

Epreuve de **Métabolisme Protéique et Lipidique**

Première session - année 2022 / 2023

Durée: 2 h Polycopiés et notes de cours personnelles autorisés

---

**A:** L'oxydation des acides gras linéaires à nombre impair de carbones

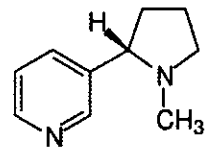
Chez l'homme, les acides gras linéaires à nombre impair de carbones issus de l'alimentation sont oxydés dans les mitochondries par la même voie que les acides gras plus habituels à nombre pair de carbones.

Nous considérons ici le cas d'un acide heptanoïque  $\text{COO}^--(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$  cytosolique.

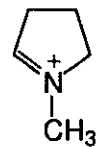
- 1) Ecrire la séquence de réactions nécessaire pour amener l'acide gras dans la mitochondrie (noms des métabolites, co-facteurs, nom générique des enzymes).
- 2) Ecrire les réactions d'oxydation (jusqu'au stade acétyl-CoA donc sans cycle de Krebs) (noms des métabolites initiaux et terminaux, co-facteurs, nom générique des enzymes).
- 3) Etablir le bilan des parties 1 et 2. Donner une estimation de l'équivalent ATP des différents éléments de bilan.
- 4) Ecrire la structure du métabolite à 3 carbones restant à la fin.
- 5) Le métabolite final peut être converti en trois réactions en succinyl-CoA. Ainsi on peut qualifier les acides gras linéaires à nombre impair de carbones comme à la fois cétogène et glucogène. Expliquer ces notions et justifier leur emploi ici.

**B:** La biosynthèse de nicotine

Les plantes du genre *Nicotiana* synthétisent des alcaloïdes nicotiniques dont notamment la nicotine. Nous allons étudier sa biosynthèse chez le tabac de Virginie, *Nicotiana tabacum*.



- 1) La synthèse de nicotine se fait à partir d'ornithine. Ecrire la synthèse d'ornithine à partir de glutamate (noms des métabolites, co-facteurs, enzymes, pas besoin de structures). En tirer le bilan.
- 2) L'ornithine est d'abord décarboxylée en putrescine. Proposer un schéma de la réaction et un nom pour l'enzyme.
- 3) Ensuite une putrescine *N*-méthyl-transférase va méthyler un groupe amine. Proposer un schéma de la réaction en utilisant le  $\text{CH}_3\text{-THF}$  comme deuxième substrat (le substrat réel est la *S*-adénosylméthionine SAM).
- 4) Puis une *N*-méthylputrescine oxidase utilisant  $\text{O}_2$  comme oxydant va désaminer la *N*-méthylputrescine en *N*-méthyl-4-amino-butanal. Que faut-il pour compléter la réaction ?
- 5) Le *N*-méthyl-4-amino-butanal se transforme spontanément en *N*-méthyl- $\Delta^1$ -pyrrolidine. Pourquoi ? La *N*-méthyl- $\Delta^1$ -pyrrolidine va ensuite être couplée à un dérivé de la niacine (ou acide nicotinique) pour former la nicotine.
- 6) Une autre plante du genre *Nicotiana*, *Nicotiana plumbaginifolia*, ne synthétise pas la nicotine mais peut la métaboliser. Les détails de la première réaction catalysée par nicotine déméthylase ne sont pas bien connus. Pour les étudier, des chercheurs fournissent de la nicotine marquée au carbone-13 sur le méthyle, la  $[\text{1}^3\text{CH}_3]$ nicotine, à une culture cellulaire de *N. plumbaginifolia*. Après quelques jours, ils observent un marquage sur le carbone 3 de la sérine et de la cystéine ainsi que sur le *S*-méthyle de la méthionine. Quelle hypothèse peut-on formuler quant au fonctionnement de la nicotine déméthylase ?



**C:** Comparaison de l'assimilation du nitrate et du sulfate

Dans les voies de réduction du nitrate en ammonium et du sulfate en sulfide, on peut voir des points en commun et des différences. Comparez les deux voies.

**L3 SVT-BioPC, chimie-bio et BHTS - Biologie moléculaire - 1<sup>ère</sup> session 2022-23**

Durée = 2 h          Calculatrices et traducteurs non autorisés - Téléphones éteints et rangés

1°/ Le niveau d'expression d'un gène codant une protéine, c'est à dire la quantité de protéine produite, est la résultante de plusieurs régulations. Donner au moins trois modes de régulation et décrire chaque mécanisme en quelques lignes.

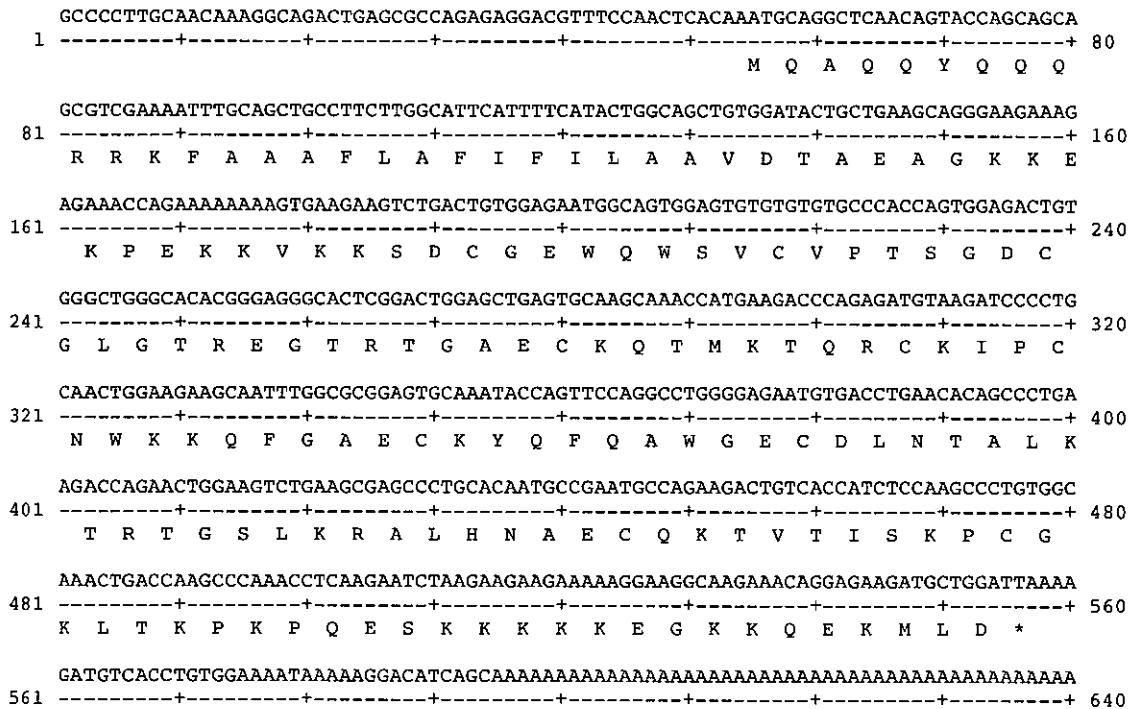
2°/ Les ARN circulaires : Comment sont-ils formés ? Que contiennent-ils ? Que sait-on de leurs fonctions ?

3°/ La séquence nucléotidique complète du génome d'un enfant a été comparée avec celle de chacun de ses parents. Dans la partie de son génome nucléaire hérité de son père, l'enfant avait 52 nucléotides différents de son père et dans la partie de son génome hérité de sa mère, 16 nucléotides différents de sa mère. Dans le génome mitochondrial de l'enfant, 6 nucléotides étaient différents de son père et 1 différent de sa mère. Comment expliquer ces résultats ?

4°/ Que savez-vous des travaux de Svante Pääbo, prix Nobel de physiologie ou médecine en 2022 ? Quelles sont les implications de ses découvertes dans le domaine de la santé ?

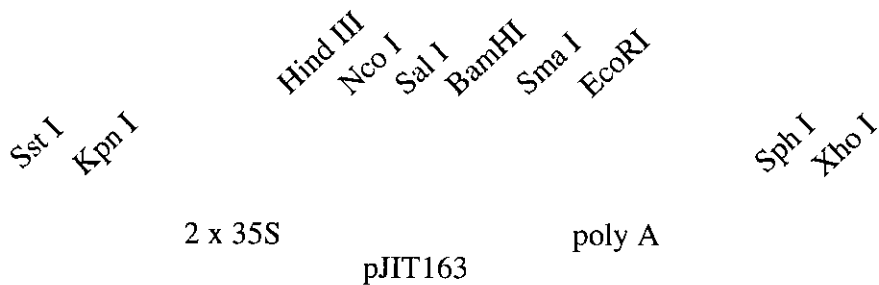
5°/ Qu'est-ce que la technique ChIP et pour quoi l'utilise-t-on ? Indiquer les molécules nécessaires à sa mise en œuvre. (ne pas détailler les étapes de la technique)

6°/ (Bien lire l'énoncé) On souhaite faire produire la pléiotrophine (PTN) humaine à des cellules de plantes. On dispose pour cela du cDNA (fig. 1) et d'une cassette d'expression, pJIT163 (fig. 2). Pour profiter du codon initiateur fort de la cassette, on souhaite réaliser une fusion traductionnelle, en évitant d'avoir des acides aminés surnuméraires ou manquants dans la protéine produite, par rapport à la protéine native.



**Figure 1** : Séquence du cDNA et de la protéine PTN.

- a) Définir les séquences de deux amorces pour l'amplification par PCR de la séquence codant PTN et son clonage dans les sites *Nco* I et *Eco*RI du plasmide pJIT163. Vous indiquerez le numéro du dernier nucléotide de chaque amorce et leur Tm.
- b) Indiquer la séquence des cinq premiers acides aminés de la protéine qui sera synthétisée. En quoi la séquence diffère-t-elle de la séquence native ?
- c) Pourquoi le codon initiateur de la cassette est-il plus favorable à l'initiation de la traduction que celui de la PTN ?
- d) Comment pourrait-on optimiser la synthèse de cette protéine humaine dans des cellules de plante ?
- e) Donner les coordonnées dans la séquence, du signal de polyadénylation du mRNA *ptn*.



+1

ACAGCCCAAGCTTCCACC ATG GCG TGC AGG TCG ACG GAT CCC CGG GAA TTC

**Figure 2 :** Organisation du plasmide pJIT163 : Le plasmide contient le promoteur 2 x 35S, un polylinker et une séquence contenant un signal de polyadénylation. La séquence du polylinker est donnée sous la carte. Les sites de restriction sont indiqués par des barres au-dessus ou au-dessous de la séquence. Le premier nucléotide (+1) est le site d'initiation de la transcription.

**The Standard Genetic Code**

	T			C			A			G		
T	TTT	Phe	F	TCT	Ser	S	TAT	Tyr	Y	TGT	Cys	C
	TTC			TCC			TAC			TGC		
	TTA	Leu	L	TCA			TAA	STOP		TGA	STOP	
	TTG			TCG			TAG			TGG	Trp	W
C	CTT	Leu	L	CCT	Pro	P	CAT	His	H	CGT	Arg	R
	CTC			CCC			CAC			CGC		
	CTA			CCA			CAA	Glu	Q	CGA		
	CTG			CCG			CAG			CGG		
A	ATT	Ile	I	ACT	Thr	T	AAT	Asn	N	AGT	Ser	S
	ATC			ACC			AAC			AGC		
	ATA			ACA			AAA	Lys	K	AGA	Arg	R
	ATG	Met	M	ACG			AAG			AGG		
G	GTT	Val	V	GCT	Ala	A	GAT	Asp	D	GGT	Gly	G
	GTC			GCC			GAC			GGC		
	GTA			GCA			GAA	Glu	E	GGA		
	GTG			GCG			GAG			GGG		

7°/ On dispose de solutions mères de Tris à 1 M, d'EDTA à 0.5 M et de NaCl à 5 M. Quel volume de chaque solution va-t-on ajouter à quel volume d'eau pour préparer 50 ml de TES de composition suivante : Tris 10 mM, EDTA 1 mM, NaCl 2 M.

(Conseil : traiter cette question en dernier)

**Sujet : Catherine RAYON / Jean-Marc DOMON (1h)**

**Exercice 1 (6 points) :**

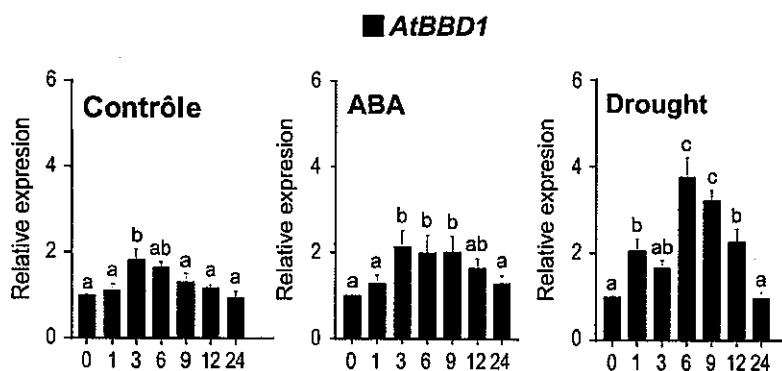
La formation de bourgeons à partir de cotylédons de colza nécessite la culture de ces cotylédons dans un milieu (A) enrichi en sels minéraux (MS) contenant 10% de saccharose, 1% de phytigel pH 5,8 et 10  $\mu\text{M}$  de 6-Benzyl amino purine (BAP). On veut préparer 3L de ce milieu A.

1) Calculer le volume de BAP à ajouter à ces 3 litres de milieu pour obtenir une concentration finale de 10  $\mu\text{M}$  sachant que la solution mère est à 10 mM.

2) Quelle quantité de saccharose et de phytigel doit-on peser ? Quel est le rôle de ces 2 produits dans la confection des milieux de culture ?

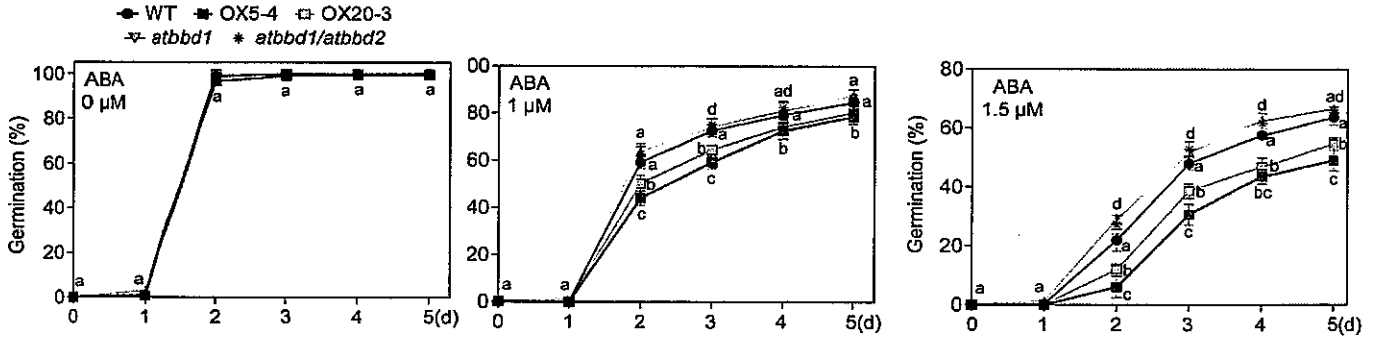
**Exercice 2 (14 points)**

Des chercheurs ont étudié le rôle d'une protéine appelée AtBBD1 en réponse au stress hydrique. Quelques résultats vous sont présentés ci-dessous.

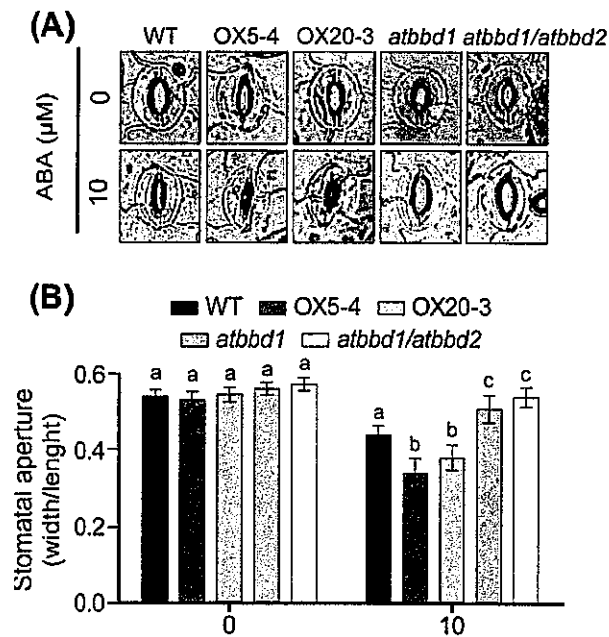


**Figure 1 :** Expression de AtBBD1 chez des plantes d'Arabidopsis cultivées en présence d'ABA ou soumises au stress hydrique (Drought). Des plantules d'Arabidopsis âgées de 2 semaines, ont été traitées avec de l'ABA (100 $\mu\text{M}$ ) ou soumises à un stress hydrique

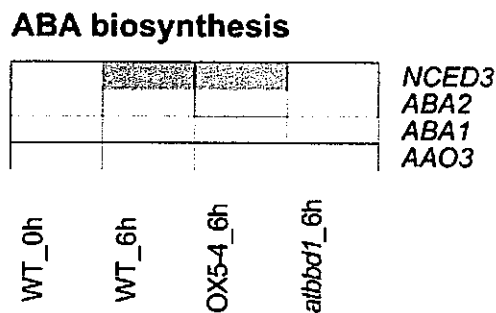
pendant 0, 1h, 3h, 6h, 12h et 24h. Les plantules ont été récoltées et l'expression du gène *AtBBD1* a été déterminée.



**Figure 2 :** Effet de l'ABA sur la germination chez les graines de type sauvage (WT), les surexprimeurs *AtBBD1* (OX5-4, OX20-3) et le mutant avec perte de fonction pour le gène *atbbd1*. (d) : jour. Vous n'analysez pas le mutant *atbbd1atbbd2*.



**Figure 3 :** Effet de l'ABA sur l'ouverture des stomates chez des plantules d'*Arabidopsis*, âgées de 3 semaines, de type sauvage (WT), des surexprimeurs du gène *AtBBD1* (OX5-4, OX20-3) et le mutant avec perte de fonction pour le gène *atbbd1*. (d) : jour. Vous n'analysez pas le mutant *atbbd1atbbd2*. Le diamètre de l'ouverture des stomates (stomatal aperture) a été mesuré au microscope sur 10 feuilles. Vous n'analysez pas le mutant *atbbd1atbbd2*.



**Figure 4 :** Expression des gènes de la voie de biosynthèse de l'ABA chez Arabidopsis en réponse au stress hydrique. Des plantules âgées de 3 semaines (WT, OX5-4 et *atbbd1*) ont été soumises à un arrêt d'arrosage pendant 6h. L'expression des gènes impliqués dans la voie de biosynthèse de l'ABA (NCED3, ABA1 et 2 et AAO3) a été évaluée. Rouge : forte expression en réponse au stress, Bleu : faible expression en réponse au stress. Blanc : pas de variation de l'expression en réponse au stress.

### Questions

- 1) Vous devrez analyser tous les documents mais de manière synthétique.
- 2) Quel est le rôle de AtBBD1 dans la voie de biosynthèse de l'ABA et donc son implication dans la réponse au stress hydrique ?
- 3) Vous ferez un schéma bilan qui résume les différents documents proposés.

## DOCUMENTS INTERDITS - CALCULATRICE AUTORISÉE

### - Question 1 sur 5 points :

- *Staphylococcus aureus* est une bactérie à Gram positif. Représentez la paroi bactérienne de *S. aureus* sous la forme d'un schéma le plus détaillé possible.
- Quels sont les autres types de parois bactériennes ? Représentez-les à l'aide de schémas détaillés (au moins 3 types de parois attendus).
- Comparez les 4 types de paroi.

### - Question 2 sur 3 points :

- Quelles sont les étapes de la coloration de Gram et comment réagissent ces 4 types de parois à chaque étape ? Justifiez.

### - Question 3 sur 2 points :

- *S. aureus* a une morphologie de coque. Quels sont les types d'association bactérienne rencontrés chez les coques ? Lequel correspond à *S. aureus* ?

### - Question 4 sur 3 points :

- Une souche de *S. aureus* est ensemencée sur trois milieux :
  - Milieu 1 : milieu de base + 4 g d'extrait de levure
  - Milieu 2 : milieu de base + 4 g de glucose + 0,1 g de riboflavine
  - Milieu 3 : milieu de base + 4 g de glucose
- Le milieu de base contient 1 g de  $K_2HPO_4$ , 1 g de NaCl, 0,5 g de  $KNO_3$ , 0,2 g de  $MgSO_4$ , 0,1 g de  $CaCl_2$  et 0,01 g de  $FeSO_4$  par litre de milieu.
- Quels sont les rôles de chaque constituant du milieu de base ?
- Quels sont les rôles du glucose, de la riboflavine, de l'extrait de levure ? Que contient l'extrait de levure ? Comment est-il obtenu ? Qu'est-ce que la riboflavine ?
- Comment peut-on dénommer les milieux 1, 2 et 3 ?

### - Question 5 sur 1 point :

- Après incubation 24 h à 37°C, les milieux 1 et 2 deviennent troubles, alors que le milieu 3 reste limpide. Interprétez ces résultats. Quels sont les besoins nutritifs de la souche de *S. aureus* ? Quel est son type trophique ? Justifiez.

### - Question 6 sur 1 point :

- L'évolution du nombre de bactéries dans les milieux 1 et 2 est estimée en mesurant l'absorbance des cultures à 600 nm au cours du temps. Quelle est la technique utilisée ? Expliquez le principe de la mesure.

### - Question 7 sur 1 point :

- On réalise en parallèle un dénombrement des UFC/mL au cours du temps.
- Que signifie UFC ? Quelle est la technique permettant de dénombrer les UFC/mL ? Expliquez le principe de la mesure.

**- Question 8 sur 4 points :**

- Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Temps (heures)	Nombre d'UFC/mL	
	Milieu 1	Milieu 2
0	$9,9 \cdot 10^4$	$9,9 \cdot 10^4$
1	$2,4 \cdot 10^5$	$9,9 \cdot 10^4$
2	$6,6 \cdot 10^5$	$9,9 \cdot 10^4$
3	$1,8 \cdot 10^6$	$1,8 \cdot 10^5$
4	$5,4 \cdot 10^6$	$4,4 \cdot 10^5$
5	$1,6 \cdot 10^7$	$1,0 \cdot 10^6$
6	$4,9 \cdot 10^7$	$2,5 \cdot 10^6$
7	$1,4 \cdot 10^8$	$6,3 \cdot 10^6$
8	$3,1 \cdot 10^8$	$1,4 \cdot 10^7$
9	$3,1 \cdot 10^8$	$3,6 \cdot 10^7$
10	$3,1 \cdot 10^8$	$8,9 \cdot 10^7$
11	$3,1 \cdot 10^8$	$2,0 \cdot 10^8$
12	$3,1 \cdot 10^8$	$2,0 \cdot 10^8$

- Tracer les courbes de croissance lissées sur le papier millimétré joint (feuille à rendre avec la copie d'examen).

- Quelles sont les différentes phases de croissance par ordre chronologique dans chaque milieu ? Indiquer les temps de début et de fin de chaque phase dans chaque milieu.

- Définir et calculer le taux de croissance et le temps de génération dans chaque milieu (détailler les calculs).

- Que peut-on conclure de la comparaison des deux courbes ?

- Remarques :

- Toutes les réponses devront être justifiées.

- Une attention particulière sera portée au soin et à la présentation de la copie.

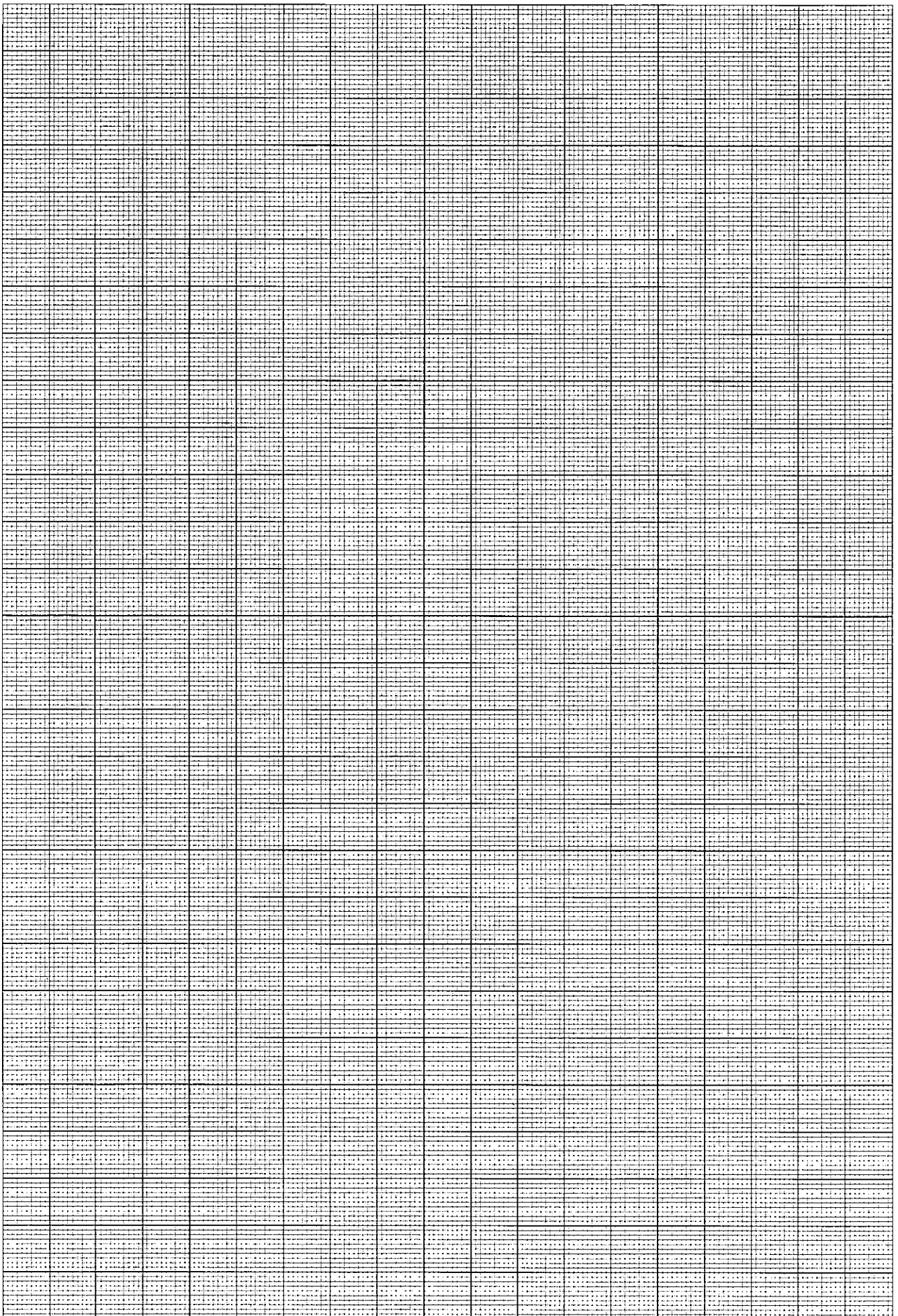
- Une copie illisible ou indéchiffrable sera sanctionnée.

- Le barème n'est donné qu'à titre indicatif.



Numéro d'étudiant :

(Papier millimétré à glisser dans la copie d'examen)



Licence Science Technologie et Santé – S5  
Techniques Chromatographiques

1ère session Jeudi 5 janvier 2023 Durée 2h  
Sans document ni téléphone portable – Calculatrice autorisée –  
Les réponses devront être clairement justifiées

Exercice 1

On effectue l'étude d'un mélange de 3 substances chimiques par chromatographie sur couche mince. Après migration, la plaque est révélée chimiquement et conduit aux rapports frontaux suivants :

A :  $R_f = 0.5$  ; B :  $R_f = 0.7$  ; C :  $R_f = 0.3$

Phase stationnaire : Silice ; Phase Mobile : Cyclohexane/Acétate d'éthyle : 8/2

- 1- Rappeler le principe de la chromatographie sur couche mince en décrivant de façon succincte les opérations à réaliser.
- 2- Représenter avec soin la plaque CCM. En justifiant, dire quel est le produit le plus polaire.
- 3- On modifie la nature de la phase stationnaire pour une silice de type C18. Donner l'allure de la nouvelle CCM. Peut-on utiliser la même phase mobile ? Justifier.
- 4- Quel est l'intérêt d'utiliser un révélateur chimique plutôt que l'ultra-violet ?

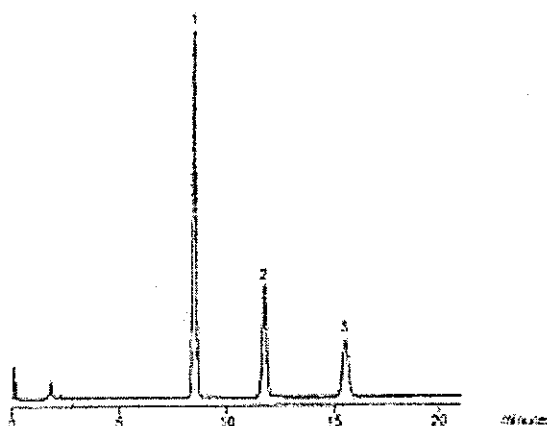
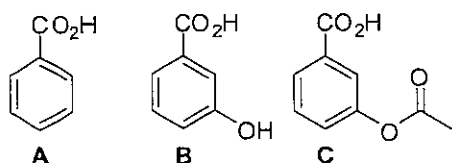
Exercice 2

Partie 1

Le chromatogramme ci-dessous montre la séparation d'additifs alimentaires utilisés comme conservateurs, obtenu en chromatographie en phase liquide: l'acide benzoïque (A) et l'acide salicylique (B). De par sa structure proche, l'acide acétylsalicylique (C), autrement connu sous le nom d'aspirine, a été ajouté au mélange de manière à doser quantitativement les composés.

Conditions:

- Colonne: Wakosil 5 C18
- Phases Mobiles: A: acétonitrile, B:  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,1 M  
10 : 90, v/v
- Débit: 1 mL/min
- Détection: UV 254 nm
- Echantillons:



- 1- Dire avec précision de quelle chromatographie il s'agit, ainsi que le mode d'élution employé.
- 2- Quel détecteur a été utilisé? Pourquoi avoir choisi ce détecteur? Détailler son fonctionnement.
- 3- Les pics relevés sur le chromatogramme 1, 2 et 3 correspondent respectivement aux composés **B**, **C** et **A**. **En justifiant**, et en vous appuyant sur les conditions de séparation, la nature de la colonne, le chromatogramme et les substituants, justifier l'ordre de sortie des composés.
- 4- Que se passerait-il si on utilisait du méthanol à la place de l'acétonitrile?

### Partie 2

Afin de doser quantitativement l'acide benzoïque et l'acide salicylique contenus dans la boisson étudiée, deux injections ont été réalisées:

-la première solution (injection 1) est composée de 1 mL d'acide benzoïque (à 184 mg/L), de 1 mL d'acide salicylique (à 275 mg/L) et de 1 mL d'acide acétylsalicylique (à 152 mg/L).

-la deuxième solution (injection 2) est composée de 1 mL de la boisson étudiée et de 1 mL d'acide acétylsalicylique (à 152 mg/L).

Les aires des pics correspondants sont rapportées dans le tableau ci-dessous.

Pics	Injection 1		Injection 2	
	$t_r$	Aire	$t_r$	Aire
1	8.49	1115498	8.51	428266
2	11.71	1516573	11.70	2311461
3	15.47	461587	15.49	541832

- 1- Comment s'appelle cette méthode de dosage? Quel est le rôle de l'acide acétylsalicylique?
- 2- Calculer les coefficients de réponse relatifs de l'acide benzoïque et l'acide salicylique par rapport à l'acide acétylsalicylique.
- 3- Quelles sont les concentrations en mg/L en conservateurs dans la boisson analysée?
- 4- Sachant que la teneur maximale admise de ces conservateurs dans un aliment liquide est de 200 mg/L, la boisson est-elle conforme à la législation?

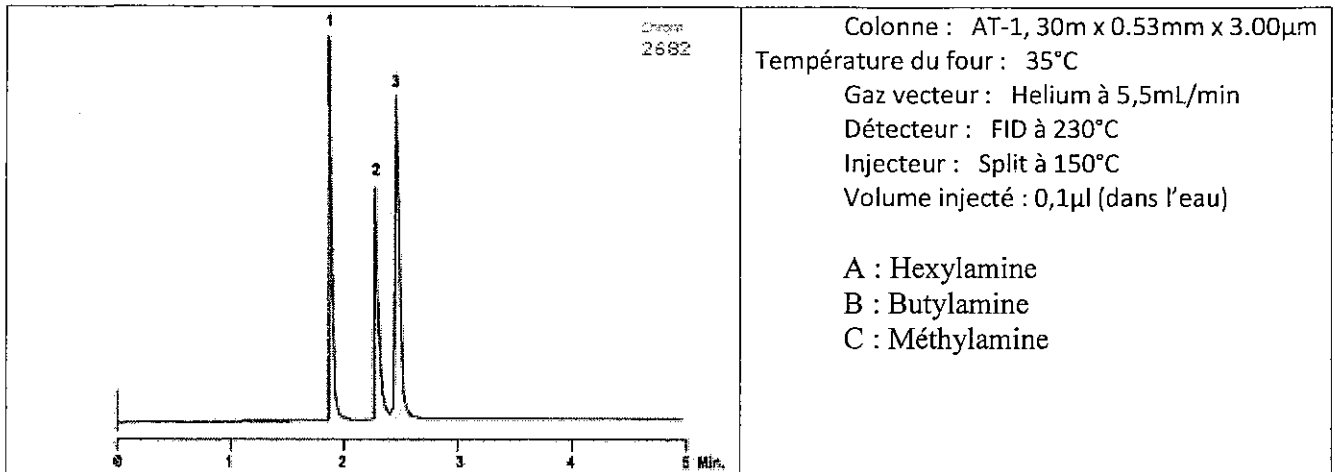
### Exercice 3

Un mélange d'amines a été analysé par GC. Le chromatogramme ainsi que les conditions utilisées sont reportés page suivante.

- 1- Expliquer la différence de principe de séparation qui existe entre la séparation par GC et la séparation par HPLC.
- 2- Lors de l'injection d'un liquide, une boucle d'injection externe est utilisée. Schématiser clairement cette boucle en mode chargement et en mode injection.
- 3- Comment effectuer un gradient en GC ?

4- Classer ces amines A, B et C selon leur température d'ébullition en justifiant votre réponse. En déduire leur ordre de sortie.

5- Si la même analyse avait été réalisée avec une température du four à 25°C, quelle aurait été l'allure du chromatogramme obtenu ?

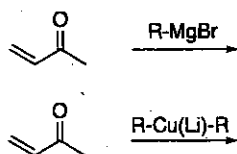


#### Exercice 4

Un mélange de trois acides aminés : Asp (pHi = 2,87), Arg (pHi = 10,76) et Leu (pHi = 6), est soumis à une chromatographie sur colonne échangeuse de cations. Les molécules sont immobilisées à pH 2 puis l'élution est effectuée à l'aide d'un tampon à pH = 6.

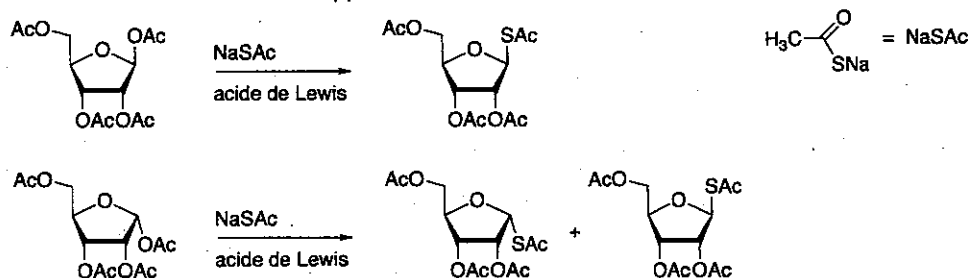
Quel(s) acide(s) aminé(s) sera/seront réellement élué(s), dans quel ordre et pourquoi?

I- a) Prédire dans chacun des cas, le produit majoritairement obtenu. Justifier à l'aide de la théorie HSAB.



b) Dans le cas de l'organomagnésien, si  $R = \text{CH}_3$  ou  $R = \text{tBu}$ , prédire dans quel cas l'addition 1,2 ou 1,4 sera majoritairement privilégiée.

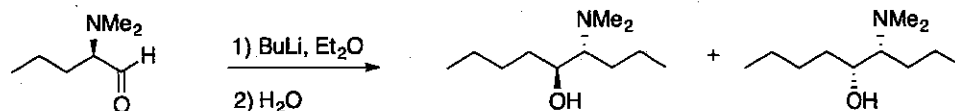
II- Dans chacun des cas, proposer un mécanisme, conduisant aux produits finaux. L'un des substrats en présence de l'acide de Lewis passera par un intermédiaire de type acétoxonium. Représenter ce dernier. Comment appelle-t-on ce mécanisme ?



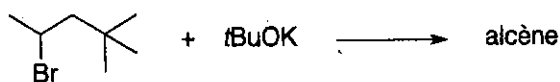
III- a) Préciser le produit majoritairement obtenu lors de la réaction du dérivé organolithié BuLi sur le dérivé aldéhyde ci-dessous ?

b) Représenter les différents états de transition qui permettent de conduire aux deux produits. Préciser l'état de transition privilégié.

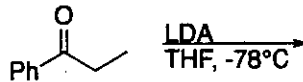
c) Quelle serait la sélectivité de la réaction si BuLi était remplacé par  $\text{Bu}_2\text{Zn}$  ? Comment appelez-vous le modèle utilisé ? Justifier.



IV- Le produit ci-dessous en présence de  $\text{tBuOK}$  conduit à une élimination de type  $\text{E}_2$ . Représenter le produit attendu sachant que la réaction est sous contrôle cinétique. Expliquer.

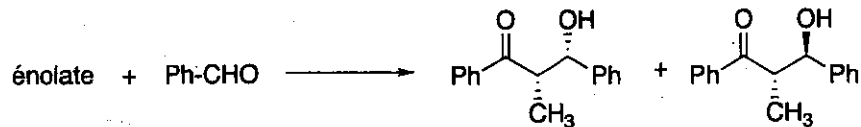


V- a) Représenter l'énolate lithié formé. Préciser sa configuration.



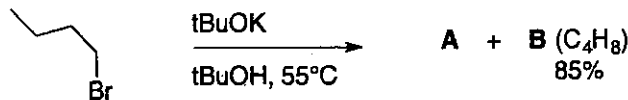
Cet énolate réagit avec un dérivé aldéhydique pour conduire aux aldols ci-dessous.

- Préciser le produit majoritaire.
- Représenter les états de transition conduisant aux produits finaux.
- Quel lien stéréochimique lie la configuration de l'énolate et le produit majoritaire obtenu ?



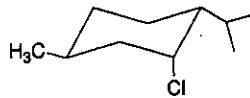
VI- Le 1-bromobutane en présence de tBuOK conduit à deux produits. Le produit majoritaire de formule  $\text{C}_4\text{H}_8$  est obtenu avec 85% de rendement.

- Quelle est la structure du second produit obtenu ?
- Expliquer leurs mécanismes d'obtention.

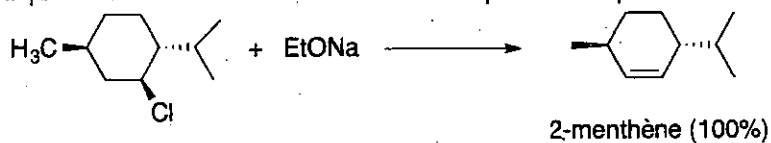


VII- En présence d'une base comme EtONa, le 2-chloro-1-isopropyl-4-méthylcyclohexane, conduit à 2 produits.

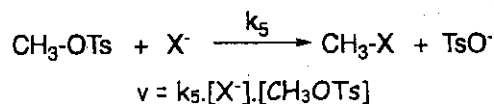
- Représenter le mécanisme d'obtention de ces deux produits à partir de la forme chaise ci-dessous :



- Quels sont les produits dits de Zaitsev et d'Hofmann ?
- Quel est le produit obtenu majoritairement ?
- Expliquer pourquoi son isomère ci-dessous ne conduit qu'à un seul produit ?



VIII- Interpréter le plus complètement possibles les effets de solvant constatés sur les réactions ci-dessous. On discutera surtout de l'effet de solvation spécifique.



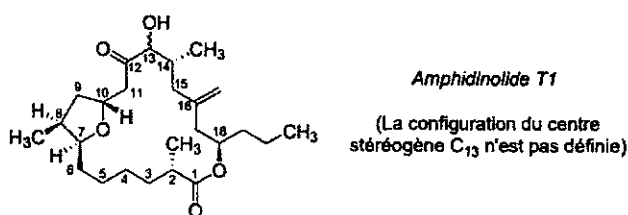
- Dans l'éthanol, la vitesse de la réaction d'échange décroît dans l'ordre suivant :  $\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^-$ .
- Dans le diméthylformamide, la vitesse de la réaction d'échange décroît dans l'ordre suivant :  $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$ .

Synthèse organique 1

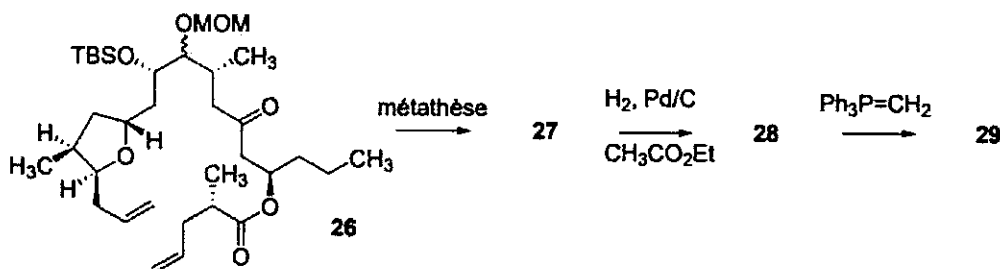
Session 1 2022-2023

**Partie 1 (Pour indication 1h20)**

**Exercice 1:** Nous nous proposons d'étudier les dernières étapes de la synthèse totale de l'Amphidinolide T1, molécule naturelle aux propriétés anti-cancéreuses.

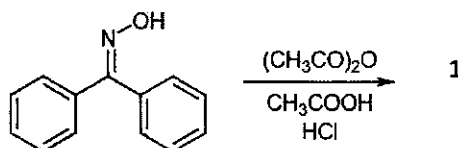


La dernière partie de cette synthèse totale est décrite ci-dessous à partir du composé **26**.



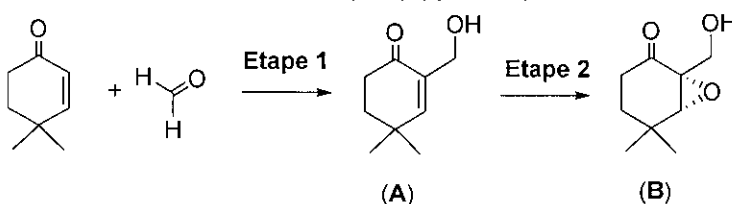
- 1) Transformation de la molécule **26** en produit **27** : écrire le mécanisme de cette réaction dites de métathèse en utilisant le modèle simple classiquement utilisé. Lors de cette étape il est nécessaire d'utiliser un catalyseur, nommez l'un des plus connus.
- 2) Le produit **27** est en réalité obtenu sous forme de mélange : donner les structures des produits **27a** et **27b** obtenus par réaction de métathèse à partir de **26**.
- 3) Quel type d'isomérisation existe-t-il entre **27a** et **27b** ?
- 4) Le mélange de **27a** et **27b** nommé **27** est hydrogéné pour conduire à **28**. Quelle est la structure du produit **28** ? Pourquoi n'était-il pas nécessaire de séparer **27a** et **27b** ?
- 5) Quel est le nom de la réaction de formation de **29** à partir de **28** ?
- 6) Donner le mécanisme de cette réaction.
- 7) Ecrire la structure de **29**.
- 8) Donner les réactifs permettant la préparation de :  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ , détaillez les mécanismes mis en jeu.

### Exercice 2 : Réarrangement de Beckmann



- 1) En vous basant sur vos connaissances de la réaction de réarrangement de Beckmann, écrire le mécanisme probable de la réaction ci-dessus.
- 2) Quel est le produit **1** obtenu ? Donner sa structure.

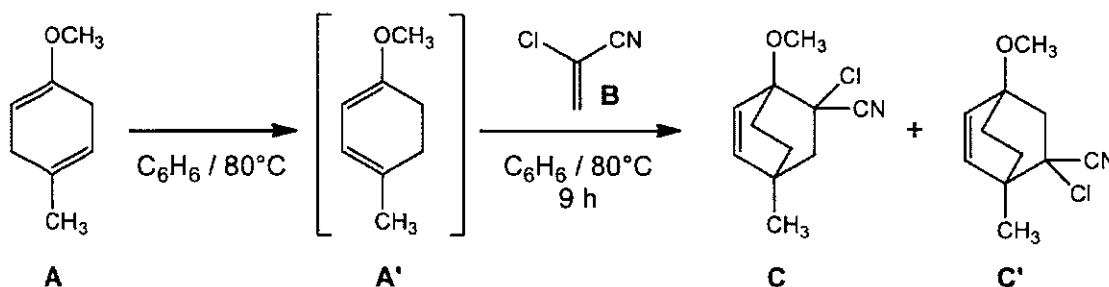
**Exercice 3 :** Nous nous proposons d'étudier les deux premières étapes d'une synthèse d'une molécule appelée Maoecrystal V (J. Am. Chem. Soc. 2014, (136), pp17750).



- 1) L'**étape 1** est une réaction à nom, laquelle ? Donner les conditions réactionnelles nécessaires à la transformation ainsi que le mécanisme détaillé qui conduit à **(A)**.
- 2) Lors de l'**étape 2**, quel(s) réactif(s) doit-on utiliser pour obtenir le produit **(B)** ? De quelle réaction s'agit-il ?

### Exercice 4 : Synthèse du (±)-2-thiocyanatoneopupekanane

Dans du benzène, on introduit du 1-méthoxy-4-méthylcyclohexa-1,4-diène **A** et du 2-chloroacrylonitrile **B**, puis le milieu est porté au reflux pendant 9h. Dans le milieu réactionnel, **A** s'isomérise facilement en 1-méthoxy-4-méthylcyclohexa-1,3-diène **A'** qui réagit ensuite avec **B** pour donner **C** et **C'** avec un rendement global de 72%.

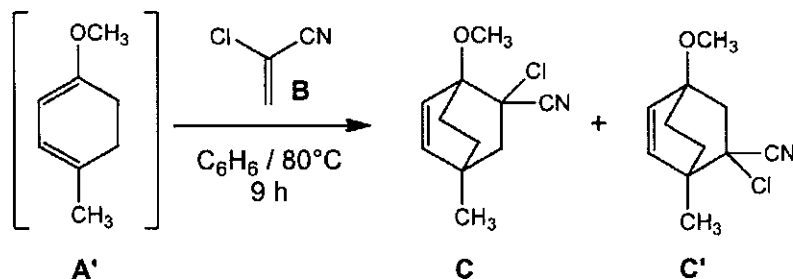


- 1) Quelle grande réaction connaissez-vous qui permet d'obtenir **A** à partir du *p*-méthoxytoluène ? Ecrire le mécanisme expliquant la sélectivité observée.
- 2) Quelle grande réaction a lieu entre **A'** et **B** pour donner **C** et **C'** ? Préciser le mécanisme impliqué.



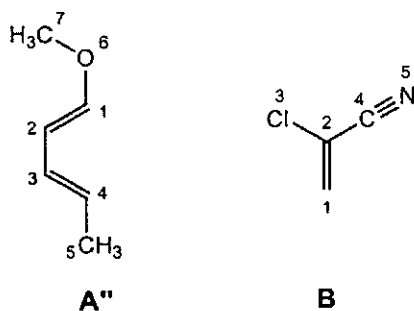
## Partie 2 (Pour indication 0h40)

### Exercice 1 Etude de la réaction $A' \rightarrow C + C'$



Expérimentalement, on observe que la réaction précédente est très fortement régiosélective puisque dans le mélange final, on a plus de 99,9% de **C** et moins de 0,1% de **C'**.

On suppose que la réaction entre **A'** et **B** peut être modélisée par la réaction « modèle » entre **A''**, de structure voisine de **A'**, et **B** ci-dessous.



Les orbitales moléculaires des systèmes  $\pi$  de **A''** et **B**, obtenues par la méthode « Hückel simple », sont détaillées dans les Tableaux 1 et 2. **A''** possède 4  $e^-$  sur son système  $\pi$  qui sont complétés par 2  $e^-$  de l'oxygène et 4  $e^-$  apportés par les méthyles. **B** possède, quant à lui, 2  $e^-$  sur son système  $\pi$  complétés de 2  $e^-$  du chlore et 2  $e^-$  du nitrile. On rappelle que  $\beta < 0$ .

**Tableau 1 – Orbitales moléculaires de A''**

	Énergie	Coefficient $a_{ij}$ de l'orbitale atomique $\Phi_j$ sur l'atome $j$ dans l'OM $\Psi''_i$						
		atome 1	atome 2	atome 3	atome 4	atome 5	atome 6	atome 7
$\Psi''_1$	$\alpha + 2,89\beta$	-0,24	-0,10	-0,04	-0,02	-0,01	-0,76	-0,59
$\Psi''_2$	$\alpha + 2,29\beta$	-0,04	-0,11	-0,21	-0,37	-0,90	0,02	0,05
$\Psi''_3$	$\alpha + 1,67\beta$	-0,40	-0,43	-0,32	-0,10	0,21	-0,30	0,64
$\Psi''_4$	$\alpha + 1,31\beta$	-0,04	-0,42	-0,51	-0,25	0,26	0,46	-0,47
$\Psi''_5$	$\alpha + 0,36\beta$	-0,51	-0,41	0,36	0,54	-0,23	0,28	-0,12
$\Psi''_6$	$\alpha - 0,77\beta$	0,60	-0,32	-0,35	0,59	-0,15	-0,18	0,05
$\Psi''_7$	$\alpha - 1,66\beta$	-0,40	0,59	-0,58	0,38	-0,07	0,09	-0,02

**Tableau 2 – Orbitales moléculaires de B**

	Énergie	Coefficient $a_{ij}$ de l'orbitale atomique $\Phi_j$ sur l'atome $j$ dans l'OM $\Psi_i$				
		atome 1	atome 2	atome 3	atome 4	atome 5
$\Psi_1$	$\alpha + 2,16\beta$	0,16	0,35	0,88	0,24	0,16
$\Psi_2$	$\alpha + 1,67\beta$	-0,22	-0,37	0,45	-0,57	-0,54
$\Psi_3$	$\alpha + 0,80\beta$	-0,62	-0,50	0,17	0,15	0,57
$\Psi_4$	$\alpha - 0,51\beta$	-0,63	0,32	-0,05	0,48	-0,52
$\Psi_5$	$\alpha - 1,61\beta$	0,39	-0,63	0,07	0,60	-0,31

- 1) Construire le diagramme d'OM des 2 réactifs.
- 2) Remplir le diagramme avec les électrons de A'' et B.
- 3) Identifier la HO et la BV dans chaque cas.
- 4) Identifier l'interaction frontalière préférentielle entre les réactifs.
- 5) Est-ce une réaction à demande normale ou à demande inverse ?
- 6) Quels atomes vont interagir en premier dans la cyclisation ?
- 7) Ecrire la structure du régioisomère majoritaire attendu dans la réaction de A'' et B.
- 8) A l'aide du modèle précédent, proposer une explication pour justifier la formation majoritaire de C par rapport à C'.

### Exercice 2 Réactivité d'un halogénoalcane aliphatique

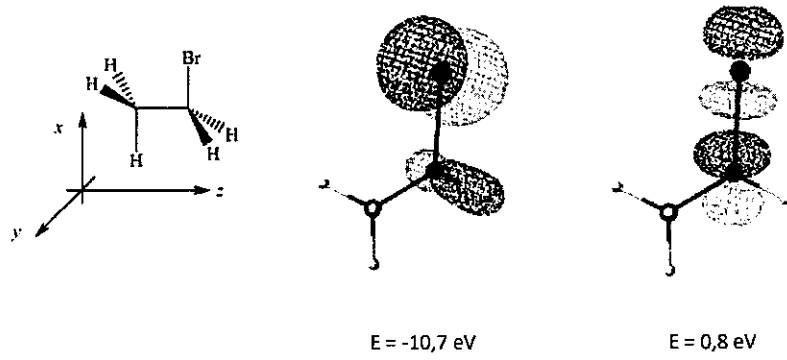
Données : Énergies des différentes orbitales :  $E_{HO}(HO^-) = -0,9$  eV et  $E_{BV}(HO^-) = 16,0$  eV.

NB : Les orbitales de l'ion  $HO^-$  sont différentes de celles obtenues dans la construction à partir des OA de O et H en raison de la charge négative.

Nous allons étudier la réactivité du bromoéthane dissous dans une solution de soude concentrée.

- 1) Représenter deux mécanismes probables (E2 et SN2) entre l'ion hydroxyde et le bromoéthane.

Les orbitales frontalières du bromoéthane sont les suivantes :



- 2) Placer sur un diagramme énergétique les OM des deux réactifs.
- 3) Identifier la HO et la BV du bromoéthane.
- 4) Identifier l'interaction orbitale prépondérante.
- 5) Peut-on avec ces données prévoir si la E2 ou la SN2 sera prépondérante ? Justifier.