ULC 534

SESSION 2005

Filière PC (groupe PC)

Épreuve commune aux ENS de Paris, Lyon et Cachan

Filières MP et PC (groupe I)

Épreuve optionnelle commune aux ENS de Paris et Lyon

CHIMIE

Durée : 5 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.

Première partie : protéines et enzymes

Introduction

Les protéines représentent une classe importante des biomolécules constituant les organismes vivants. Ces macromolécules peuvent avoir un rôle constitutif (en entrant dans la composition de la matière vivante), fonctionnel (transport, stockage, communication) ou catalytique (la protéine est alors appelée enzyme). Elles sont formées par polycondensation de plusieurs dizaines à plusieurs centaines d'acides aminés, choisis dans la gamme des 20 acides aminés naturels. La diversité des polypeptides formés dépend en premier lieu de la séquence des acides aminés enchaînés (nombre et ordre). Cette diversité peut encore être renforcée par l'incorporation de groupements non protéiques (molécules organiques et/ou métaux). Nous abordons certains aspects fonctionnels des protéines et enzymes, du point de vue des propriétés chimiques, des structures moléculaires et électroniques.

1. Transport du dioxygène

Chez les mammifères, deux protéines jouent le rôle de transporteur de dioxygène dans l'organisme, l'hémoglobine (Hb) et la myoglobine (Mb). La figure 1 représente la courbe de saturation θ en

Tournez la page S.V.P.

dioxygène de ces transporteurs. La fraction de saturation θ est définie comme le rapport du nombre de sites ayant fixé une molécule de dioxygène sur le nombre de sites totaux de fixation de O_2 sur les protéines présentes (chaque site peut fixer 0 ou 1 molécule de dioxygène).

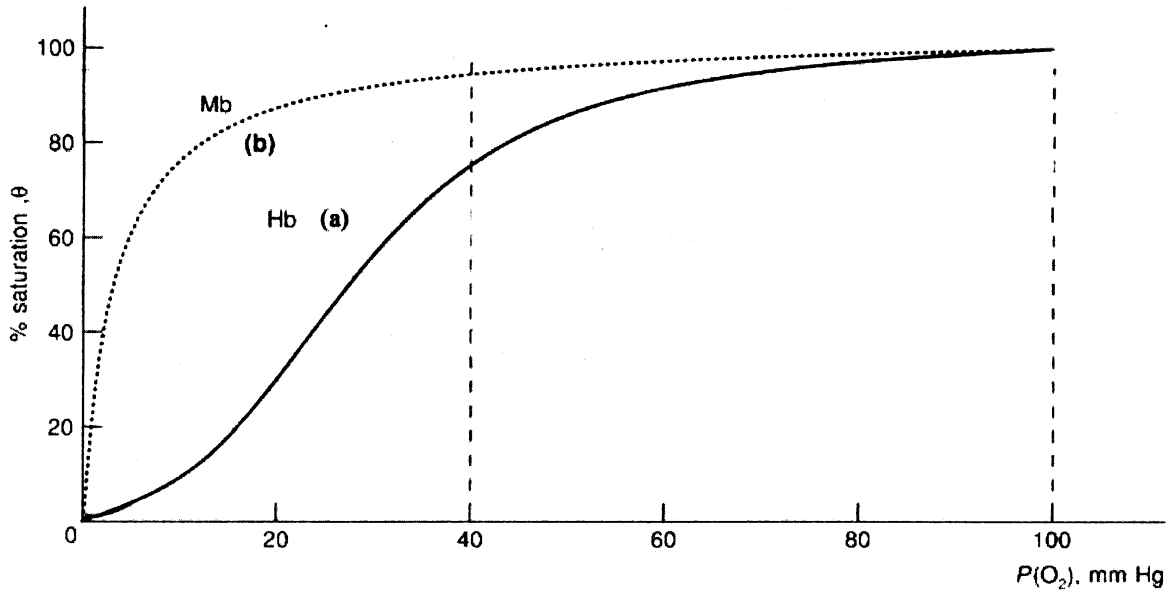


Fig. 1 : Courbes de saturation θ de l'hémoglobine Hb (a) et de la myoglobine Mb (b), en fonction de la pression partielle en dioxygène

1-1. Pressions partielles en dioxygène

La pression atmosphérique correspond à 760 mm de mercure (mm Hg).

1-1-1. Indiquer la pression partielle en dioxygène, dans l'atmosphère, en mm de mercure.

1-1-2. La pression partielle en dioxygène dans les poumons des mammifères est habituellement de l'ordre de 100 mm Hg. Proposer une interprétation pour l'écart avec la valeur de la question 1-1-1.

1-1-3. La pression partielle en dioxygène au niveau des muscles est de l'ordre de 40 mm Hg. Indiquez le pourcentage du dioxygène fixé au niveau des poumons qui pourra être distribué aux muscles, respectivement, par l'hémoglobine Hb et la myoglobine Mb.

1-1-4. Chez les mammifères, la myoglobine est principalement répartie dans les tissus musculaires et l'hémoglobine dans le sang, système circulatoire irriguant les poumons et les muscles. Indiquer et justifier la succession d'équilibres représentant l'alimentation des muscles en dioxygène atmosphérique.

1-1-5 Hb est contenue dans les globules rouges du sang. Elle est présente, en moyenne, à une concentration de 150 g par L de sang.

1-1-5-1. Calculez la concentration moyenne de dioxygène dissous dans le sang, au niveau des poumons (exprimée en mL O_2 / L, avec le volume de O_2 calculé sous pression atmosphérique, à 37°C). La masse molaire moléculaire totale de Hb est de 64000 g/mol. C'est un tétramère, composé de 4 sous unités analogues, fixant chacune une molécule de dioxygène.

1-1-5-2. Dans le plasma (sang sans les globules rouges, qui représentent un volume négligeable), la concentration est de 3,5 mL de O_2 par L de plasma. Comparer au dosage de la question 1-1-5-1 et expliquer la présence de dioxygène dans le plasma.

1-2. Thermodynamique de la myoglobine

La myoglobine Mb est monomérique, elle ne présente qu'une seule sous-unité et un seul site de fixation de dioxygène. Elle est considérée en solution aqueuse diluée.

1-2-1-1. Ecrire l'équation de l'équilibre d'association de O_2 avec Mb.

1-2-1-2. En exprimer la constante d'équilibre K_c, en fonction de la concentration en dioxygène dissous.

1-2-1-3. En exprimer la constante K_P de l'équilibre hétérogène, en fonction de la pression partielle P_{O2}. Justifier cette expression en considérant que le dioxygène gazeux est en équilibre avec la phase aqueuse et se comporte comme un gaz parfait. La pression standard sera exprimée en mm Hg.

(1 bar = 750 mm Hg)

1-2-2-1. Exprimer la fraction de saturation θ, en fonction de K_P. De quelle nature est la courbe $\theta = f(P_{O2})$ que l'on obtient ?

1-2-2-2. Calculez la valeur de K_P, la pression de demi-saturation valant 1 mm Hg.

1-2-3-1. Exprimer la fonction $\mathrm{Log}\left(\frac{\theta}{1-\theta}\right) = f(\mathrm{Log}(P_{O2}))$.

1-2-3-2. La représentation graphique associée est la courbe de Hill. De quelle nature est la courbe obtenue ? Pour quelle pression partielle en dioxygène observe-t-on l'intersection avec l'axe des abscisses.

1-3. Thermodynamique de l'hémoglobine

1-3-1. À partir de la courbe expérimentale de saturation de Hb (figure 1), on extrait les points suivants :

P_{O2} (mm Hg)	5	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
θ (%)	3	5,7	11,6	55	78	88,8	93,5	94,7	95,3	95,8	96

Représenter la courbe de Hill associée, sur la feuille de papier millimétré fournie, elle constituera la figure 2. Représenter, sur le même graphe (figure 2), la courbe de Hill associée à la myoglobine Mb.

1-3-2-1. Distinguer trois zones dans la courbe de Hill associée à Hb.

1-3-2-2. Si l'on considère les deux zones, pour les faibles P_{O2} et pour les fortes P_{O2}, évaluer l'intersection de leur tangente respective avec l'axe des abscisses.

1-3-2-3. Comparer le comportement de Hb, dans chacune de ces deux zones, à celui de Mb.

1-3-2-4. Quelle est l'interprétation thermodynamique des deux valeurs d'intersection ?

1-3-3. Proposer une interprétation pour le comportement spécifique de l'hémoglobine, par rapport à celui de la myoglobine.

1-4. Modélisation des équilibres

1-4-1. Une description de l'interaction de l'hémoglobine (Hb) avec O_2 correspond à une succession de 4 équilibres apparents. Donner les 4 équations.

1-4-2. Les 4 sites de l'hémoglobine sont considérés comme identiques. Et l'on considère Hb en équilibre entre une forme T, où chacun des 4 sites de fixation de O_2 de l'hémoglobine a une constante d'association faible (K_T), et une forme R, où chacun des 4 sites de fixation de O_2 de Hb a une constante d'association élevée (K_R). La constante de l'équilibre de la forme T vers la forme R est appelée K_L, constante d'allostérie, considérée comme invariable, quel que soit le taux d'occupation de l'hémoglobine (le nombre de O_2 fixé par protéine Hb).

Exprimer K_L en fonction des concentrations [R°] et [T°], respectivement en hémoglobine totalement vacante de forme R et de forme T.

1-4-3. Chaque site de Hb, quel que soit le taux d'occupation de l'hémoglobine, présente une constante d'association égale à K_T ou K_R, selon la forme de la protéine. R^1 représente l'ensemble des protéines Hb, sous forme R, ayant fixé une molécule de O_2. Représenter les différents équilibres reliant les hémoglobines mono occupées, sous forme R, à l'hémoglobine totalement vacante, sous forme R.

1-4-4-1. Exprimer la relation liant $[R^1]$, [R°], K_R.

1-4-4-2. Exprimer la relation liant $[R^2]$, $[R^1]$, K_R. R^2 est défini de manière analogue à R^1. Exprimer ensuite $[R^2]$ en fonction de [R°].

1-4-4-3. Exprimer $[R^3]$ en fonction de [R°], puis $[R^4]$ en fonction de [R°].

1-4-4-4. Exprimer les relations liants [T°] respectivement à $[T^1]$, $[T^2]$, $[T^3]$, $[T^4]$.

1-4-5. Exprimer la fraction de saturation θ, définie en 1, en fonction des concentrations en Hb, sous formes R et T, aux différents taux d'occupation en dioxygène.

1-4-6. On pose $K_R \bullet [O_2] = \alpha$ et $\frac{K_T}{K_R} = c$. Exprimer θ en fonction de K_L, α, c.

1-5. Analyse des interactions

1-5-1-1. Considérons le cas particulier où $c = 1$, exprimer la fraction de saturation θ selon le modèle précédent.

1-5-1-2. De quelle protéine modélise-t-on alors le comportement ?

1-5-2. Lorsque $c \neq 1$, dans quel cas limite la protéine va-t-elle tendre vers le comportement ci-dessus ?

1-5-3. À quelles conditions doivent répondre les constantes du modèle pour observer un comportement de type hémoglobine le plus marqué ?

1-5-4. Expliquer pourquoi le modèle est qualitativement en accord avec les observations expérimentales de la question 1-3-3.

1-5-5-1. Exprimer la fonction $\left(\frac{\theta}{1-\theta}\right) = f(K_L, \alpha, c)$.

1-5-5-2. Analyser le comportement de l'hémoglobine, d'après la courbe de Hill, à faible pression partielle en dioxygène et à forte pression partielle.

1-5-5-3. Indiquer le type de comportement de Hb modélisée, dans ces conditions de pression. Comparer avec l'observation expérimentale de la question 1-3-2-3.

1-5-6-1. Analyser l'écart entre les points d'intersection avec l'axe des abscisses, d'une part de la courbe de Hill modélisée et, d'autre part de la tangente à cette courbe, dans la zone des hautes pressions.

1-5-6-2. Analyser l'écart entre les points d'intersection avec l'axe des abscisses, des tangentes à la courbe de Hill modélisée, dans les zones de basses et hautes pressions.

1-5-6-3. Comment extraire de la courbe expérimentale (figure 2), tracée à la question 1-3-1, les paramètres du modèle développé ?

2. Régulation des enzymes

Nous étudions maintenant la modulation de l'activité d'une enzyme, en fonction de la présence de molécules régulatrices.

2-1. Modélisation des régulations

L'enzyme présente n sites de fixation du substrat S, les n sites sont considérés comme identiques. L'enzyme est en équilibre entre une forme T, où chacun des n sites de fixation de S a une constante d'association négligeable, et une forme R, où chacun des n sites de fixation de S a une constante d'association élevée (K_R). La constante de l'équilibre de la forme T vers la forme R est K_L, la constante d'allostérie. L'enzyme interagit avec un ligand I, en n sites, différents des sites d'association de S. Ils présentent une constante d'association significative (K_I) avec l'enzyme sous sa forme T, exclusivement. Il interagit aussi avec un ligand A, en n sites, différents des sites d'association de S. Ils présentent une constante d'association significative (K_A) avec l'enzyme sous sa forme R, exclusivement. Les différentes constantes d'équilibre ne varient pas, quels que soient les taux d'occupation par S, I et A

La fraction de saturation θ_S en substrat S est définie comme le rapport du nombre de sites ayant fixé une molécule de substrat S, sur le nombre de sites totaux potentiels de fixation de S sur les enzymes présentes.

2-1-1. Exprimer K_L en fonction des concentrations [°R°] et [T°], en enzyme totalement libre de S de I et de A, respectivement de forme R et de forme T.

2-1-2. ${}^pR^m$ représente l'ensemble des enzymes, sous forme R, ayant fixé m molécules de S ($0 \leq m \leq n$) et p molécules de A ($0 \leq p \leq n$). De manière analogue à la question 1-4, exprimer [${}^pR^m$] en fonction de [${}^pR°$] et K_R. On fixe n = 4.

2-1-3. T^m représente l'ensemble des enzymes, sous forme T, ayant fixé m molécules de I ($0 \leq m \leq n$). Exprimer $[T^m]$ en fonction de $[T°]$ et K_I. On fixe n = 4.

2-1-4. Exprimer la fraction de saturation θ_S en substrat S, définie dans la question 2-1, en fonction des concentrations en enzyme, sous formes R et T, respectivement aux différents taux d'occupation en substrat S, en molécule I et en molécules A.

2-1-5. On pose $K_R \bullet [S] = \alpha$, $K_I \bullet [I] = \beta$ et $K_A \bullet [A] = \gamma$. Exprimer θ_S en fonction de K_L, α, β et γ. On fixe n = 4.

2-1-6. Généraliser l'expression de θ_S au cas d'une enzyme comportant n sous-unités, portant chacune un site distinct de fixation de S, de I et de A.

2-2. Analyse cinétique

L'étude expérimentale de l'enzyme E permet de mesurer sa cinétique d'activité. Nous analysons les données en développant un modèle cinétique de l'activité enzymatique.

2-2-1. On suppose que l'enzyme E forme avec le substrat S un complexe ES, de manière réversible, avec une constante de vitesse k_1, dans le sens direct, et k_2, dans le sens indirect. Le complexe ES évolue vers la formation du produit P et la libération de E, avec la constante de vitesse k_3.

Ecrire les équations de la réaction.

2-2-2. On note : [E]° la concentration initiale de l'enzyme, à l'instant initial, [S]° la concentration initiale du substrat, à l'instant initial, [ES] la concentration du complexe, à l'instant t. On suppose que la réaction s'opère en excès de substrat. Exprimer, en fonction des conditions initiales et de [ES], les concentrations en enzyme et en substrat, à l'instant t.

2-2-3. On peut considérer, qu'après une courte période d'induction, la concentration [ES] est stationnaire. Donner l'expression de [ES], en fonction de [S], [E]° et K_M. On pose $K_M = \dfrac{k_2 + k_3}{k_1}$, K_M est la constante de Michaelis.

2-2-4-1. Donner l'expression de la vitesse v de formation du produit P.

2-2-4-2. En supposant toujours qu'au départ le substrat S est en excès par rapport à l'enzyme, quelle serait la valeur maximale v_{max} de la vitesse ?

2-2-4-3. Donner la relation entre v et v_{max}.

2-2-4-4. Quelle serait l'allure de la courbe $v = f([S])$?

2-2-5-1. Proposer une représentation linéaire de la fonction $\dfrac{1}{v}$.

2-2-5-2. Comment extraire, de cette représentation graphique, les constantes K_M et v_{max} décrivant un tel type de comportement cinétique ?

2-2-6. Les données cinétiques expérimentales, pour l'enzyme E, sont :

[S] (x 10^{-4} M)	1	1,25	2,5	5	10
v (x 10^{-6} M.min^{-1})	2,5	2,8	3,55	4,15	4,55

2-2-6-1. Tracer la courbe sur papier millimétré. Quel type de courbe v = f([S]) obtient-on ?

2-2-6-2. Cette enzyme se comporte-t-elle selon le modèle proposé ? Justifier votre réponse.

2-2-6-3. Si oui, préciser les constantes décrivant son comportement cinétique.

2-3. Analyse cinétique de l'enzyme régulée

La même étude cinétique est réalisée en présence d'une molécule I, à concentration donnée. Nous utilisons un modèle cinétique analogue à celui développé à la question 2-2, en faisant l'hypothèse que la molécule I se comporte comme un inhibiteur compétitif. Dans ce modèle, la molécule I bloque partiellement l'activité enzymatique, en formant un complexe EI, de manière réversible, et en empêchant alors la fixation de S.

2-3-1. Ecrire l'équilibre de dissociation de EI, et en exprimer la constante d'équilibre K_I, en fonction des concentrations. L'équilibre de dissociation de ES a K_S comme constante d'équilibre. On considère ici que K_S prend la valeur de K_M. Les deux équilibres sont atteints rapidement et [I] représente la concentration de I à l'équilibre.

2-3-2. Calculer la concentration en complexe ES, en fonction de [E]°, [S], [I], K_M et K_I.

2-3-3-1. Exprimer la vitesse v d'apparition du produit P. Quelle est la relation entre v et v_{max}, la vitesse maximale d'apparition de P, en absence d'inhibiteur ?

2-3-3-2. Montrer que si l'on opère en excès de substrat S, la vitesse v tend vers v_{max}, comme en absence d'inhibiteur.

2-3-4 Les données cinétiques obtenues avec l'enzyme E, en présence de I à une concentration donnée, sont :

[S] (x 10^{-4} M)	2,5	3	4	5,5	7	10
v (x 10^{-6} M.min^{-1})	1,5	1,68	3	3,8	4,15	4,5

2-3-4-1. Tracer la courbe sur papier millimétré. Quel type de courbe v = f([S]) obtient-on ?

2-3-4-2. Cette enzyme se comporte-t-elle selon le modèle proposé ? Justifier votre réponse.

2-4. Comportement de l'enzyme régulée

Nous analysons les deux études cinétiques de l'enzyme E, à la lumière du modèle thermodynamique développé aux questions 1-4 et 2-1.

A) On considère l'étude de l'enzyme E, en absence de la molécule I. Nous employons le modèle thermodynamique développé aux questions 1-4.

2-4-1. Exprimer le rapport v/v_{max} en fonction de [ES] et [E]°.

2-4-2. Exprimer le rapport v/v_{max} en fonction de la fraction de saturation θ en substrat S. On considère ici le substrat S dilué, en phase aqueuse. L'enzyme E présente 4 sites de fixation du substrat S (n = 4), les 4 sites sont considérés comme identiques. L'enzyme est en équilibre entre une forme T, où chacun des 4 sites de fixation de S a une constante d'association très faible K_T, et une forme R, où chacun des 4 sites de fixation de S à une constante d'association très élevée K_R. La constante de l'équilibre de la forme T vers la forme R est la constante d'allostérie K_L. Les valeurs respectives des constantes d'équilibre ne varient pas, quel que soit le taux d'occupation par S. On pose $K_R.[S] = \alpha$ et $\frac{K_T}{K_R} = c$

2-4-3-1. Dans quelles conditions ce modèle pourra-t-il être en accord avec la modélisation cinétique étudiée à la question 2-2 ?

2-4-3-2. Dans ces conditions, quelle relation existera-t-il entre K_R et K_M ?

2-4-3-3. Utiliser les données expérimentales, indiquées à la question 2.2.6, pour calculer les valeurs correspondantes de θ_S, en fonction de α. Puis, proposer une valeur moyenne pour la constante d'allostérie K_L.

B) *On considère l'étude de l'enzyme E, en présence de la molécule I (β fixé) et en absence de molécule A ($\gamma = 0$). Nous employons le modèle thermodynamique développé aux questions 2-1.*

2-4-4. Exprimer le rapport v/v_{max} en fonction de la fraction de saturation θ_S en substrat S dans les conditions indiquées à la question 2-1. On considère que l'activité de l'enzyme E ne dépend que de l'occupation des sites par S.

2-4-5. A partir des données expérimentales indiquées à la question 2-3-4, proposer une valeur pour β, liée à la présence de I.

2-4-6. Dans ce modèle, comment s'exprime l'effet de régulation par I ? Quel est le rôle des molécules I ? Est-il le même que celui qui est proposé, comme hypothèse, pour développer le modèle cinétique, dans la question 2-3 ?

3. Bases moléculaires du transport du dioxygène

Nous abordons ici la structure moléculaire du site de fixation du dioxygène, au sein de la myoglobine Mb et de l'hémoglobine Hb. Ce site est similaire dans la protéine monomérique Mb et dans la protéine tétramérique Hb. En absence de dioxygène, la protéine est sous la forme déoxy, *le site est constitué d'un cation fer, de degré d'oxydation +2, coordiné par 5 atomes d'azote, appartenant aux ligands portés par la protéine et formant un environnement pyramidal à base carrée. Le fer est situé au centre de la base carrée.*

3-1. Coordination du dioxygène

3-1-1. Indiquer les différents modes de coordination possibles du dioxygène sur le fer du site initialement pentaédrique, pour générer la forme *oxy* du transporteur de O_2. Dans chaque cas, vous

indiquerez les degrés d'oxydation formels du fer et des oxygènes, et vous représenterez la géométrie du complexe formé.

3-1-2. L'analyse par spectroscopie Infra-Rouge du complexe *oxy* permet de caractériser les liaisons Fe-O et O-O. Expliquer brièvement les informations apportées par la spectroscopie IR concernant les liaisons chimiques.

3-1-3. Les nombres d'onde d'élongation des deux liaisons observées dans l'oxyhémoglobine sont mesurés à $\nu_1 = 571\ cm^{-1}$ et $\nu_2 = 1107\ cm^{-1}$.

Par ailleurs, on dispose des nombres d'onde d'élongation des liaisons O-O, pour les dérivés suivants du dioxygène :

composés	O_2	KO_2	H_2O_2
ν(O-O) en cm^{-1}	1560	1100-1150	740-900

3-1-3-1. Pour ces trois composés, indiquer les degrés d'oxydation formels des oxygènes.

3-1-3-2. Prévoir, en la justifiant, l'évolution de la distance O-O au sein de ces trois composés.

3-1-3-3. Attribuer les deux bandes ν_1 et ν_2 observées avec *oxy*-Hb.

3-1-3-4. Préciser la nature du ligand O_2 coordiné au fer, dans la protéine. Vous indiquerez les degrés d'oxydation formels du fer et des oxygènes, et vous proposerez les différentes géométries possibles pour le complexe formé.

3-1-4. Décrire le processus de fixation du dioxygène sur l'hémoglobine.

3-2. Structure électronique de l'oxyhémoglobine

3-2-1. Considérons le ligand comportant 2 oxygènes, caractérisé à la question 3-1-3-4.

3-2-1-1. Schématiser le diagramme des niveaux d'énergie des orbitales de valence du ligand libre comportant deux atomes d'oxygène. (Énergie des orbitales de valence de l'oxygène 2s : -32,4 eV ; 2p -15,9 eV)

3-2-1-2. Distribuer les électrons de valence du ligand libre, sur le diagramme d'énergie des orbitales.

3-2-1-3. Calculer l'ordre de liaison correspondant au ligand libre. Prévoir ses propriétés magnétiques.

3-2-1-4. Quelle est la nature des orbitales du niveau le plus haut occupé du ligand libre ? Représenter leur géométrie.

3-2-2. Considérons le monoxyde de carbone libre. Les orbitales moléculaires de CO sont indiqués dans l'annexe

3-2-2-1. Distribuer les électrons de valence sur le carbone, l'oxygène et la molécule de CO

3-2-2-2. Calculer l'ordre de liaison et prévoir les propriétés magnétiques.

3-2-3. Le ligand à 2 oxygènes interagit avec le fer, dans la forme oxy-Hb.

3-2-3-1. Le motif Fe-O-O n'est pas linéaire, mais coudé avec un angle de l'ordre de 105°. Avec quelle(s) orbitale(s) du métal, l'orbitale la plus haute occupée du ligand interagit-elle ? Justifier votre réponse, en vous aidant d'un schéma.

Tournez la page S.V.P.

3-2-3-2. Le monoxyde de carbone peut aussi se coordiner à Hb. Le motif Fe-C-O est linéaire. L'association entre le cation fer et le monoxyde de carbone est très forte, elle implique à la fois une interaction δ et une interaction π. Quelles orbitales du métal et du ligand sont en interaction ? Justifier votre réponse, en vous aidant d'un schéma.

3-2-4. Le monoxyde de carbone est extrêmement toxique pour les mammifères ; proposer une explication.

3-3. Réactivité du centre fer

Différentes réactions compétitives peuvent altérer la réversibilité du processus de fixation du dioxygène sur le fer de l'hémoglobine.

3-3-1. Hb fonctionne en milieu aqueux, proposer une réaction sur l'*oxy*-Hb et en écrire l'équation bilan. Sachant que le cation fer de degré d'oxydation +3 réagit beaucoup moins efficacement avec le dioxygène, expliquer pourquoi cette réaction doit être minimisée. Expliquer pourquoi cette réaction est effectivement limitée dans l'hémoglobine ?

3-3-2. En présence de réducteurs biologiques dans le milieu aqueux, le ligand comportant deux oxygènes au sein de oxy-Hb peut évoluer jusqu'à la coupure de sa liaison O-O.

3-3-2-1. Proposer une succession de réactions, avec les équations bilan correspondantes.

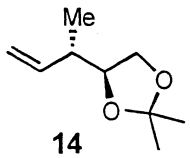
3-3-2-2. Quel type de réactivité pourrait présenter l'espèce formée ?

Deuxième partie : synthèse stéréocontrolée de la (+)-iridomyrmécine

La (+)-iridomyrmécine appartient à une classe de monoterpènes, possédant des propriétés biologiques intéressantes. Il s'agit d'un insecticide naturel qui est contenu dans les sécrétions défensives d'une fourmi d'Amérique latine. Le composé a également des propriétés antibiotiques vis-à-vis des bactéries responsables du typhus ou du choléra. En même temps il joue le rôle d'une phéromone d'attraction d'insectes susceptibles de poliniser les plantes comme le cacao. Une synthèse totale de la (+)-iridomyrmécine a été réalisée à partir du D-mannitol en 19 étapes. L'étape-clé met en jeu une cyclisation hautement stéréosélective.

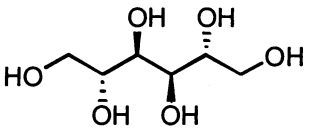
1. Synthèse du précurseur 14 de la (+)-iridomyrmécine à partir d'un dérivé de sucre

Le synthon **14** est employé dans la préparation de la (+)-iridomyrmécine. L'objet de cette partie est d'examiner une voie de synthèse de cette molécule.



14

1-1. Cette synthèse utilise comme produit de départ le (+)-mannitol, un composé important du « pool chiral ». Le « pool chiral » est l'ensemble des produits naturels chiraux et leurs dérivés immédiats disponibles avec une haute pureté optique et en quantité importante. Ils sont utilisés comme synthons de base pour la plupart des synthèses de produits naturels plus complexes.



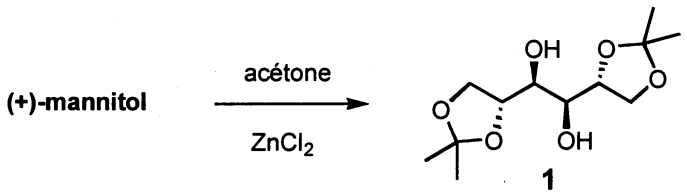
(+)-mannitol

1-1-1. Combien de centres asymétriques possède le (+)-mannitol ?

1-1-2. Quelle est la signification du préfixe (+) ?

1-1-3. Pourrait-on contourner l'utilisation d'un produit du « pool chiral » dans la synthèse d'un produit complexe possédant plusieurs centres d'asymétrie ? Justifier votre réponse.

1-2. En présence du chlorure de zinc le di-O-isopropylidène-mannitol (**1**) est formé dans l'acétone à partir du (+)-mannitol.



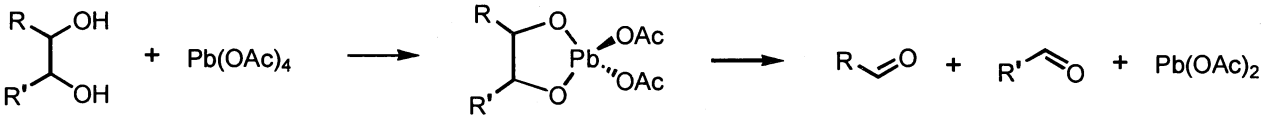
1-2-1. Quel est le rôle du chlorure de zinc dans la réaction ?

1-2-2. Décrire le mécanisme de formation de l'un des deux cycles oxygénés.

1-2-3. Quels sont les autres produits que l'on peut attendre lors de cette réaction ?

1-2-4. Quel est le but de cette transformation en considérant la suite de la synthèse.

1-3. Le clivage (indiqué ci-dessous) de la liaison C-C du diol (**1**), sous l'action du tétraacétate de plomb donne le produit **2**.

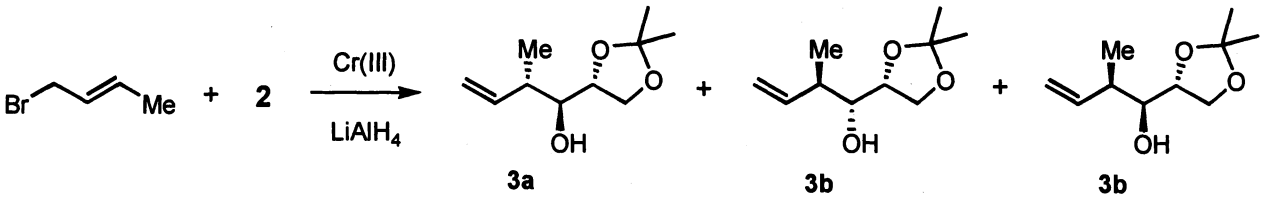


1-3-1. Donner les degrés d'oxydation des dérivés du plomb avant et après la réaction. De quel type de réaction s'agit-il ?

1-3-2. Quel produit **2** obtient-on lors du clivage de **1** ? Donner sa structure et déterminer sa configuration absolue selon les règles de Cahn, Ingold et Prelog.

1-4. La réaction de « Hiyama » (qui ne sera pas traitée ici) de **2** avec le bromure de crotyle (4-bromobut-2-ène) et du tétrahydruro-aluminate de lithium en présence de sels de chrome (III) fournit un produit constitué de trois isomères **3a**, **3b** et **3c** dans des proportions 54 : 44 : 2.

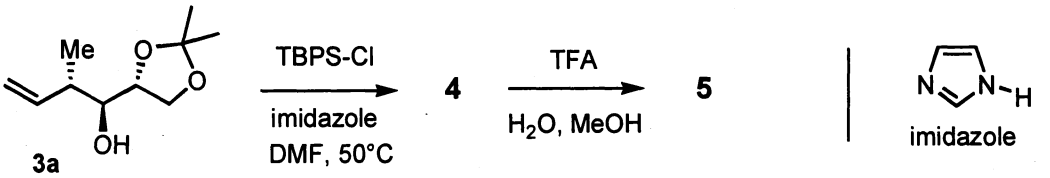
Tournez la page S.V.P.



1-4-1. Quel est la nature de l'isomérie entre **3a**, **3b** et **3c** ?

1-4-2. Proposer une méthode de séparation et la justifier en tenant compte de cette isomérie.

1-5. Après séparation des trois isomères, la fonction hydroxyle de **3a** est protégée sous la forme d'un éther *tert*-butyl-diphényl-silyl **4** qui se forme lors de la réaction avec le chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyl (noté TBPS-Cl) en présence d'un équivalent d'imidazole dans le dichlorométhane (on utilisera l'abréviation « TBPS » pour le groupe *tert*-butyl-diphényl-silyl). Ensuite l'acétal du produit **4** est hydrolysé dans une solution d'acide trifluoroacétique (TFA) dans un mélange eau/méthanol.



1-5-1. Donner la structure des produits **4** et **5**.

1-5-2. De quel type de réaction s'agit-il dans le cas de la formation de **4** ?

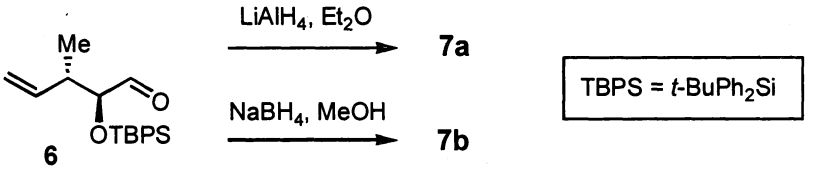
1-5-3. Quel est le rôle de l'imidazole dans le mécanisme ?

1-5-4. Dans une solution aqueuse d'imidazole on ne peut pas distinguer les deux azotes. Proposer une explication pour cette observation.

1-5-5. Quel est le rôle de l'acide trifluoroacétique lors de l'hydrolyse de l'acétal ?

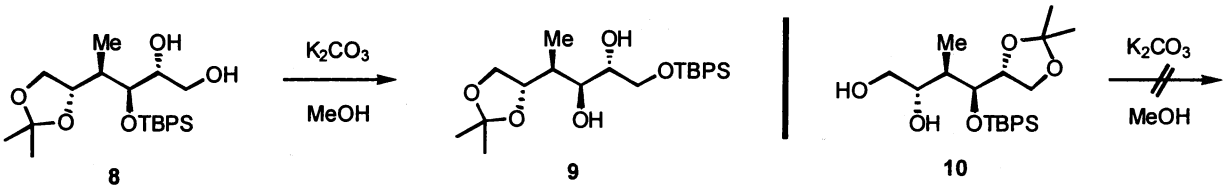
1-5-6. Proposer une explication rendant compte de la différence d'acidité entre l'acide acétique (pK_A= 4,76) et l'acide trifluoroacétique (pK_A= 0,23).

1-6. Le clivage oxydant du composé **5** avec le tétraacétate de plomb permet d'obtenir l'aldéhyde **6**. Lors de la réduction de cet aldéhyde, on obtient deux produits différents selon les conditions appliquées. Les données des spectres de RMN de proton de **7a** et **b** dans le $CDCl_3$ sont reproduits dans l'annexe. Les signaux à 2,45 ppm (pour **7a**) et 1,48 ppm (pour **7b**) disparaissent par addition d'eau lourde (D_2O) dans **7a** et **7b** préalablement à l'expérience de RMN. En infrarouge on détecte des bandes d'absorption larges de 3440 cm^{-1} (**7a**) et de 3480 cm^{-1} (**7b**).



1-6-1. Interpréter les données de RMN des produits **7a** et **7b** et proposer une structure pour **7a** et **7b**.

1-6-2. En ajoutant du carbonate de potassium au composé **8** dans le méthanol, on isole, après 12 heures, le produit **9** avec un rendement supérieur à 99%. A l'aide de la chromatographie sur couche mince on observe au début de la réaction l'apparition d'un produit **P** qui disparaît après 6 heures de réaction. Dans le cas du composé **10,** aucune réaction n'est observée.



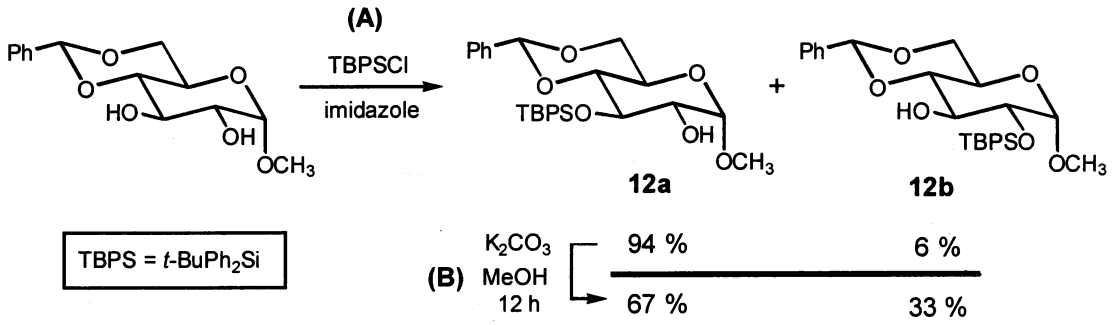
1-6-2-1. Donner la formule semi-développée du produit **P**.

1-6-2-3. Pourquoi le composé **10** ne réagit-il pas ? Proposer une explication pour cette observation.

1-6-2-3. Pour expliquer cette réaction, les auteurs supposent l'existence d'un intermédiaire réactionnel contenant un atome de silicium pentavalent ? Quels arguments structuraux permettent de justifier cette hypothèse (Z(Si) = 14) ? Proposer un mécanisme pour cette transformation.

1-6-2-4. Conclure à partir de ces résultats sur le mécanisme de la réduction de **6** en fonction du réactif et du solvant. Quelle propriété autre que celle de réducteur peut posséder le tétrahydruroborate de sodium ?

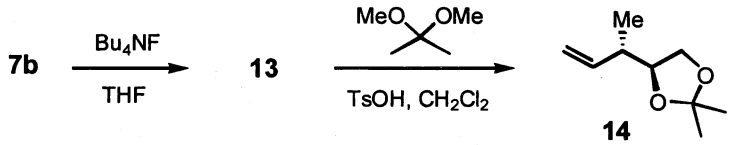
1-6-3. Lors de la protection d'un groupe hydroxyle du dérivé de glucose **11** avec TBPS-Cl, les produits **12a** et **12b** sont isolés lans des proportions de 94% et 6%. Dans une solution méthanolique de carbonate de potassium, les produits évoluent vers un mélange ayant des proportions de 67% (**12a**) et 33% (**12b**).



1-6-3-1. Quel est le rapport d'isomérie entre les produits **12a** et **12b** ?

1-6-3-2. Les réactions **(A)** et **(B)** se produisent-elles sous contrôle cinétique ou thermodynamique ? Justifier la réponse en tenant compte des proportions des produits correspondants ?

1-7. Le groupe protecteur TBPS de **7b** est enlevé avec le fluorure de tétrabutylammonium, puis le produit **13** est converti en précurseur **14** de la (+)-iridomyrmécine.



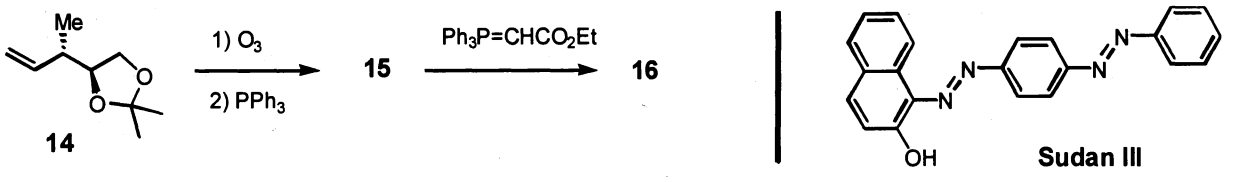
Tournez la page S.V.P.

1-7-1. Proposer une explication pour l'action des ions fluorure dans le clivage du groupe protecteur TBPS (énergie des liaisons : 810 kJ/mol (Si-F) ; 530 kJ/mol (Si-O)).

1-7-2. Donner le nom systématique de **13** selon les règles de IUPAC.

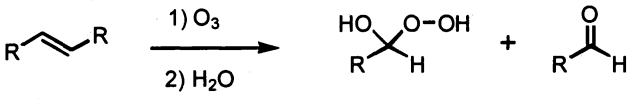
2. Synthèse de la (+)-iridomyrmécine à partir du précurseur (14)

2-1. La succession de trois réactions à partir du précurseur **14** conduit au produit **16**, sans isoler les produits intermédiaires. Dans un ozoniseur, un flux de dioxygène est transformé partiellement en ozone (O_3) par une décharge électrique. Ce gaz est conduit dans une solution du composé **14** dans le dichlorométhane à - 78°C. Quand la solution, initialement incolore, commence à montrer une légère coloration bleue l'ozoniseur est arrêté, et pendant 10 minutes, on fait passer le dioxygène pur dans la solution. Puis de la triphénylphosphine ($(C_6H_5)_3P$) est ajoutée. On laisse remonter le mélange réactionnel à température ambiante et on ajoute une solution de (carbéthoxy-méthylène)triphénylphosphorane ($Ph_3P{=}CHCO_2Et$) dans l'éthanol. A l'issue de cette réaction le produit **16** est isolé (des données de RMN et d'IR de **16** sont donnés en annexe).



2-1-1. Donner les formules de Lewis du dioxygène et de l'ozone.

2-1-2. Lors de l'ozonolyse on obtient un produit instable dont la formule brute est celle du produit de départ augmentée de trois atomes d'oxygène. En présence de méthanol, il y a formation d'un aldéhyde et un peroxyde hémiacétalique



.Donner la structure de cet intermédiaire.

2-1-3. Quelle est la cause de l'apparition de la coloration bleue ? Pourquoi faut-il arrêter l'ozoniseur et assurer pourtant un flux de dioxygène ?

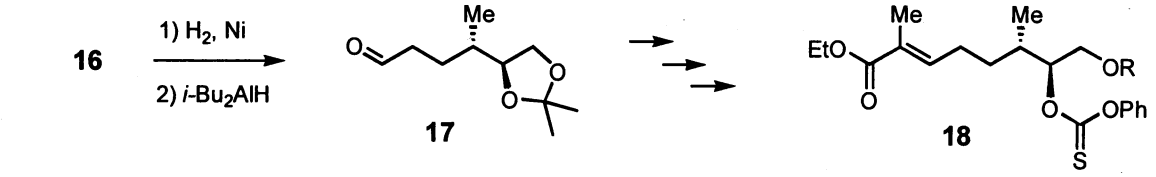
2-1-4. Le Sudan III est un colorant rouge qui est utilisé en tant qu'indicateur pour la fin d'une ozonolyse. Quelles propriétés devrait avoir ce composé pour remplir ce rôle ? Discuter les causes chimiques et physiques pour un fonctionnement de l'indicateur.

2-1-5. Quel produit intermédiaire **15** se forme lors de la réaction avec la triphénylphosphine ? Donner sa structure. Donner les degrés d'oxydation des dérivés du phosphore avant et après cette réaction.

2-1-6. Donner la structure du produit **16**, sans expliciter le mécanisme de la réaction de sa formation.

2-1-7. Il est préférable d'utiliser utiliser l'éthanol plutôt que le méthanol comme solvant dans la réaction, (**15** -> **16**). Quelle réaction risque de se produire dans le méthanol ?

2-2. L'hydrogénation du composé **16** avec le dihydrogène sur le nickel de Raney suivie d'une réduction avec l'hydrure de diisobutylaluminium à -78°C fournit le produit **17**. Quelques étapes supplémentaires mènent au thiocarbonate **18**, nécessaire pour la réaction de cyclisation suivante.



2-2-1. Proposer une séquence de réactions permettant d'obtenir **18** (avec R = TBPS) à partir du composé **17**. On précisera les réactifs ainsi que les structures des produits intermédiaires sans détailler les mécanismes.

2-3. Lors de la cyclisation radicalaire des dérivés du thiocarbonate **18,** deux diastéréoisomères prépondérants sont obtenus. Une solution de **18** dans le toluène en présence d'hydrure de tributylétain est chauffée à 80°C et est traitée avec le 2,2'-azo-bis(isobutyronitrile) (AIBN).

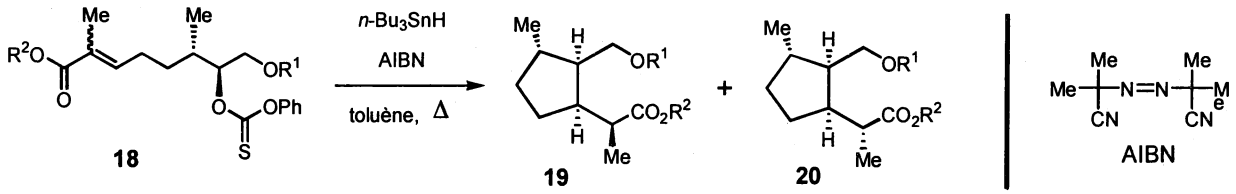
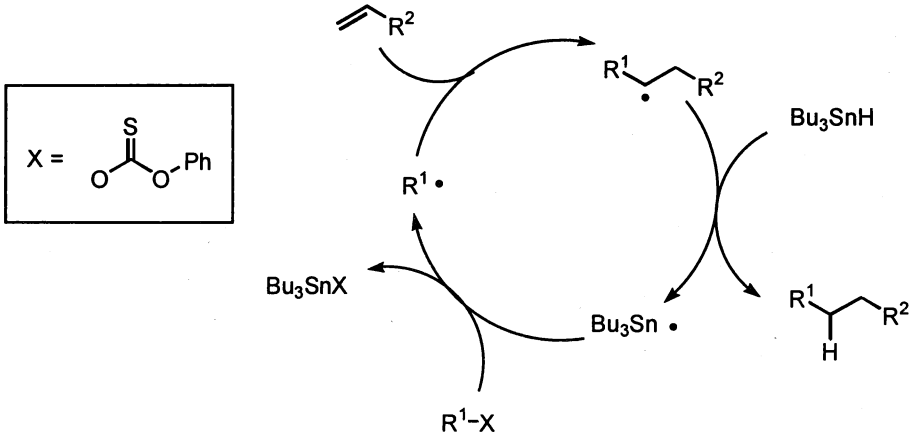


Tableau: Proportions des stéréoisomères obtenus en fonction des groupes R^1, R^2 et de la stéréochimie de la double liaison C=C.

	R^1	R^2	C=C	19 [%]	20 [%]	autres stéréo-isomères [%]
a	t-$BuMe_2Si$	Et	E	82	14	4
b	t-$BuMe_2Si$	Et	Z	82	14	4
c	t-$BuMe_2Si$	Me	E/Z	67	28	5
d	t-$BuPh_2Si$	Et	E/Z	54	34	12

2-3-1. Le mécanisme de la réaction radicalaire en chaîne est schématisé ci-dessous.



2-3-1-1. De quel type de réaction radicalaire s'agit-il ?

Tournez la page S.V.P.

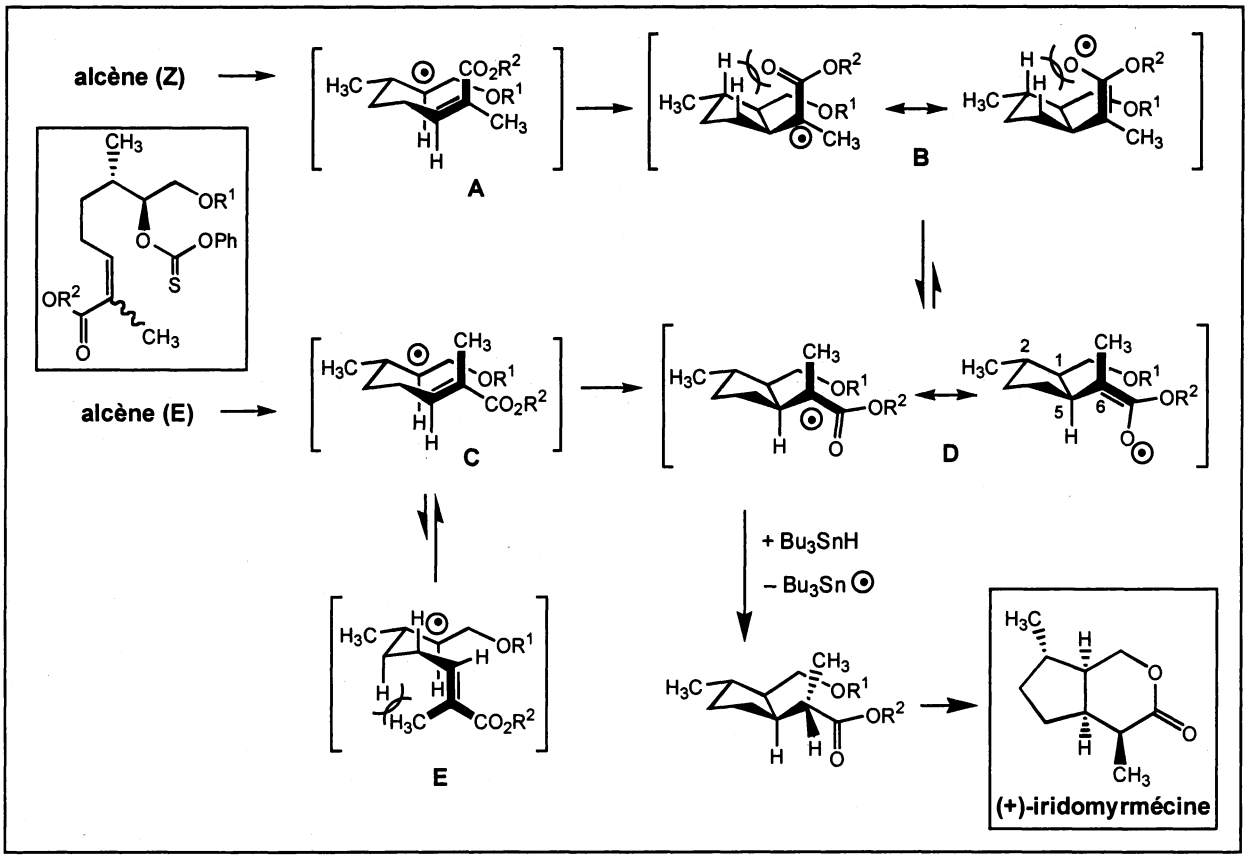
2-3-1-2. L'initiateur réagit d'abord avec l'hydrure de tributylétain. Décrire les équations des étapes d'initiation et d'amorçage ainsi qu'un exemple de terminaison. Pourquoi faut-il chauffer et quel est le rôle principal du dérivé d'étain dans la réaction ?

2-3-1-2. Quels autres produits pourrait-on attendre lors de la cyclisation radicalaire de **18** ?

2-3-1-3. Pourquoi la cyclisation est-elle effectuée dans une solution très diluée en substrat ? Pourrait-on éviter ainsi tous les produits secondaires non désirés ?

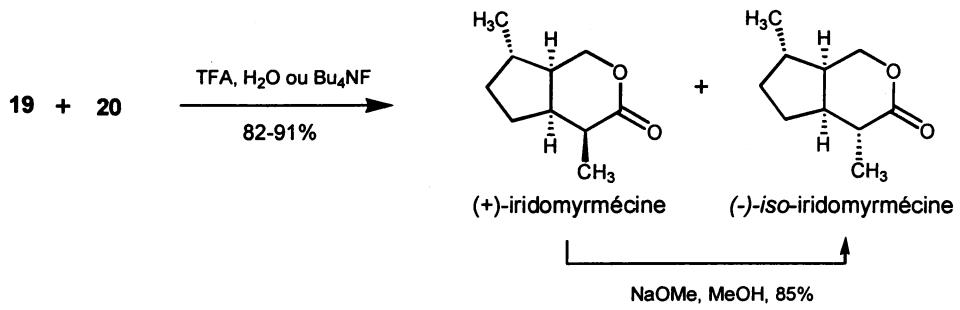
2-3-1-4. Concernant la formation de cycles, expliquer si la réaction se fait sous contrôle cinétique ou thermodynamique ?

2-3-2. La stéréosélectivité de la cyclisation radicalaire est très élevée. Pour expliquer la formation des nouveaux centres asymétriques le mécanisme suivant a été proposé :



2-3-2-1. Selon des calculs basés sur des données cinétiques, la conformation des radicaux 5-hexènyle dans l'état de transition est proche de la conformation chaise du cyclohexane. Discuter la stéréosélectivité de la réaction en tenant compte du mécanisme proposé ainsi que des valeurs du tableau précédent (2.3).

2-3-3. L'étape finale s'effectue sur le mélange des diastéréoisomères de **18**. Après séparation par chromatographie on obtient la (+)-iridomyrmécine et la (-)-*iso*-iridomyrmécine dans les mêmes proportions que leurs précurseurs **19** et **20**.



2-3-3-1. La (+)-Iridomyrmécine est convertie quantitativement en (-)-*iso*-iridomyrmécine dans une solution de méthanolate de sodium dans le méthanol. Proposer un mécanisme pour cette réaction. Quelle est probablement la force motrice de cette réaction ?

composé 7a :

δ / ppm	7,70	7,40	5,79	5,44	3,73	3,50	2,38	1,48	1,10	1,04
multiplicité	m	m	ddd	m	dt	m	m	t	s	d
Constante de couplage / Hz	---	---	17,3 10,5 7,6	---	5,1 4,3	---	---	6,2	---	6,7
intégration	4 H	6 H	1 H	2 H	1 H	2 H	1 H	1 H	9 H	3 H

composé 7b :

δ / ppm	7,68	7,41	5,84	5,05	3,65	2,45	2,35	1,08	1,00
multiplicité	m	m	ddd	m	m	d	m	s	d
Constante de couplage / Hz	---	---	17,3 10,0 7,5	---		3,8	---	---	7,6
intégration	4 H	6 H	1 H	2 H	3 H	1 H	1 H	9 H	3 H

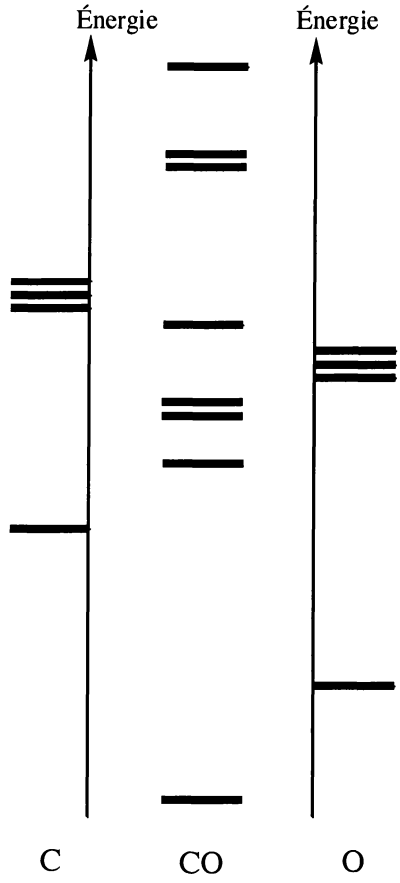
composé 16 :

IR : 1720 cm^{-1}

δ / ppm	6,97	5,78	4,20	4,02	3,64	2,50	1,42	1,36	1,31	1,06
multiplicité	dd	dd	q	m	m	m	s	s	t	d
Constante de couplage / Hz	16,2 7,6	16,2 1,6	7,3	---	---	7,6 6,8 1,6	---	---	7,3	6,8
intégration	1 H	1 H	2 H	2 H	1 H	1 H	3 H	3 H	3 H	3 H

Annexe

Orbitales moléculaires de CO



Bandes d'absorption infrarouge

Type de liaison	vibration	Nombre d'onde (cm^{-1})	intensité
O-H alcool	valence	3200-3670	forte (large)
O-H acide carboxylique	valence	2500-3200	forte à moyenne (large)
C=O ester	valence	1700-1745 abaissement de 20 à 30 cm^{-1} si conjugaison	forte
C=O aldéhyde et cétone	valence	1650-1730	forte
C=O acide carboxylique	valence	1680-1710	forte
C=C	valence	1625-1685	moyenne

Données spéctroscopiques

m : multiplet, dt : doublet de triplet, ddd : doublet de doublet de doublet, s : singulet, q : quadruplet