

ÉCOLE NATIONALE DES PONTS ET CHAUSSÉES,
ÉCOLES NATIONALES SUPÉRIEURES DE L'AÉRONAUTIQUE ET DE L'ESPACE,
DE TECHNIQUES AVANCÉES, DES TÉLÉCOMMUNICATIONS,
DES MINES DE PARIS, DES MINES DE SAINT-ETIENNE, DES MINES DE NANCY,
DES TÉLÉCOMMUNICATIONS DE BRETAGNE
ÉCOLE POLYTECHNIQUE (FILIÈRE TSI)

CONCOURS D'ADMISSION 2007

CHIMIE

Filière : PC
(Durée de l'épreuve : 4 heures)

Sujet mis à disposition des concours :
ENSTIM, INT, TPE-EIVP

Les candidats sont priés de mentionner de façon apparente sur la première page de la copie
CHIMIE 2007 - Filière PC

L'usage d'ordinateur ou de calculatrice est interdit.

L'énoncé de cette épreuve, particulière aux candidats de la filière PC, comporte 14 pages.

- Les candidats pourront admettre tout résultat fourni dans l'énoncé, qu'ils n'auraient pas établi, mais qui serait utile dans la poursuite de l'épreuve.
- Les candidats ne devront pas hésiter à formuler des commentaires succincts qui leur sembleront pertinents, même si l'énoncé ne le demande pas explicitement, à condition qu'ils s'inscrivent dans le programme du concours et soient en rapport avec le problème posé.
- Le barème tiendra compte de la longueur de l'énoncé.
- Si, au cours de l'épreuve, le candidat repère ce qui lui semble être une erreur d'énoncé, il le signale sur sa copie et poursuit sa composition en expliquant les raisons des initiatives qu'il est amené à prendre.

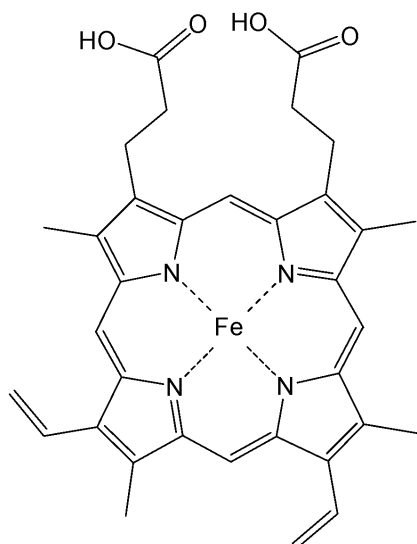
DEBUT DE L'ENONCE

PARTIE A : Etude de l'enzyme flavocytochrome b2

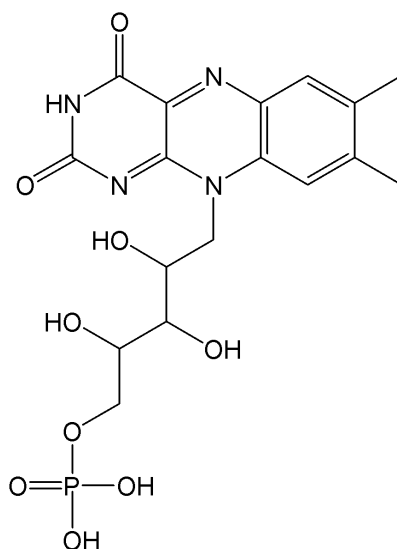
On s'intéresse à la structure et à quelques propriétés de l'enzyme flavocytochrome b2 de Saccharomyces Cerevisiae (levure de boulanger). Aucune connaissance relative à la chimie des enzymes n'est requise a priori pour traiter cette partie.

I. Structure des enzymes et propriétés

L'enzyme flavocytochrome b2 montre une activité catalytique en présence de deux coenzymes d'oxydoréduction : une flavine mononucléotide (notée FMN sous sa forme oxydée) et une métalloporphyrine (cytochrome b). Ces molécules, de faible masse moléculaire comparée à celle de l'enzyme, sont représentées ci-dessous.



Cytochrome b
Figure 1a

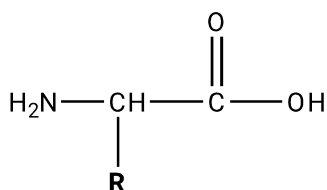


flavine mononucléotide (FMN)
Figure 1b

Etude de la partie protéique de l'enzyme flavocytochrome b2

Dans cette partie, on s'intéresse à la partie protéique de l'enzyme constituée par un enchaînement linéaire d'acides α -aminés. Ces derniers ont en commun d'être des molécules bifonctionnelles portant un groupement $-NH_2$ sur le carbone porteur du groupe $-COOH$ (appelé carbone α).

Leur formule générique est :



Le groupe **R** est un résidu variable que l'on nomme chaîne latérale, par exemple dans le cas de l'alanine le groupe **R** est un méthyle, pour la sérine il s'agit d'un groupe $-\text{CH}_2\text{OH}$.

- 1- Lors de la condensation de deux acides aminés, quelle est la fonction organique créée ?
- 2- Si on qualifie les protéines de polymères dont les unités de répétition sont les acides aminés, quel est alors leur polymolécularité ?
- 3- Citer et décrire brièvement les différentes forces intermoléculaires à l'origine de la structure tridimensionnelle des protéines. La réponse n'excédera pas une demi-page.

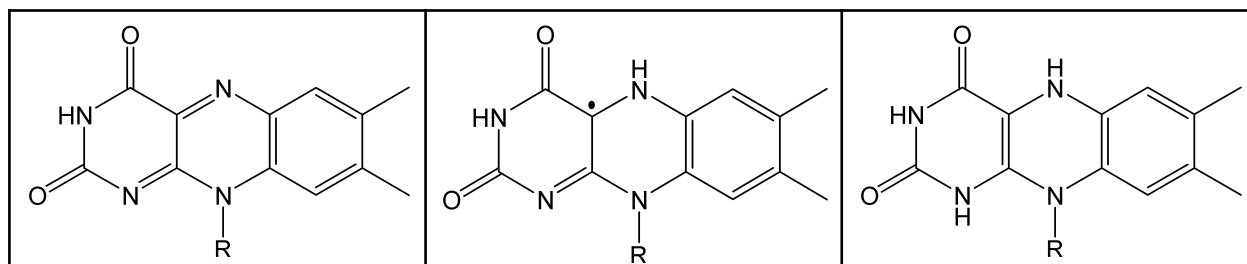
Etude des coenzymes.

Etude du cytochrome b

- 4- Citer et énoncer les règles permettant d'établir la structure électronique d'un atome dans son état fondamental. En déduire la structure électronique de l'atome de fer dans son état fondamental ($Z = 26$).
- 5- Préciser la configuration électronique dans l'état fondamental de Fe^{2+} et de Fe^{3+} .
- 6- Préciser en le justifiant le degré d'oxydation du fer dans le cytochrome b. On donne ci-dessous la formule de la molécule de cytochrome b non métallé. NB : le cytochrome b est électriquement neutre.

Etude de la flavine mononucléotide (FMN)

La flavine mononucléotide (FMN) se rencontre sous trois états d'oxydation :



FMN	FMNH	FMNH ₂
-----	------	-------------------

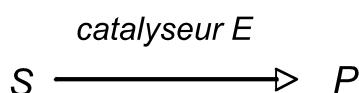
- 7- Ecrire les demi-équations redox correspondant aux réductions successives de la FMN.
- 8- Parmi ces différentes formes de la FMN, existe-t-il des structures aromatiques dont les électrons π sont délocalisés sur les trois cycles ? Justifier.

II. Cinétique enzymatique

Approximation du quasi-équilibre.

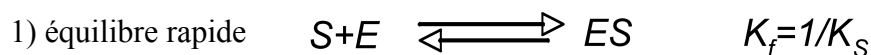
La vitesse d'une réaction en catalyse enzymatique, dans laquelle un substrat S est converti en un produit P , dépend de la concentration de l'enzyme E , bien que celle-ci ne subisse pas globalement de modification.

Pour la réaction suivante :



on définit la vitesse de la réaction comme étant la vitesse d'apparition du produit P .

En 1913 (Biochem, Zeitschrift 49, 333 (1913)), Michaelis et Menten ont proposé un schéma simplifié en deux étapes. Ces auteurs ont fait l'hypothèse que dès l'addition de l'enzyme il s'établit un équilibre rapide entre les formes libres de l'enzyme et du substrat (E et S) et le complexe enzyme-substrat (ES), appelé complexe de Michaelis et Menten qui réagit ensuite avec une constante de vitesse du premier ordre k_{cat} (étape limitante). L'équilibre de dissociation du complexe enzyme-substrat est caractérisé par sa constante de dissociation K_S :



- 9- On note $[E]_0$ la concentration initiale en enzyme. A l'aide de l'écriture de la constante de dissociation et en considérant la conservation de l'enzyme, montrer que l'on peut exprimer la vitesse v de la réaction en fonction de la concentration en substrat :

$$v = \frac{v_{\max} [S]}{[S] + K_S}$$

Donner l'expression de $v_{\max}$ en fonction de k_{cat} et de la concentration initiale en enzyme $[E]_0$.

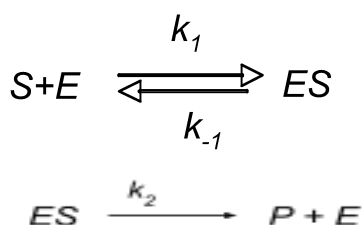
- 10- Quelle est la limite asymptotique de v lorsque $[S] \rightarrow \infty$? Retrouver par un raisonnement physique l'expression de cette limite.

11- Tracer l'allure de $v = f([S])$. Comment peut-on utiliser ce graphe pour avoir accès expérimentalement à $v_{\max}$ et K_S ? Cette méthode est-elle précise ? Pourquoi ?

12- Montrer que le tracé de $1/v$ en fonction de $1/[S]$ permet d'accéder plus précisément à $v_{\max}$ et K_S .

Approximation de l'état quasi-stationnaire

Briggs et Haldane ont développé un mécanisme plus général (Biochem. J., 19, 338 (1925)), ils ont montré qu'il ne s'établit pas forcément pour toutes les enzymes un équilibre rapide entre les formes libres de l'enzyme et du substrat (E et S) et le complexe enzyme-substrat (ES). Dans leur modèle, après un court délai, c'est la concentration du complexe enzyme-substrat ES qui est constante.



13- Déterminer l'expression de la vitesse globale de ce schéma, l'écrire sous la forme :

$$v = \frac{v_{\max} [S]}{[S] + K_M}$$

14- Expliciter K_M (constante de Michaelis relative au substrat) et $v_{\max}$ en fonction des constantes de vitesse du modèle de Briggs et Haldane.

15- Dans quel cas les constantes K_M et K_S sont-elles égales ?

En pratique, il n'est pas toujours aisé de connaître la concentration en substrat libre $[S]$ dans la solution. Afin de déterminer expérimentalement K_M et $v_{\max}$ on effectue alors une série de mesures de la vitesse initiale pour différentes concentrations choisies en substrat.

16- Quelles sont les hypothèses et conditions expérimentales à vérifier pour que cette méthode soit valide ?

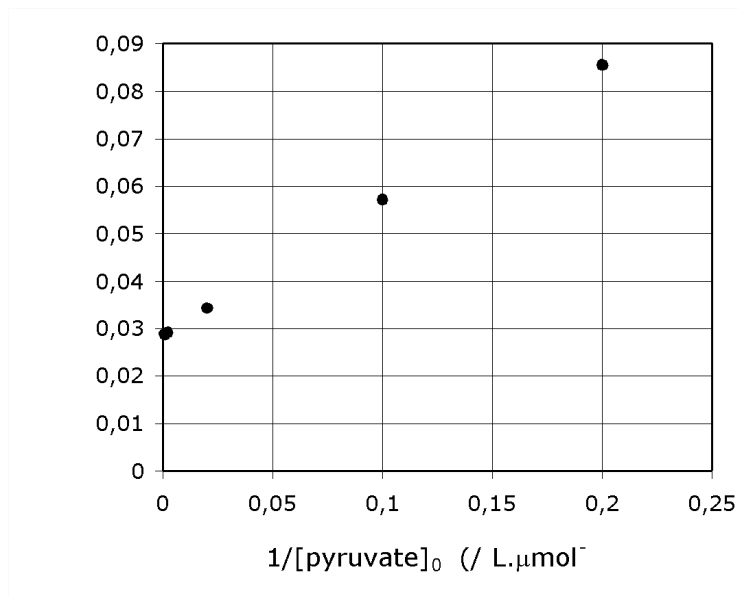
17- Le produit P est la seule espèce présente à absorber la lumière à une longueur d'onde λ_0 située dans le visible. Proposer un protocole expérimental détaillé permettant de déterminer K_M et $v_{\max}$.

Pour le couple enzyme-substrat étudié, c'est-à-dire flavocytochrome b2 et pyruvate, on réalise une série de mesures de vitesse de réaction (initiale) en fonction de diverses concentrations initiales choisies en pyruvate :

$[\text{pyruvate}]_0 \text{ (}\mu\text{mol.L}^{-1}\text{)}$	5	10	50	500	1000
---	---	----	----	-----	------

v_0 (mmol.L ⁻¹ .s ⁻¹)	11,7	17,5	29,2	34,3	34,7
--	------	------	------	------	------

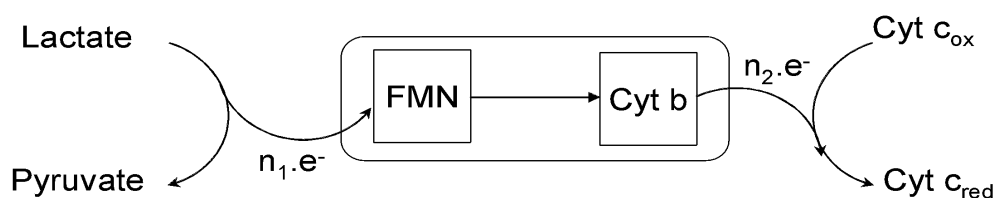
le tracé de $1/v_0$ en fonction de $1/[pyruvate]_0$ est représenté ci-dessous

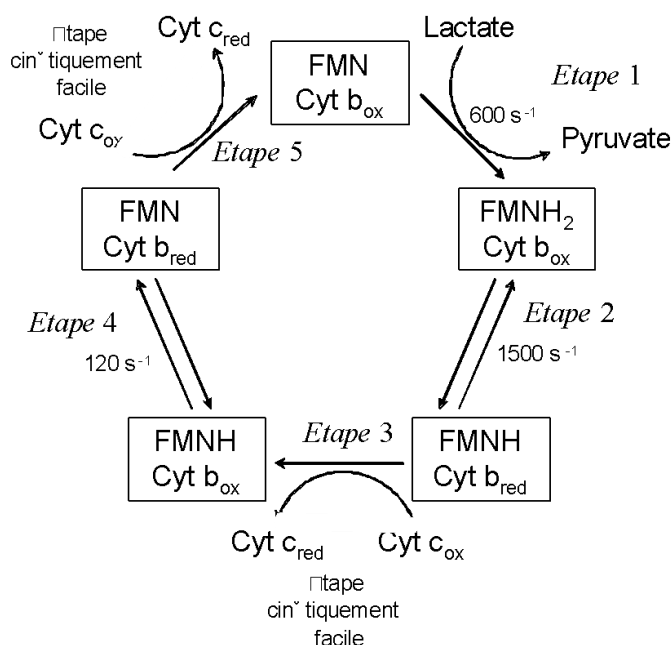


18- Déterminer graphiquement v_{max} et K_M .

III. Transfert électronique

On donne ci-dessous le cycle catalytique de l'enzyme lors de sa réaction sur le (+)-lactate. Cette réaction nécessite l'intervention de molécules de cytochrome c (noté Cyt c_{ox} sous sa forme oxydée et Cyt c_{red} sous sa forme réduite).





Les valeurs des constantes cinétiques ont été obtenues à 25°C et à pH = 7,5.

Toutes les expériences sont réalisées à cette température et à ce pH grâce à un milieu tamponné.

On donne les potentiels standard de certains couples dans l'enzyme :

$$E_{FMN}^0 (FMN/FMNH) = -45 \text{ mV}$$

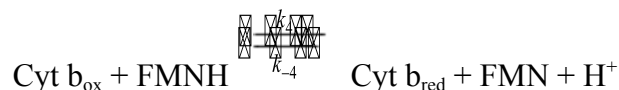
$$E_{FMNH}^0 (FMNH/FMNH_2) = -135 \text{ mV}$$

$$E_b^0 (\text{Cyt } b_{ox} / \text{Cyt } b_{red}) = -3 \text{ mV}$$

$$E_c^0 (\text{Cyt } c_{ox} / \text{Cyt } c_{red}) = 220 \text{ mV}$$

19- Ecrire l'équation chimique de l'oxydation du lactate ($\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3^-$) en pyruvate ($\text{C}_3\text{H}_3\text{O}_3^-$) catalysée par l'enzyme.

On s'intéresse à la cinétique du transfert d'électron de l'étape 4, c'est-à-dire la réduction de $\text{Cyt } b_{ox}$ par FMNH que l'on considèrera indépendamment des autres étapes:



L'ordre global de la réaction directe est 1 ainsi que l'ordre global de la réaction inverse. On considère que l'ordre partiel par rapport aux ions hydronium est nul.

On note c_0 la concentration initiale en enzyme, on a initialement $c_0 = [\text{Cyt } b_{ox}]_0 = [\text{FMNH}]_0$

- 20-** Justifier que les concentrations en Cyt b_{ox} et FMNH sont égales durant la réaction. Montrer alors que la concentration de FMN peut se mettre sous la forme :

$$[FMN] = [FMN]_{eq} \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau_4}} \right)$$

- 21-** Exprimer τ_4 en fonction de k_4 et k_{-4} . Déterminer l'expression de $[FMN]_{eq}$.

$$\frac{1}{\tau_4} = 120 \text{ s}^{-1}$$

Lors de l'étape 4 on détermine expérimentalement τ_4 .

- 22-** Dans le cycle catalytique, quelle est l'étape cinétiquement déterminante ? Justifier.

Les variations de la constante de vitesse k_4 en fonction de $\Delta_r G_4^0$ de la réaction de transfert monoélectronique sont données par l'équation de Rudolph A. Marcus (Prix Nobel de Chimie en 1992) :

$$k_4 = C e^{\frac{-(\Delta_r G_4^0 + \lambda)^2}{4\lambda RT}}$$

où λ est une grandeur positive appelée énergie de réorganisation ;

$$C = \frac{2\pi}{h} \Theta^2 \frac{1}{\sqrt{4\pi\lambda kT}}$$

C est un facteur dont l'expression est la suivante :

Θ est un facteur électronique qui ne dépend que de la nature des centres d'oxydoréduction en présence.

Cette relation présente l'intérêt de relier une grandeur cinétique (k_4) et une grandeur thermodynamique ($\Delta_r G_4^0$).

- 23-** Donner l'expression de $\Delta_r G_4^0$ en fonction des potentiels standard des couples concernés par la réaction.

- 24-** Déterminer l'expression de la constante de vitesse k_{-4} en fonction de $\Delta_r G_4^0$ et λ . Donner l'expression de la constante thermodynamique K_4^0 de la réaction de l'étape 4 à partir de $\Delta_r G_4^0$ puis en fonction des potentiels standard des couples concernés par la réaction et de la constante V_T .

$$V_T = \frac{RT}{F} \approx 26 \text{ mV.}$$

25- Application numérique : calculer K_4^0 . En déduire k_{-4} et k_4 . Pour simplifier les calculs on prendra $\ln 5 \approx \frac{21}{13}$

26- Représenter $\ln k_4$ en fonction de $-\Delta_r G_4^0$. Déterminer la valeur de $-\Delta_r G_4^0$ pour laquelle $\ln k_4$ est maximum. Montrer qu'on peut décrire cette courbe en termes de région « normale » et de région « inverse ».

A l'aide de manipulations biologiques on peut modifier l'environnement en acides aminés du Cyt b, et donc son potentiel standard. Pour une valeur $E_{b,modif}^0 = -45 \text{ mV}$, on observe que la dépendance en température de k_4 est de type Arrhénius avec $E_A = 24,1 \text{ kJ.mol}^{-1}$.

27- En déduire la valeur de λ en eV (Donnée : 1 eV correspond à $96,5 \text{ kJ.mol}^{-1}$).

28- Estimer numériquement la constante C en vous aidant d'un développement limité.
Donnée : $e^9 \approx 8.10^3$.

La constante C dans l'expression de k_4 dépend fortement de l'interaction entre les deux centres redox, son expression est du type :

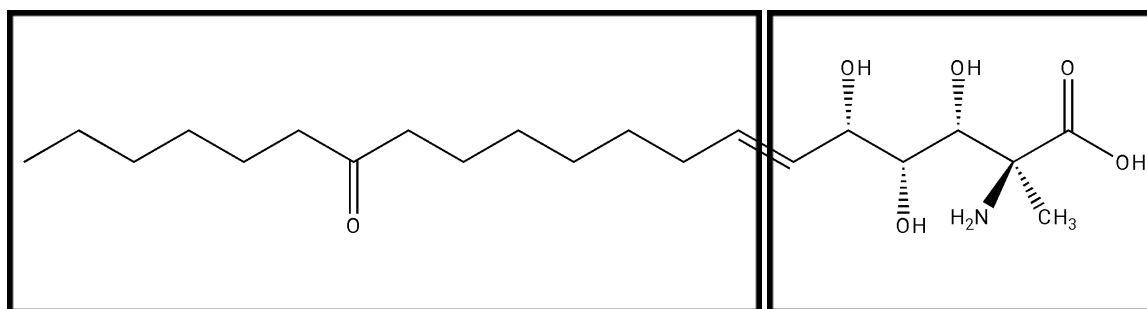
$$C = C_0 e^{-\beta d}$$

d représente la distance entre les centres redox.

29- Sachant que $C_0 = 8.10^7 \text{ s}^{-1}$ et $\beta = 4.10^9 \text{ m}^{-1}$, déterminer d . Commenter.
Donnée : $\ln 10 \approx 2,3$

PARTIE B : Synthèse organique d'un inhibiteur enzymatique
--

La Sphingofungine F est un inhibiteur de l'enzyme Serinepalmitoyl transférase qui joue un rôle essentiel dans la biosynthèse des sphingolipides précurseurs des céramides de la peau qui restructurent la couche cornée comme un ciment et stimulent la fabrication naturelle des lipides. La Sphingofungine F dont la structure est précisée ci-dessous est un dérivé α -substitué de l'alanine. Une synthèse stéréosélective à partir de l'acide tartrique en a été récemment publiée (G.Q. Lin et coll., J. Org. Chem. **2000**, 65, 9114) ; elle est basée sur une réaction de Wittig entre les deux fragments [C1-C6] et [C7-C20].



Sphingofungin F

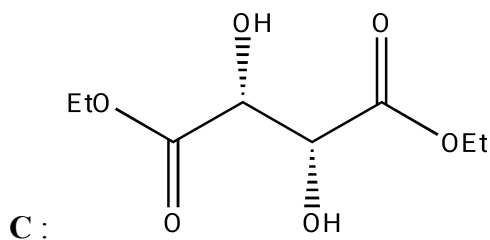
B : [C₇-C₂₀]

A : [C₁-C₆]

Les deux séquences réactionnelles suivantes (*indépendantes*) décrivent la synthèse préliminaire des deux précurseurs de **A** (un époxyaldéhyde) et **B** (un alcool primaire) correspondant respectivement aux fragments [C1-C6] et [C7-C20].

Synthèse du précurseur de A

Cette synthèse est effectuée à partir du (+)-tartrate de diéthyle **C** énantiomériquement pur :



30- Que signifie « synthèse stéréosélective » ?

31- Donner la configuration absolue des carbones asymétriques de la molécule **C**. Combien existe-t-il de stéréoisomères de configuration de **C** ? Les représenter à l'aide de la représentation de Cram et préciser les relations de stéréochimie qui les lient.

C est mis en présence d'acétone avec une catalyse acide réalisée par l'acide paratoluènesulfonique (noté TsOH), on obtient alors le composé **D**.

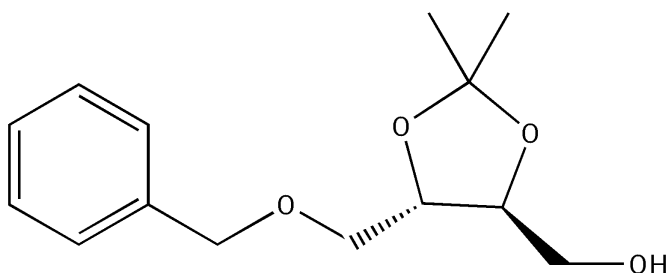
32- Quel est le nom de cette réaction ? Quel est *a priori* son intérêt ? Quels sont les avantages de TsOH par rapport à HCl ?

Préciser le mécanisme de cette réaction et donner une représentation développée spatiale de **D**.

D est traité par de l'aluminohydrure de lithium en excès pour conduire au composé **E**. Cette réaction permet de réduire les fonctions ester en fonction alcool.

33- En considérant LiAlH_4 comme un donneur d'ions hydrures H^- , proposer un mécanisme pour cette réaction. Donner la formule développée de **E**.

34- Comment peut-on passer de **E** à la molécule **F** représentée ci-dessous ?



*La fonction alcool de **F** est ensuite oxydée pour obtenir **G** selon une oxydation de Swern. Il s'agit d'une oxydation douce des alcools primaires et secondaires respectivement en aldéhyde et en cétone dans un milieu contenant du chlorure d'oxalyle dans le DMSO (diméthylesulfoxyde) et de la triéthylamine.*

35- Citer un autre réactif possible pour cette oxydation. Représenter G.

Le composé **G** est ensuite dissous dans le dichlorométhane à 0°C puis opposé au composé **Z** ci-dessous pour conduire à la molécule **H** obtenue majoritairement avec une configuration *E*. **H** est alors traité par LiAlH_4 qui donne le composé **I**.

Z : où Ph représente le groupe phényl C_6H_5 .

36- Proposer une synthèse de **Z** à partir de l'acide 2-bromopropanoïque.

37- Comment appelle-t-on la réaction menant à **H** ? Représenter la molécule **H**.

38- Représenter le produit **I**.

*L'équipe de Sharpless, prix Nobel de chimie 2001, a mis au point une technique d'époxydation énantiosélective des alcènes, utilisant un complexe chiral du titane. En appliquant cette méthode au composé **I** on obtient un produit **J** dont la configuration absolue des deux nouveaux atomes de carbone asymétriques est *S*.*

39- Citer un réactif classique d'époxydation des alcènes.

40- Représenter le produit **J**.

***J** est traité par le tert-butylchlorodiméthylsilyle (**TBDMSCl**) en solution dans le dichlorométhane, en présence d'imidazole. Il se forme alors le composé **K**.*

TBDMSCl :

Imidazole :

41- Montrer que l'imidazole est un ampholyte et identifier les couples acido-basiques correspondant aux valeurs de pK_A de 7,0 et 14,5 ; justifier. Montrer que les deux atomes d'azote sont en fait équivalents.

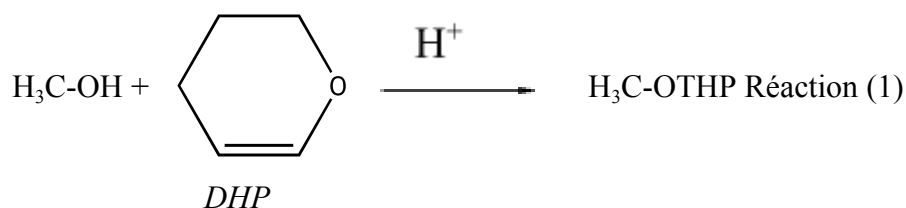
42- Où se trouve le silicium dans la classification périodique ? Quel est le type de réaction mise en jeu dans la formation du composé **K** ? Représenter **K**.

*Le groupe protecteur $-OBn$ (Bn =benzyle) est ensuite ôté pour rétablir la liaison $-OH$, ce qui donne le composé **L** ($C_{16}H_{32}O_5Si$). Le composé **L** est alors opposé au trioxyde de chrome dans la pyridine pour finalement conduire à la molécule **A**.*

43- Représenter **A**. Quel est l'intérêt du groupe TBDMS ?

Synthèse du précurseur de **B**

*La synthèse de l'intermédiaire **B** nécessite l'intervention du 6-iodohexan-1-ol. Ce dernier est transformé en **M**. La préparation du composé **M** fait intervenir la réaction entre le groupe caractéristique OH d'un alcool et le 3,4-dihydro-2H-pyrane (dont le nom systématique est 3-oxacyclohexène) noté DHP. On étudie la réaction modèle entre le méthanol et le DHP, qui conduit à la formation d'un produit d'addition du méthanol sur la double liaison du DHP, que l'on note $H_3C-OTHP$.*



44- Donner la structure de l'espèce cationique majoritairement obtenue quand le *DHP* est placé au contact d'un milieu acide, si l'évolution du système est sous contrôle thermodynamique.

Par action du méthanol en excès, en solution dans l'éthoxyéthane anhydre et en présence d'acide para-toluènesulfonique, le DHP est transformé en un composé $\text{H}_3\text{C}-\text{OTHP}$ de formule brute $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2$.

45- Proposer un mécanisme pour la formation de $\text{H}_3\text{C}-\text{OTHP}$.

46- La réaction (1) constitue une étape de protection de la fonction alcool.
Justifier cette remarque. Quels sont les produits obtenus lors de la déprotection ?

47- Combien de stéréoisomères sont obtenus lors de la réaction (1) ? Les représenter.
En quelles proportions les trouve-t-on ? Justifier le raisonnement..

48- En déduire la structure de **M**.

*Le composé **M** est opposé au 3-oxononanoate de méthyle dans un mélange DMF (diméthylformamide) et acétone en présence de K_2CO_3 , l'ensemble est porté à reflux pour obtenir le composé **N**. Ce dernier est ensuite mis à reflux dans un mélange de potasse alcoolique pour former **O**, on observe un dégagement gazeux.*

49- Donner la formule topologique de **N** et proposer un mécanisme pour sa formation.

50- Quel est le gaz formé lors de l'obtention de **O** ? Justifier les conditions utilisées pour cette étape au lieu des conditions classiques [(1) $\text{HO}^-_{\text{aq}} / \text{MeOH}$, 25° . (2) H_3O^+ / reflux)].

O est ensuite déprotégé en milieu acide pour donner **B**.

*L'analyse RMN du composé **B** fournit les résultats suivants :*

Déplacement chimique du spectre RMN du proton (dans CDCl_3 , 300 MHz) :

N°	Déplacement (ppm)	intégration	Allure du signal	Couplage (Hz)
(a)	0,87	3 H	t	7,0
(b)	1,26-1,60	18 H	m	
(c)	2,37	4 H	t	7,3
(d)	3,62	2 H	t	6

51- Identifier les différents groupes de protons sur la molécule **B**.

Synthèse de la Sphingofungine F

Le composé **B** est transformé en **P** :

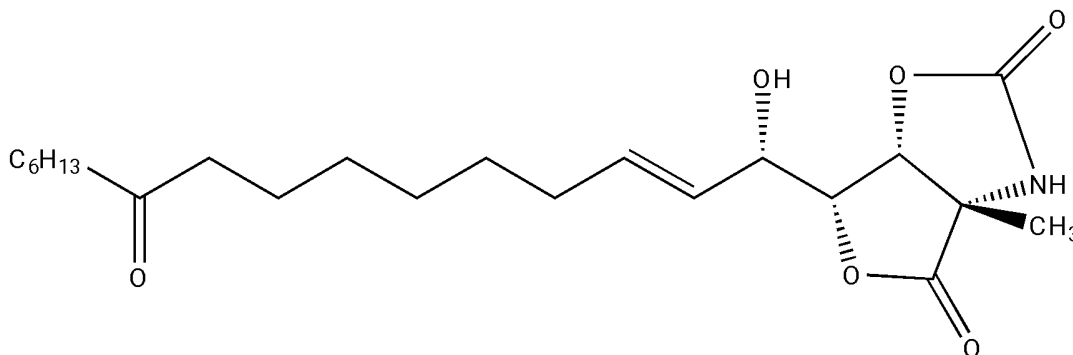
P :

52- Proposer un schéma de synthèse permettant d'obtenir **P**.

P est ensuite couplé au composé **A** dans du THF (tétrahydrofurane) en présence de *n*BuLi à -78°C . On obtient le composé **Q** dont la double liaison présente une configuration *Z*.

53- Donner la structure de **Q**. Comment réalise-t-on une température de -78°C en laboratoire ?

Par une suite d'étapes non détaillées ici on prépare le composé **R** ci-dessous :



R :

54- Préciser les conditions expérimentales de la dernière étape conduisant à la Sphingofungine F.

Fin de l'énoncé
Fin de l'épreuve