SESSION 2006

Filière BCPST

CHIMIE

Épreuve commune aux ENS de Paris, Lyon et Cachan

Durée : 4 heures

L'usage de calculatrices électroniques de poche à alimentation autonome, non imprimantes et sans document d'accompagnement, est autorisé. Cependant, une seule calculatrice à la fois est admise sur la table ou le poste de travail, et aucun échange n'est autorisé entre les candidats.

Le dioxyde de carbone

Données : R = 8,314 $J.K^{-1}.mol^{-1}$

À 298 K : $\Delta_f H°(CO_2(g)) = -393,5\ kJ.mol^{-1}$ $\Delta_f H°(CO_2(aq)) = -413,8\ kJ.mol^{-1}$

Constantes d'équilibre à 298 K :

$K(CO_2(g)/CO_2(aq)) = 2,83.10^{-2}$ $K_1(CO_2(aq)/HCO_3^-) = 4,16.10^{-7}$

$K_2(HCO_3^-/CO_3^{2-}) = 5,60.10^{-11}$ $K_s(CaCO_3) = 10^{-8,3}$

Variation de la constante d'équilibre K_1 en fonction de la température :

Θ(°C)	5	15	25	35	38	45
K_1 (10^7)	3,76	4,25	4,16	4,03	3,85	3,86

Variation de la constante d'équilibre K_2 en fonction de la température :

Θ(°C)	0	12,5	18	25	37
K_2 (10^{11})	2,57	4,60	5,16	5,60	7,15

Première partie : Échange eau/atmosphère du dioxyde de carbone

La combustion du bois et des combustibles fossiles comme le charbon, le pétrole ou le gaz naturel induit une augmentation de la teneur atmosphérique en dioxyde de carbone. Le dioxyde de carbone est en partie absorbé par les eaux de surface ce qui conduit à un phénomène d'acidification des océans, lequel a d'importantes répercussions sur la vie marine. Par ailleurs, l'augmentation de la teneur en dioxyde de carbone dans l'atmosphère engendre une augmentation de la température par effet de serre. Dans cette première partie, nous tentons de rationaliser les aspects thermodynamique et cinétique du phénomène d'adsorption du dioxyde de carbone par l'eau. Nous utiliserons ces résultats pour comprendre quelques phénomènes rencontrés dans la nature.

L'équilibre étudié est la dissolution du dioxyde de carbone gazeux dans la phase aqueuse :

$$CO_2\,(g) = CO_2\,(aq) \qquad \text{équilibre (1)}$$

1. Étude thermodynamique de l'équilibre

Le système étudié est fermé. La phase gaz et la phase liquide sont idéales et se comportent comme le système de référence décrit ci-après :

- Le système de référence utilisé pour la phase aqueuse est le système des solutions infiniment diluées pour lequel le dioxyde de carbone est un soluté et l'eau le solvant ;
- Le système de référence utilisé pour la phase gazeuse est le système mélange parfait de gaz parfaits.

Notations : on note le dioxyde de carbone avec l'indice 1 et l'eau avec l'indice 2. Les grandeurs seront exprimées pour chaque phase en utilisant l'exposant *l* pour la phase liquide et g pour la phase gazeuse.

$$\text{Exemple : } x_1^g = \frac{n_1^g}{n_1^g + n_2^g}$$

correspond à la fraction molaire de dioxyde de carbone dans la phase gazeuse (n_1^g correspond à la quantité de matière du constituant 1 en phase gazeuse).

1-1. Étude de la solubilité du dioxyde de carbone dans l'eau

1-1-1. En utilisant le fait que l'enthalpie libre de la phase ϕ, $G^\phi(T, P, n_1^\phi, n_2^\phi)$ est une différentielle totale, exprimer la différentielle de G^ϕ pour chaque phase ϕ en introduisant le potentiel chimique des constituants 1 et 2.

1-1-2. L'enthalpie libre est une grandeur extensive. En déduire l'expression de G^ϕ en fonction de n_i^ϕ et de μ_i^ϕ pour chaque phase ϕ (relation d'Euler).

1-1-3. En déduire la relation de Gibbs-Duhem pour chaque phase ϕ :

$$V^\phi.\mathrm{d}P - S^\phi.\mathrm{d}T = n_1^\phi.\mathrm{d}\mu_1^\phi + n_2^\phi.\mathrm{d}\mu_2^\phi$$

Dans la suite du problème, le système sera considéré à température et pression constantes.

1-1-4. L'eau (solvant) suit la loi de Raoult. Donner l'expression de cette loi en précisant la signification de chaque terme.

1-1-5. Donner l'expression du potentiel chimique du constituant i en phase gazeuse en fonction de la pression partielle P_i. Proposer une démonstration de ce résultat.

1-1-6. Le système étudié est à l'équilibre thermodynamique. En déduire une relation entre les potentiels chimiques de l'eau et/ou du dioxyde de carbone dans les différentes phases.

1-1-7. En déduire l'expression de la différentielle du potentiel chimique μ_1^g en fonction de R, T, x_1^l et de x_2^l.

1-1-8. En utilisant les résultats précédents montrer que la pression partielle en dioxyde de carbone peut s'écrire (loi de Henry) :

$$P_1 = g_H . x_1^l$$

1-1-9. De quel(s) paramètre(s) dépend g_H (constante de Henry) ?

La loi de Henry permet d'exprimer la solubilité des gaz (pas uniquement du CO_2) en solution.

1-1-10. Donner la définition de la solubilité.

Dans la suite nous considérons l'expression de la loi de Henry obtenue en utilisant l'échelle des concentrations :

$$P_1 = k_H \frac{C_1^l}{C^\circ} \quad \text{avec : } C^\circ = 1 \text{ mol.L}^{-1}$$

1-2. Influence de différents facteurs sur l'équilibre de solubilité du dioxyde de carbone

1-2-1. Si on augmente la pression partielle de CO_2 à température constante, dans quel sens l'équilibre (1) sera-t-il déplacé ? Justifier.

1-2-2. Prévoir l'influence d'une augmentation de température à pression constante sur l'équilibre (1) de solubilisation du dioxyde de carbone dans l'eau. Justifier.

1-2-3. La solubilité du dioxyde de carbone dans l'eau de mer est-elle modifiée s'il y a dans l'eau des organismes végétaux qui effectuent des réactions de photosynthèse. Si oui, dans quel sens ?

Le dioxyde de carbone aqueux possède des propriétés acides. Étudions l'influence de la modification du pH sur l'équilibre de solubilité du dioxyde de carbone dans l'eau à 298 K.

On donne : $P_{éq}(CO_2(g)) = 360$ µbar.

1-2-4. Donner l'expression de la solubilité s du dioxyde de carbone en phase aqueuse en fonction de la concentration en ions oxonium H_3O^+.

1-2-5. Déduire de l'expression précédente l'existence de trois solubilités limites. Indiquer, dans chacun de ces cas limites, l'expression de $-\log(s) = f(\text{pH})$.

1-2-6. Tracer la courbe $-\log(s) = f(\text{pH})$.

1-2-7. En déduire la valeur du pH pour laquelle la solubilité du dioxyde de carbone en solution aqueuse est maximale. Calculer s_{max}.

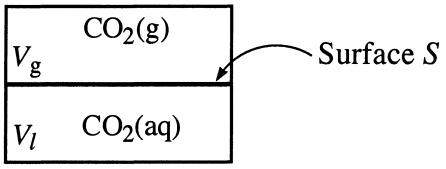
2. Étude cinétique de l'équilibre

Considérons maintenant la solubilisation du dioxyde de carbone d'un point de vue cinétique :

$$CO_2(aq) \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} CO_2(g)$$

Les constantes de vitesse k_1 et k_2 sont exprimées en s^{-1}.

Le système étudié est :



Le modèle pour décrire ce système consiste en deux milieux de volumes V_l et V_g (exprimés en cm^3) constants, séparés par une interface de surface S (en cm^2). Afin de simplifier ce problème, on suppose que cette interface est de faible épaisseur et que l'on peut dans un premier temps négliger la couche de diffusion. Les gaz sont supposés parfaits, le système considéré est fermé. On note n_0 la quantité totale de dioxyde de carbone.

À l'instant initial, ce système est à l'équilibre (la température d'équilibre est 298 K). À l'aide d'une décharge électrique, la température de la solution est augmentée en une microseconde de 5 K (à pression constante). Étudions le phénomène de relaxation de ce système.

2-1. Modèle simplifié

2-1-1 Étude du flux du dioxyde de carbone à travers l'interface.

2-1-1-1. Justifier que la température est un facteur d'équilibre.

2-1-1-2. Prévoir si la concentration en $CO_2(g)$ à l'équilibre, après perturbation, sera plus grande ou plus petite que la concentration en $CO_2(g)$ à l'équilibre avant perturbation.

2-1-1-3. Indiquer la loi de variation des constantes de vitesse avec la température.

2-1-1-4. On supposera que le facteur pré-exponentiel ne varie pas lorsque l'on augmente la température. Montrer que les constantes de vitesse k_1 et k_2 peuvent être supposées constantes (On considérera que l'ordre de grandeur de l'énergie d'activation est de 10 $kJ.mol^{-1}$).

2-1-1-5. Donner l'expression de la vitesse de disparition de $CO_2(g)$.

2-1-1-6. Que devient cette relation lorsque le système a évolué vers un autre état d'équilibre ?

2-1-1-7. Démontrer la relation suivante :

$$\frac{d(\Delta[CO_2(g)])}{dt} + k_{exp}.\Delta[CO_2(g)] = 0$$

On donnera l'expression de k_{exp} et de $\Delta[CO_2(g)]$ en fonction des paramètres définis précédemment.

2-1-1-8. Calculer la valeur de k_{exp}.

t (s)	0	300	600	900	1200	1500	1800	2100	∞
P (10^{-4} bar)	2,10	2,16	2,22	2,27	2,32	2,36	2,40	2,44	2,80

2-1-1-9. Proposer une méthode de détermination de k_1 et de k_2.

Expérimentalement on trouve $k_1 = 2{,}6.10^{-3}\ s^{-1}$ et $k_2 = 3{,}0.10^{-3}\ s^{-1}$.

2-1-1-10. En déduire la valeur de la constante k_H de Henry à 298 K.

Rappel. La loi de Henry est : $P_1 = k_H \dfrac{C_1^{\,l}}{C^\circ}$ avec $C^\circ = 1\ mol.L^{-1}$

2-1-2 Dosage de la quantité de dioxyde de carbone à l'aide de mesure de la radioactivité

Les valeurs de la pression partielle en dioxyde de carbone présent dans la phase gazeuse sont déterminées soit par mesure de la radioactivité du carbone 14 soit par mesure à l'aide d'un spectromètre infrarouge.

Le gaz dioxyde de carbone est composé d'une certaine quantité de $^{14}CO_2$. La mesure de la pression est effectuée grâce à la mesure de la désintégration du ^{14}C en ^{14}N selon la réaction :

$$^{14}_{6}C \rightarrow {}^{14}_{7}N + 1\ e^- \quad \text{(constante de vitesse } k'\text{)}$$

2-1-2-1. Exprimer la variation de la quantité de $^{14}CO_2$ au cours du temps.

La période de désintégration de $^{14}CO_2$ est de $T = 5{,}73.10^3$ an. Cette période représente la durée au bout de laquelle la quantité de $^{14}CO_2$ initiale a été divisée par deux.

2-1-2-2. En déduire la valeur de la constante k'.

2-1-2-3. Montrer que pendant la durée de l'expérience la pression en $^{14}CO_2$ peut être supposée constante.

2-1-2-4. En sachant que le rapport $^{14}CO_2/^{12}CO_2$ reste constant au cours du temps, proposer une méthode pour déterminer la pression totale en dioxyde de carbone.

2-1-3. Influence de divers paramètres sur la vitesse de transfert des molécules de dioxyde de carbone de la phase aqueuse à la phase gazeuse

Jusqu'à présent l'influence de la température et des propriétés acides du dioxyde de carbone en solution aqueuse n'ont pas été considérées.

On ne considère dans la suite que la réaction de transfert du dioxyde de carbone de la phase aqueuse à la phase gazeuse :

$$CO_2\ (aq) \rightarrow CO_2\ (g) \quad \text{(constante de vitesse } k_2\text{)}$$

On supposera que la vitesse de transfert du dioxyde de carbone de la phase gazeuse à la phase aqueuse est constante.

2-1-3-1. Écrire la vitesse de transfert v de la molécule de dioxyde de carbone de la phase aqueuse à la phase gazeuse sous la forme :

$$v = v_0 \frac{1}{1 + f([H_3O^+], T)}$$ T est la température du système.

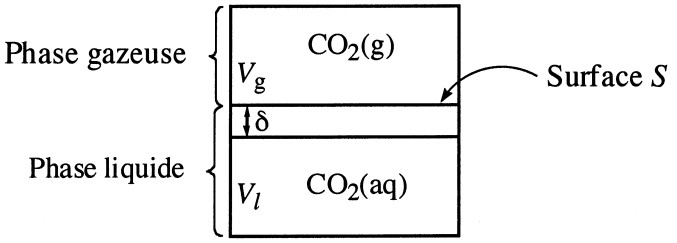
Donner l'expression de $f([H_3O^+], T)$ et de v_0 en fonction de la concentration totale en dioxyde de carbone dissout C'_0 et des constantes d'équilibres.

2-1-3-2. En utilisant les résultats de la question I-2-6 prévoir l'effet d'une diminution de pH, à température constante, sur la vitesse v.

2-1-3-3. Prévoir l'influence d'une augmentation de la température T à pH constant (le pH de l'eau de mer est de 8,3 environ) sur la vitesse v. Est-ce cohérent avec ce que vous avez trouvé à la question I-2-2 ?

2-2. Modèle complexe

Le modèle étudié prend cette fois-ci en compte le fait qu'il existe au voisinage de l'interface (dans le liquide) une zone d'épaisseur δ dans laquelle le soluté diffuse :



La vitesse du transfert des molécules de dioxyde de carbone entre la phase aqueuse et gazeuse est contrôlée par le phénomène de diffusion des molécules à travers la couche de diffusion d'épaisseur δ.

L'épaisseur de la couche de diffusion varie en fonction de la vitesse d'agitation de la phase liquide. Les résultats expérimentaux obtenus sont indiqués dans le tableau suivant :

Agitation	δ (en μm)
faible	285
forte	83

Valeur de l'épaisseur de la couche de diffusion pour le dioxyde de carbone dans l'eau

2-2-1. Justifier que l'on ne considère pas l'existence d'une couche de diffusion pour la phase gazeuse.

On ne considère que le phénomène de passage des molécules de CO_2 de la phase aqueuse vers la phase gazeuse et on tient pas compte des propriétés acido-basiques de $CO_2(aq)$.

Un traitement physique de ce problème permet de relier la constante de vitesse k_2 au coefficient de diffusion D du dioxyde de carbone dans l'eau, à la valeur de l'épaisseur δ de la couche de diffusion, à la surface S de l'interface et au volume de V_1 de la phase aqueuse.

$$k_2 = \frac{D.S}{\delta.V_1}$$

2-2-2. Donner l'expression de l'évolution de la concentration $[CO_2(aq)]$ en fonction du temps.

2-2-3. Représenter graphiquement $[CO_2(aq)]$ en fonction du temps.

2-2-4. Définissez un temps caractéristique de transfert que l'on indiquera graphiquement et que l'on exprimera en fonction des paramètres définis précédemment.

2-2-5. Expliquer pourquoi le dégagement gazeux est plus abondant lorsqu'on agite une bouteille d'eau gazeuse avant de l'ouvrir par rapport à une bouteille non agitée.

3. Influence du dioxyde de carbone sur la solubilité du carbonate de calcium

3-1 Formation des stalactites et des stalagmites

Les questions qui suivent peuvent faire appel aux résultats établis précédemment pour le dioxyde de carbone.

3-1-1. Justifier l'existence des pluies acides.

3-1-2. Citer un gaz autre que le dioxyde de carbone responsable de la formation de ces pluies acides.

3-1-3. Lorsque les pluies acides tombent sur les terrains calcaires on observe une réaction de dissolution. Écrire l'équation de la réaction associée et donner la valeur de sa constante d'équilibre.

L'eau de pluie s'infiltre à travers les fractures d'une roche calcaire et atteint les parois d'une caverne souterraine ouverte sur l'extérieur.

3-1-4. Par un raisonnement qualitatif sur la pression, indiquer si, avant de pénétrer dans la caverne, l'eau est plus riche ou plus pauvre en dioxyde de carbone qu'elle ne l'était à la surface ?

3-1-5. Justifier l'existence des stalactites et des stalagmites formés dans les cavernes par les gouttes de pluie. Pour cela, étudier l'influence des paramètres décrits dans la partie **2** (On supposera que les gouttes de pluie sont de symétrie sphérique).

3-2. Influence du pH et de la température sur les organismes marins

De nombreux organismes marins ont un squelette à base de carbonate de calcium (coccolites).

3-2-1. Préciser l'influence d'une solubilisation plus importante de dioxyde de carbone dans l'eau sur l'existence de ces organismes ?

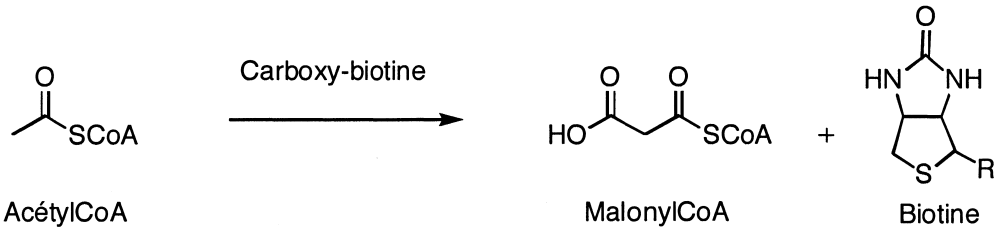
3-2-2. L'existence de ces organismes marins est-elle plus menacée dans les zones où l'eau est chaude ou dans les zones où l'eau est froide ?

On supposera que la constante K_s ne varie pas dans l'intervalle de température 0°C – 45°C.

Deuxième partie : le dioxyde de carbone en biosynthèse

Dans toute cette partie du problème on considérera qu'un thioester *R*-CO-S*R'* réagit comme un ester *R*-CO-O*R'*. CoA est un cofacteur que l'on supposera se comporter comme une chaîne alkyle dans la suite du problème.

La première étape de la biosynthèse de nombreux produits naturels comme les acides gras, les terpènes ou les stéroïdes, est la carboxylation de l'acétylCoA. Cette réaction se fait par transfert d'une molécule de dioxyde de carbone sur l'acétylCoA.



4 La biotine et le CO_2

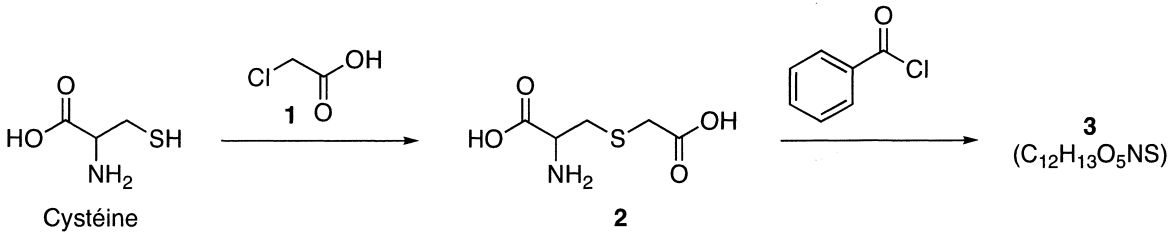
Le dioxyde de carbone est transporté dans la cellule par la biotine dont nous étudierons le mécanisme d'action et la synthèse.

4-1. Synthèse totale de la biotine

Pour confirmer la structure d'une molécule naturelle, il est souvent utile de la synthétiser au laboratoire. Nous nous proposons d'étudier une synthèse totale de la biotine réalisée à partir de la cystéine.

4-1-1. Combien la biotine possède-t-elle de carbones asymétriques ? Combien possède-t-elle de stéréoisomères ?

La première étape de la synthèse de la biotine est la substitution nucléophile de la cystéine sur le composé chloré **1** pour donner le thioéther **2** qui réagit avec le chlorure de benzoyle pour donner le composé **3**.

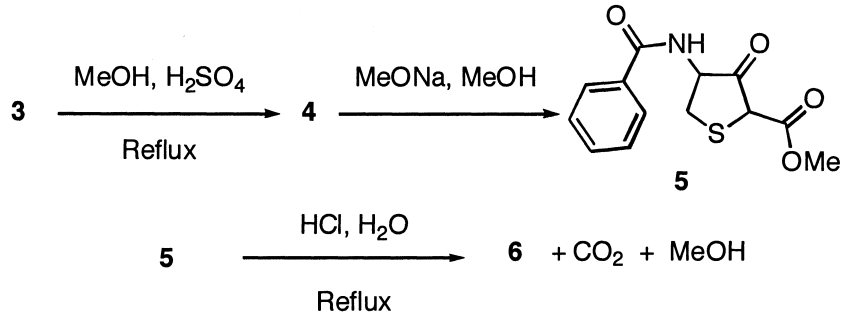


4-1-2. Comparer les nucléophilies relatives des alcools (R-OH) et des amines (R-NH_2) puis celles des alcools et des thiols (R-SH) en vous aidant des électronégativités des atomes nucléophiles. Enfin, grâce aux effets électroniques comparer la nucléophilie des acides carboxyliques (R-COOH) et des alcools.

On donne O (Z = 8), N (Z = 7) et S (Z = 16).

4-1-3. En déduire la nucléophilie relative des amines et des acides carboxyliques, et donner le produit **3** de formule brute $C_{12}H_{13}O_5NS$.

Le composé **3** est alors traité par un excès de méthanol au reflux en milieu acide pour donner le dérivé **4**. **4** est traité par du méthanolate de sodium dans le méthanol pour conduire à la molécule cyclique **5** laquelle, traitée par de l'acide chlorhydrique à chaud, donne la cétone cyclique **6**, du méthanol et un dégagement de dioxyde de carbone.



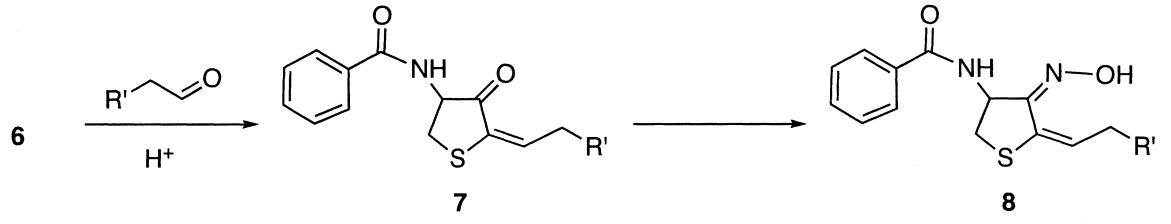
4-1-4. Indiquer le nom de la réaction **3** → **4** et la structure du produit **4**.

4-1-5. Commenter le choix du méthanolate de sodium dans l'étape **4** → **5**.

4-1-6. Donner le mécanisme de la transformation **4** → **5**.

4-1-7. Donner la structure du produit **6**.

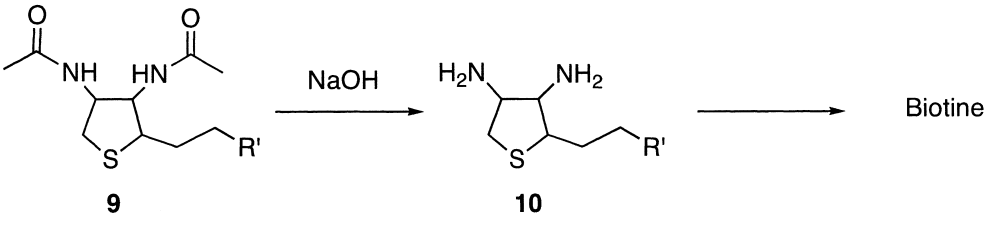
La cétone cyclique **6** obtenue précédemment, est traitée en milieu acide à chaud par un aldéhyde pour conduire à la formation de l'alcène conjugué **7** et d'une molécule d'eau. La réaction débute par l'addition nucléophile d'un énol dérivé de **6** sur l'aldéhyde.



4-1-8. Donner le mécanisme de la réaction de formation de **7**.

4-1-9. Quel réactif permet de transformer **7** en **8** ? Écrire l'équation bilan et détailler le mécanisme de cette réaction.

L'oxime **8** est transformée en diamide **9** par des réactions que l'on n'étudiera pas ; le diamide **9** est ensuite transformé en diamine **10** par action de l'hydroxyde de sodium.



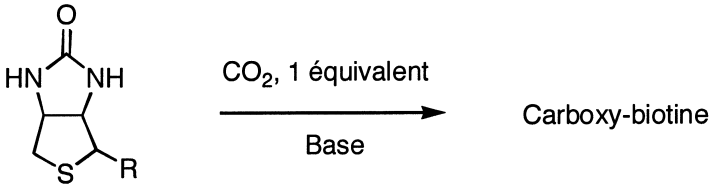
4-1-10. Proposer des conditions opératoires pour la transformation de **9** → **10** (on pourra comparer ces conditions à celles de la saponification d'un ester).

4-1-11. Donner le mécanisme de la transformation de **9** → **10**.

4-1-12. Proposer un réactif permettant de finir la synthèse en obtenant la biotine à partir de la diamine **10**.

4-2. La biotine comme agent de carboxylation

Le dioxyde de carbone est transporté dans la cellule par la biotine. Pour cela, une molécule de dioxyde de carbone est transférée sur la biotine pour former la carboxy-biotine, selon le schéma suivant :

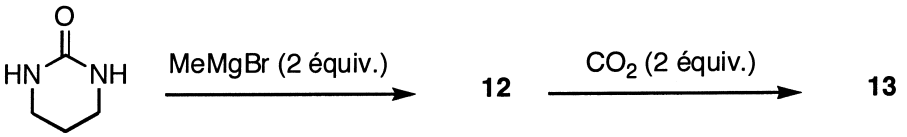


Biotine

4-2-1. Donner un exemple de réaction d'addition nucléophile d'une espèce chimique de votre choix sur le dioxyde de carbone.

4-2-2. La réaction de la biotine se fait avec 1 équivalent de CO_2 et 1 équivalent de base. Indiquer les protons les plus acides de la biotine puis les produits qui peuvent être obtenus par addition nucléophile de la biotine déprotonée sur le dioxyde de carbone.

4-2-3. Les chimistes organiciens se sont inspirés de la biotine pour créer un réactif de carboxylation, c'est ce qu'on appelle un réactif et une réaction biomimétiques. Le dérivé cyclique de l'urée **11** réagit d'abord avec deux molécules de bromure de méthylmagnésium pour donner le dérivé **12** avec dégagement d'un gaz.



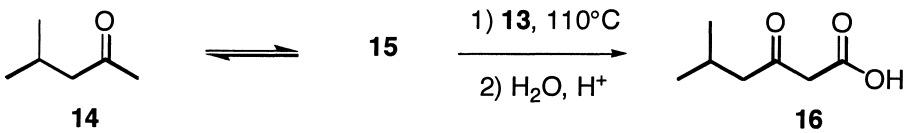
11

D'une manière générale, pourquoi utilise-t-on un solvant anhydre et aprotique pour effectuer une réaction avec un organomagnésien.

4-2-4. En vous inspirant de la question précédente, donner la structure de **12**, celle du gaz qui se dégage ainsi que le mécanisme de formation de **12**. On précise qu'il n'est pas effectué d'hydrolyse.

4-2-5. Le dérivé **12** réagit alors avec deux molécules de dioxyde de carbone pour donner un dérivé **13** contenant deux atomes de magnésium. On précise que, là encore, il n'est pas procédé à une hydrolyse. Donner la structure de **13** ainsi que le mécanisme de sa formation.

4-2-1. Le composé **13** sert à carboxyler des molécules diverses comme la cétone **14**. La cétone **14** est en équilibre avec diverses espèces chimiques, l'une d'entre elles **15** permet une addition nucléophile sur le composé **13** pour donner, après hydrolyse le céto-acide **16**.

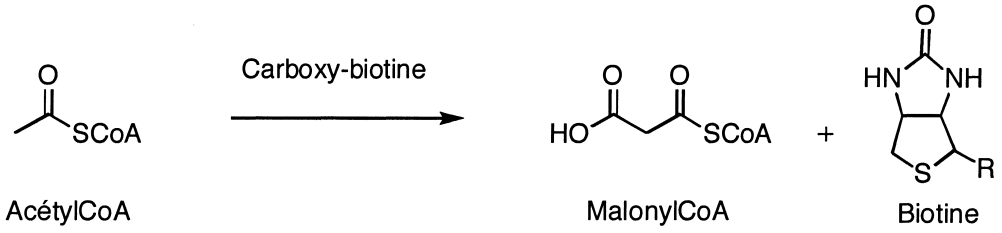


Donner les différentes espèces chimiques en équilibre avec la cétone **14** (cet équilibre est favorisé par un milieu acide).

4-2-7. Donner la structure de **15** permettant l'addition sur **13**.

4-2-8. Donner le mécanisme d'obtention de **16**.

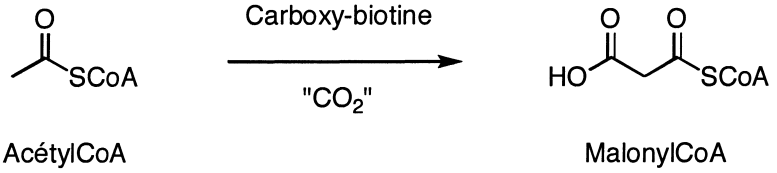
4-2-9. Dans le cas de la biosynthèse des acides gras, la première étape est la carboxylation de l'acétylCoA.



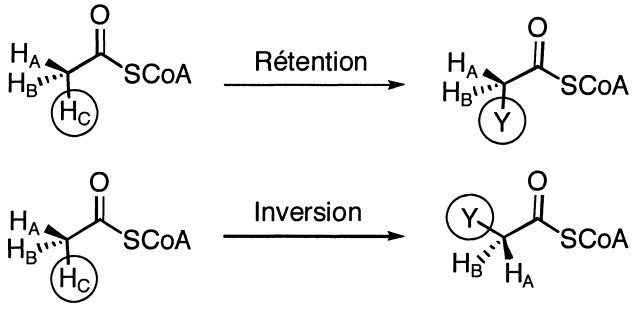
En vous inspirant de la question 4-2-8, proposer un mécanisme pour la formation du malonylCoA en milieu acide.

5. Biosynthèse des acides gras, étude de la stéréochimie de la carboxylation

On rappelle la réaction de carboxylation de l'acétylCoA :



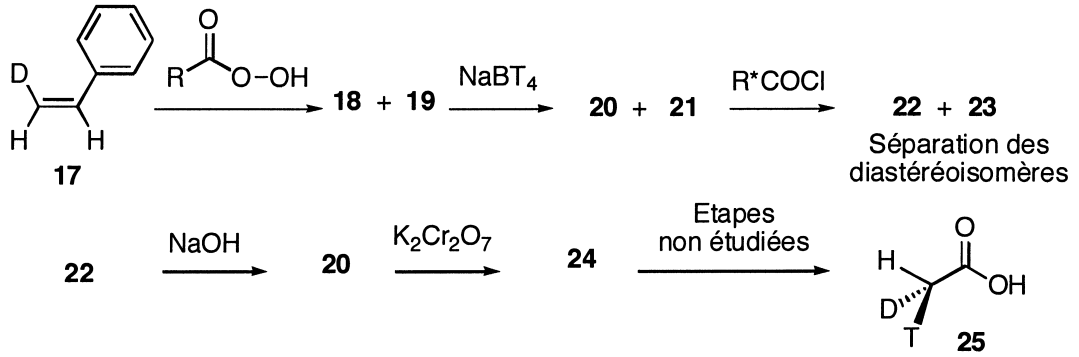
D'un point de vue stéréochimique, la question se pose de savoir si, lors de la carboxylation de l'acétylCoA, la substitution de l'atome d'hydrogène du méthyle de l'acétylCoA se fait avec rétention ou inversion de configuration relative :



5-1 Synthèse de l'acide acétique chiral

Pour réaliser cette étude, on a utilisé un acide acétique chiral, l'acide acétique **25**, dont le méthyle est substitué par des atomes d'hydrogène (H), de deutérium (D) et de tritium (T), les trois isotopes de l'atome d'hydrogène (T est radioactif). Nous étudions la synthèse d'un tel composé puis son utilisation pour la compréhension de la biosynthèse des acides gras.

Le styrène deutéré **17** est oxydé par un peracide pour conduire à deux produits isomères **18** et **19**. On procède ensuite à l'action de $NaBT_4$, équivalent d'une addition nucléophile de T^-. **20** et **21** sont estérifiés par un chlorure d'acyle dont le substituant *R** est chiral. **22** et **23** sont séparés et **22** est saponifié en **20**.



5-1-1. Proposer une synthèse de **17**.

5-1-2. Donner la structure de **18** et **19**. Quelle relation stéréochimique existe-t-il entre **18** et **19**.

5-1-3. Quel est le site privilégié de l'addition nucléophile de T^- sur **18** et **19**.

5-1-4. Donner la structure des composés **20** et **21** obtenus après hydrolyse.

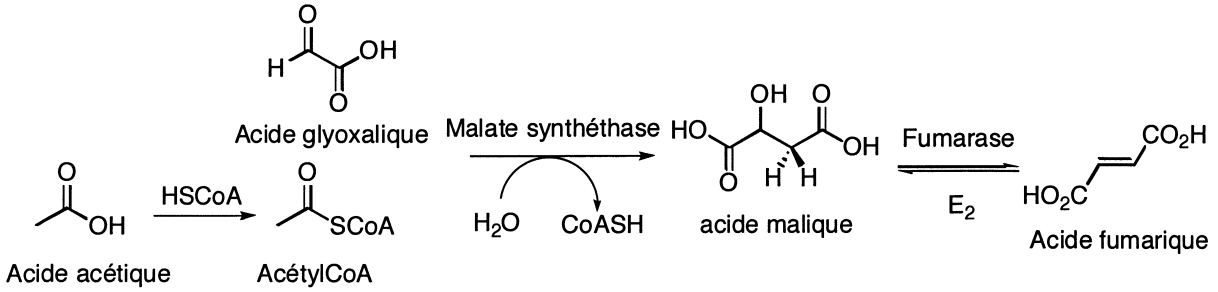
5-1-5. Commenter la nécessité de la séquence estérification - saponification.

5-1-6. **20** est alors oxydé en **24** dont on donnera la structure. Une oxydation plus poussée et non étudiée ici conduit à l'acide acétique chiral **25**.

5-1-7. Donner la configuration absolue du carbone asymétrique de l'acide acétique **25**.

5-2. Analyse de l'acide acétique chiral

Pour déterminer la stéréochimie absolue de l'acide acétique chiral, on utilise une combinaison de réactions biochimiques schématisées ici :



L'acide acétique est d'abord transformé en acétylCoA par simple thioestérification. L'acétylCoA ainsi formé est incubé avec l'acide glyoxalique en présence d'une enzyme, la malate synthétase. On obtient toujours l'acide malique de configuration absolue (*2S*).

5-2-1. La réaction catalysée par la malate synthétase débute par la déprotonation de l'acétylCoA, suivie de l'addition du produit obtenu sur l'aldéhyde de l'acide glyoxalique, puis protonation du produit et enfin saponification pour donner l'acide malique. Donner la suite de réactions catalysées par la malate synthétase qui conduisent à l'acide malique, ainsi que leurs mécanismes.

5-2-2. Représenter l'acide (*2S*)-malique en représentation de Newman, en utilisant obligatoirement la conformation du schéma précédent et proposer une justification de la stabilité de cette conformation.

5-2-3. La transformation de l'acide malique en acide fumarique est une déshydratation dont le mécanisme est de type E_2. Donner le mécanisme de la réaction.

On soumet maintenant l'acide (*R*)-acétique (HDTC-COOH) à cette séquence réactionnelle. On obtient, majoritairement, un acide fumarique tritié. On admettra que pour la réaction avec l'acide glyoxalique, seul l'isotope H réagit.

5-2-4. Représenter l'acide malique qui donnera un acide fumarique tritié, en vous aidant des questions 5-2-2 et 5-2-3.

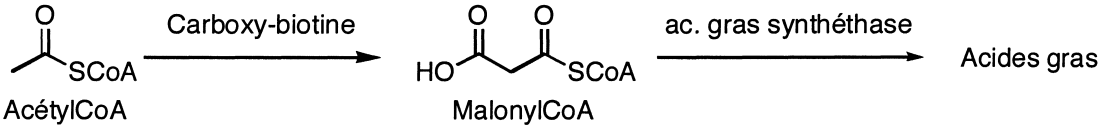
5-2-5. Quelle indication sur la stéréosélectivité de la malate synthase cette expérience nous donne-t-elle ? (inversion ou rétention)

5-2-6. Que donnerait l'acide (*S*)-acétique par cette même séquence réactionnelle ?

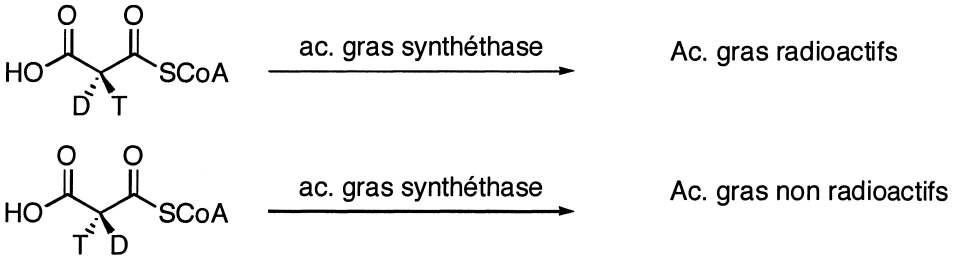
5-2-7. Montrer que l'on possède un test permettant d'identifier la configuration absolue d'un acide acétique chiral.

5-3. Stéréochimie de la carboxylation

Après la carboxylation de l'acétylCoA en malonylCoA, l'acide gras synthétase permet la formation des acides gras.



On peut également synthétiser des malonylsCoA tritiés stéréosélectivement. On met les malonylsCoA marqués en présence de l'acide gras synthétase :



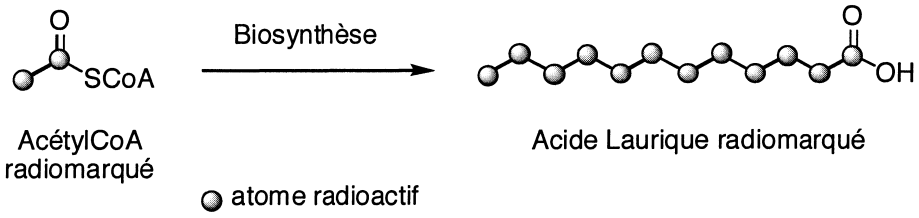
Lorsque l'on soumet le (*S*)-acétylCoA (HDTC-CO-SCoA) à l'action de la carboxy-biotine dont on a décrit le mécanisme d'action à la question 4-2-9, puis de l'acide gras synthéthase, il conduit à des acides gras radioactifs alors que le (*R*)-acétylCoA conduit à des acides gras non radioactifs.

5-3-1. Que peut-on en déduire quant à la stéréosélectivité de la réaction de carboxylation ? (rétention ou inversion)

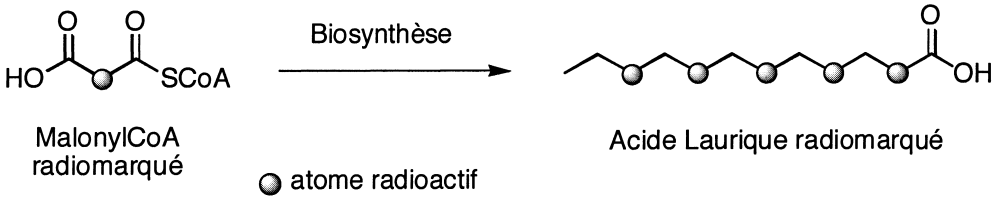
6. Biosynthèse des acides gras, élongation de la chaîne carbonée

6-1. Élongation de la chaîne carbonée

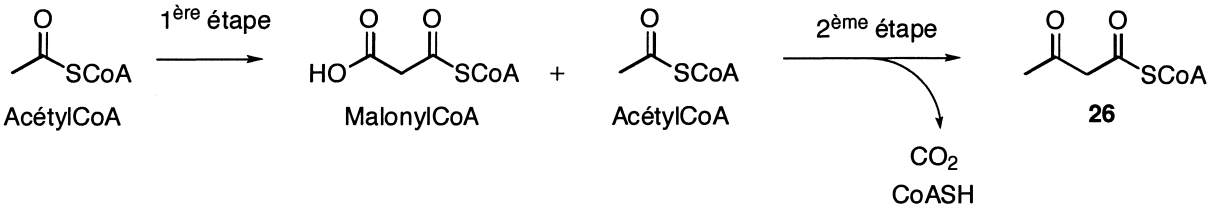
Dans une première expérience, de l'acétylCoA doublement radiomarqué est incubé avec les enzymes de la biosynthèse des acides gras, on obtient des acides gras entièrement radiomarqués.



Dans une seconde expérience, du malonylCoA radiomarqué est incubé avec les enzymes de la biosynthèse des acides gras et de l'acétylCoA non marqué, on obtient des acides gras partiellement radiomarqués. On remarque en particulier l'absence de marquage sur les deux derniers atomes de carbone.



6-1-1. Déduire de ces observations que la seconde étape de la biosynthèse des acides gras est la réaction du malonyl avec une autre molécule d'acétylCoA (voir figure ci-dessous) Écrire cette deuxième étape telle qu'elle a lieu dans la seconde expérience.



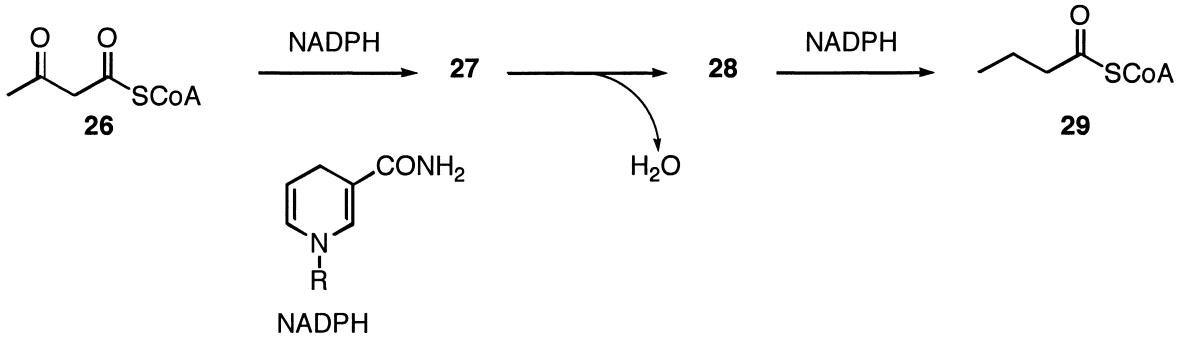
6-1-2. Quel est le carbone nucléophile et quel est le carbone électrophile qui réagissent ensemble dans cette deuxième étape ?

6-1-3. Cette deuxième étape se fait avec départ de dioxyde de carbone et du thiol CoASH. À quelle réaction de la chimie organique s'apparente cette réaction ?

6-1-4. Sachant que la décarboxylation et l'addition sont concertées, et en tenant compte des acidités des protons, proposer un mécanisme pour cette réaction qui se fait en milieu quasi-neutre.

6-2 Réduction de la cétone

La suite de la biosynthèse des acides gras implique deux réactions avec le NADPH (Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate réagissant comme NADH) et une déshydratation.



6-2-1. À quel réactif de la chimie organique NADPH est-il apparenté ? Dans quel type de réaction est-il impliqué ?

6-2-2. Donner la structure de **27**.

6-2-3. **27** subit une réaction de déshydratation pour donner **28**. Donner la structure de **28**.

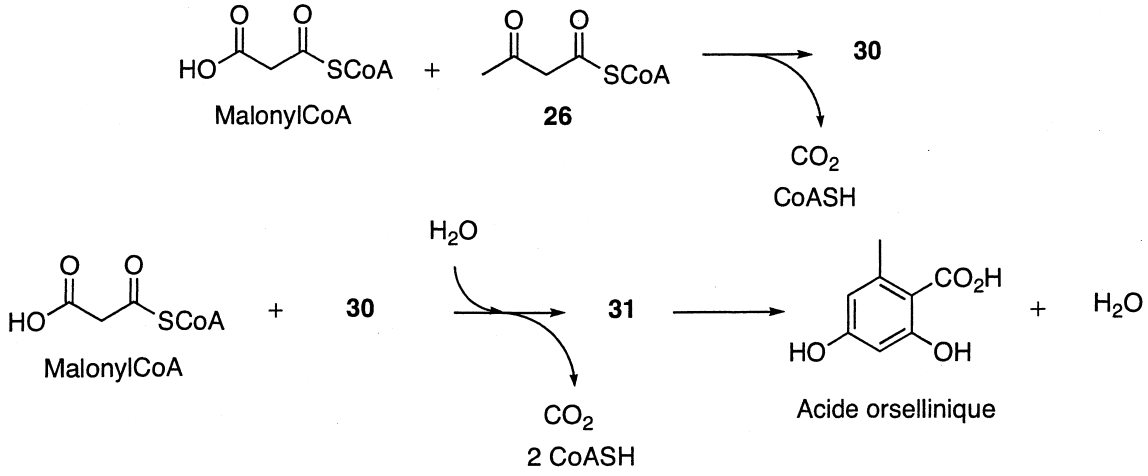
6-2-4. Dessiner les formes mésomères de **28**. En déduire les sites électrophiles de cette molécule.

6-2-5. Proposer un mécanisme pour la formation de **29**.

7. Biosynthèses de composés cycliques

7-1. Biosynthèse de l'acide orsellinique

La biosynthèse de l'acide orsellinique débute comme celle des acides gras mais elle conduit à une molécule aromatique. Si dans la deuxième étape de la biosynthèse des acides gras, l'acétylCoA est remplacé par l'acétoacétylCoA **26**, la réaction conduit, par le même mécanisme qu'en 6-1, à un composé **30** de chaîne carbonée linéaire :



7-1-1. Donner la structure de **30**.

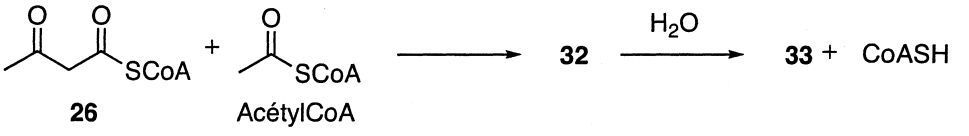
7-1-2. Ce composé **30** subit à son tour l'action d'une autre molécule de malonylCoA, par le même mécanisme que précédemment, et après saponification, conduit à un produit **31**. Donner la structure de ce composé linéaire **31**.

7-1-3. On peut considérer que l'acide orsellinique est composé de deux énols en équilibre avec leur tautomère cétonique. Écrire cet équilibre. Dans quel sens est-il déplacé ? Pourquoi ?

7-1-4. Proposer une séquence d'étapes élémentaires expliquant la formation de l'acide orsellinique à partir de **31**.

7-2. Biosynthèse de la mévalonolactone

La synthèse de la mévalonolactone débute par la réaction de l'acétylCoA avec l'acétoacétylCoA **26**. L'acétylCoA agit comme un nucléophile sur la fonction cétone de **26**.

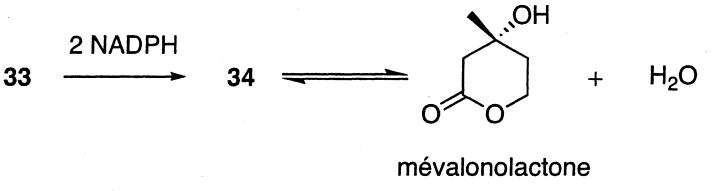


7-2-1. Donner la structure du produit **32** obtenu par addition nucléophile de l'acétylCoA ou de son tautomère sur la fonction cétone de **26** ainsi que le mécanisme de la réaction.

7-2-2. Le produit **32** est-il chiral ?

7-2-3. L'hydrolyse régiosélective d'un des deux thioesters de **32** conduit à **33**. **33** est-il chiral ?

7-2-4. Le composé **33** réagit avec deux molécules de NADPH pour conduire à **34** qui est en équilibre avec la mévalonolactone.



Quelle fonction de la molécule **33** réagit avec NADPH ? Pourquoi ?

7-2-5. Donner les structures de **33** et **34**.

*** Fin de l'épreuve ***