

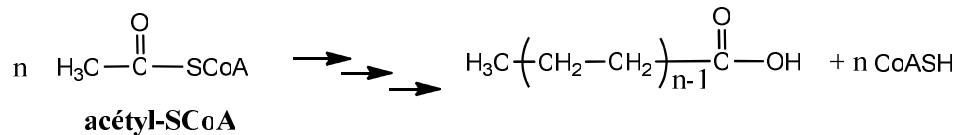
ÉPREUVE DE CULTURE SCIENTIFIQUE

CHIMIE

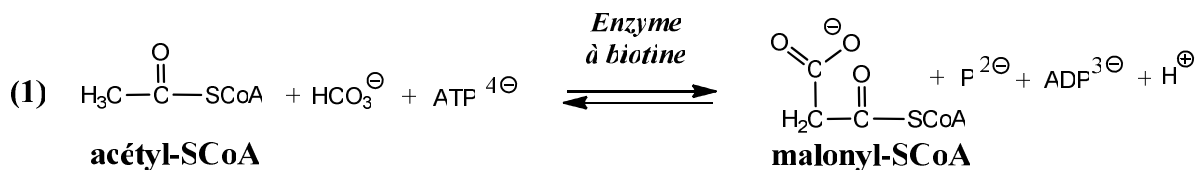
EXERCICE 1 :

BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS

La biosynthèse des acides gras procède par allongement d'une chaîne hydrocarbonée par condensation d'unités à deux carbones dérivées de l'acétyl-Coenzyme A (noté acétyl-SCoA).

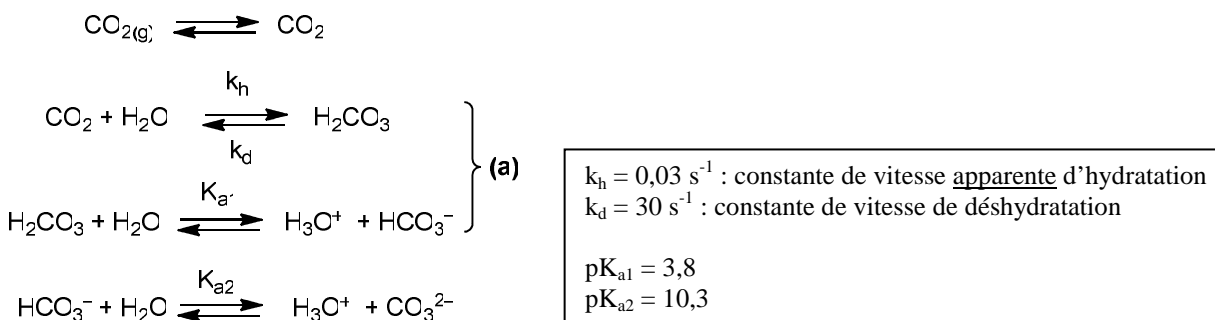


Ce processus multi-étape requiert tout d'abord la biosynthèse d'un intermédiaire, le malonyl-SCoA, obtenu par réaction de l'ion hydrogénocarbonate HCO_3^- avec l'acétyl-SCoA. Cette réaction est couplée à l'hydrolyse de l'ATP en ADP et en ion phosphate (P_i). Elle nécessite par ailleurs l'intervention de la biotine, dont le rôle est de prendre en charge le motif « CO_2 » pour permettre la carboxylation de l'acétyl-SCoA selon l'équation (1) :



On étudie, dans un premier temps, la biosynthèse du malonyl-SCoA, puis dans un deuxième temps la séquence de transformations conduisant à la formation de la chaîne hydrocarbonée de l'acide gras.

1.1 La biodisponibilité du dioxyde de carbone dépend de son hydratation et des réactions acido-basiques consécutives.



Le dioxyde de carbone gazeux, $\text{CO}_{2(g)}$, est d'abord solubilisé dans l'eau (CO_2 dissous est noté sans indice) puis hydraté en dihydrogénocarbonate H_2CO_3 qui est alors impliqué dans des réactions acido-basiques. Les constantes cinétiques et thermodynamiques données ci-dessus ont été mesurées dans l'eau à 300 K.

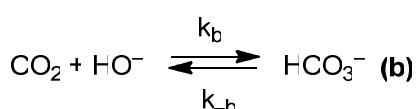
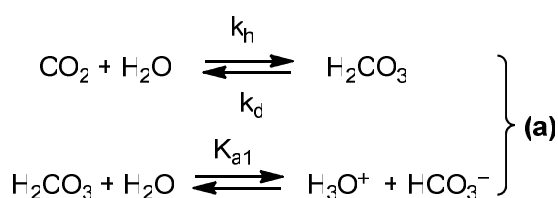
1.1.1 Quelle(s) forme(s) du CO_2 – hydratée(s) ou non – est-elle (sont-elles) prédominante(s) à pH 7 ?

1.1.2 A pH neutre, la dissolution de CO_2 dans l'eau s'effectue selon le mécanisme (a).

- a) Sachant que la constante cinétique de réaction de l'ion HCO_3^- avec le proton H_3O^+ est d'environ $10^{10} \text{ mol}^{-1} \text{ L s}^{-1}$, justifier l'application de l'approximation de l'état quasi-stationnaire à l'espèce H_2CO_3 .
- b) En déduire l'expression de la vitesse de disparition de CO_2 dissous dans l'eau selon le mécanisme (a) en fonction de k_h , k_d , K_{a1} et des concentrations des différentes espèces.

1.1.3 Sachant que l'enthalpie standard associée à la réaction acido-basique correspondant à la constante K_{a1} vaut $\Delta_r H^\circ_1 = 12 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, comment est déplacée la position de l'équilibre lorsque la température est augmentée ? Justifier la réponse.

A $\text{pH} > 8$, un autre mécanisme (b) entre en compétition avec le mécanisme (a) pour la formation de l'ion hydrogénocarbonate :



On donne les valeurs suivantes à 300 K:

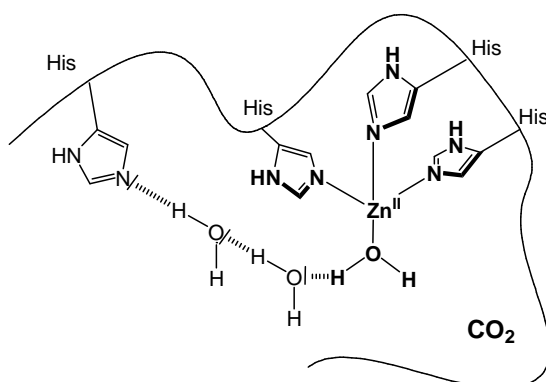
$$k_b = 8500 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{s}^{-1}$$

$$k_{-b} = 2 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$$

1.1.4 Exprimer la vitesse de disparition de CO_2 dissous dans l'eau selon le mécanisme (b).

1.1.5 Comparer les constantes cinétiques de vitesses d'addition de OH^- sur CO_2 et de H_2O sur CO_2 . Quelle interprétation pouvez-vous donner à ce résultat ?

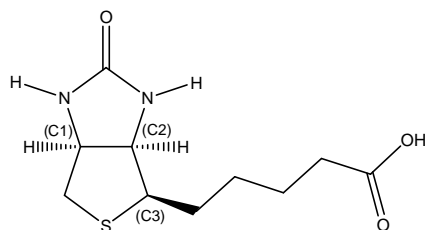
En milieu biologique, la réaction d'hydratation de CO_2 dissous est catalysée par l'enzyme *anhydrase carbonique*. Cette enzyme a un cofacteur métallique Zn^{2+} lié à trois résidus imidazole d'histidine. Le site actif est schématisé ci-dessous avec les principaux protagonistes de la réaction : quatre résidus imidazole d'histidine (His), trois molécules d'eau et l'ion zinc.



1.1.6 Quel est l'effet du cation Zn(II) sur l'acidité de la molécule d'eau coordonnée ? Expliquer.

1.1.7 Quel est le rôle du réseau de liaisons hydrogène représenté dans le schéma ?

La biotine est un composé bicyclique représenté ci-dessous :

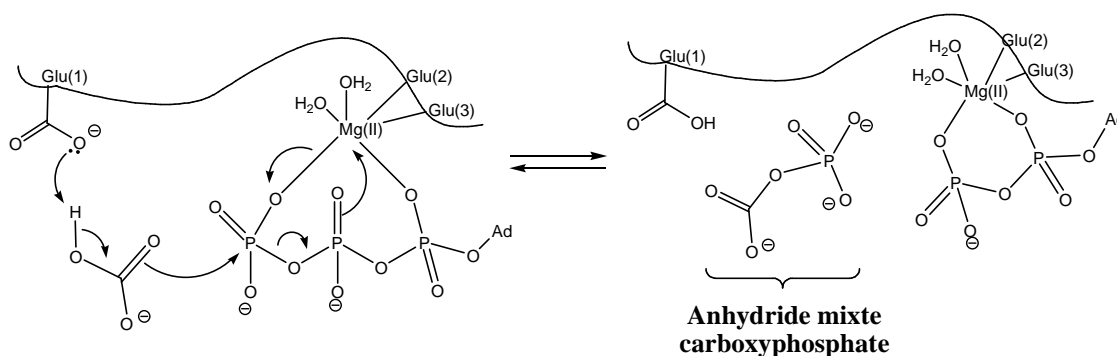


Biotine

1.1.8 Donner les configurations absolues des atomes de carbone numérotés (C1), (C2) et (C3). Justifier.

1.1.9 La biotine est-elle une molécule chirale ?

1.2 HCO_3^- est un très mauvais électrophile. La carboxylation de la biotine nécessite donc l'activation de cet anion. HCO_3^- est activé par phosphorylation par l'ATP en un anhydride mixte carboxyphosphate. La biosynthèse de cet anhydride mixte procède selon le mécanisme concerté présenté ci-dessous, avec participation d'un ion Mg^{2+} :

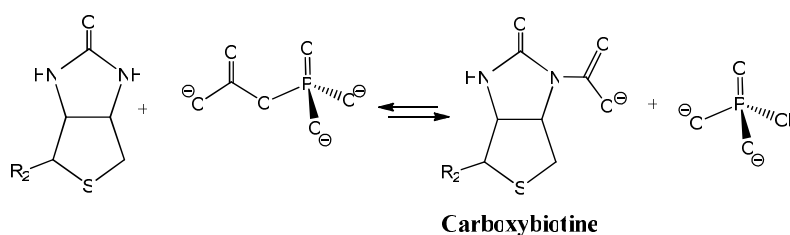


1.2.1 Les flèches traduisent une attaque nucléophile de type $\text{S}_{\text{N}}2$ sur l'atome de phosphore terminal de l'ATP. Quelle orbitale du phosphore accepte-t-elle les électrons du nucléophile ?

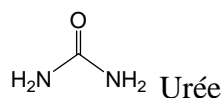
1.2.2 Quel est le rôle du résidu glutamate Glu(1) dans cette réaction ? Expliquer.

1.2.3 Quel est le rôle de l'ion Mg^{2+} dans cette réaction ? Expliquer.

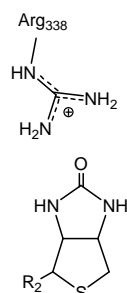
L'anhydride mixte formé par réaction de l'ion hydrogénocarbonate HCO_3^- avec l'ATP transfère ensuite son groupement CO_2 à la biotine pour former la carboxybiotine selon le bilan suivant :



Dans cette réaction de transfert du groupement CO_2 , un atome d'azote de la biotine est déprotonné. La valeur de pK_a de l'urée dans l'eau est >14 .



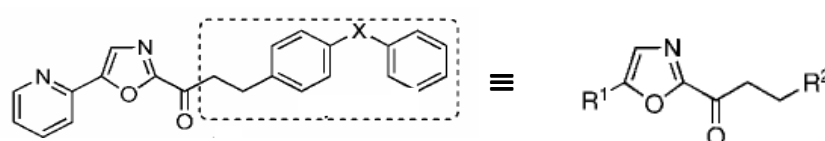
Dans le site actif de l'enzyme la biotine est – entre autre – activée par la présence d'un résidu d'arginine comme montré ci-dessous :



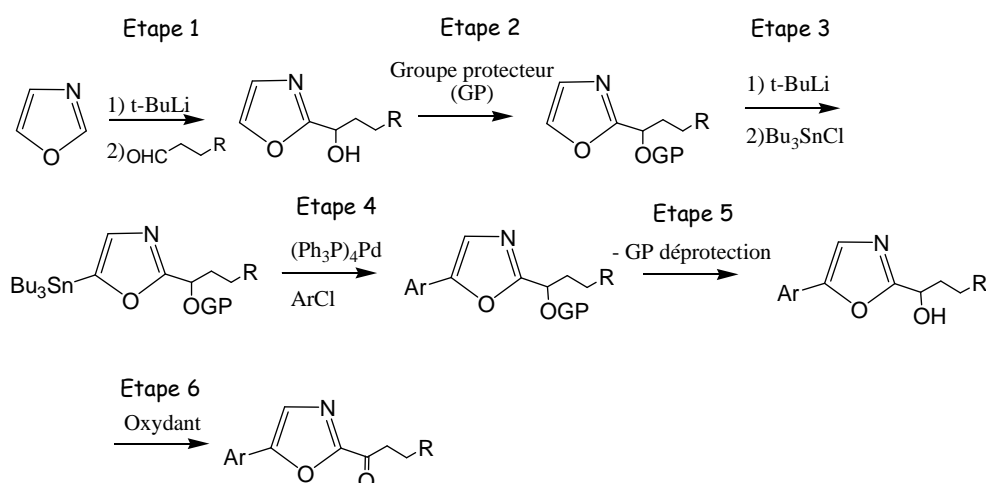
1.2.4 Quelles sont les interactions possibles entre le résidu d'arginine et la biotine ?

1.2.5 En conséquence de ces interactions, quel est son effet sur le pKa de la première déprotonation de la biotine ?

1.3 La biosynthèse des acides gras est catalysée par un complexe enzymatique, l'acide gras synthase. L'inhibition de cet enzyme peut intervenir dans une multitude de thérapies et en conséquence il existe un intérêt majeur dans la synthèse de nouveaux inhibiteurs. Un de ces inhibiteurs potentiels est montré ci-dessous :



La synthèse en est présentée ci-dessous :



1.3.1 Pour les étapes 1 et 2, spécifier brièvement le rôle de chaque réactif.

1.3.2 Proposer le rôle du complexe de palladium dans l'étape 4.

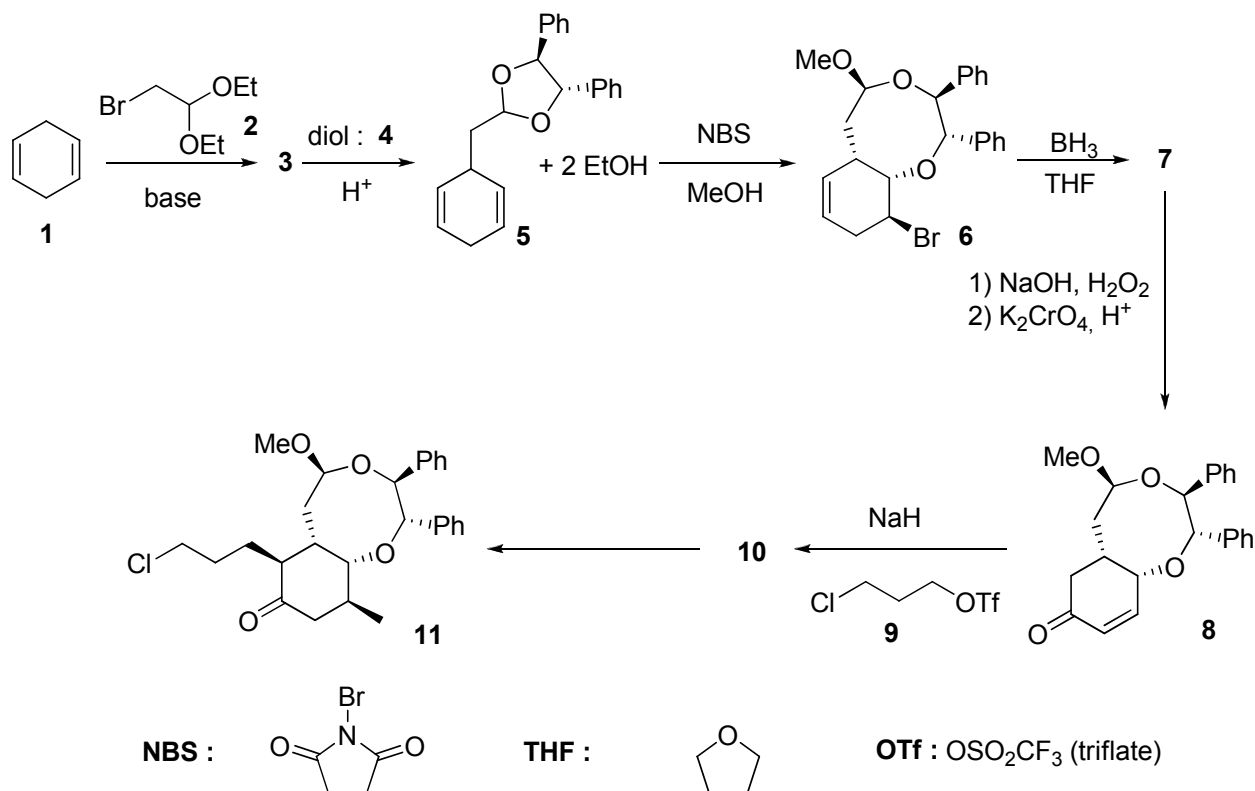
1.3.3 Proposer un oxydant pour l'étape 6.

ÉPREUVE DE CULTURE SCIENTIFIQUE

CHIMIE

EXERCICE 2 :

On considère la suite réactionnelle ci-dessous :



2.1.1 Quelle base proposeriez-vous pour réaliser la déprotonation du diène **1**? Justifier votre réponse.

2.1.2 Dessiner les structures limites de l'anion obtenu après réaction du diène **1** avec une base.

2.1.3 Donner la structure du composé **3**.

2.1.4 Proposer un mécanisme rendant compte de la transformation **1** \rightarrow **3**. Justifier votre choix.

2.1.5 Un composé **3'** régioisomère de **3** est également susceptible de se former dans les conditions de cette réaction. Donner la structure de ce composé et préciser lequel, de **3** ou **3'**, est le plus stable.

2.1.6 Selon vous, faut-il travailler préférentiellement à haute ou à basse température pour obtenir majoritairement le composé **3**? Justifier votre réponse.

2.2.1 Dessiner en représentation de Cram le diol **4** nécessaire à la préparation du composé **5**.

2.2.2 Proposer un mécanisme rendant compte de la transformation du composé **3** en composé **5**.

2.2.3 Combien le composé **5** contient-il de centres asymétriques?

2.2.4 Combien de stéréoisomères du composé **5** sont-ils obtenus? Justifier votre réponse.

2.3.1 Quelles sont les charges partielles portées par les atomes d'azote et de brome dans la molécule de NBS? En déduire la réactivité, électrophile ou nucléophile, de l'atome de brome dans cette molécule.

2.3.2 D'après la réponse à la question précédente dessiner l'intermédiaire obtenu lors de la réaction d'une fonction alcène du composé **5** avec le NBS.

2.3.3 Proposer un mécanisme à partir de cet intermédiaire conduisant au composé **6**.

2.4.1 Dessiner le schéma de Lewis de la molécule de borane BH_3 (on donne le numéro atomique du bore: $Z=5$).

2.4.2 Le borane forme un complexe avec une molécule de tétrahydrofurane. Dessiner sa structure et proposer une explication pour rendre compte de sa formation.

2.4.3 Le borane s'additionne sur la double liaison du composé **6** et une fonction alcool est introduite dans le produit obtenu à la place de l'atome de bore lors de l'oxydation par l'eau oxygénée. Proposer une structure pour le produit **7**.

2.5.1 Expliquer brièvement la nature des réactions mises en jeu lors de la transformation du composé **7** en produit **8**.

2.5.2 Donner la structure du composé **10**.

2.5.2 Justifier la régiosélectivité observée sur le dérivé **9**.

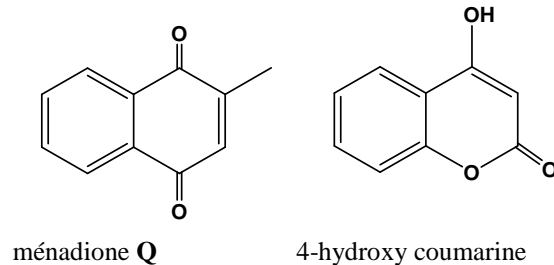
2.6 Proposer un réactif permettant d'obtenir le composé **11**.

ÉPREUVE DE CULTURE SCIENTIFIQUE

CHIMIE

EXERCICE 3 :

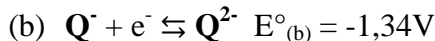
La ménadione **Q** est une quinone qui est le précurseur biologique de la vitamine K. Elle peut provoquer de graves problèmes hémolytiques chez des personnes déficientes en glucose-6-phosphate déshydrogénase. Ce phénomène est partiellement inhibé par les coumarines.



3.1.1 Compléter les structures de Lewis de ces deux molécules en indiquant les atomes d'hydrogène et toutes les paires d'électrons non-liants.

3.1.2 Donner les conditions nécessaires pour qu'une molécule soit aromatique. Les deux molécules, la ménadione et la 4-hydroxy coumarine, sont-elles aromatiques ? Justifier la réponse.

La ménadione **Q** est susceptible de subir deux réductions successives (a) et (b). Les potentiels standard des deux couples associés (**Q/Q⁻**) et (**Q⁻/Q²⁻**) sont donnés ci-dessous :



3.1.3 Ecrire la structure de Lewis du radical sémiquinonique **Q⁻** et de l'hydroquinone **Q²⁻** en précisant les atomes d'hydrogène, la (ou les) paire(s) d'électrons liants et non-liants, ainsi que les charges.

3.1.4 Ecrire la réaction thermodynamiquement spontanée pouvant se produire entre les couples (**Q/Q⁻**) et (**Q⁻/Q²⁻**) dans les conditions standard. Justifier la réponse.

3.1.5 Préciser le rôle du radical sémiquinonique **Q⁻** dans les couples (**Q/Q⁻**) et (**Q⁻/Q²⁻**) dans la réaction écrite dans la question précédente.

L'hydroquinone **Q²⁻** est susceptible de se protonner selon les équations successives(c) et (d) :

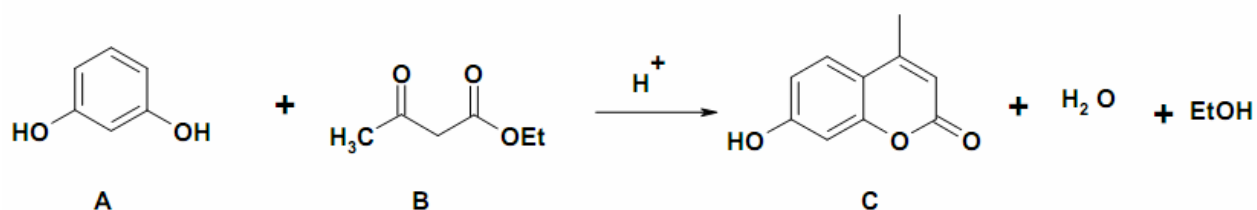


3.1.6 Calculer les valeurs de pKa des couples acido-basiques **QH⁻/Q²⁻** et **QH₂/QH⁻**.

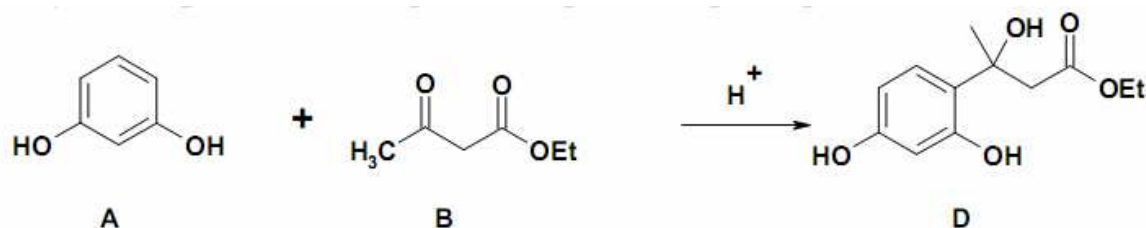
3.1.7 En admettant que le pH en milieu biologique vaut 7, sous quelle forme prédominante (**Q²⁻**, **QH⁻** ou **QH₂**) peut-on trouver l'hydroquinone à ce pH ?

3.2 Les dérivés de la coumarine sont des composés ayant des propriétés anticoagulantes. La réaction de Pechmann permet d'accéder à de nombreux composés possédant cette structure. Ainsi, le

traitement du benzène-1,3-diol (ou résorcinol) **A** par le 3-oxobutanone d'éthyle (ou acétylacétate d'éthyle) **B** en présence d'un acide fort conduit à la 7-hydroxy-4- méthylcoumarine **C** :



Cette synthèse peut être décomposée en plusieurs étapes, dont la première étape est montrée ci-dessous :



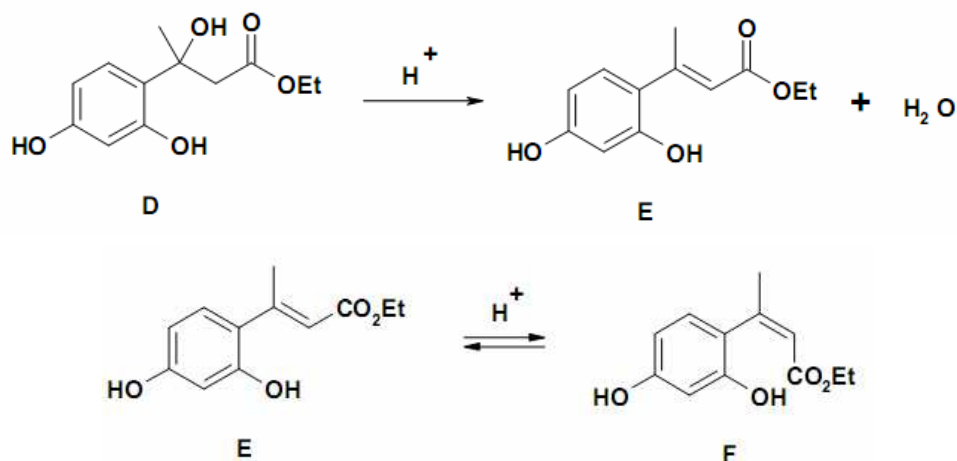
3.2.1 Justifier la régiosélectivité de la réaction de **B** sur le cycle aromatique de **A**.

3.2.2 Identifier l'atome de carbone le plus électrophile dans le composé **B**. Justifier la réponse.

3.2.3 Proposer un mécanisme pour la formation du composé **D** en milieu acide.

3.2.4 Combien de stéréoisomères de configuration possède le composé **D** ? Justifier.

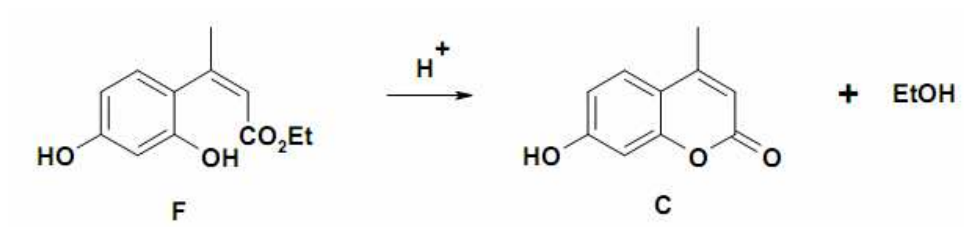
L'étape de déshydratation (**D** → **E**) est suivie par une isomérisation (**E** → **F**) comme indiqué ci-dessous :



3.2.5 L'étape d'isomérisation de **E** en **F** passe par la formation d'un carbocation en milieu acide. Identifier ce carbocation et justifier sa formation exclusive comparée à d'autres carbocations éventuels.

3.2.6 Indiquer la relation de stéréochimie qui existe entre **E** et **F**.

La dernière étape est la cyclisation de **F** pour former la 7-hydroxy-4- méthylcoumarine **C**.



3.2.7 Ecrire le mécanisme de la formation de **C**.