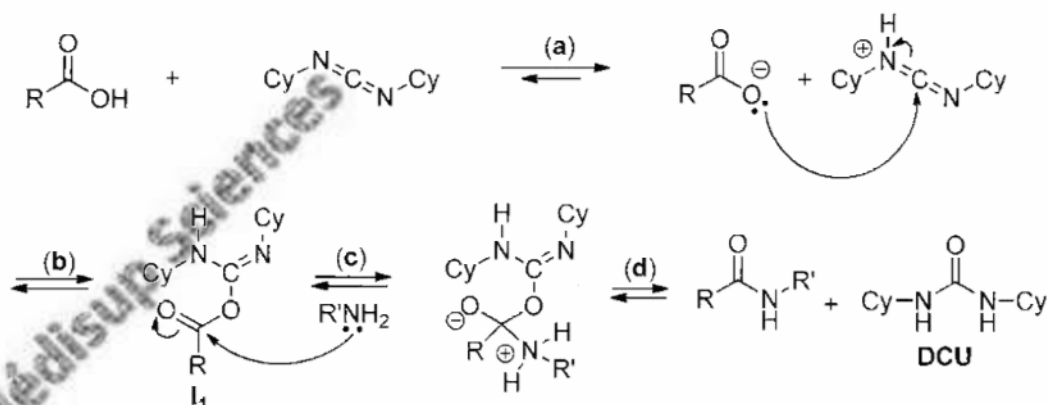
- A) Cl^- est meilleur groupement partant que R-O^- parce qu'il est plus basique.
- B) Cl^- est meilleur groupement partant que R-O^- parce qu'il est plus polarisable.
- C) Les atomes de carbone C(3) et C(4) présentent la même électrophilie puisque les atomes d'azote et de chlore ont la même électronégativité.
- D) La réaction (6) comporte au moins trois étapes élémentaires.
- E) L'atome d'azote N(5) est aussi nucléophile que celui de $\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-CO}_2^-$.

A.3.3 - Couplage peptidique au DCC

Le couplage d'un acide carboxylique et d'une amine est réalisé classiquement à l'aide de l'agent de couplage **DCC**. Au cours de la réaction, **DCC** est transformé en **DCU**.



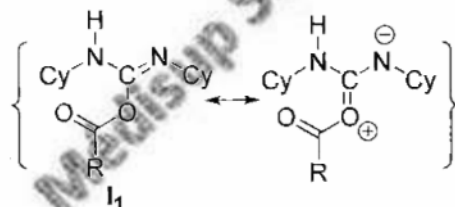
Le mécanisme de la réaction de couplage est représenté dans le schéma suivant (le cycle cyclohexyle est noté Cy) :



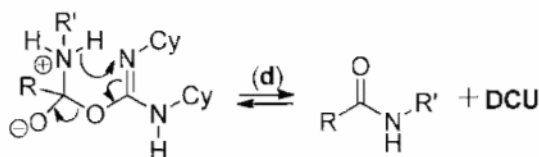
Question 12 :

A propos du mécanisme de couplage, quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

- A) L'étape acido-basique (a) permet de rendre l'acide carboxylique plus électrophile et DCC plus nucléophile.
- B) Dans l'étape (b), une orbitale σ^* de l'électrophile intervient.
- C) La forme mésomère de l'intermédiaire I_1 représentée ci-dessous rend compte de la meilleure électrophilie de son groupe carbonyle par rapport à celle du carbonyle de l'acide carboxylique.



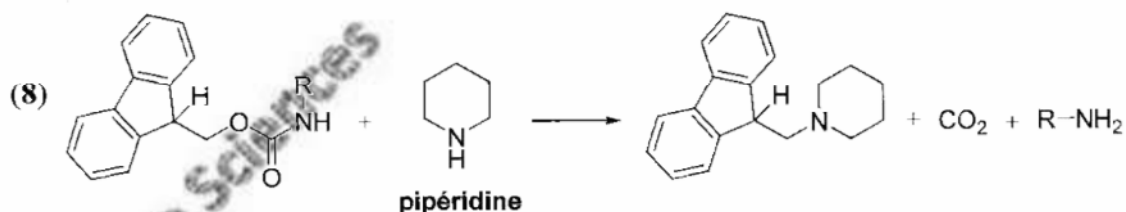
- D) Lors de l'étape (d), le déplacement des électrons peut être symbolisé de la façon suivante :



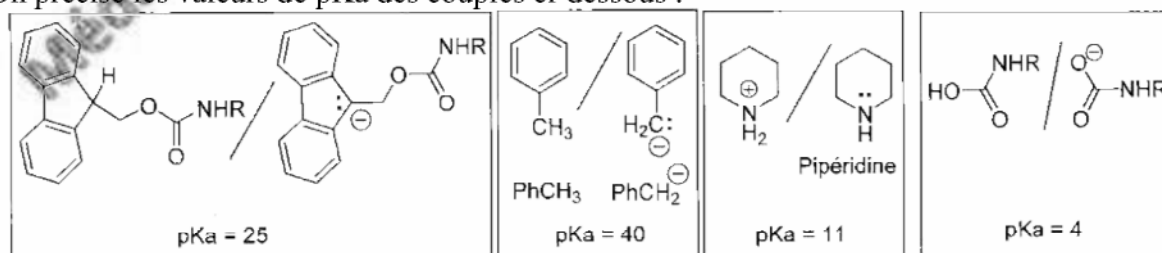
- E) Dans l'étape (d), une liaison hydrogène intramoléculaire peut assister le départ du nucléofuge.

A3.4 Déprotection de la fonction amine

La déprotection de la fonction amine protégée, sous forme de Fmoc-NHR, se fait par réaction avec la pipéridine selon l'équation bilan (8) ci-dessous :

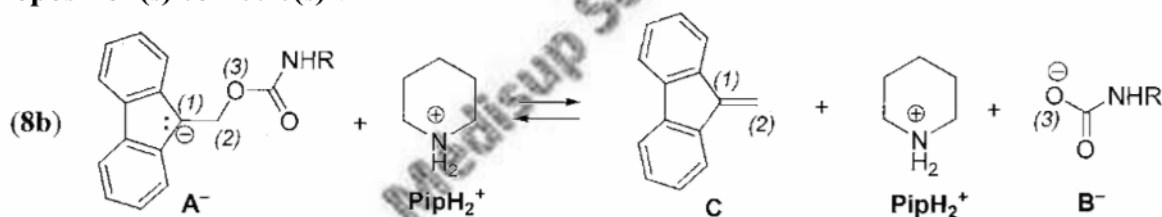


On précise les valeurs de pKa des couples ci-dessous :



La réaction de déprotection (8) se déroule selon un mécanisme en quatre étapes.

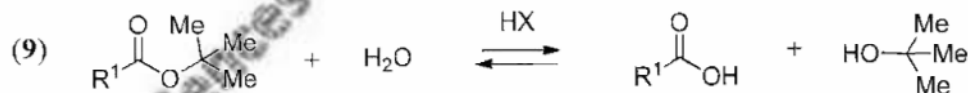
Question 14 : A propos de la deuxième étape (8b), quelle est la ou quelles sont les proposition(s) correcte(s) ?



- A) La réaction (8b) est une élimination suivant un mécanisme en deux étapes.
- B) Le système tricyclique de **C** est aromatique.
- C) La réaction (8b) met en jeu un recouvrement orbitalaire entre l'orbitale 2p de l'atome C(1) et l'orbitale $\sigma^*_{\text{(C2-O3)}}$.
- D) Cette élimination est thermodynamiquement favorisée parce que **C** est aromatique, contrairement à **A**.
- E) La réaction (8b) est déplacée dans le sens direct grâce à une réaction acido-basique totale entre **PipH2⁺** et **B⁻**.

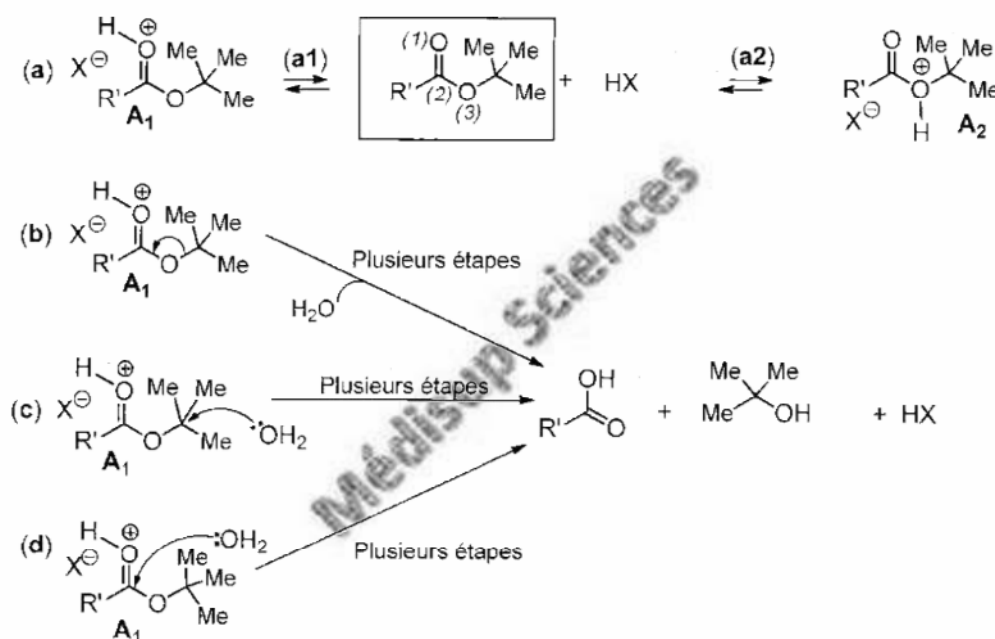
A3.5 - Déprotection de la fonction acide

La fonction ester *tert*-butylique du peptide est enfin hydrolysée en présence d'une quantité catalytique d'acide fort HX selon l'équation (9).



En catalyse acide, le mécanisme de (9) débute par un pré-équilibre acido-basique (a), qui peut conduire à deux oxoniums A₁ et A₂.

Différentes évolutions, (b), (c) ou (d) peuvent être envisagées pour rendre compte de la formation des produits de la réaction (9). Seule est représentée une flèche de la première étape de chacune de ces évolutions.



Question 17 : Quelle est la ou quelles sont les proposition(s) correcte(s) ?

- A) Le mécanisme de cette réaction commence par un pré-équilibre en faveur de l'oxonium A₂ parce que l'atome d'oxygène O(3) est plus basique que l'atome O(1).
- B) Les oxoniums A₁ et A₂ sont stabilisés par mésomérie de manière identique.
- C) L'évolution de A₁ selon (b) comporte trois étapes en tout.
- D) L'évolution de A₁ selon le mécanisme (c) est défavorisée par rapport au mécanisme (b) à cause de l'encombrement stérique du site électrophile.
- E) L'évolution de A₁ selon (d) comporte au moins trois étapes.

Question 18 : Quelle est la ou quelles sont les proposition(s) correcte(s) ?

- A) En remplaçant H_2O par CH_3OH , les deux mécanismes (b) et (c) conduiraient à des produits de réaction différents.
- ~~B) En remplaçant H_2O par CH_3OH , les deux mécanismes (c) et (d) conduiraient à des produits de réaction différents.~~
- C) La réaction (9) peut être catalysée aussi efficacement par un acide fort que par un acide faible (mis en même quantité).
- D) L'évolution selon la voie (b) peut aussi conduire à la formation de l'*iso*-butène, $(\text{Me})_2\text{C}=\text{CH}_2$.
- ~~E) Une étude cinétique de la réaction (9), dans un solvant aprotique doit permettre de trancher entre la voie (b) d'une part et les deux autres voies d'autre part.~~

pKa :

$pK_a(CH_3NH_3^+/CH_3NH_2) = 10,6$; $pK_a(RCO_2H/ RCO_2^-) \approx 4$; $pK_a(R^1R^2NH/ R^1R^2N^-) \approx 34$;
 $pK_a(R^1R^2NH_2^+/ R^1R^2NH) \approx 10$.

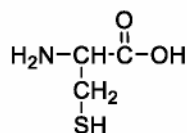
Acide aminé	His	Asp	Ser	Thr	Trp	Cys
pKa (CO ₂ H/ CO ₂ ⁻)	1,8	2,0	2,2	2,1	2,5	1,9
pKa (NH ₃ ⁺ /NH ₂)	9,3	9,9	9,2	9,1	9,4	8,1
pKa (chaîne latérale)	6,0	4,0	>16	>16	/	10,8

Electronégativités :

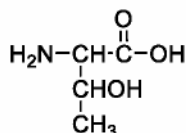
élément	H	C	N	O	S	F
électronégativité	2,2	2,5	3	3,4	2,6	4

Formules des acides aminés :

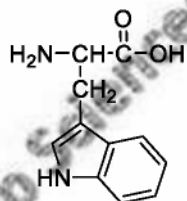
Cystéine (Cys)



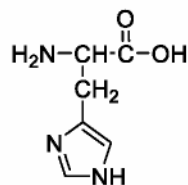
Thréonine (Thr)



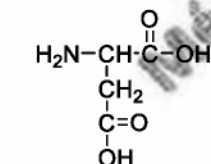
Tryptophane (Trp)



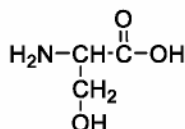
Histidine (His)



Acide aspartique (Asp)

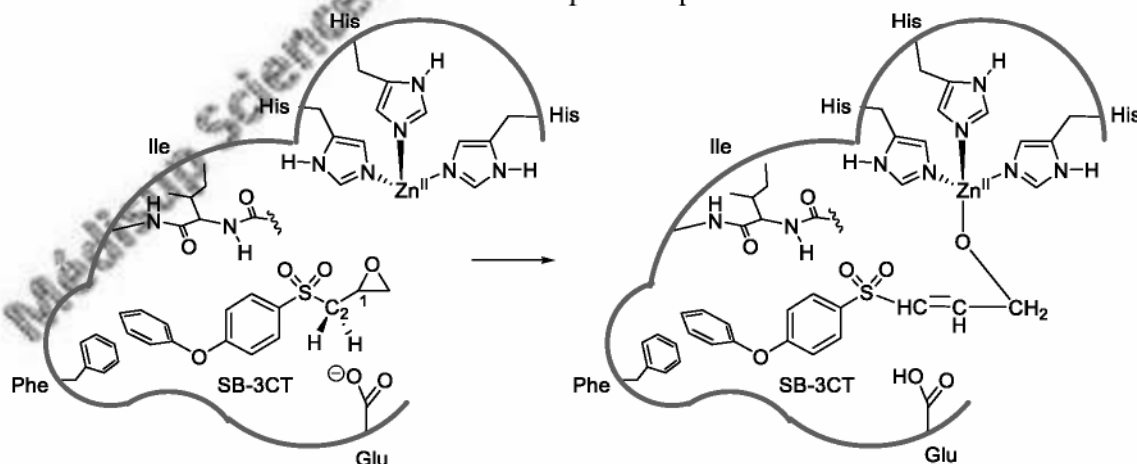


Sérine (Ser)

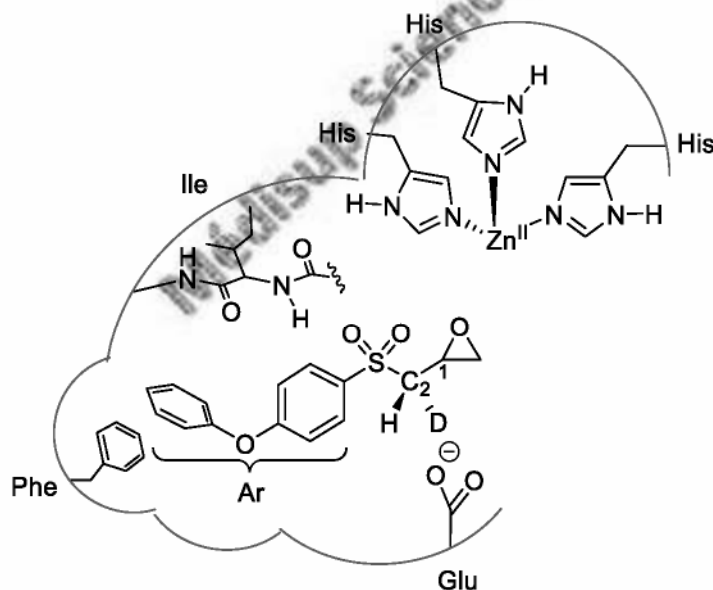


Des enzymes à Zinc (Zn^{II}), telles que les MMP (matrice métalloprotéases), catalysent également l'hydrolyse des liaisons peptidiques. Ces enzymes sont parfois impliquées dans des pathologies. La conception d'inhibiteurs sélectifs est un enjeu capital.

Le site actif d'une de ces enzymes avec l'inhibiteur SB-3CT est représenté ci-dessous. L'inhibition est due à la formation d'un alcoolate de zinc par ouverture de l'époxyde. La stéréochimie de la double liaison formée n'est pas indiquée.



L'époxyde le plus actif présente une configuration absolue (*R*) au niveau de l'atome de carbone C-1. On étudie la stéréochimie de la réaction à l'aide de l'époxyde deutéré sur le carbone C-2 représenté au site actif de l'enzyme dans le schéma ci-après.

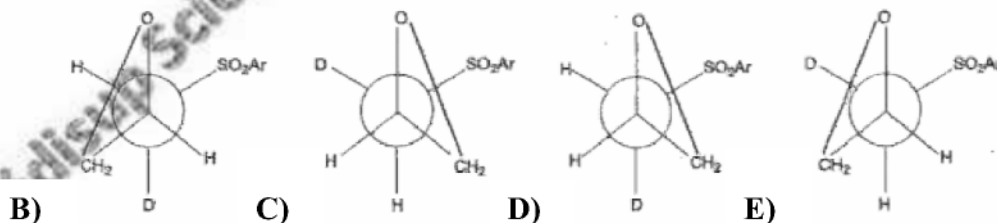


Question 13 :

Quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

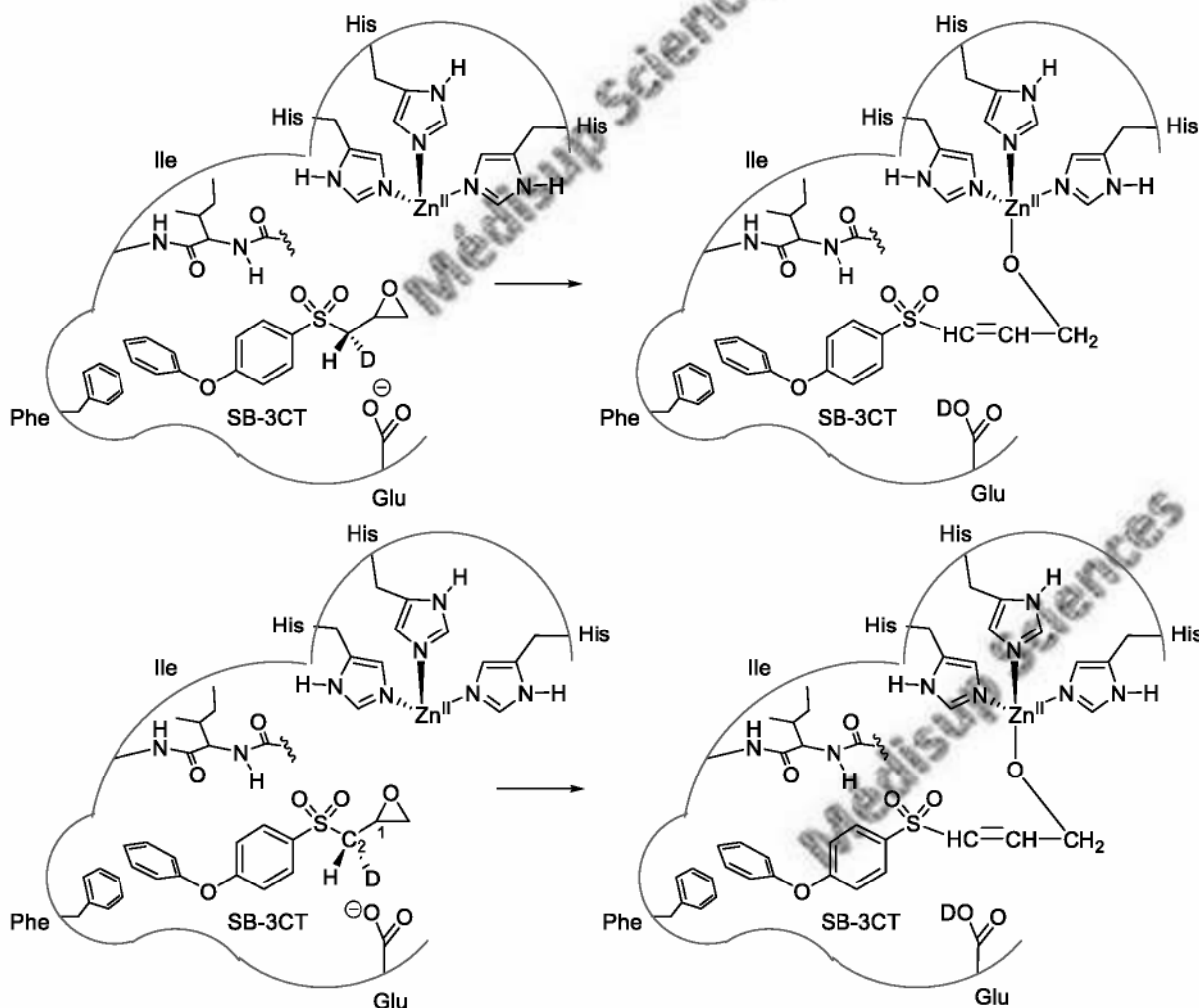
- A) L'inhibiteur présente deux atomes de carbone de configuration absolue opposée. Il est donc optiquement actif.

La projection de Newman de l'inhibiteur deutéré selon l'axe de visée C-1 – C-2 correspond-elle à la(les) réponse(s) **B), C), D)** ou **E)** ? Cocher la(les) cases correspondantes.



Question 14 :

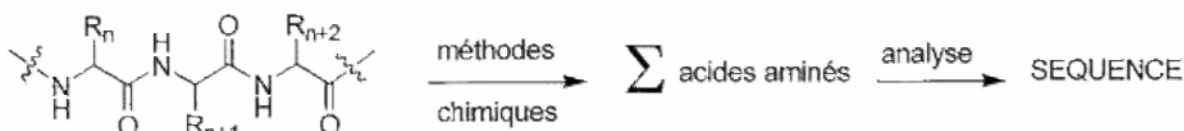
Le bilan de la réaction entre l'inhibiteur et l'enzyme est montré ci-dessous. La réaction correspond à une élimination de type E2. Concernant le mécanisme de cette réaction, quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?



- A) Le groupement SO_2 participe à la polarisation des liaisons C-2-H et C-2-D par effet inductif attracteur.
- B) La double liaison formée est de configuration E.
- C) L'inhibition par le stéréoisomère de configuration opposée en C-2 conduit à une double liaison de configuration Z.
- D) Zn(II) peut participer à l'ouverture de l'époxyde grâce à son caractère acide de Lewis.
- E) ~~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 l'ouverture de l'époxyde.~~

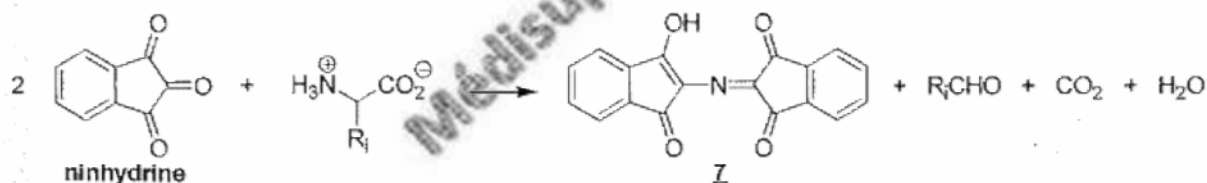
III/ Séquençage des protéines

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 **I** de couleur pourpre.

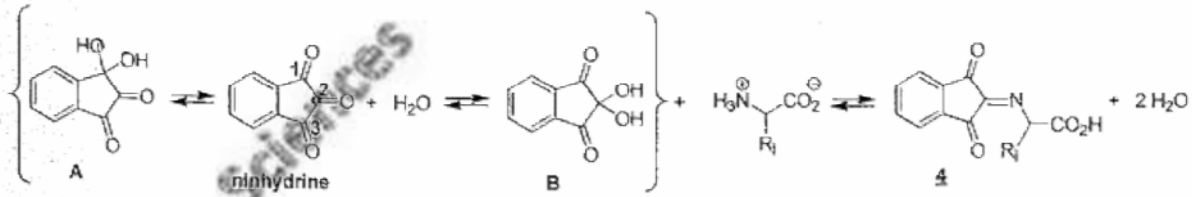


Dans cette partie, nous allons étudier les quatre principales étapes de cette réaction :

- ① condensation de la fonction amine de l'acide aminé avec un équivalent de ninhydrine ;
- ② décarboxylation ;
- ③ libération de l'aldéhyde R_1CHO ;
- ④ condensation avec le second équivalent de ninhydrine.

Question 17

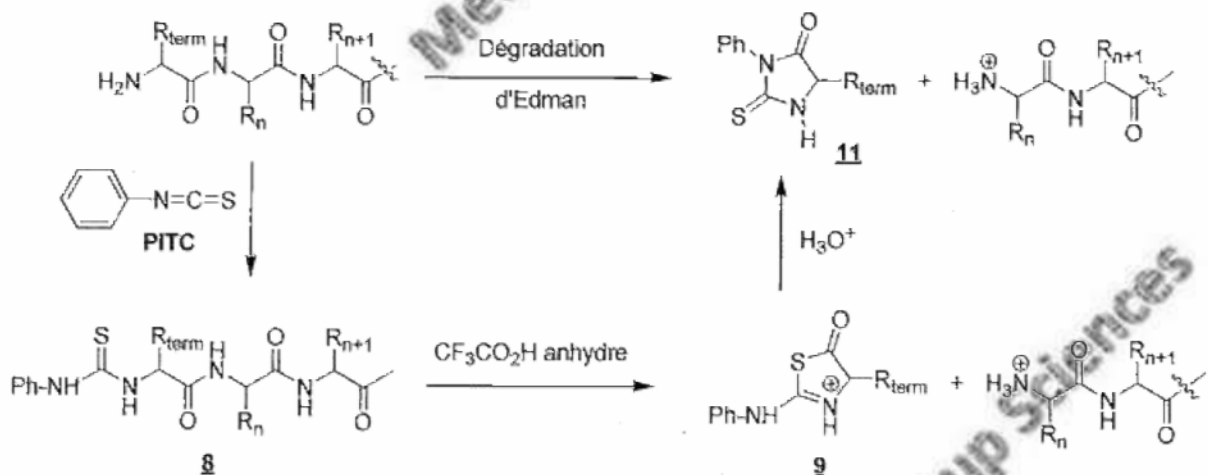
La ninhydrine en solution aqueuse existe sous deux formes hydratées notées A et B. Au cours de l'étape ④, la ninhydrine et l'acide aminé se condensent pour conduire à l'imine **4**. Quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?



- A) L'équilibre entre la ninhydrine et ses deux hydrates **A** et **B** s'établit plus vite en milieu acide qu'en milieu neutre.
- B) La forme **B** est plus stable que la forme **A**.
- C) Dans la ninhydrine, l'atome de carbone C2 est le moins électrophile car il subit les effets mésomères des deux fonctions carbonyle C=O voisines.
- D) En solution aqueuse, c'est la forme hydrate **B** qui réagit avec la fonction amine de l'acide aminé.
- E) En solution aqueuse, la forme zwitterionique de l'acide aminé catalyse la formation de l'amine **4**.

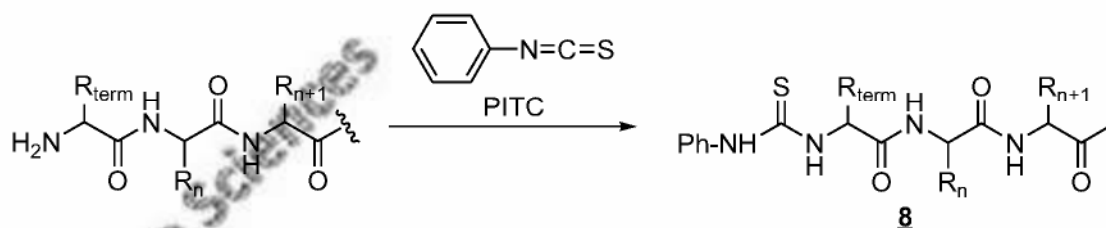
III.3/ Dégradation d'Edman

La dégradation d'Edman permet d'isoler l'acide aminé N-terminal sans dégrader le reste de la protéine permettant ainsi une analyse séquentielle de toute la chaîne. Cette méthode utilise le phényl-isothiocyanate (PITC) qui réagit de façon spécifique avec la fonction amine N-terminale pour former le produit **8** qui, après hydrolyse, libère l'acide aminé N-terminal sous la forme d'un cycle **11** comme le montre le schéma ci-dessous.



Question 25 :

Concernant la réaction de formation de 8, quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?



- A) Dans l'isothiocyanate $\text{CH}_3\text{-N}=\text{C}=\text{S}$, l'atome d'azote est hybridé sp^2 et les atomes de carbone et de soufre sont hybridés sp .
- B) Dans l'isothiocyanate $\text{CH}_3\text{-N}=\text{C}=\text{S}$, les doublets non-liants des atomes d'azote et de soufre sont coplanaires.
- C) Le bilan de cette réaction correspond à une addition nucléophile.
- ~~D) Au cours de cette réaction, l'atome de carbone de la fonction isothiocyanate du PITC change de degré d'oxydation.~~
- E) Au cours de cette réaction, l'atome de carbone de la fonction isothiocyanate du PITC change d'état d'hybridation.

■ 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 $\text{pK}_{\text{a}2} = 14$

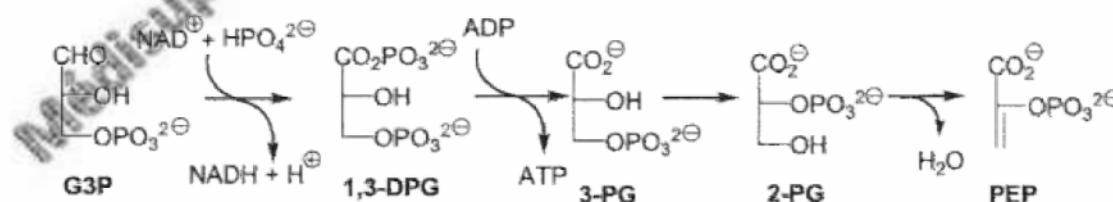
Le $\text{pK}_{\text{a}1}$ correspond à
la forme protonnée

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

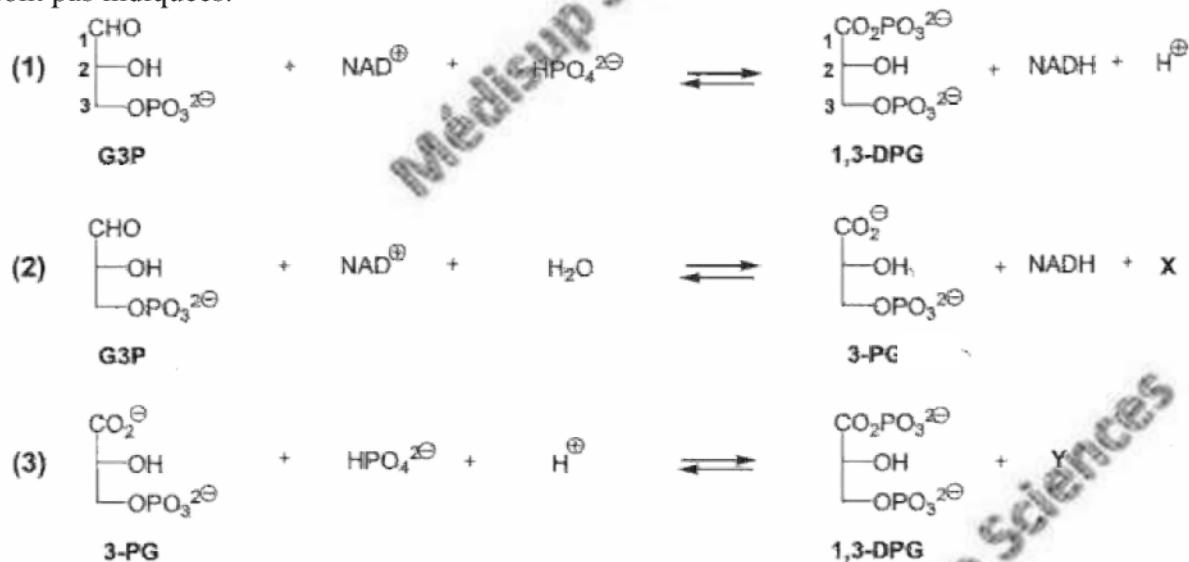
Le **PEP** est biosynthétisé en 4 étapes à partir du glycéraldéhyde 3-phosphate (**G3P**) lors de la glycolyse selon la séquence réactionnelle indiquée ci-dessous. Les différents composés sont représentés en projection de Fischer.



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.



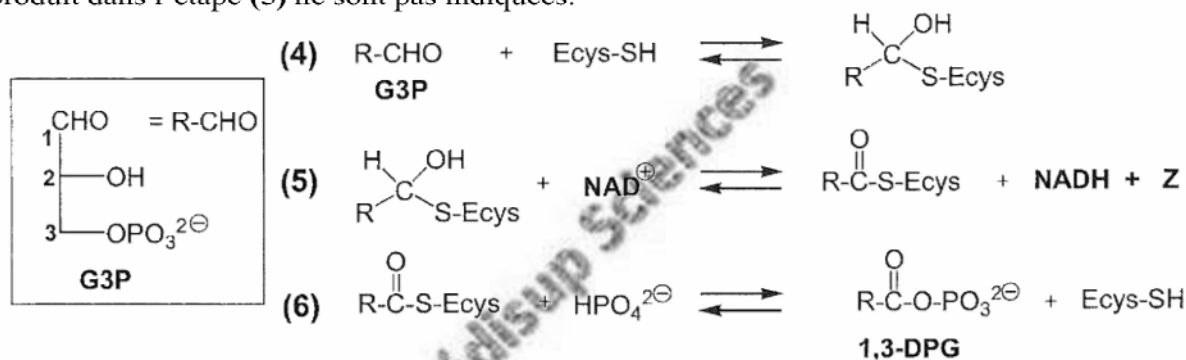
Question 1.

A propos des équations (1), (2) et (3), quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

- A) L'atome de carbone C-1 de **1,3-DPG** a un degré d'oxydation inférieur à celui de l'atome de carbone C-1 de **G3P**.
- B) L'équation (1) implique une réaction d'oxydoréduction à un électron.
- C) A pH physiologique, la réaction correspondant à l'équation (2) libère un équivalent de proton ($X = 1 \text{ H}^+$).
- D) A pH physiologique, la réaction correspondant à l'équation (3) libère une molécule d'eau ($Y = \text{H}_2\text{O}$).
- E) L'équation (2) correspond à une réaction d'hydrolyse.

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 $\Delta_r G_2 + \Delta_r G_3$

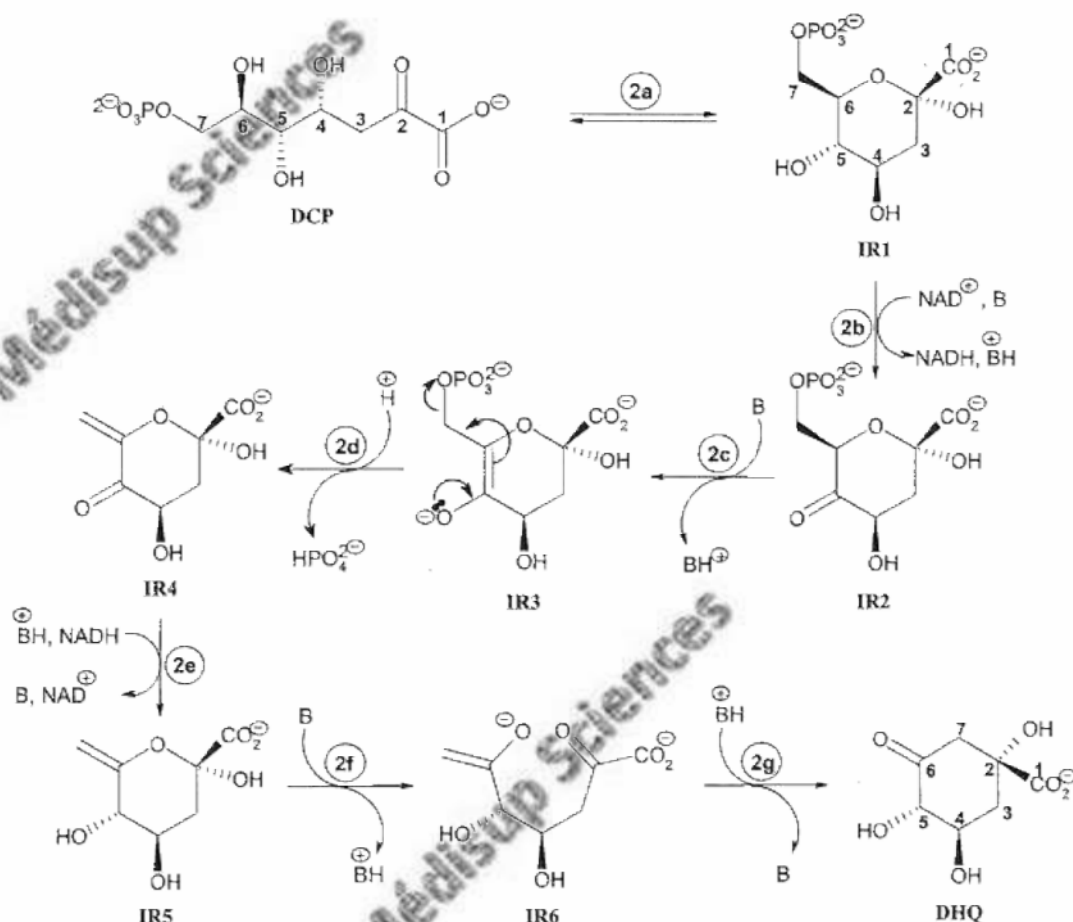
II/ BIOSYNTHESE DU SHIKIMATE

La biosynthèse du shikimate (**SHK**) à partir de **PEP** et d'érythrose 4-phosphate (**E4P**) est réalisée en quatre étapes (représentées ci-dessous, numérotées de (1) à (4)) *via* la formation des intermédiaires **DCP**, **DHQ** et **DHS**. Chaque étape est catalysée par une enzyme (notée Enz). Les résidus d'acides aminés participant directement au mécanisme sont notés **B** et **BH⁺**. Chaque étape représente une série de transformations (nommées **a**, **b**, **c** etc...) qui mettent en jeu des intermédiaires réactionnels notés **IR**.



Question 13.

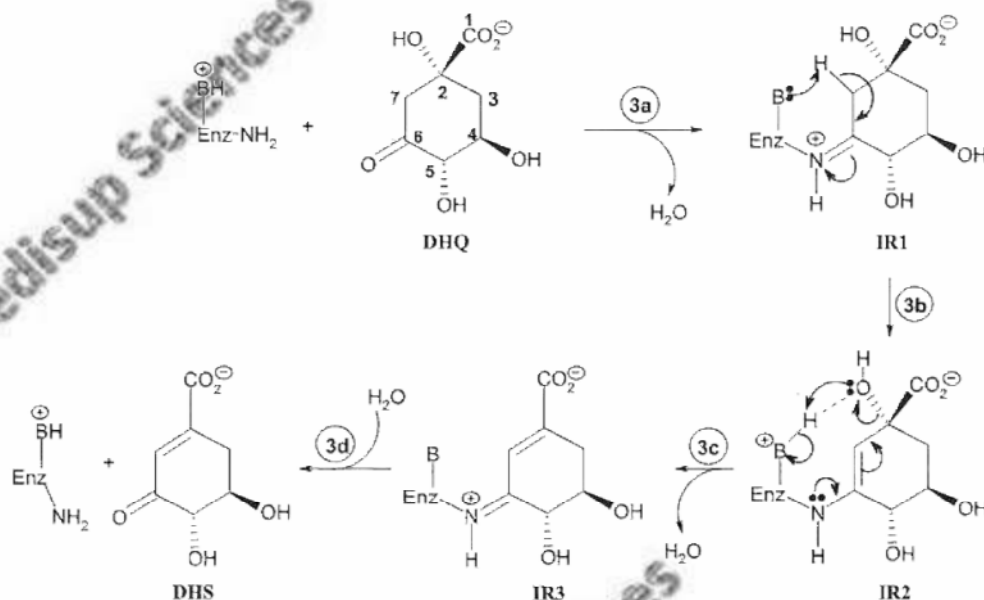
La deuxième étape consiste à former DHQ à partir de DCP selon le schéma ci-dessous. Quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?



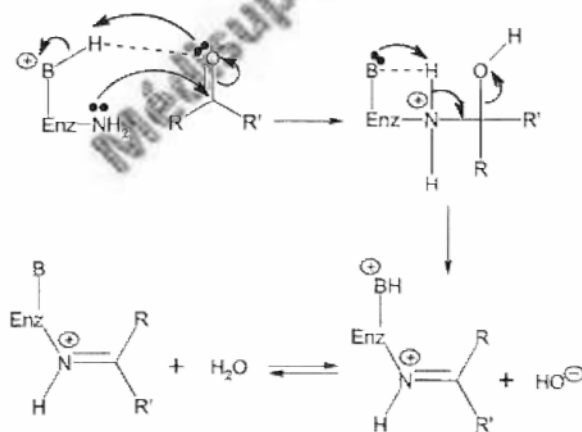
- A) L'étape (2a) correspond à une attaque nucléophile du carbonyle en position C-2 sur le carbone C-6.
- B) L'oxydation qui se déroule en (2b) a pour effet d'augmenter l'acidité de certains atomes d'hydrogène de IR2.
- C) L'étape (2d) correspond à un mécanisme concerté et nécessite que la liaison C-OPO₃²⁻ soit dans le même plan que les deux atomes de carbone sp².
- D) L'ouverture du cycle de IR5 est favorisée par rapport à celle de IR1 car l'anion libéré est stabilisé par effet mésomère.
- E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

Question 14.

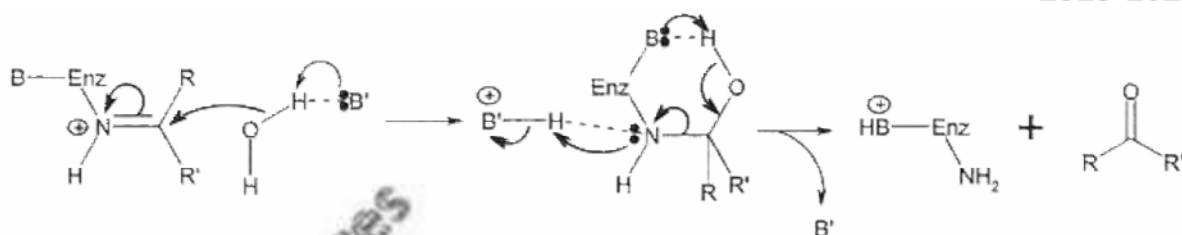
La troisième étape permet de transformer DHQ en DHS via la formation d'un iminium comme indiqué sur le schéma ci-dessous. Quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?



- A) L'étape (3a) se déroule en catalyse acide générale selon le mécanisme suivant (pour simplifier seule la fonction cétone de DHQ est représentée) :

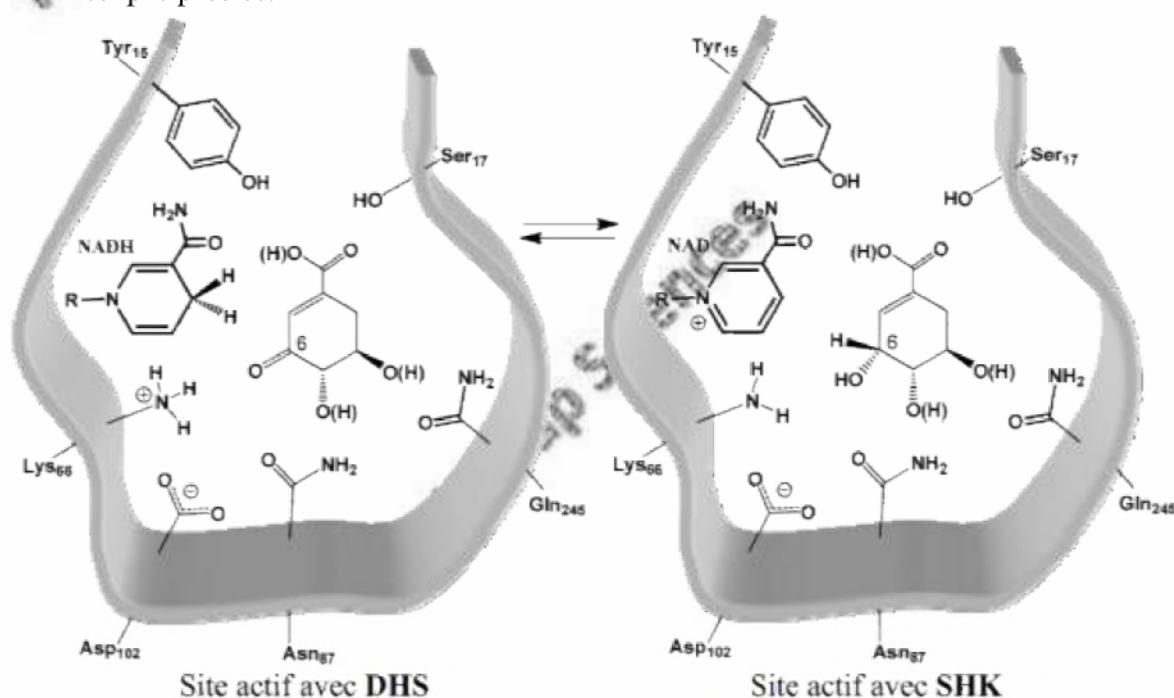


- B) L'étape (3a), si elle n'était pas catalysée par l'enzyme, pourrait être facilitée en présence d'un excès d'acide fort.
 C) IR3 possède un système conjugué qui permet de délocaliser la charge négative du carboxylate en direction de l'iminium qui joue le rôle de groupe mésomère accepteur.
 D) L'hydrolyse de l'iminium au cours de l'étape (3d) peut être réalisée en catalyse acido-basique générale selon le mécanisme suivant :



- E) La déshydratation de **DHQ** en **DHS** pourrait être réalisée directement en présence d'acide fort, mais dans des conditions, on risque d'éliminer aussi l'hydroxyle en C4.

La dernière étape de la biosynthèse est la transformation de **DHS** en shikimate **SHK**. Cette réaction, nécessitant la présence du cofacteur NADH, est catalysée par l'enzyme *shikimate déshydrogénase*. Dans le site actif schématisé ci-dessous, l'état de protonation de **DHS** et de **SHK** n'est pas précisé.



Question 16.

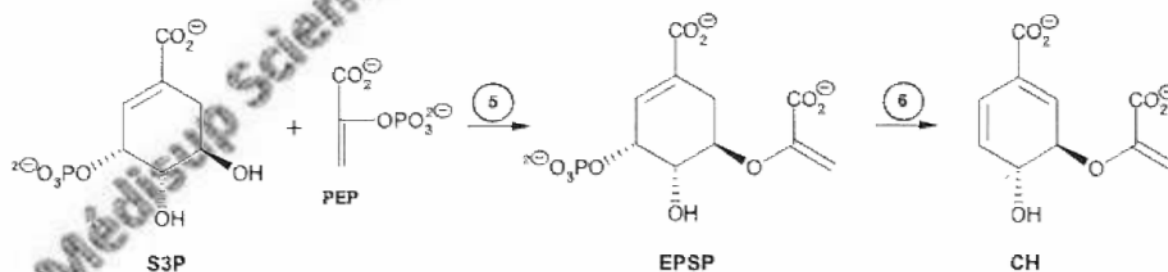
En ce qui concerne le mécanisme de la réaction catalysée par la *shikimate déshydrogénase*, quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

- A) La réaction catalysée par la *shikimate déshydrogénase* est une réaction d'oxydoréduction et met en jeu deux électrons.
- B) La molécule NADH joue le rôle du réducteur et est oxydée par déprotonation.
- C) Le doublet non liant de l'atome d'azote dans le cycle du NADH participe à la réaction.
- D) Au site actif, les deux atomes d'hydrogène du carbone sp^3 du NADH sont transférés sur l'atome de carbone C-6 de **DHS** avec la même probabilité.
- E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

III/ INHIBITION DE LA BIOSYNTHESE DES ACIDES AMINÉS AROMATIQUES

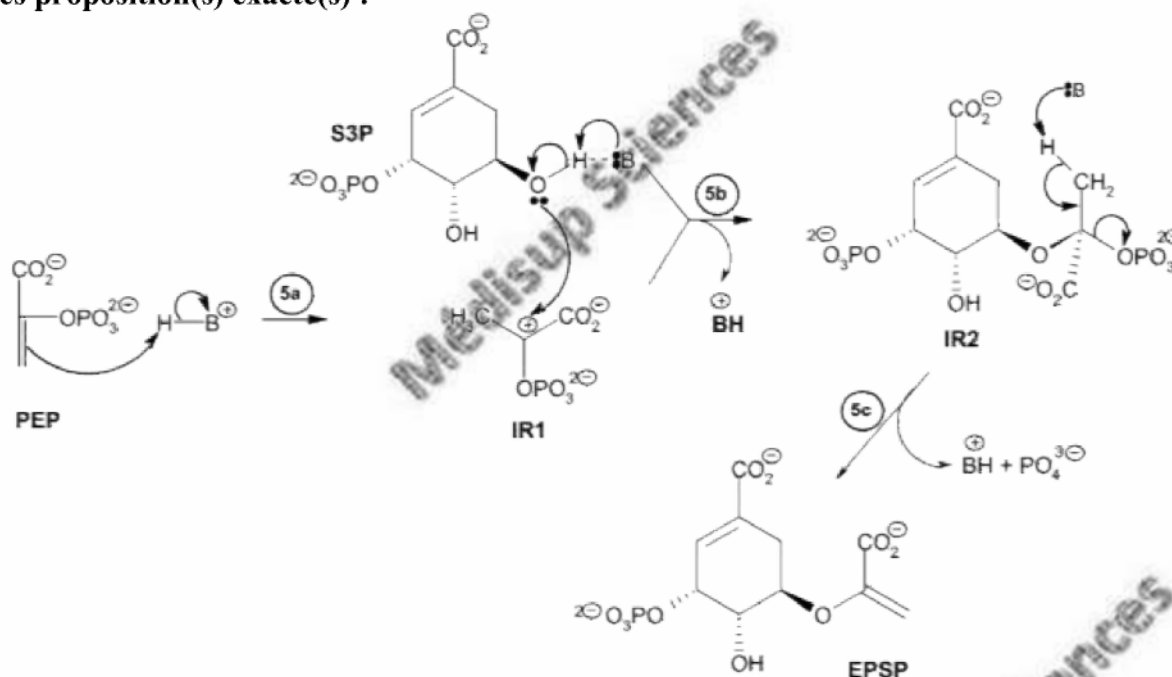
III.1/ Formation du chorvsmate

Après phosphorylation, le shikimate 3-phosphate (**S3P**) réagit avec **PEP** dans l'étape (5) pour former **EPSP**. Par la suite, **EPSP** est transformé dans l'étape (6) en chorvsmate (**CH**), précurseur commun à tous les acides aminés aromatiques.



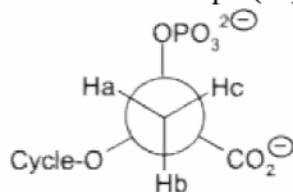
Question 17.

A propos du mécanisme de l'étape (5) représenté ci-dessous, quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?



- A) L'intermédiaire **IR1** est stabilisé par l'effet inductif du groupe CO_2^- .
- B) L'intermédiaire **IR1** est stabilisé par un effet mésomère.
- C) Le bilan des étapes (**5a-5b**) est caractéristique d'une addition *syn* concertée.
- D) Le mécanisme donné pour l'étape (**5c**) correspond à une élimination *anti*.

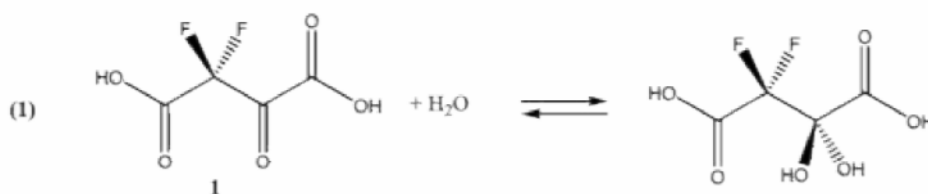
E) Dans la conformation suivante (représentée en projection de Newman), seul l'atome d'hydrogène Ha peut être éliminé dans l'étape (5c).



III.2/ Etude des inhibiteurs

Question 22.

L'eau peut réagir sur le diacide **1** pour conduire à un hydrate selon l'équation-bilan (1) :



Dans le cas général, représenté par l'hydratation de l'acétone $\text{H}_3\text{C-CO-CH}_3$ dans l'équation-bilan (2), l'équilibre est en faveur de la forme cétone :



Quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

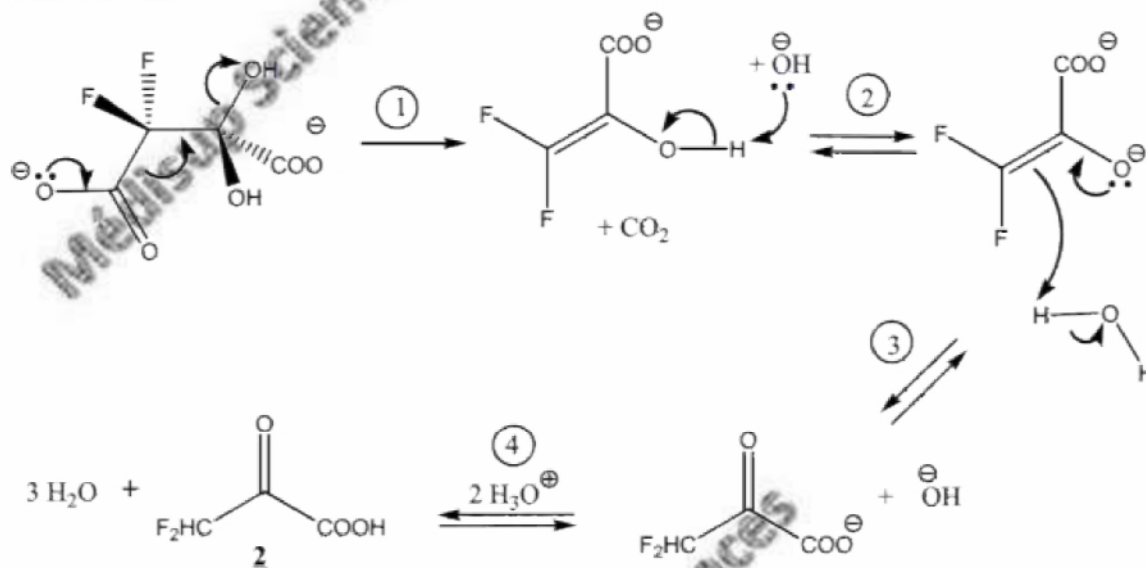
- A) L'effet mésomère donneur des atomes de fluor rend la fonction carbonyle C=O de **1** moins réactive vis-à-vis de H_2O par rapport à celle de l'acétone.
- B) L'effet inductif des atomes de fluor augmente la vitesse d'addition de l'eau sur le carbonyle de **1** par rapport à celui de l'acétone.
- C) L'obtention de la forme hydrate s'accompagne d'une augmentation du degré d'oxydation de l'atome de carbone changeant d'état d'hybridation.
- D) Les réactions (1) et (2) de formation d'hydrate sont accélérées en milieu acide.
- E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

Question 23.

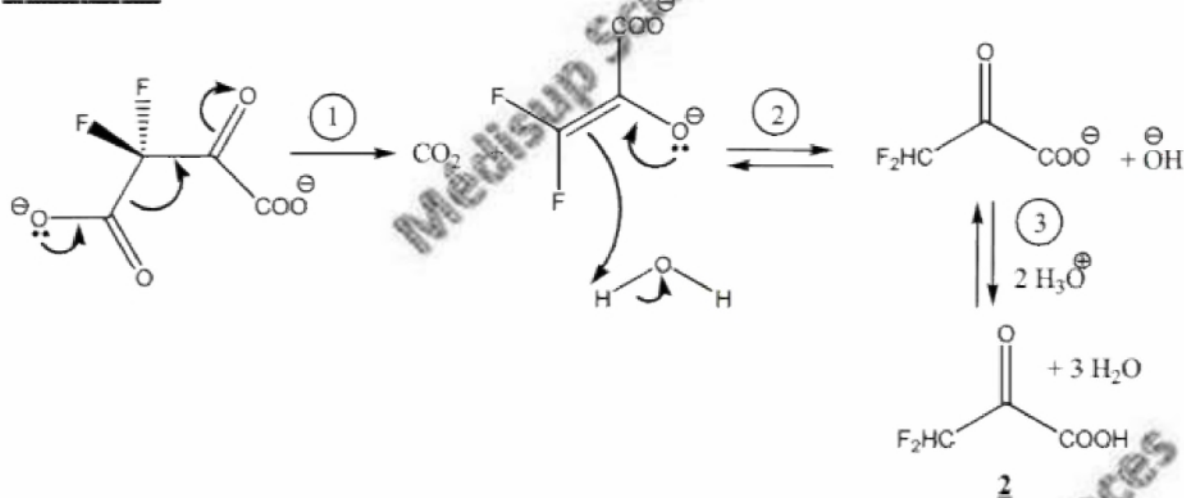
Le diacide **1** est ensuite décarboxylé en milieu basique puis le milieu est acidifié pour conduire au composé **2**.

La forme cétone étant en équilibre avec la forme hydrate (voire question 22), la décarboxylation peut être envisagée soit à partir de la forme hydrate (mécanisme A), soit à partir de la forme cétone (mécanisme B).

mécanisme A



mécanisme B



Quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

- A) La première étape du mécanisme **A** correspond à une élimination *anti* d'ordre 1.
- B) Le mécanisme **A** est possible quelle que soit la conformation de la forme hydrate du composé **1**.
- C) Selon le mécanisme **B**, la décarboxylation de la fonction carboxylate CO_2^- de la forme cétone de **1** est possible grâce à l'effet mésomère accepteur de $\text{C}=\text{O}$.
- D) En admettant que seul le mécanisme **B** est possible, la décarboxylation ne sera pas totale car la forme hydrate de **1** ne réagira pas.
- E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

■ 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 $\text{pK}_{\text{a}2} = 30-34$

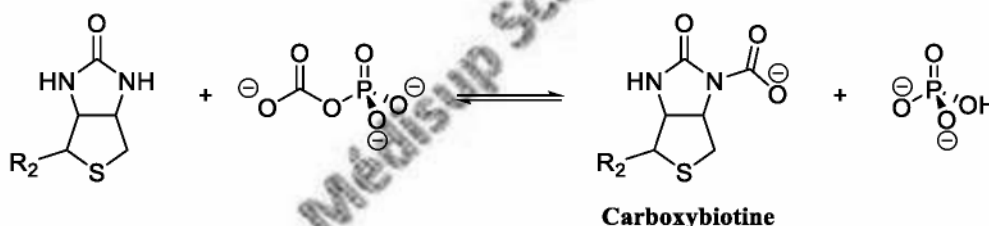
Thiols : $\text{pK}_{\text{a}1} = -7$ et $\text{pK}_{\text{a}2} = 10-11$

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

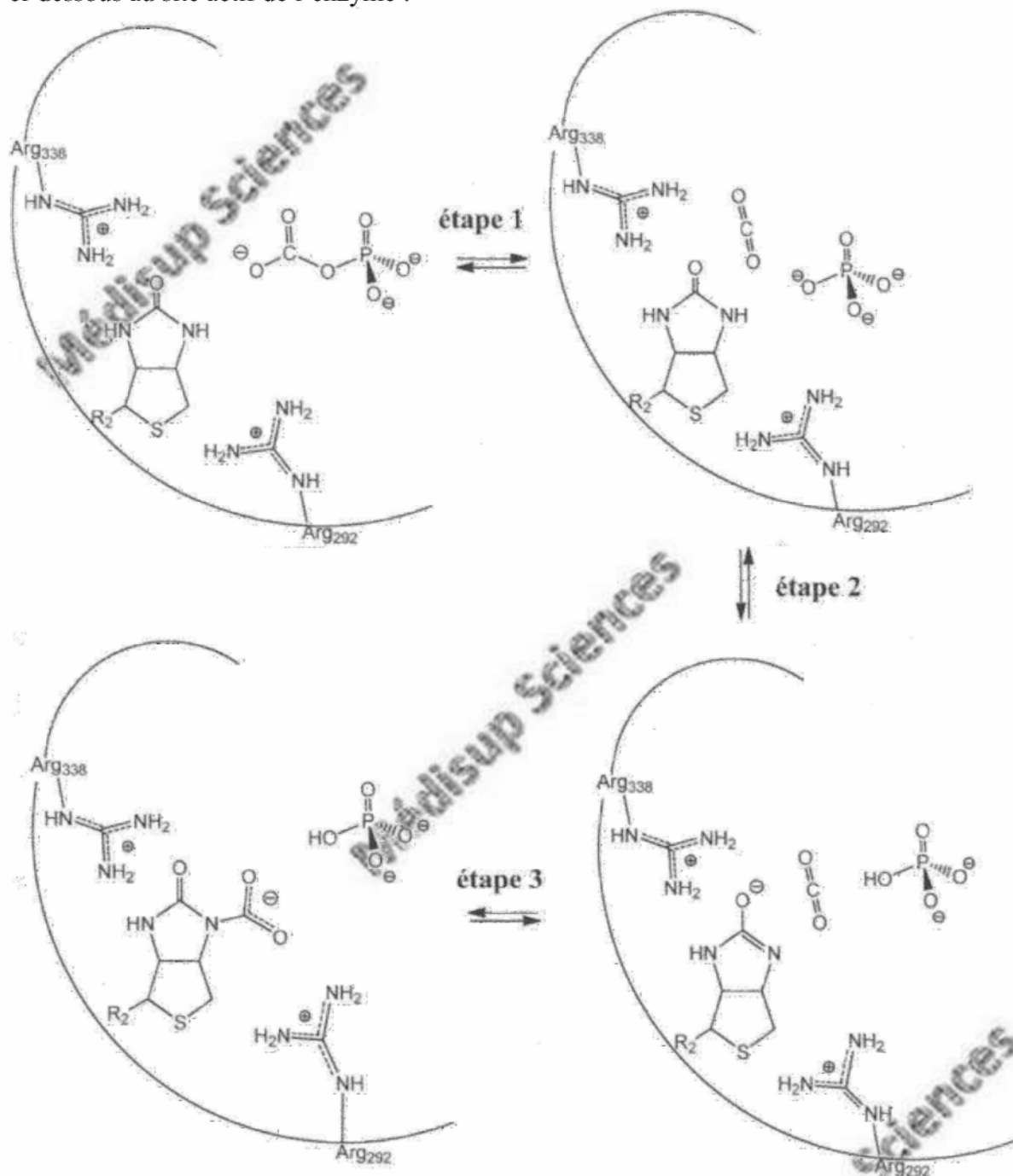
Le $\text{pK}_{\text{a}1}$ correspond à
la forme protonnée

IIC/ Carboxylation de la biotine

L'anhydride mixte formé par réaction de l'ion hydrogencarbonate 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.

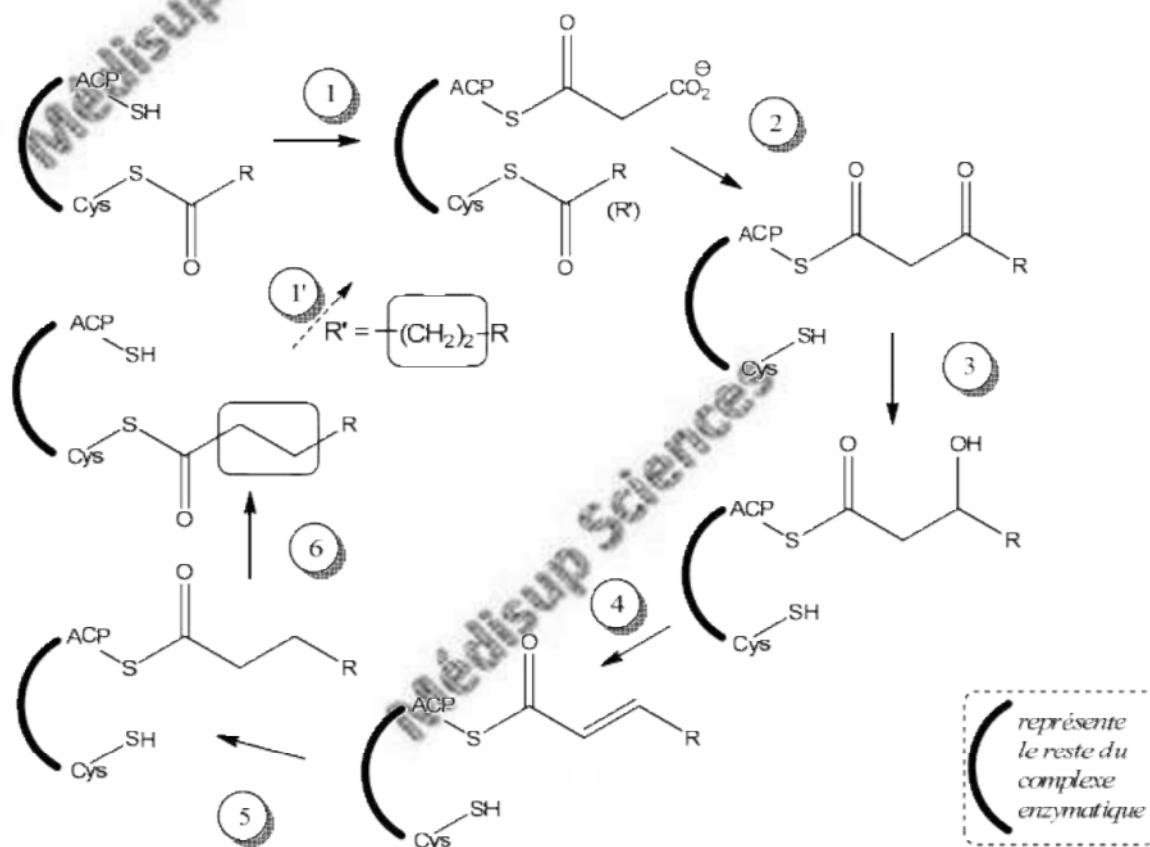
La troisième étape est la fixation de CO₂ sur la biotine. Cocher la(les) proposition(s) correcte(s) :

- 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.

II E/ 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 [$-\text{COCH}_2\text{CO}_2^-$] 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) :

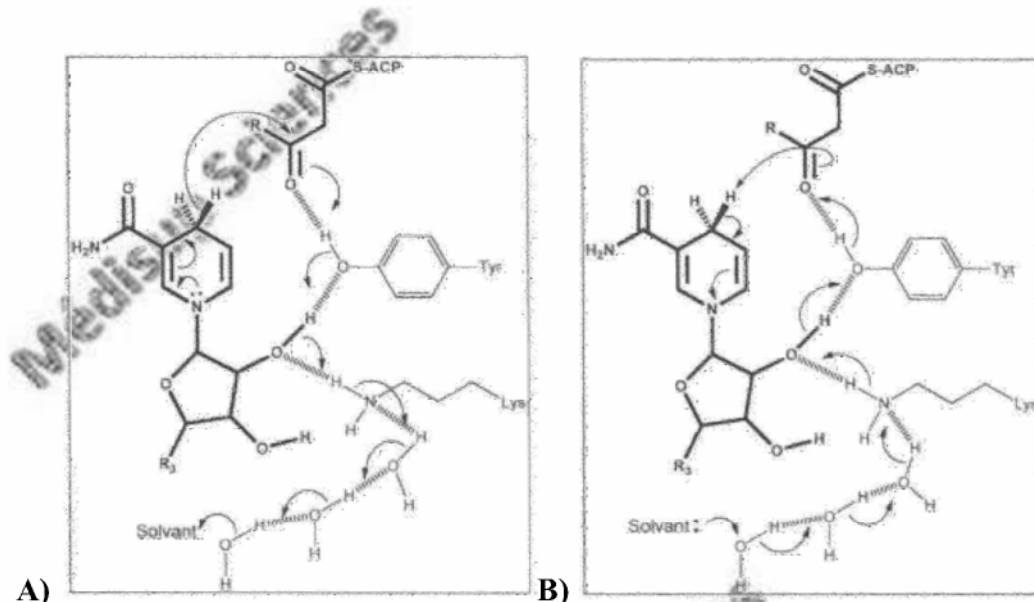


A chaque étape, certains résidus d'acides aminés présents au site actif ont un rôle important.

Question 26.

Cette *troisième étape* fait intervenir le couple redox $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$ et est représenté au site actif (schémas A et B ci-dessous).

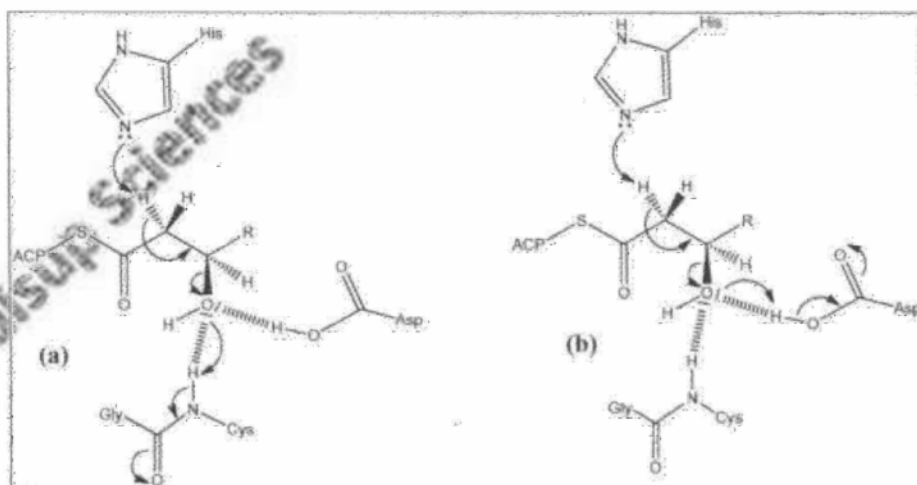
Cocher la(les) proposition(s) correcte(s) à propos du mécanisme de cette étape 3 :



- B)** Le réseau de liaison hydrogène permet le transfert d'un proton.
C) Le cofacteur redox transfère un proton.
D) Le résidu tyrosine joue un rôle de nucléophile.

Question 27.

La *quatrième étape* du cycle est une réaction de déshydratation conduisant à un composé éthylénique. Deux mécanismes d'élimination, notés (a) et (b) sont proposés ci-dessous.



On rappelle que les pKa associés aux fonctions amide et acide carboxylique sont environ 14 et 4 respectivement. Cocher la(les) proposition(s) correcte(s) :

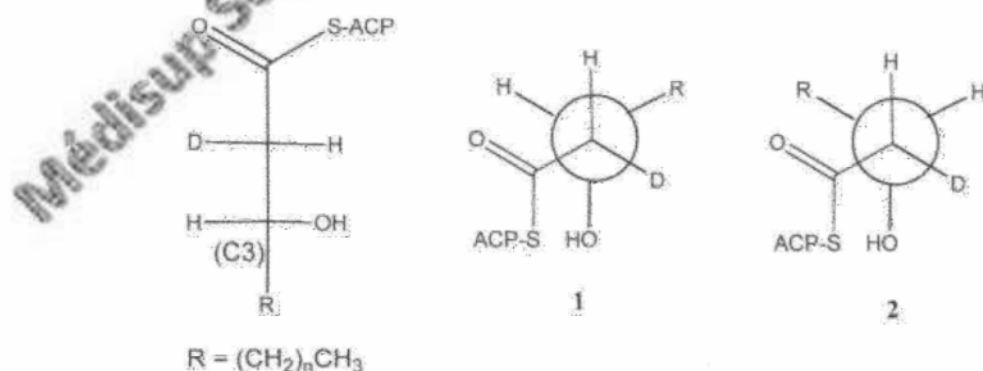
- A) La comparaison des pKa des groupements amide et acide carboxylique suggère que le mécanisme (a) est plus probable.
- B) La double liaison formée est de configuration Z.
- C) Les schémas (a) et (b) représentent un mécanisme concerté avec double catalyse base faible.
- D) Le groupement thioester du substrat polarise les liaisons C-H adjacentes par effet mésomère donneur.
- E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

Question 28.

Sachant que, pour cette quatrième étape :

- seuls les composés de configuration *R* en (C3) sont substrats de l'enzyme,
- le produit de la réaction catalysée par l'enzyme présente toujours une double liaison de configuration *E*,
- la réaction est stéréosélective et procède suivant un mécanisme de type anti-élimination,

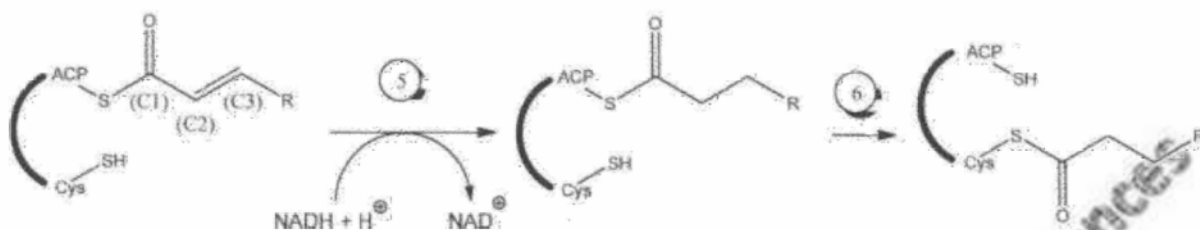
cocher la(les) proposition(s) correcte(s) :



- A) Le composé représenté en projection de Fischer et le composé **1** représenté en projection de Newman sont identiques.
- B) Le composé représenté en projection de Fischer est substrat de l'enzyme et va être transformé enzymatiquement en un composé éthylénique deutéré.
- C) Le composé **1** est substrat de l'enzyme, mais pas le composé **2**.
- D) Le composé **2** est l'énantiomère du composé représenté en projection de Fischer.
- E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

Question 29.

La *cinquième étape* fait intervenir cette fois-ci le couple $NAD^+/NADH$ et la chaîne en croissance est transférée à nouveau sur le résidu cystéine lors de la dernière étape 6.

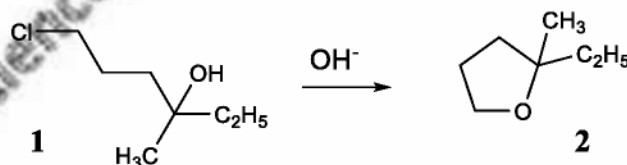


Cocher la(les) proposition(s) correcte(s) :

- A) Le carbone (C3) est plus électrophile que le carbone C(2) à cause d'un effet mésomère
- B) Lors de l'étape **5**, un équivalent hydrure attaque le carbone (C2).
- C) Le nucléophile attaque l'orbitale π de l'éthylénique.
- D) Si $NADH$ était remplacé par son analogue deutéré $NADD$ (dont une structure est représentée page 3), le produit obtenu serait deutéré en position (C3).
- E) L'étape **6** est une réaction de trans-thioestérification et consomme un équivalent de réducteur.

TABLEAU PÉRIODIQUE DES ÉLÉMENTS																		18 VIIIA
PÉRIODE	1 IA																	2 IIA
	1 1.0079																	2 4.0026
	H																	He
	HYDROGÈNE																	HÉLIUM
2	3 6.941	4 9.0122															10 20.18	
	Li	Be															Ne	
	LITHIUM	BÉRYLLIUM															NEON	
3	11 22.990	12 24.305															18 39.948	
	Na	Mg															Ar	
	SODIUM	MAGNÉSIMUM															ARGON	
4	19 39.098	20 40.078	21 44.956	22 47.887	23 50.942	24 51.996	25 54.938	26 55.845	27 56.933	28 58.693	29 63.546	30 65.39	31 69.723	32 72.64	33 74.922	34 76.96	35 78.904	36 83.80
	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
	POTASSIUM	CALCIUM	SCANDIUM	TITANE	VANADIUM	CHROME	MANGANESE	FER	COBALT	NICHEL	CUivre	ZINC	GALLIUM	GERMANIUM	ARSENIC	SELENIUM	BROME	KRYPTON
5	37 85.468	38 87.32	39 88.905	40 91.224	41 92.006	42 95.94	43 (98)	44 101.07	45 102.91	46 106.42	47 107.87	48 112.41	49 114.82	50 118.71	51 121.76	52 127.60	53 126.90	54 131.29
	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
	RUBIDIUM	STRONTIUM	YTTRIUM	ZIRCONIUM	NIOBIUM	MOLYBDÈME	TECHNÉTIUM	RUTHÉNIUM	RHODIUM	PALLADIUM	ARGENT	CADMIUM	INDIUM	ÉTAIN	ANTIMOINE	TÉLUR	IOD	XÉNON
6	55 132.91	56 137.33	57-71	72 178.48	73 180.85	74 183.84	75 186.21	76 190.23	77 192.22	78 196.08	79 198.97	80 200.50	81 204.38	82 207.2	83 208.98	84 (209)	85 (210)	86 (222)
	Cs	Ba	La-Lu Lanthanides	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
	CÉSURIUM	BARYUM		HAFNIUM	TANTALE	TUNGSTÈNE	RHÉNIUM	OSMIUM	IRIDIUM	PLATINE	OR	MERCURE	THALLIUM	PLOMB	BISMUTH	POLONIUM	ASTATE	RADON
7	87 (223)	88 (226)	89-103	104 (261)	105 (262)	106 (268)	107 (264)	108 (277)	109 (281)	110 (281)	111 (272)	112 (265)						
	Fr	Ra	Ac-Lr Actinides	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Uun	Uun	Uun						
	FRANCIUM	RADIUM		RUTHÉNIUM	DUBNIUM	SEABORGIUM	BOHRHIUM	HASSIUM	MEITNERIUM	UNUNBIUM	UNUNBIUM	UNUNBIUM						
Lanthanides																		
6	57 138.91	58 140.12	59 140.91	60 144.24	61 (140)	62 150.38	63 151.96	64 157.25	65 158.93	66 162.50	67 164.93	68 167.26	69 168.93	70 173.04	71 174.97			
	La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu			
	LANTHANE	CÉRIUM	PRASEODYME	NÉODYME	PROMÉTHIUM	SAMARIUM	EUROPÉUM	GADOLINIUM	TERBIUM	DYSPROSIUM	HOLMIUM	ERBIUM	THULIUM	YTBRIUM	LUTÉTIUM			
7	89 (227)	90 232.04	91 231.04	92 238.03	93 (237)	94 (244)	95 (243)	96 (247)	97 (247)	98 (251)	99 (252)	100 (257)	101 (258)	102 (258)	103 (252)			
	Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr			
	ACTINIUM	THORIUM	PROTACTINIUM	URANIUM	NEPTUNIUM	PLUTONIUM	AMÉRICIUM	CURIUM	BERKÉLIUM	CALIFORNIUM	EINSTEINIUM	FERMIUM	MÉGLÉSIUM	NOBELIUM	LAWRENCIUM			

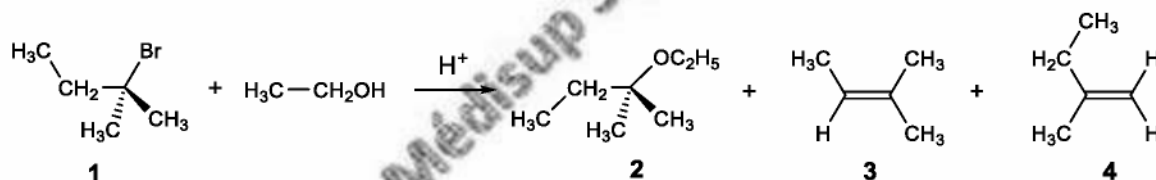
Question n°12 On souhaite synthétiser l'éther cyclique **2** à partir de l'halogénoalcool **1** traité en milieu basique et à basse température.



Indiquer la ou les bonne(s) proposition(s).

- A. La cinétique de la réaction conduisant au composé cyclique est d'ordre 1.
- B. On observe une inversion du pouvoir rotatoire au cours de la réaction.
- C. L'éther cyclique n'est pas l'unique produit possible.
- D. L'étape déterminante de la réaction est une substitution nucléophile en une seule étape.
- E. La réaction peut conduire à un second produit cyclique minoritaire.

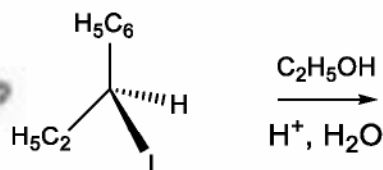
Question n°14 Le 2-bromo-2-méthylbutane noté **1** est un dérivé bromé tertiaire dont la réaction avec l'éthanol conduit à un mélange de trois composés, **2**, **3** et **4**. Un seul de ces trois produits est majoritaire. Indiquer quelles sont les proportions du mélange obtenu.



Indiquer la bonne réponse.

- A. **2**(8%) **3** (32%) et **4** (60%).
- B. **2**(32%) **3** (8%) et **4** (60%).
- C. **2**(60%) **3** (32%) et **4** (8%).
- D. **2**(60%) **3** (8%) et **4** (32%).
- E. **2**(60%) **3** (20%) et **4** (20%).

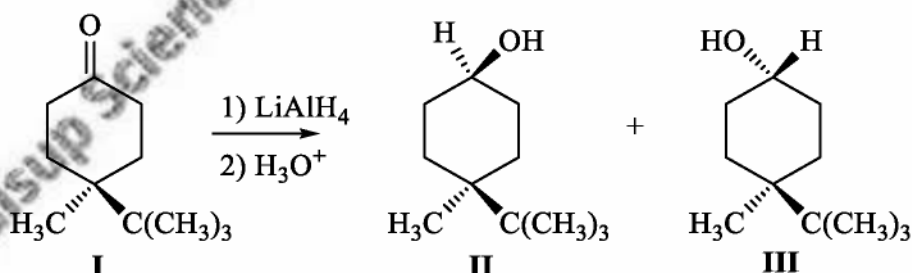
Question n°18. La réaction de l'éthanol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) sur le dérivé iodé représenté ci-dessous se fait en deux étapes et conduit à plusieurs composés de formule brute $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}$.



Indiquer la ou les bonne(s) réponse(s).

- A. La réaction passe par un intermédiaire.
- B. On obtient un mélange racémique.
- C. La vitesse de la réaction dépend de la concentration en éthanol.
- D. On obtient un composé achiral.
- E. La cinétique est d'ordre 2.

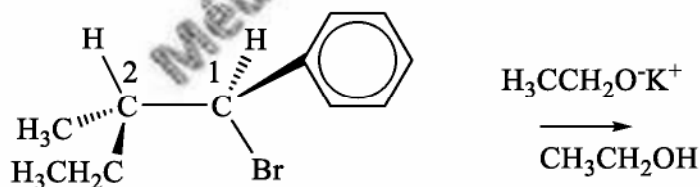
Question n°5 La réaction du composé **I** avec LiAlH_4 suivie d'une hydrolyse acide, comme indiqué ci-dessous, donne deux produits **II** et **III**.



Indiquer la ou les bonne(s) réponse(s).

- A. La réaction est régiosélective.
- B. La réaction est stéréosélective.
- C. Le mélange des produits **II** et **III** est racémique.
- D. Les produits **II** et **III** forment un couple d'énantiomères.
- E. La réaction est une réduction de **I** par LiAlH_4 .

Question n°7 On considère la réaction, à température ambiante, du dérivé halogéné de formule brute $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{Br}$ avec l'éthanoate de potassium ($\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{K}$) en présence d'éthanol et selon un mécanisme d'ordre 2. **Indiquer la ou les proposition(s) correcte(s).**



- A. Parmi les produits de la réaction on obtient l'isomère 1S, 2R.
- B. Parmi les produits de la réaction on obtient l'isomère 1R, 2S.
- C. On obtient un mélange racémique.
- D. Parmi les produits de la réaction on obtient un produit de formule brute $\text{C}_{11}\text{H}_{14}$ de configuration Z.
- E. Parmi les produits de la réaction on obtient un produit de formule brute $\text{C}_{11}\text{H}_{14}$ de configuration E.

Question n°10 L'hydrolyse du 2-chloro-2-méthyl-propane en milieu aqueux conduit au 2-méthyl-2-propanol ((CH₃)₃-C-OH).

On donne ci-dessous l'évolution de la concentration du 2-chloro-2-méthyl-propane en fonction du temps

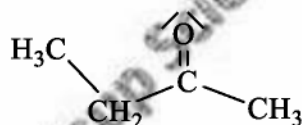
t (s)	0	10000	20000	30000
[(CH ₃) ₃ -C-Cl] en mol.l ⁻¹	1	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻³

On donne : $\log_{10}(10^2) = 2$; $\log_{10}(10) = 1$ et $\log_{10}(1) = 0$

Indiquer la ou les proposition(s) correcte(s).

- A. La réaction a lieu en deux étapes.
- B. Le temps de demi-réaction dépend de la concentration initiale du dérivé halogéné.
- C. La cinétique de la réaction est d'ordre 1.
- D. La réaction conduit à un mélange racémique.
- E. La cinétique de la réaction est d'ordre 2.

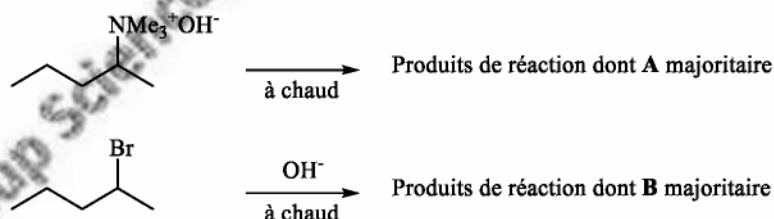
Question n°17 La butanone est traitée en milieu basique par LiAlH₄,



Indiquer la ou les proposition(s) correcte(s).

- A. Le produit majoritaire de la réaction est de configuration R.
- B. La réaction est une addition électrophile.
- C. Le produit majoritaire de la réaction est de configuration S.
- D. On obtient un mélange racémique.
- E. Le bilan énergétique de la réaction est favorable car deux liaisons π sont formées et une liaison σ est rompue.

Question n°18 On réalise les éliminations suivantes en milieu basique sur un ion amonium quaternaire d'une part, et sur un dérivé halogéné d'autre part :



Indiquer la ou les proposition(s) correcte(s)

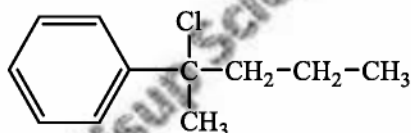
- ~~A. La réaction avec l'ion amonium quaternaire est une addition nucléophile régiosélective.~~
- ~~B. La réaction avec le dérivé halogéné est une élimination régiosélective.~~
- ~~C. La réaction avec le dérivé halogéné est une substitution nucléophile d'ordre 2.~~
- ~~D. La réaction avec le dérivé halogéné est non stéréospécifique.~~
- ~~E. La réaction avec l'amonium quaternaire est une substitution nucléophile.~~

Question n°19 Toujours à propos des 2 réactions de la question précédente, **indiquer la ou les proposition(s) correcte(s).**

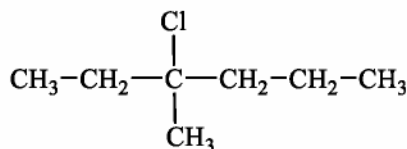
- ~~A. Le produit majoritaire obtenu par réaction avec l'ion amonium quaternaire est l'alcène le moins substitué.~~
- ~~B. Le produit majoritaire obtenu par réaction avec l'ion amonium quaternaire est l'alcène le plus substitué.~~
- ~~C. Le produit majoritaire obtenu par réaction avec le dérivé halogéné est l'alcène le plus substitué.~~
- ~~D. Le produit majoritaire obtenu par réaction avec le dérivé halogéné est l'alcane le moins substitué.~~
- ~~E. Le produit majoritaire obtenu par chacune des réactions est un alcane.~~

Question n°12

On considère la réaction de l'eau en milieu légèrement acide sur le 2-chloro-2-phénylpentane et sur le 3-chloro-3-méthylhexane. On suppose que la réaction est du premier ordre.



2-chloro-2-phénylpentane



3-chloro-3-méthylhexane

Indiquer la ou les bonne(s) réponse(s) concernant ces réactions :

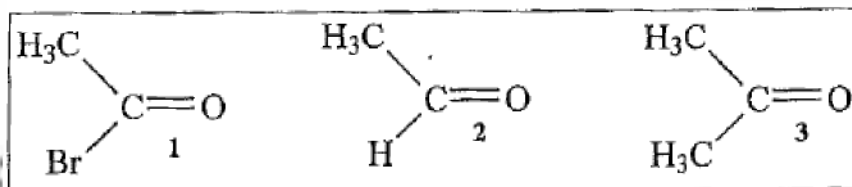
- A. La vitesse de réaction de 3-chloro-3-méthylhexane est plus rapide que celle du 2-chloro-2-phénylpentane.
- B. La réaction sur chacun des deux composés peut conduire à plusieurs produits.
- C. La réaction sur chacun des deux composés conduit à un seul produit.
- D. La vitesse de réaction de 3-chloro-3-méthylhexane est moins rapide que celle du 2-chloro-2-phénylpentane.
- E. La réaction est stéréospécifique.

Question n°15

Indiquer la proposition correcte parmi les propositions suivantes portant sur les dérivés R-X.

- A. La vitesse de réaction d'une S_N1 sur un dérivé halogéné RX est accélérée par addition d'un nucléophile.
- B. La deuxième étape du mécanisme S_N1 est cinétiquement déterminante.
- C. La vitesse de réaction du Bromure d'éthyle (CH_3-CH_2Br) avec le nucléophile ion azoture N_3^- selon un mécanisme bimoléculaire est quatre fois plus rapide si on double les concentrations en azoture et en bromure d'éthyle.
- D. La vitesse de réaction du Bromure d'éthyle (CH_3-CH_2Br) avec l'ion azoture N_3^- selon un mécanisme bimoléculaire est doublée si on double les concentrations en azoture et en bromure d'éthyle.
- E. On observe une inversion de configuration dans le produit final de la réaction du Bromure d'éthyle (CH_3-CH_2Br) avec l'ion azoture N_3^- selon un mécanisme bimoléculaire.

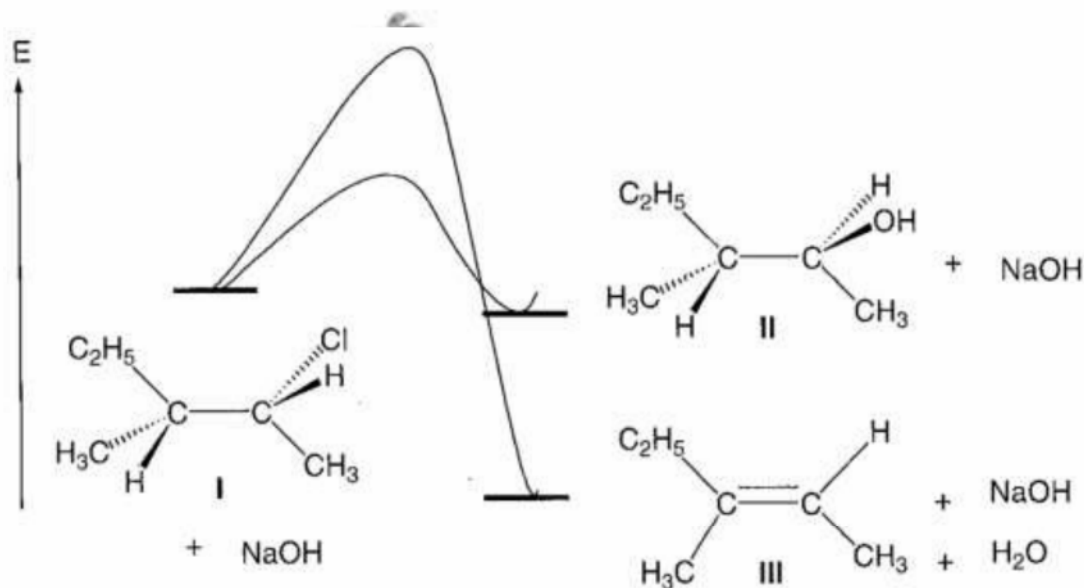
QCM 11 : Parmi les propositions suivantes, déterminer celle (s) qui est (sont) correcte (s) :



- A) L'atome de carbone d'une fonction carbonyle peut être le siège d'une substitution nucléophile.
- B) L'atome de carbone d'une fonction carbonyle peut être le siège d'une addition nucléophile.
- C) L'atome de carbone d'une fonction carbonyle peut être le siège d'une addition électrophile.
- D) L'atome de carbone d'une fonction carbonyle présente un caractère électrophile. Par rapport à ce caractère le composé **1** est plus réactif que **2** qui est plus réactif que **3**.
- E) L'atome de carbone d'une fonction carbonyle présente un caractère nucléophile. Par rapport à ce caractère le composé **3** est plus réactif que **2** qui est plus réactif que **1**.

8.

On donne les profils réactionnels suivants de deux réactions compétitives :

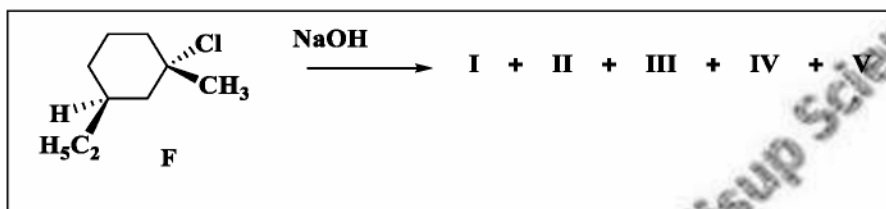


Cochez la (ou les) réponse (s) exacte (s) ?

- A- **II** est un diastéréoisomère de **I**.
- B- L'alcool **II** est le produit se formant le plus rapidement.
- C- A température identique, la constante de vitesse de la réaction menant à l'alcène **III** est plus grande que celle menant à l'alcool.
- D- Les deux réactions passent par un intermédiaire de type carbocation.
- E- Lors de la réaction de **I** vers **II** il y a inversion de la configuration d'un carbone.

9.

On traite le composé **F** dans la soude en solution aqueuse. On obtient les produits **I**, **II**, **III**, **IV** et **V**. Les produits **I** et **II** ont les formules brutes C₉H₁₈O et la vitesse de la réaction est indépendante de la concentration de NaOH. Des trois produits **III**, **IV** et **V**, le composé **V** est minoritaire.



Indiquez la (ou les) affirmation (s) correcte (s) :

- A- **I** et **II** sont deux énantiomères.
- B- **I** et **II** sont deux diastéréoisomères.
- C- **III** et **IV** sont deux isomères de conformation.
- D- **III**, **IV** et **V** ont un carbone asymétrique de configuration S.
- E- **I** et **II** sont en équilibre thermodynamique entre eux.

Q19

Cochez **la proposition** qui donne le classement dans l'ordre croissant des vitesses de la réaction de substitution d'ordre 1 (S_N1) du même nucléophile Nu⁻ sur les trois produits I, II et III donnés ci-dessous :

A) II < III < I

B) I < II < III

C) III < I < II

D) I < III < II

E) III < II < I

