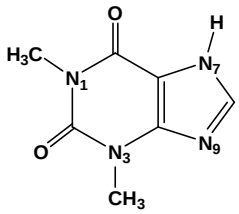
ÉPREUVE DE CULTURE SCIENTIFIQUE

CHIMIE

EXERCICE 1 :

La théophylline (**TH**), dont la structure est représentée ci-dessous, est un broncho-dilatateur utilisé pour le traitement de l'asthme.



1.1 Etude structurale et propriétés acido-basiques

1.1.1 Indiquer pour les atomes d'azote 7 et 9 l'état d'hybridation, la nature de l'orbitale contenant le doublet non liant et préciser si cette orbitale est dans le plan ou hors du plan de la molécule.

1.1.2 Ecrire une autre forme de la théophylline permettant de rendre compte de son caractère aromatique et préciser le nombre total d'électrons mis en jeu dans l'aromaticité.

La théophylline (**TH**) présente un comportement d'acide faible. Le couple (**TH/T$^-$**) est caractérisé par un pK_{a1} de 8,4.

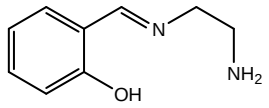
1.1.3 Représenter la base conjuguée de la théophylline (**T$^-$**) et écrire la forme présentant la délocalisation maximale des électrons.

La théophylline est administrée sous forme d'un sel d'ammonium de théophylline dont le cation ammonium sera symbolisé par RNH_3^+. On donne pK_{a2} (RNH_3^+/RNH_2) = 9,6.

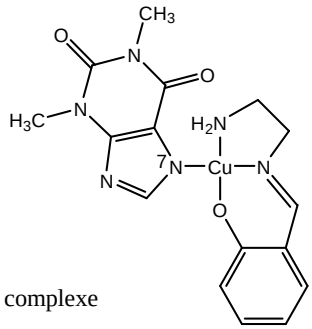
1.1.4 Dans l'eau, la théophiline est moins soluble que son sel d'ammonium. Expliquer.

1.1.5 Quel est le pH d'une solution de sel d'ammonium de théophylline à la concentration 10^{-1} mol.L^{-1} ?

La théophylline est un ligand d'ions métalliques comme le cuivre. En présence du ligand salen, elle conduit au complexe neutre ci-dessous, pour lequel le cuivre est au degré d'oxydation II :



salen



complexe

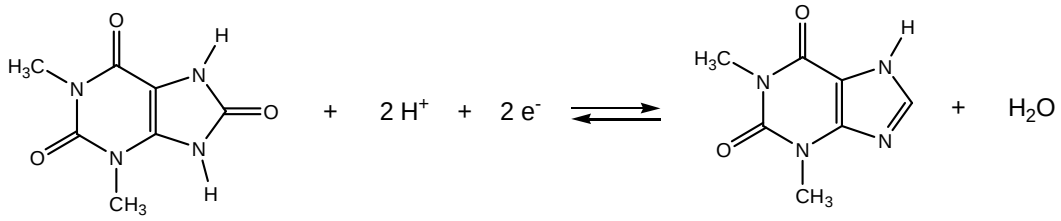
1.1.6 Ecrire la configuration électronique de l'ion Cu^{2+} (Cu : Z = 29).

1.1.7 Combien y a-t-il d'électrons dans la couche de valence du cuivre dans ce complexe ?

1.1.8 Bien que la règle des 18 électrons ne soit pas vérifiée, un tel complexe est stable. Proposer une explication.

1.2 Oxydation de la théophylline

L'oxydation de la théophylline (**TH**) par le dioxygène dissous, en présence de l'enzyme xanthine oxydase, conduit à l'acide 1,3-diméthylurique (**UH**) et à du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Cette réaction, étudiée à 300 K, fait intervenir le couple **UH / TH** dont l'équation redox est :



Acide 1,3-diméthylurique (UH) Théophylline (TH)

1.2.1 L'acide 1,3-diméthylurique (**UH**) est un acide faible de pK_a (**UH/U⁻**) = 5,4. Sous quelle forme majoritaire se trouve cet acide au pH physiologique de 7 ?

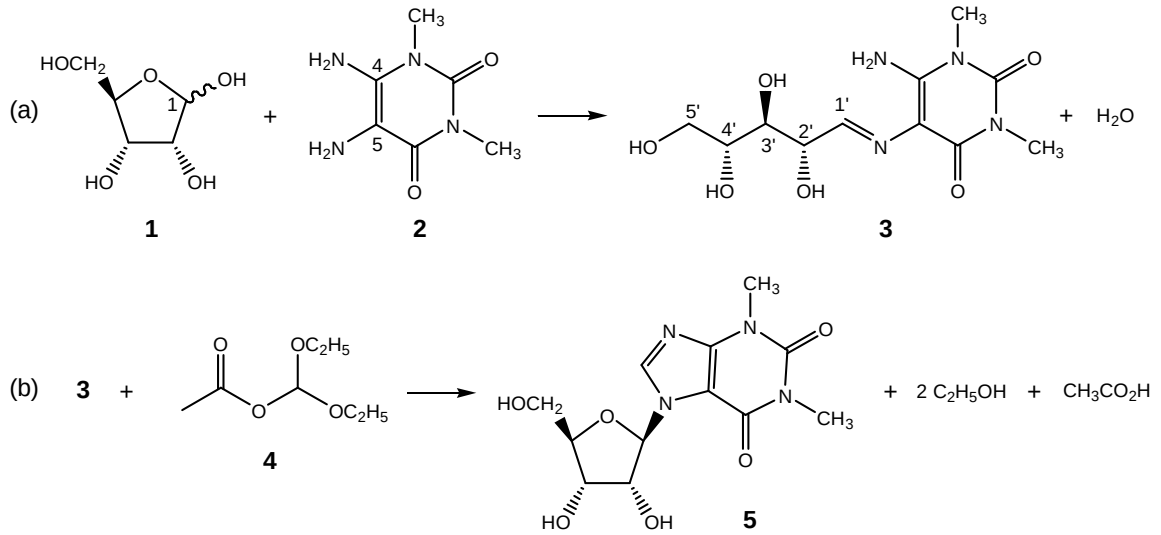
1.2.2 Ecrire l'équation du couple redox (**U⁻/TH**) et exprimer le potentiel E_1 du couple (**U⁻/TH**) en fonction de son potentiel standard $E_1°$ et des concentrations [H^+], [**U⁻**] et [**TH**]. Que devient l'expression précédente en introduisant $E_1°'$ qui correspond au potentiel standard biologique du couple (**U⁻/TH**) dans lequel les concentrations sont égales à leur valeur standard à l'exception du proton dont la concentration standard est prise égale à 10^{-7} M (de sorte à ce que le pH soit fixé à 7) ?

1.2.3 Ecrire l'équation du couple redox (O_2/H_2O_2) et exprimer le potentiel E_2 du couple (O_2/H_2O_2) en fonction de $E_2°'$ et des concentrations [O_2] et [H_2O_2]. Le potentiel standard biologique du couple (O_2/H_2O_2) est noté $E_2°'$.

1.2.4 Ecrire la réaction spontanée dans les conditions standard biologiques entre les couples (**U⁻/TH**) et (O_2/H_2O_2) sachant que $E_1°'$ = - 0,36 V et que $E_2°'$ = 0,3 V. Justifier la réponse.

1.3 La ribofuranosyl théophylline

La ribofuranosyl théophylline **5** a été synthétisée afin d'évaluer ses propriétés antivirales. Cette synthèse a été réalisée à partir du D-ribose **1** et de la 4,5-diamino-1,3-diméthyluracile **2** :



Le D-ribose **1** existe en solution aqueuse sous forme cyclique et aussi en très faible quantité sous une forme ouverte.

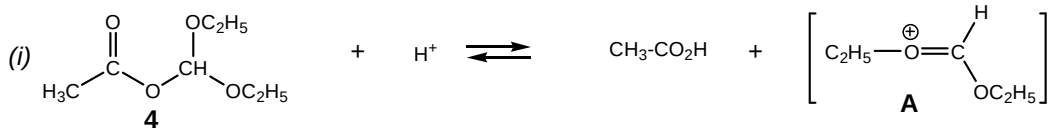
1.3.1 Ecrire le mécanisme de la réaction qui conduit de la forme cyclique à la forme ouverte en milieu acide.

1.3.2 Le traitement du D-ribose **1** par la 4,5-diamino-1,3-diméthyluracile **2** conduit à **3** selon la réaction (**a**). Ecrire le mécanisme de la réaction (**a**), catalysée par un acide faible AH, qui conduit de la forme ouverte du D-ribose au composé **3**.

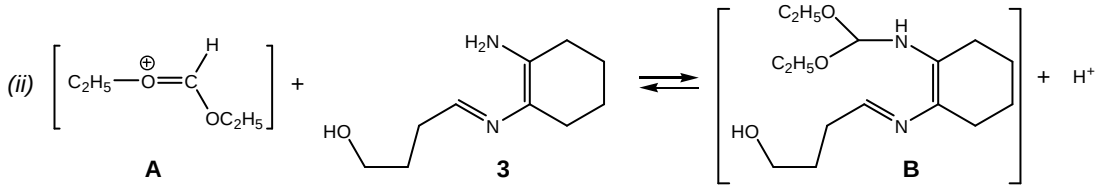
1.3.3 La fonction amine de **2** portée par le carbone 4 est moins nucléophile que celle portée par le carbone 5. Représenter une autre forme mésomère de **2** qui permettrait de justifier de cette différence de nucléophilie.

Le composé **3** traité par l'acétate de diéthoxyméthyle **4** conduit selon la réaction (**b**) à la ribofuranosyl théophylline **5**. Cette transformation peut s'interpréter, en catalyse acide, par la succession de quatre étapes notées *(i), (ii), (iii)* et *(iv).* Pour ces étapes, les composés **3** et **5** et les intermédiaires sont représentés par une formule simplifiée.

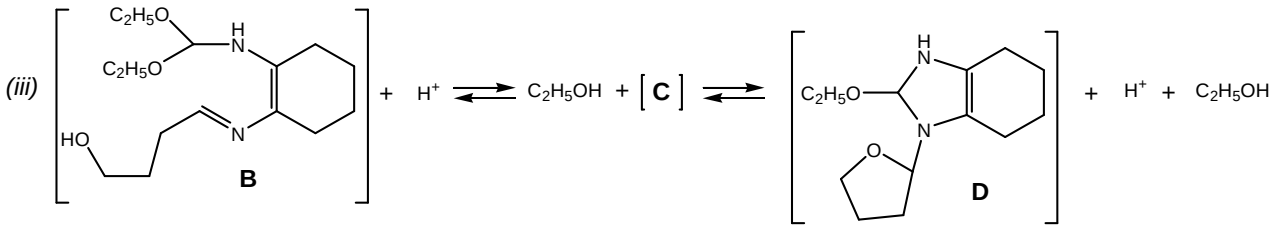
1.3.4 Proposer un mécanisme pour l'étape (*i)* ci-dessous :



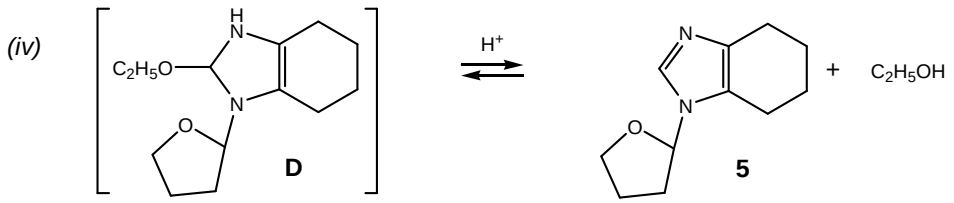
1.3.5 Préciser le comportement électrophile ou nucléophile de l'intermédiaire **A** et proposer un mécanisme pour l'étape *(ii)* ci-dessous :



1.3.6 Proposer un mécanisme pour l'étape (*iii)* suivante et représenter l'intermédiaire réactionnel monocyclique **C** :



1.3.7 Quel est le type de réaction impliquée dans l'étape *(iv)* suivante :



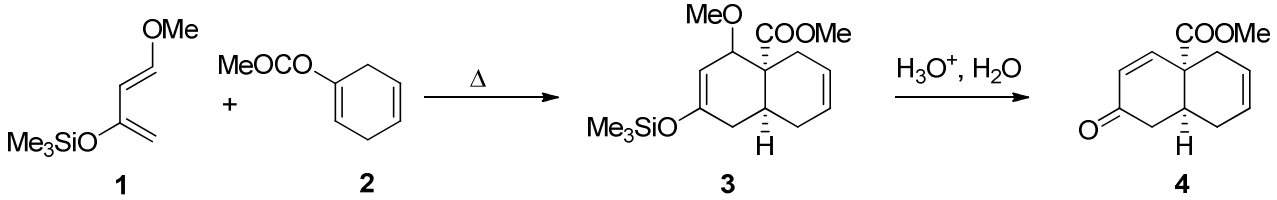
ÉPREUVE DE CULTURE SCIENTIFIQUE

CHIMIE

EXERCICE 2 :

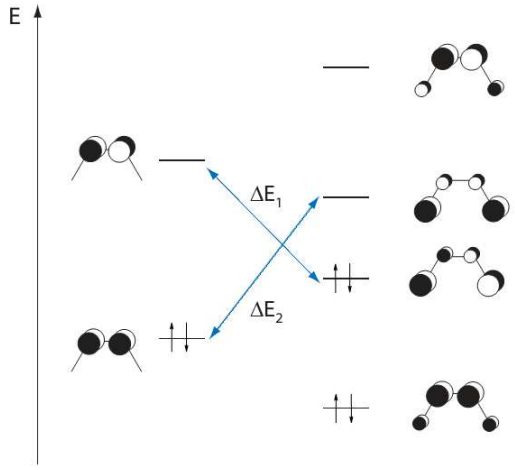
Ce problème aborde la synthèse de la vernolépine réalisée en 1976 par le groupe de Danishefsky.

2.1 On considère dans un premier temps la suite réactionnelle ci-dessous :



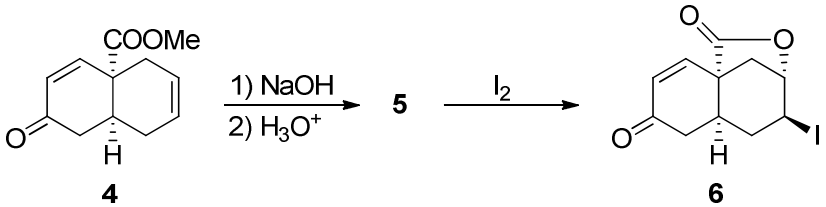
2.1.1 Quelle est la nature de la réaction mise en jeu lors de la première étape menant à la formation de la molécule bicyclique **3** ? Expliciter les deux liaisons σ C-C nouvellement formées dans la formule du produit **3**.

2.1.2 Le diagramme énergétique suivant représente les recouvrements orbitalaires mis en jeu lors de la formation du composé **3**. Interpréter ce diagramme. Indiquer quel est le recouvrement orbitalaire déterminant la réaction de cyclisation selon les valeurs respectives des différences d'énergie ΔE_1 et ΔE_2.



2.1.3 Traitée en solvant aqueux en milieu acide, l'espèce **3** mène à la formation du céto-ester **4**. Proposer un mécanisme rendant compte de cette conversion. Quels en sont les sous-produits ?

2.2 La synthèse se poursuit par les deux transformations suivantes :

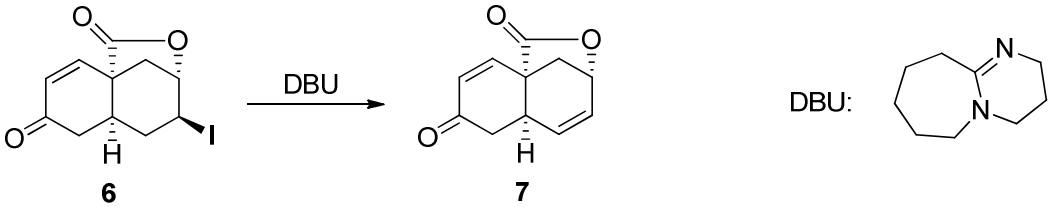


2.2.1 Dessiner la formule du produit **5** de formule brute $C_{11}H_{12}O_3$.

2.2.2 La transformation du composé **5** en produit **6** est effectuée sous contrôle cinétique. Quelle information est-elle apportée ici par cette précision ? Quel est l'autre régime de contrôle couramment utilisé en chimie organique ?

2.2.3 Proposer un mécanisme rendant compte de la formation du produit **6** à partir du composé **5**. Quelle explication proposeriez-vous pour rendre compte de la formation d'un unique stéréoisomère lors de cette étape ?

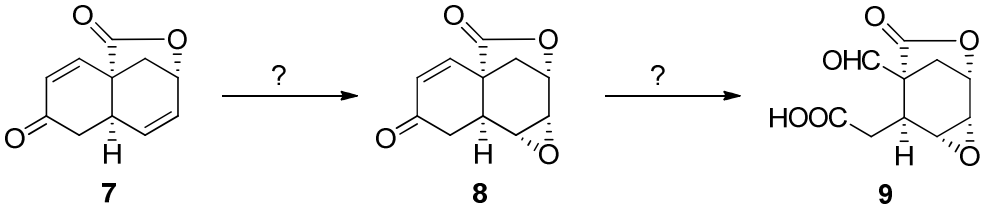
2.3 Le composé **6** est traité par le 1,8-diazabicycloundec-7-ène (DBU) qui agit comme une base :



2.3.1 Quel est le site le plus basique de la molécule de DBU ? Justifier votre réponse.

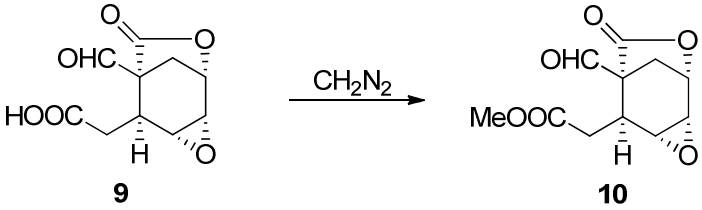
2.3.2 Quel est *a priori* le mécanisme mis en jeu lors de la conversion du dérivé halogéné **6** en dérivé éthylénique **7** ? Justifier votre réponse et écrire le mécanisme correspondant.

2.4 On réalise ensuite deux étapes d'oxydation :



Quels réactifs proposeriez-vous pour réaliser les deux conversions de **7** en **8**, et de **8** en **9** ?

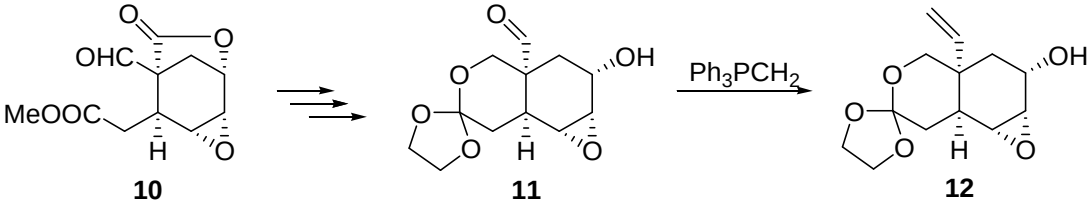
2.5 L'acide **9** est traité par un excès de diazométhane CH_2N_2 pour donner l'ester méthylique **10** :



2.5.1 Dessiner la structure de Lewis du diazométhane.

2.5.2 Ecrire le mécanisme mis en jeu lors de la conversion de **9** en **10**.

2.6 Le composé **10** est enfin converti en l'aldéhyde **11** par une série de transformations que l'on ne détaillera pas. La partie de synthèse examinée s'achève finalement par la formation du dérivé éthylénique **12** après réaction de **11** avec le réactif Ph_3PCH_2.



2.6.1 Dessiner la structure de Lewis du réactif Ph_3PCH_2.

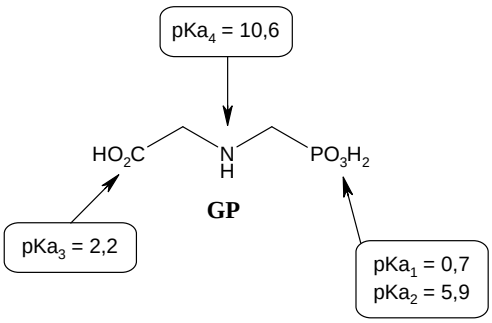
2.6.2 Ecrire le mécanisme mis en jeu lors de la conversion de **11** en **12**.

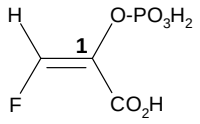
ÉPREUVE DE CULTURE SCIENTIFIQUE

CHIMIE

EXERCICE 3 :

3.1. Le glyphosate (**GP**), principe actif du Roundup ®, et le 2-Fluorophosphoenolpyruvate (**FPEP**) sont des molécules capables de bloquer la biosynthèse des aminoacides aromatiques.





FPEP

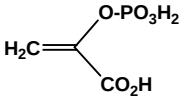
3.1.1 Quel est l'état de protonation de **GP** à pH physiologique (pH = 7) ?

3.1.2 Ecrire les structures de Lewis des groupements $-CO_2H$ et $-PO_3H_2$.

3.1.3 La présence d'un atome d'azote de **GP** a-t-elle une influence sur l'acidité de la fonction PO_3H_2 (par comparaison avec CH_3-PO_3H_2) et de la fonction CO_2H (par comparaison avec CH_3-CO_2H) ? Expliquer.

3.1.4 Quelle est la configuration, E ou Z, de la molécule **FPEP** ?

3.1.5 Lors de l'inhibition le **FPEP** est protoné et forme de façon intermédiaire un carbocation sur le carbone 1. Présenter ce carbocation et comparer sa stabilité avec celle du même carbocation formé à partir de **PEP** :



PEP

Le glyphosate (**GP**) est un inhibiteur de l'enzyme *5-enolpyruvoyl-shikimate-3-phosphate synthase* (notée **E**). Les valeurs thermodynamiques comme la constante de dissociation K_d' et l'enthalpie standard biologique $\Delta_rH°$' ont été déterminées pour la réaction de dissociation du complexe enzyme-inhibiteur [**E-GP**] et du complexe enzyme-substrat-inhibiteur [**E-S-GP**]. K_d' et $\Delta_rH°$' correspondent à la constante de dissociation et à la variation de l'enthalpie dans lesquels les concentrations sont égales à leur valeur standard à l'exception du proton dont la concentration standard est prise égale à 10^{-7} M (de sorte à ce que le pH soit fixé à 7).

(**1**) [**E-GP**] $\rightleftharpoons$ **E** + **GP** $K_{d1}' = 2.10^{-2}$

$\Delta_rH°'_1 = 55$ kJ.mol^{-1}

(**2**) [**E-S-GP**] $\rightleftharpoons$ [**E-S**] + **GP** $K_{d2}' = 3.10^{-7}$

3.1.6 En comparant les valeurs de K_{d1}' et K_{d2}' peut-on déduire que **GP** est mieux fixé à l'enzyme en absence ou en présence du substrat **S** ?

3.1.7 La valeur de $\Delta_rH°'_1$ donne-t-elle une information sur les interactions entre le site actif de l'enzyme et l'inhibiteur ? Expliquer.

3.2. On s'intéresse à la synthèse d'un précurseur de l'inhibiteur **FPEP** à partir du difluoroacétate d'éthyle CHF_2-CO_2Et et de l'oxalate de diéthyle EtO_2C-CO_2Et. La première étape est une condensation de Claisen dans l'éthanol en présence d'éthanolate de sodium CH_3-CH_2-O^-, Na^+ (EtO^-, Na^+) dont l'équation-bilan est indiquée ci-dessous.

$$CHF_2\text{-}CO_2Et \;+\; EtO_2C\text{-}CO_2Et \xrightarrow{EtO^{\ominus},\ Na^{\oplus}} EtO_2C\text{-}CF_2\text{-}CO\text{-}CO_2Et + EtOH$$

3.2.1 Proposer un mécanisme pour cette réaction.

3.2.2 Le même diester serait-il obtenu si l'éthanolate de sodium était remplacé par le méthanolate de sodium (CH_3-O^-, Na^+) ? Justifier.

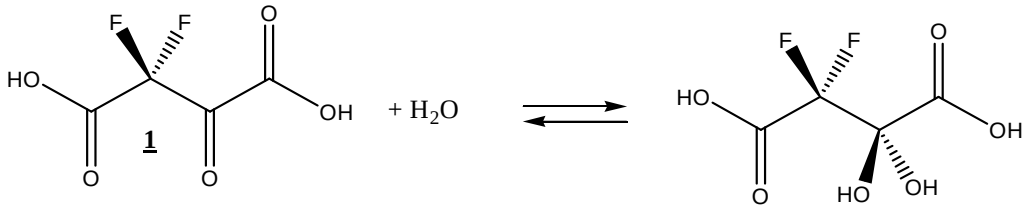
La deuxième étape de la synthèse est l'hydrolyse acide du diester dans l'eau selon le bilan suivant :

$$EtO_2C\text{-}CF_2\text{-}CO\text{-}CO_2Et \xrightarrow[H_2O]{HCl} HO_2C\text{-}CF_2\text{-}CO\text{-}CO_2H \;+\; 2\ EtOH$$

On considère la réaction d'hydrolyse d'un monoester RCO_2Et dans les mêmes conditions. On appelle k la constante de vitesse apparente de l'étape d'addition de l'eau sur l'ester protoné $R\text{-}(CO_2H)^+Et$.

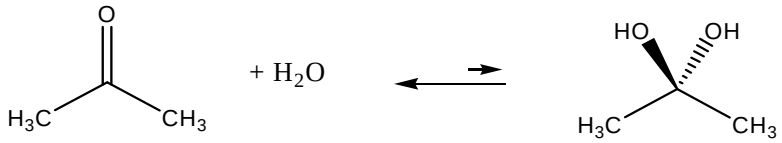
3.2.3 Sachant que l'étape déterminante de la vitesse est l'addition du nucléophile, exprimer la vitesse v de la réaction en fonction de k et de K_a, où K_a est la constante d'acidité du couple $R\text{-}(CO_2H)^+Et/R\text{-}CO_2Et$.

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



(1)

Dans le cas général, représenté par l'hydratation de l'acétone H_3C-CO-CH_3 dans l'équation-bilan (**2**), l'équilibre est en faveur de la forme cétone :



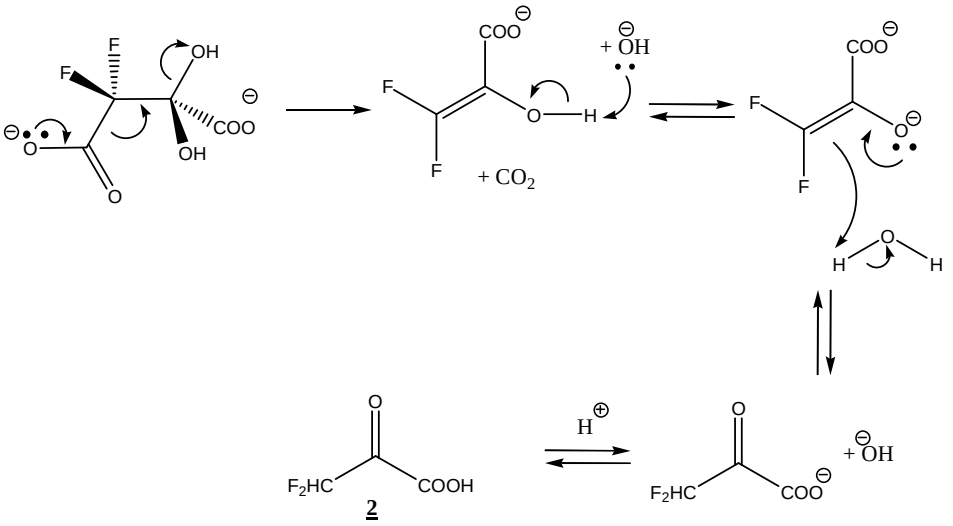
(2)

3.2.4 Quelle est l'influence des effets inductifs du fluor sur la vitesse d'addition de l'eau sur le carbonyle de **1** par rapport à celui de l'acétone ? Expliquer.

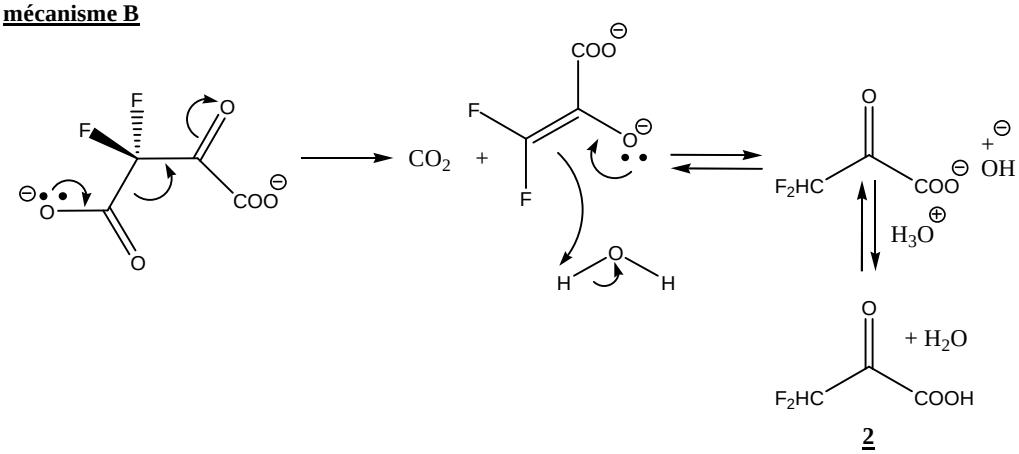
Le diacide **1** est ensuite décarboxylé en milieu basique puis le milieu est réacidifié pour conduire au composé **2**.

La forme cétone étant en équilibre avec la forme hydrate (voir question 3.2.4), 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



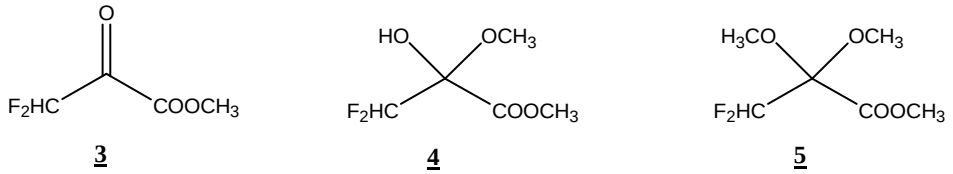
mécanisme B



3.2.5 La première étape du mécanisme **A** est une élimination anti unimoléculaire. Ce mécanisme **A** pourrait-il être mis en oeuvre quelle que soit la conformation de la forme hydrate du composé **1** ? Justifier brièvement.

3.2.6 La décarboxylation de la seconde fonction carboxylate CO_2^- serait-elle aussi possible ? Justifier.

Le composé $F_2HC\text{-}CO\text{-}CO_2H$, numéroté **2**, est ensuite placé dans le méthanol $CH_3\text{-}OH$ en présence d'acide fort. On obtient les trois produits suivants :



3 **4** **5**

3.2.7 La solution finale contenant **3**, **4** et **5** est-elle optiquement active ? Justifier.

3.2.8 La formation de ces trois produits serait-elle également observée en plaçant les mêmes réactifs en milieu basique ? Justifier.