

UE1 - Chimie

Annales classées

Réactivité des fonctions nucléophiles

SUJET

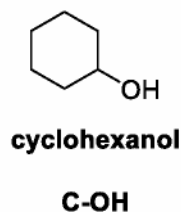
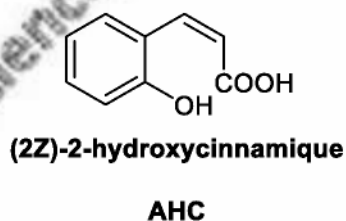
ANNALES CLASSEES CORRIGÉES SUPPLÉMENTAIRES

UNIVERSITE DE PARIS – Session 2

[illegible]

Question 20 : L'acide (2Z)-2-hydroxycinnamique **AHC** comporte deux fonctions acido-basiques avec les valeurs de $pK_{a1} = 3,9$ et $pK_{a2} = 10,1$.

La valeur de pK_a du couple cyclohexanol/cyclohexanolate (**C-OH/C-O⁻**) est égale à 18.



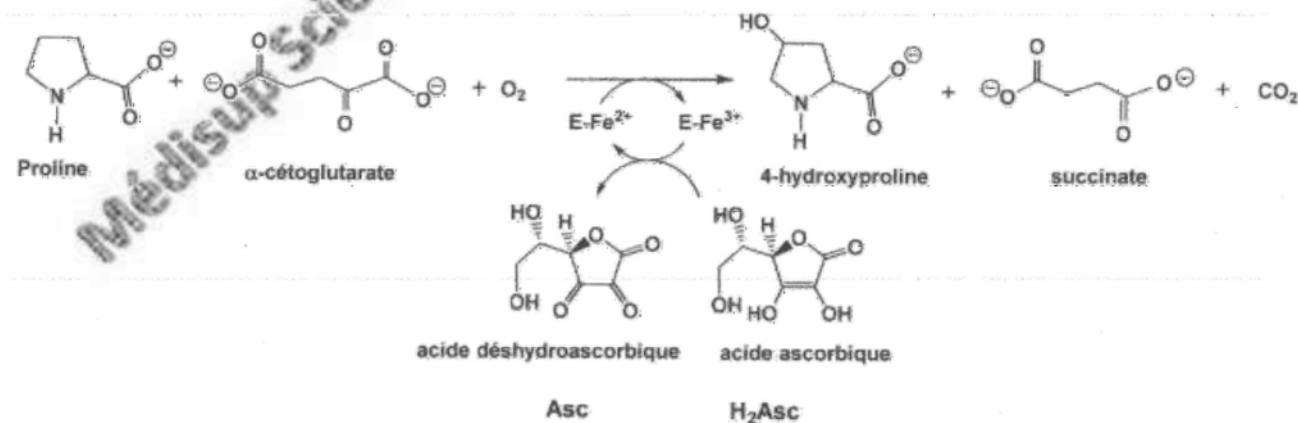
Concernant les couples acido-basiques de l'acide **AHC** dans l'eau, laquelle (lesquelles) des proposition(s) suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A. La valeur de pK_{a1} correspond au couple COOH/COO^- .
- B. Le pK_{a1} correspond au couple PhOH/PhO^- .
- C. La valeur de pK_a du couple $\text{C-OH}/\text{C-O}^-$ est plus élevée que celle du couple PhOH/PhO^- de l'acide **AHC** en raison de la polarisation plus forte de la liaison O-H dans **C-OH**.
- D. La valeur de pK_a du couple PhOH/PhO^- de **AHC** est plus faible que celle du couple $\text{C-OH}/\text{C-O}^-$ en raison de la stabilisation de la base conjuguée par résonance.
- E. L'acide **AHC** forme un zwitterion dans l'eau.

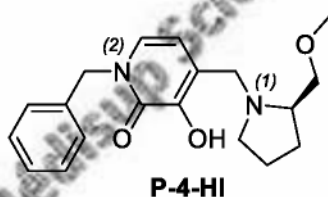
1	2.2	1	H	1.0079	2	He	4.0026
3	1.0	4	Li	6.941	5	Be	9.0122
11	0.9	12	Na	22.990	13	Mg	24.305
19	0.8	20	K	39.098	21	Ca	40.078
37	0.8	38	Rb	85.468	39	Sr	87.62
55	0.7	56	Cs	132.91	57-71	Ba	137.33
87	0.7	88	Fr	(223)	89-103	Ra	(226)
21	1.3	22	Sc	44.956	23	Ti	47.867
39	1.2	40	Y	88.906	41	Zr	91.224
57	0.7	58	La-Lu	138.905	59	Hf	178.49
71	0.7	72	Ac-Lr	227	73	Ta	180.95
89	0.7	90			91	W	183.84
103	0.7	104			105	Re	186.21
					107	Os	190.23
					109	Ir	192.22
					111	Pt	195.08
					113	Au	196.97
					115	Hg	200.59
					117	Tl	204.38
					119	Pb	207.2
					121	Bi	208.98
					123	Po	(209)
					125	At	(210)
					127	Rn	(222)
					129		
					131		
					133		
					135		
					137		
					139		
					141		
					143		
					145		
					147		
					149		
					151		
					153		
					155		
					157		
					159		
					161		
					163		
					165		
					167		
					169		
					171		
					173		
					175		
					177		
					179		
					181		
					183		
					185		
					187		
					189		
					191		
					193		
					195		
					197		
					199		
					201		
					203		
					205		
					207		
					209		
					211		
					213		
					215		
					217		
					219		
					221		
					223		
					225		
					227		
					229		
					231		
					233		
					235		
					237		
					239		
					241		
					243		
					245		
					247		
					249		
					251		
					253		
					255		
					257		
					259		
					261		
					263		
					265		
					267		
					269		
					271		
					273		
					275		
					277		
					279		
					281		
					283		
					285		
					287		
					289		
					291		
					293		
					295		
					297		
					299		
					301		
					303		
					305		
					307		
					309		
					311		
					313		
					315		
					317		
					319		
					321		
					323		
					325		
					327		
					329		
					331		
					333		
					335		
					337		
					339		
					341		
					343		
					345		
					347		
					349		
					351		
					353		
					355		
					357		
					359		
					361		
					363		
					365		
					367		
					369		
					371		
					373		
					375		
					377		
					379		
					381		
					383		
					385		
					387		
					389		
					391		
					393		
					395		
					397		
					399		
					401		
					403		
					405		
					407		
					409		
					411		
					413		
					415		
					417		
					419		
					421		
					423		
					425		
					427		
					429		
					431		
					433		
					435		
					437		
					439		
					441		
					443		
					445		
					447		
					449		
					451		
					453		
					455		
					457		
					459		
					461		
					463		
					465		
					467		
					469		
					471		
					473		
					475		
					477		
					479		
					481		
					483		
					485		
					487		
					489		
					491		
					493		
					495		
					497		
					499		
					501		
					503		
					505		
					507		
					509		
					511		
					513		
					515		
					517		
					519		
					521		
					523		
					525		
					527		
					529		
					531		
					533		
					535		
					537		
					539		
					541		
					543		
					545		
					547		
					549		
					551		
					553		
					555		
					557		
					559		
					561		
					563		
					565		
					567		
					569		
					571		
					573		
					575		
					577		
					579		
					581		
					583		
					585		
					587		
					589		
					591		
					593		
					595		
					597		
					599		
					601		
					603		
					605		
					607		
					609		
					611		
					613		
					615		
					617		
					619		
					621		
					623		
					625		
					627		
					629		
					631		
					633		
					635		
					637		
					639		
					641</		

III/ ETUDE D'ENZYMES H₂Asc DEPENDANTES

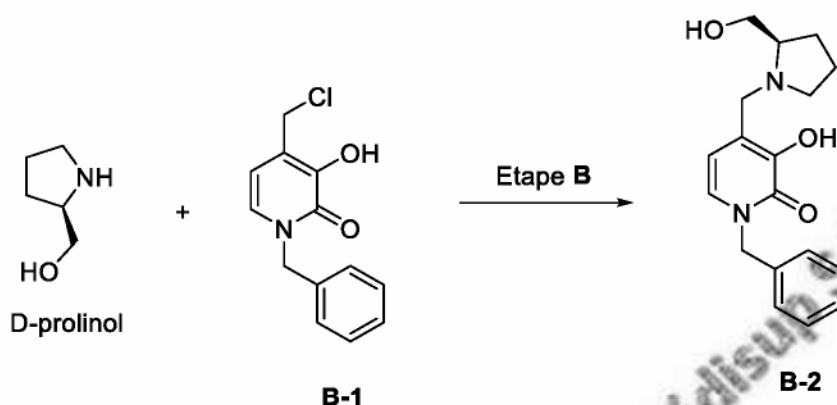
Dans cette partie, on s'intéresse à l'interaction de l'acide ascorbique avec la *proline-4-hydroxylase*, une enzyme à fer catalysant l'hydroxylation régiosélective de la proline en position 4.



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



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



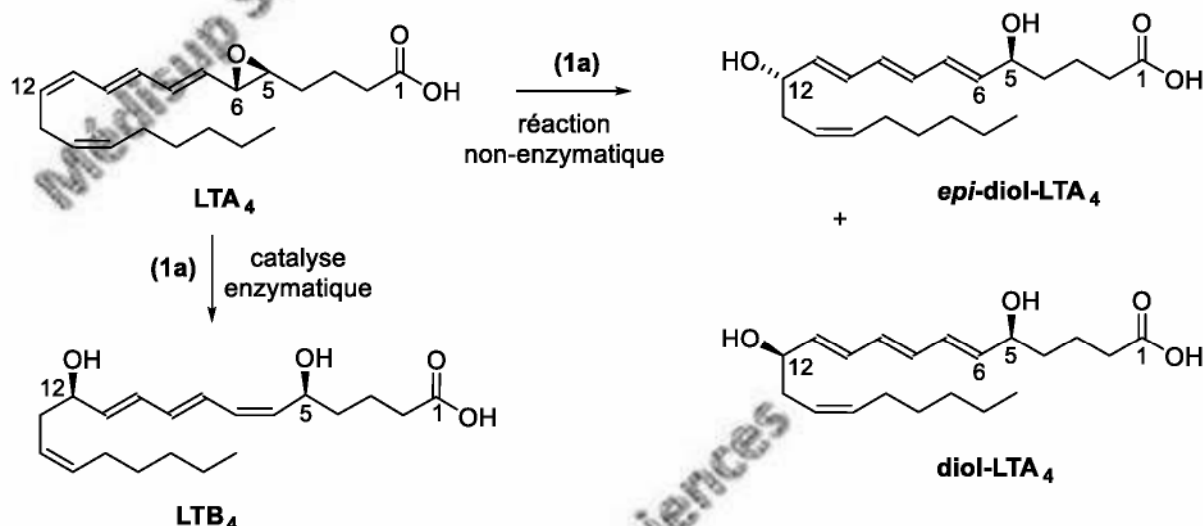
Question 14 : Des études cinétiques ont montré que la vitesse de cette réaction ne dépend que de la concentration du réactif B-1, quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) concernant l'étape B de la synthèse de P-4-HI ?

- A) L'étape **B** est une réaction de type SN_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.

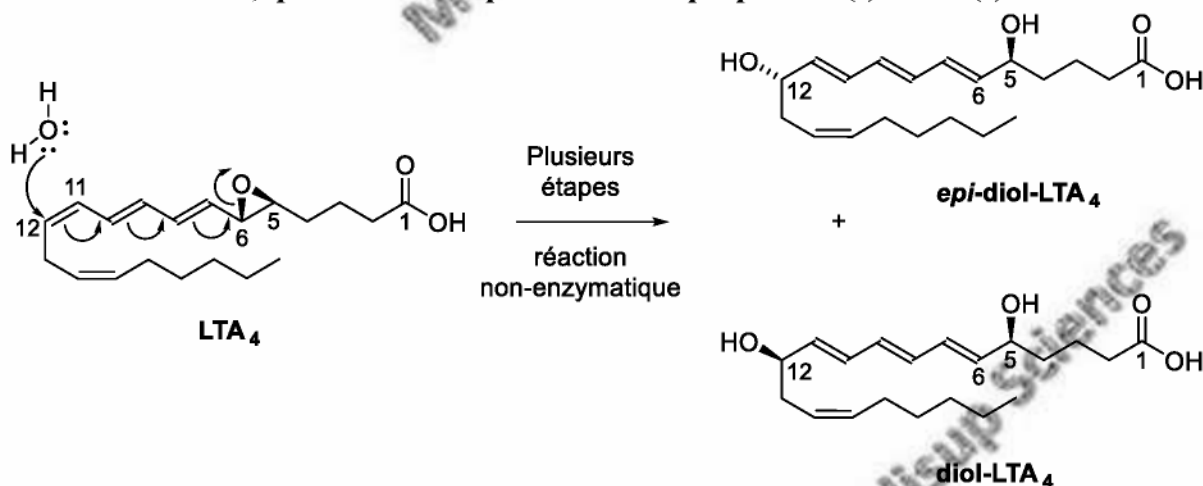
II/ L'ENZYME *LTA₄H*

En fonction du substrat, l'enzyme *LTA₄H* catalyse l'hydrolyse d'une fonction époxyde ou bien d'une fonction amide.

A/ Réaction d'hydrolyse d'une fonction époxyde



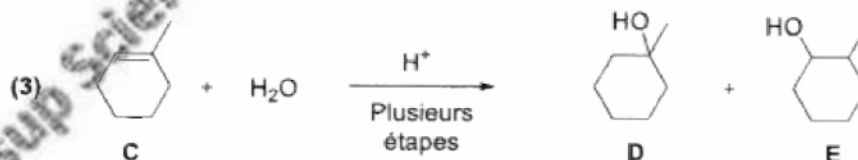
Question 9 : Concernant l'équation (1a) ci-après, qui représente la réaction d'hydrolyse chimique de LTA₄ (donc non-enzymatique), donnant dans les mêmes proportions l'*epi*-diol-LTA₄ et le diol-LTA₄, quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?



- A) L'attaque de H₂O sur le carbone C(12) de LTA₄ est équiprobable sur les deux faces de la double liaison.
- B) La réaction implique notamment le recouvrement entre une orbitale sp³ de l'atome d'oxygène de H₂O et une orbitale π* de LTA₄.
- C) L'électrophilie de l'atome C(12) est due à la présence de l'époxyde C(6)-C(5).
- D) Une orbitale σ* est impliquée dans la réaction d'hydrolyse de LTA₄.

- E) L'atome d'oxygène porté par le carbone C(5) de *epi*-diol-LTA₄ et de diol-LTA₄ est hybridé sp² du fait de la présence de doubles liaisons conjuguées.

Le composé LTA₄, dans l'équation (1a), réagit avec H₂O. Nous étudions ci-après, dans l'équation (3), la réaction d'addition de H₂O sur la double liaison du composé C en catalyse acide spécifique.



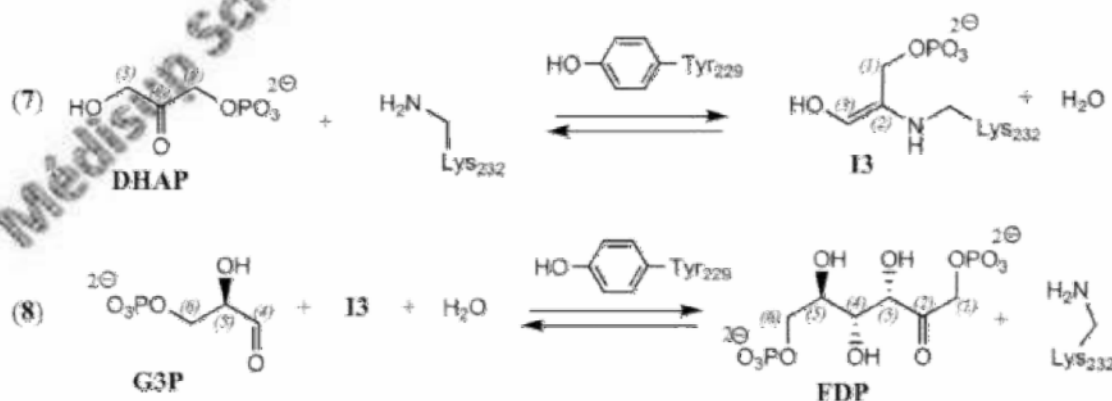
Question 11 : A propos de l'équation (3) ci-dessus, et de son mécanisme, quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?



- A) La formation de l'intermédiaire carbocation (d1) est une étape requise pour l'obtention du composé D.
- B) La stabilisation du carbocation intermédiaire (d1) par effet inductif attracteur permet la formation majoritaire du composé D.
- C) La formation de l'intermédiaire zwitterionique (d2) est une étape requise pour l'obtention du composé E en catalyse acide spécifique.
- D) Le composé E est majoritairement formé car le carbanion intermédiaire formé (d2) est stabilisé par effet mésomère accepteur.
- E) La formation du composé D est majoritaire en catalyse acide fort.

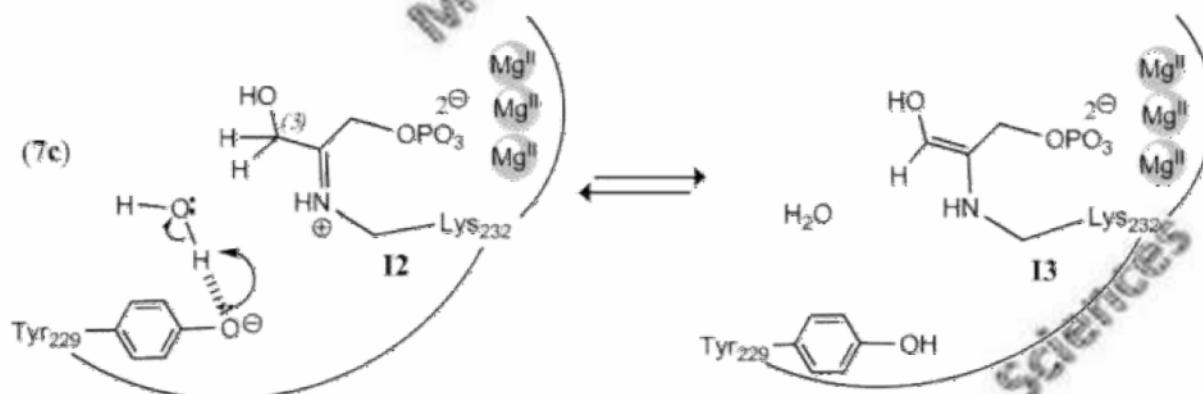
III/ REACTION *in vivo*

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.

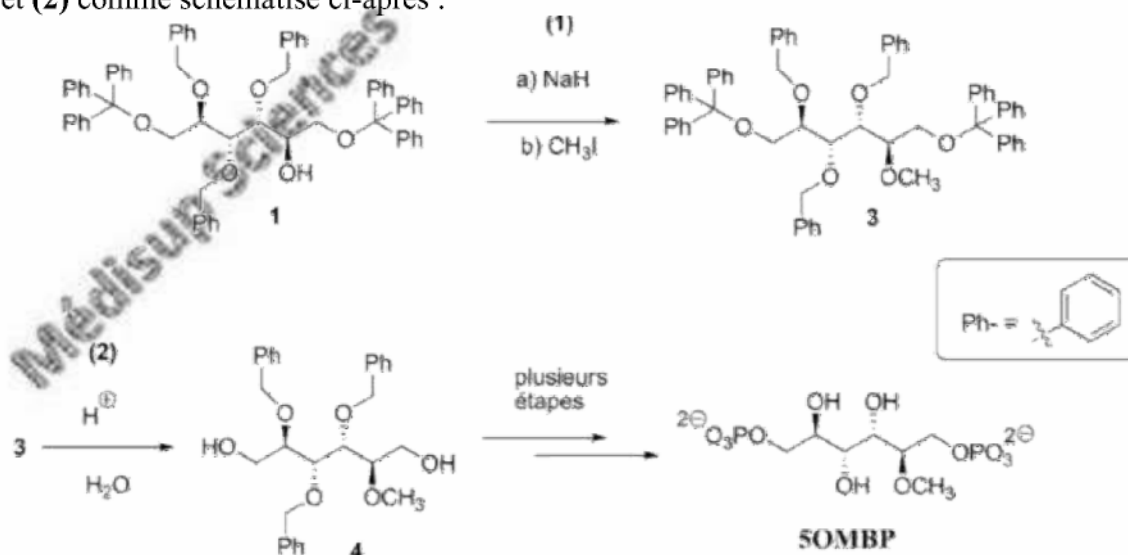
Question 16 : A propos de l'étape (7c) dont l'équation bilan et quelques détails du mécanisme sont représentés ci-après, quelle est (ou quelles sont les) propositions correctes ?



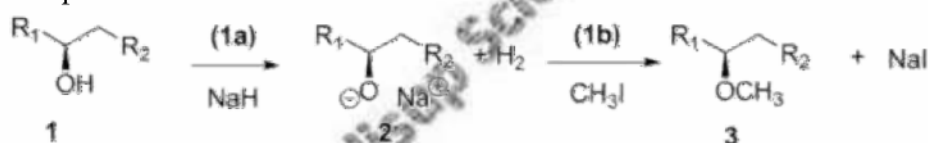
- A) Les composés **I2** et **I3** sont tautomères.
- B) Les composés **I2** et **I3** forment un couple acido-basique.
- C) Lors de cette étape, l'atome d'azote change d'état d'hybridation.
- D) La molécule d'eau joue le rôle de catalyseur basique général.
- E) Le mécanisme de cette étape élémentaire est intégralement décrit s'il est complété par deux flèches supplémentaires.

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

- A) L'atome d'oxygène de l'alcool secondaire dans le composé **1** est potentiellement un site nucléophile et basique.
- B) L'alcool **1** est plus nucléophile que l'alcoolate **2**.
- C) L'atome d'hydrogène dans NaH est à l'état d'oxydation $+1$.
- D) La constante d'équilibre K de l'étape **(1a)** est supérieure à 10^{10} .
- 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)
pKa (NH ₃ ⁺ /NH ₂)	9,6	9,7	9,9	Alanine (Ala)
pKa (chaîne latérale)	/	/	4,0	Acide aspartique (Asp)

Electronégativités :

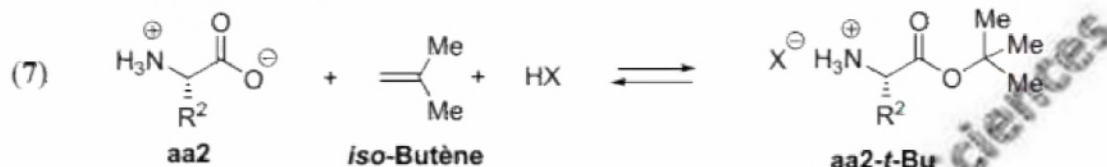
élément	H	C	N	O	Cl
électronégativité	2,2	2,5	3	3,4	3

Constantes diélectriques :

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

A3.2 – Estérification d'un acide aminé

La protection de la fonction acide d'un acide aminé est réalisée par la formation d'un ester, selon la réaction (7), où HX représente un acide fort :

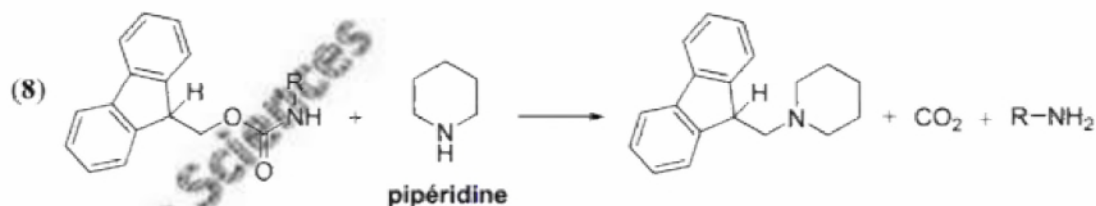


Question 7 : A propos de la réaction d'estérification ci-dessus, quelle est la ou quelles sont les proposition(s) correcte(s) ?

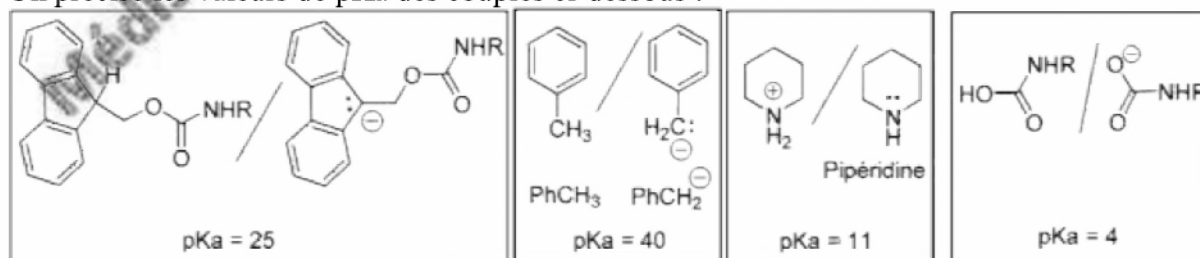
- A) L'iso-butène est activé par protonation.
- B) La formation de **aa2-t-Bu** nécessite la formation de $(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH}-\text{CH}_2^+$ comme intermédiaire.
- C) La vitesse de la réaction (7) dépend des concentrations de l'iso-butène et de HX et pas de celle de **aa2**.
- D) **aa2** réagit sous sa forme zwitterionique.
- E) La réaction (7) est régiosélective.

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 :



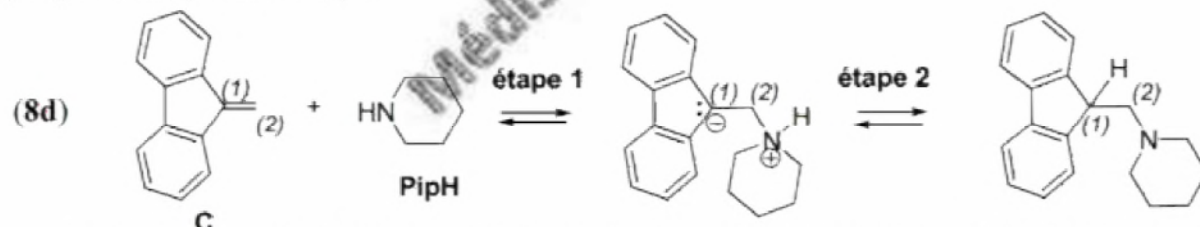
On précise les valeurs de pKa des couples ci-dessous :



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

Le composé **C** formé lors de l'étape (8b) réagit avec **PipH** selon la réaction (8d).

Question 16 : A propos de l'étape (8d) ci-dessous, quelle est la ou quelles sont les proposition(s) correcte(s) ?



- A) L'orbitale moléculaire du doublet non liant de l'atome d'azote de **PipH** approche **C** dans le plan du squelette carboné de **C**.
- B) La réaction (8d) est une réaction d'addition où **C** se comporte comme nucléophile.
- C) L'étape 2 favorise le déplacement de (8d) dans le sens direct.
- D) L'étape 2 est l'étape cinétiquement déterminante de (8d).
- E) **PipH** peut être utilisé en quantité catalytique lors de la déprotection d'une amine protégée sous forme de Fmoc.

pKa :

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

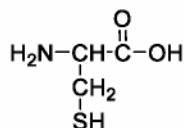
Acide aminé	His	Asp	Ser	Thr	Trp	Cys
pKa (CO ₂ H/ CO ₂ ⁻)	1,8	2,0	2,2	2,1	2,5	1,9
pKa (NH ₃ ⁺ /NH ₂)	9,3	9,9	9,2	9,1	9,4	8,1
pKa (chaîne latérale)	6,0	4,0	>16	>16	/	10,8

Electronégativités :

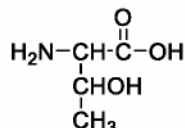
élément	H	C	N	O	S	F
électronégativité	2,2	2,5	3	3,4	2,6	4

Formules des acides aminés :

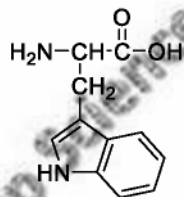
Cystéine (Cys)



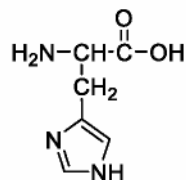
Thréonine (Thr)



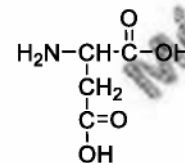
Tryptophane (Trp)



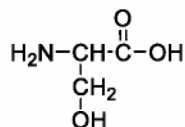
Histidine (His)



Acide aspartique (Asp)

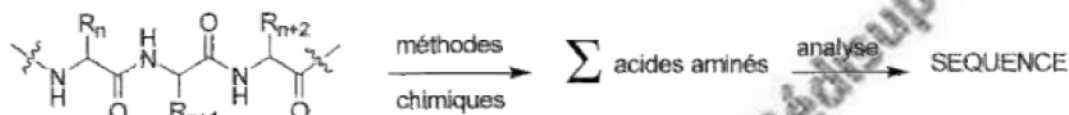


Sérine (Ser)



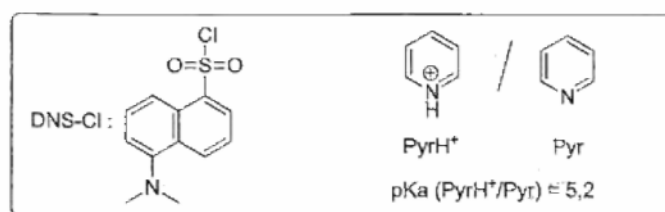
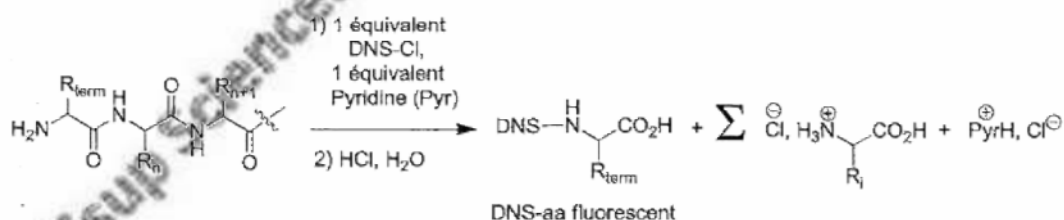
III/ Séquençage des protéines

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.2/ Réaction avec le chlorure de dansyle

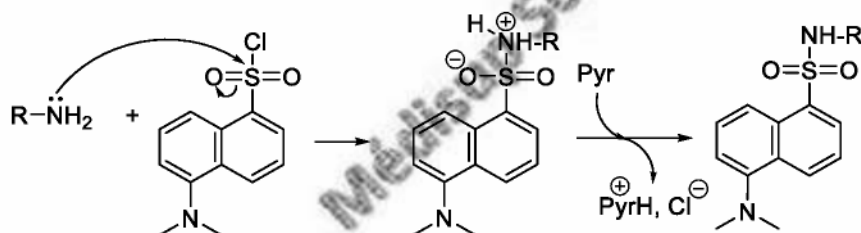
Le chlorure de dansyle (DNS-Cl) réagit avec la protéine en présence de pyridine pour former une protéine dansylée sur l'amine N-terminale. On obtient après hydrolyse acide totale un fragment noté DNS-aa fluorescent et un mélange d'acides aminés selon le bilan ci-dessous.



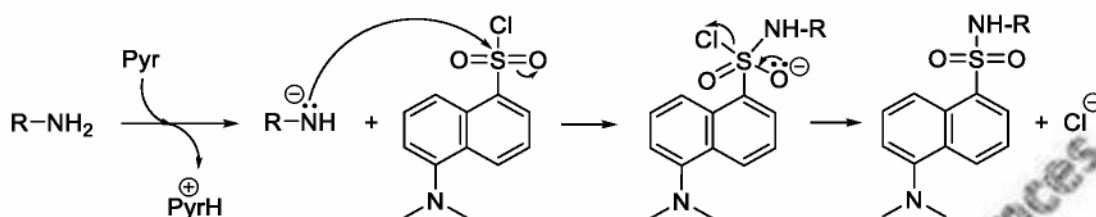
Question 22

Concernant le mécanisme de la réaction entre une amine RNH₂ et le chlorure de dansyle en présence d'un équivalent de pyridine, quelle est la ou quelles sont les proposition(s) exacte(s) ?

A)



B)

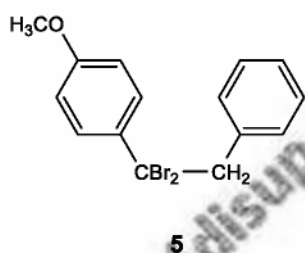
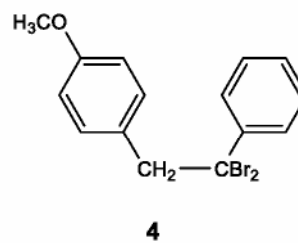
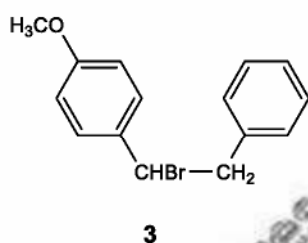
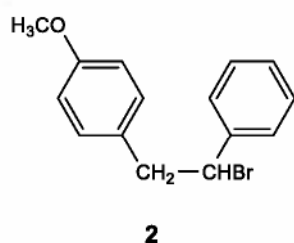
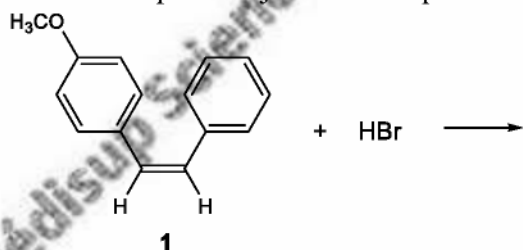


C) La pyridine joue le rôle de catalyseur basique général.

D) La pyridine joue le rôle de catalyseur basique spécifique.

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

Question n°9 Le composé insaturé **1** ci-dessous réagit sur l'acide bromhydrique (HBr) pour conduire à un composé majoritaire. Lequel ?

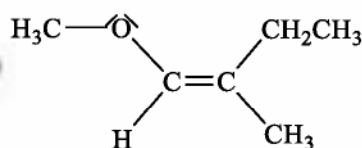


Indiquer la bonne réponse.

- A. Le composé **2**.
- B. Le composé **3**.
- C. Le composé **4**.
- D. Le composé **5**.
- E. Le composé **6**.

2019

Question n°13 On traite l'alcène suivant par HCl :



Indiquer la ou les proposition(s) correcte(s) concernant cette réaction.

- A. Le produit majoritaire possède 2 carbones asymétriques.
- B. Le produit majoritaire de la réaction est le produit halogéné le plus substitué.
- C. La première étape de la réaction est une Addition Nucléophile.
- D. Le produit majoritaire est optiquement actif.
- E. La réaction est non régiosélective.

2016

Question n°19

On considère la réaction d'un hydracide HX avec un alcène. **Indiquer la(les) propositions correcte(s) parmi les propositions suivantes :**

- A. Il s'agit d'une addition électrophile.
- B. Il s'agit d'une addition nucléophile.
- C. La réaction est régiosélective sur un alcène symétrique.
- D. La réaction n'est pas stéréosélective.
- E. La réaction est stéréosélective.

2015

QCM 17 : On étudie la cinétique d'hydrohalogénéation ci-dessous:



Dans les conditions stœchiométriques, la vitesse de réaction est multipliée par quatre lorsque les concentrations des réactifs ont doublées.

Parmi les propositions suivantes, indiquer la proposition correcte :

- A) Il s'agit d'une réaction d'addition nucléophile.
- B) Il s'agit d'une réaction d'ordre deux.
- C) Le temps de demi-réaction $t_{1/2}$ ne dépend pas des concentrations initiales.
- D) Le temps de demi-réaction $t_{1/2}$ est directement proportionnel à la concentration initiale en HX.
- E) Le temps de demi-réaction $t_{1/2}$ ne dépend pas de la température.