



Les différentes parties sont partiellement reliées mais présentent chacune un grand nombre de questions indépendantes.

Des données physico-chimiques sur les molécules de (-)-quinine et (+)-quinidine, ainsi qu'une table de  $pK_a$  sont reportées en annexe en fin d'énoncé.

## Partie A) Étude structurale de la (-)-quinine et de la (+)-quinidine

### I) Stéréo-isomérisation de configuration

- 1) Donner la signification du signe (-) dans le nom de la (-)-quinine. À quelle grandeur physique ce (-) fait-il référence ? Nommer l'appareil permettant de mesurer cette grandeur.
- 2) Dans le nom donné à la (-)-quinine en nomenclature IUPAC (voir annexe), indiquer le nom de la molécule considérée comme chaîne principale et des groupes fonctionnels considérés comme des substituants.
- 3) Localiser sur la structure de la (-)-quinine (*à recopier sur la copie*), les carbones stéréogènes notés *R*, *2S*, *4S*, *8R* dans le nom en nomenclature IUPAC de la (-)-quinine.
- 4) Justifier le descripteur stéréochimique (*R*) spécifié au début du nom en nomenclature IUPAC de la (-)-quinine (*on donnera l'arbre de développement permettant de déterminer l'ordre de priorité des deux branches carbonées, en entourant les atomes qui permettent de trancher*).
- 5) Donner le nombre maximum de stéréo-isomères théoriquement possibles pour la (-)-quinine. Indiquer combien cette molécule en possède effectivement en justifiant pourquoi.
- 6) Indiquer la relation stéréochimique liant la (-)-quinine et la (+)-quinidine. Expliquer pourquoi on parle de relation de pseudo-énantiomérisation entre ces molécules en vous appuyant sur les propriétés physico-chimiques données en annexe.

### II) Stéréo-isomérisation de conformation

Des calculs théoriques ont été menés récemment pour identifier les différentes conformations possibles pour la molécule de (-)-quinine. Six conformations particulières ont été identifiées et notées Q-1-c, Q-1-t, Q-2-c, Q-2-t, Q-3-c, Q-3-t. Leur énergie relative dans le vide ainsi que quelques angles dièdres sont reportés dans le tableau ci-dessous pour chaque conformation. L'orientation du groupement méthoxy (OMe) de l'hétérocycle quinoline relativement à l'hétérocycle quinuclidine est spécifiée dans le nom de la conformation par un c pour *cis*, si le méthyle de ce groupe est orienté vers l'hétérocycle quinuclidine, et t pour *trans*, s'il ne l'est pas. Les conformations Q-1-c et Q-1-t ne diffèrent donc dans leur structure que par l'orientation du groupement méthoxy. Il en va de même pour Q-2-c et Q-2-t ainsi que Q-3-c et Q-3-t.

Conformation	Énergie relative dans le vide en $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	Angle dièdre ( $\text{C}_9\text{-C}_{10}\text{-C}_{12}\text{-C}_{14}$ ) en °	Angle dièdre ( $\text{C}_{10}\text{-C}_{12}\text{-C}_{14}\text{-N}_{15}$ ) en °	Angle dièdre ( $\text{O}_{13}\text{-C}_{12}\text{-C}_{14}\text{-N}_{15}$ ) en °	Angle dièdre ( $\text{H}_{13}\text{-O}_{13}\text{-C}_{12}\text{-C}_{14}$ ) en °
Q-1-c	0	99,3	153,6	-82,4	174,0
Q-1-t	5,23	99,6	155,8	-80,4	172,2
Q-2-c	7,25	99,8	-87,5	39,0	-24,1
Q-2-t	9,48	100,5	-88,8	37,7	-23,0
Q-3-c	15,58	-81,6	-90	41,3	-23,0
Q-3-t	19,24	-83,4	-87,5	43,8	-25,7

Tableau 1 : Énergie relative dans le vide et angles dièdres dans le cas des six conformations issues de calculs théoriques. La numérotation des atomes est spécifiée sur la Figure 3.

Les structures de ces six conformations sont représentées par ailleurs ci-dessous et notées cette fois-ci **QA** à **QF**. L'objectif de cette partie est d'associer chacune des conformations Q-1-c, Q-1-t, Q-2-c, Q-2-t, Q-3-c et Q-3-t explicitées précédemment à sa structure géométrique (**QA** à **QF**).

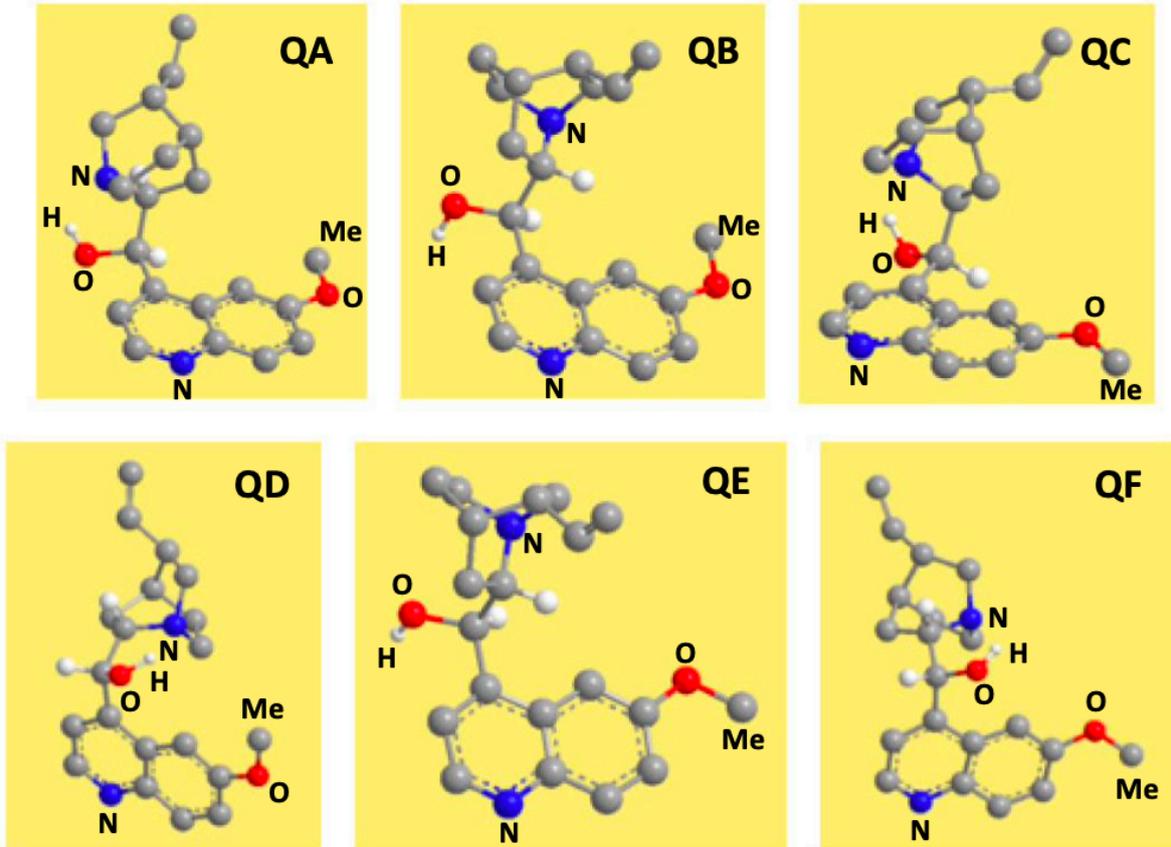


Figure 2 : Structures géométriques des conformations de la (-)-quinine **Q** issues de calculs théoriques (seuls les atomes d'hydrogène potentiellement utiles à l'étude sont représentés).

- 7) Justifier que les structures **QA** à **QF** sont des conformations de la même molécule.
- 8) Définir ce qu'est une liaison (ou un pont) hydrogène et indiquer comment évolue son énergie en fonction de paramètres géométriques pertinents entre les atomes mis en jeu.
- 9) En vous appuyant sur la question 8 et le tableau 1, identifier parmi les structures **QA** à **QF** celles qui sont susceptibles de présenter une liaison hydrogène intramoléculaire (d'énergie intermédiaire) sachant que les atomes mis en jeu dans ce pont hydrogène (que l'on précisera en utilisant la numérotation de la figure 3 ci-dessous) sont les mêmes pour toutes les structures.

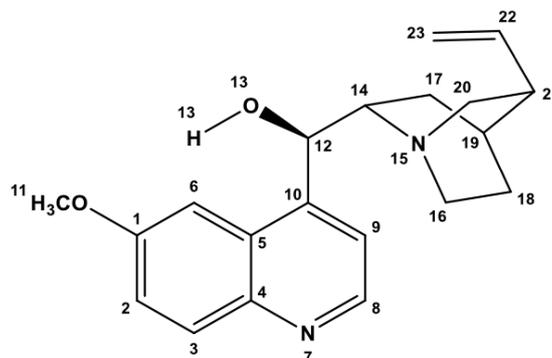
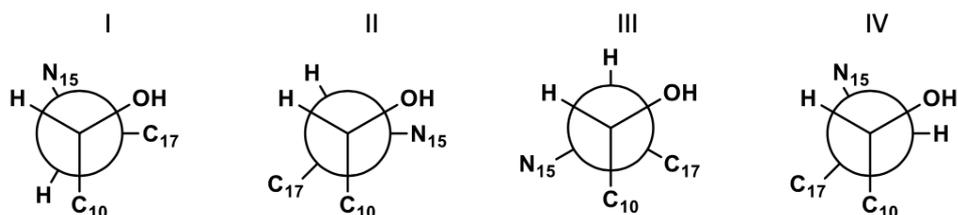


Figure 3 : Numérotation adoptée pour les atomes de la (-)-quinine dans le cadre de la partie A.II. Attention, celle-ci diffère de la numérotation IUPAC de la partie A.I

- 10) Associer, à l'aide des deux questions précédentes et du tableau 1, les conformations Q-1-c à Q-3-t à leurs structures **QA** à **QF**. Justifier soigneusement votre réponse.

- 11) Indiquer parmi les 4 représentations de Newman suivantes (I à IV) dans l'axe de la liaison C<sub>12</sub>-C<sub>14</sub> celle attribuable à la conformation la plus stable de la (-)-quinine en justifiant.



- 12) Sachant que dans le cas de la (+)-quinidine la conformation la plus stable possède un angle dièdre (C<sub>10</sub>-C<sub>12</sub>-C<sub>14</sub>-N<sub>15</sub>) d'environ 180°, proposer une représentation de Newman analogue à celle de la question précédente pour la (+)-quinidine.

## Partie B) Propriétés physico-chimiques de la (-)-quinine

### I) Solubilité

- 13) Expliquer en quoi la valeur de log *P* dont la définition est donnée en annexe permet d'appréhender le caractère hydrophile ou hydrophobe (lipophile) d'une molécule selon le signe et la valeur absolue de log *P*. Interpréter en particulier la différence de log *P* entre le cyclohexane et l'éthanol.
- 14) Interpréter la valeur de log *P* dans le cas de la (-)-quinine. Comparer cette valeur à celle de la (+)-quinidine et justifier.

### II) Propriétés acido-basiques

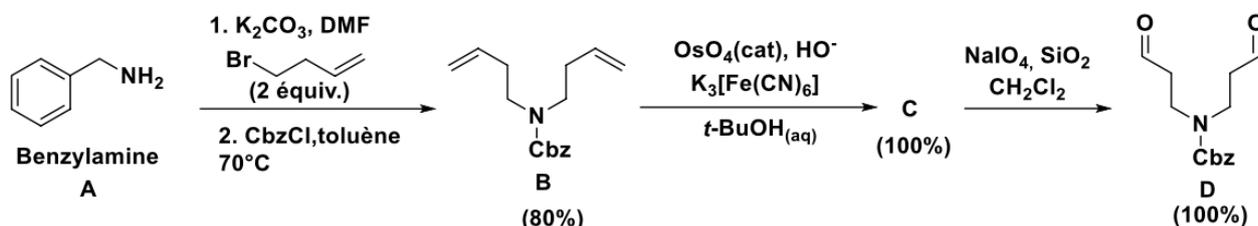
La (-)-quinine est une dibase. La structure donnée en début d'énoncé correspond à la forme de la quinine la plus basique notée Q. Les autres formes sont notées QH<sup>+</sup> et QH<sub>2</sub><sup>2+</sup>.

- 15) Représenter le diagramme de prédominance des différentes formes de la (-)-quinine en précisant la structure complète de chacune des formes et en vous appuyant sur les données en annexe.
- 16) En vous appuyant sur les résultats de l'étude conformationnelle (questions 11 et 12) et les données en annexe, expliquer pourquoi les valeurs de p*K*<sub>a1</sub> pour la (+)-quinidine et la (-)-quinine sont identiques et pourquoi celles de p*K*<sub>a2</sub> sont différentes.
- 17) Classer, en justifiant, les valeurs de log *P* pour Q, QH<sup>+</sup> et QH<sub>2</sub><sup>2+</sup> par ordre décroissant.

## Partie C) Première étape d'une synthèse de la quinine à partir de benzylamine

Depuis la première synthèse de la quinine en 1918 à partir de la quinotoxine obtenue par dégradation de la quinine naturelle, plusieurs synthèses ont été proposées par la communauté scientifique. Une des dernières en date utilise comme précurseur la benzylamine **A**.

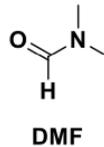
Cette partie s'intéresse uniquement à la première étape de cette synthèse, qui consiste à obtenir le composé **D** selon la séquence réactionnelle décrite ci-dessous :



18) La benzylamine **A** possède un cycle dont toutes les liaisons C-C ont quasiment la même longueur. Rendre compte de cette propriété grâce au concept de mésomérie. Comment nomme-t-on la famille de composés comportant des cycles de ce type ?

19) Dans la première étape de la synthèse, on utilise le réactif noté  $\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ . Nommer cette molécule en nomenclature systématique.

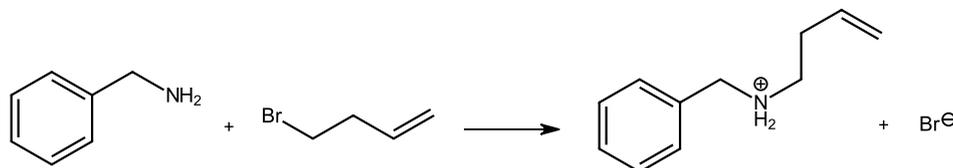
20) Le DMF (DiMéthylFormamide) est un solvant organique possédant les caractéristiques suivantes :  $\mu = 3,87 \text{ D}$  ;  $\epsilon = 37,0$ .



Justifier que ce solvant est adapté à la dissolution de tous les réactifs intervenant dans la première étape.

21) Sachant que l'on a dissous 0,040 mol du solide  $\text{K}_2\text{CO}_3$  dans le DMF pour obtenir  $V_0 = 100 \text{ mL}$  de solution, déterminer la nature et la concentration des solutés issus de cette dissolution.

La benzylamine agit sur  $\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$  par une réaction de substitution nucléophile de schéma :



22) Recopier ce schéma et identifier parmi les réactifs le site nucléophile et le site électrophile. Ajouter les doublets non liants nécessaires et tracer les flèches courbes schématisant le déplacement des doublets dans cet acte de substitution.

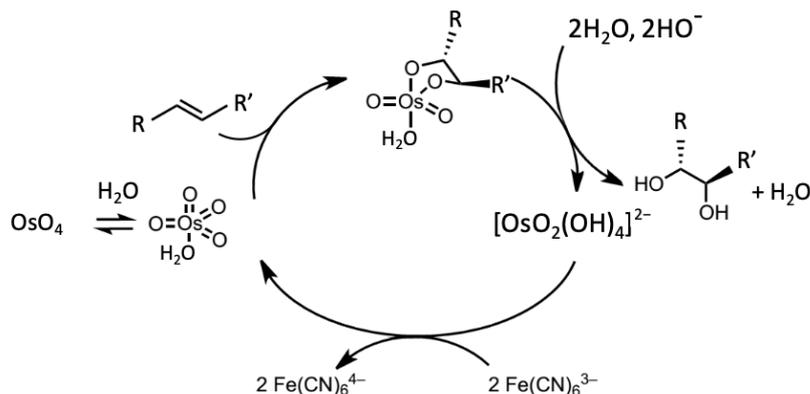
23) Le schéma précédent représente un acte élémentaire. Rappeler la définition de ce terme. Quelle est sa molécularité ? La loi de vitesse de cet acte élémentaire est-elle connue a priori ? Si oui, en donner l'expression.

24) À la suite de la substitution nucléophile précédente, l'action de l'ion carbonate permet de transformer l'ion ammonium en amine. Écrire le mécanisme de cette étape (flèches courbes).

25) Lors du passage de **C** à **D**, le solvant utilisé est le dichlorométhane  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Ce solvant possède un moment dipolaire  $\mu = 1,55 \text{ D}$ . Représenter la molécule en notation de Cram et dessiner le vecteur moment dipolaire. Justifier sa direction et son sens.

26) Le passage de **C** à **D** est une oxydation utilisant le periodate de sodium  $\text{NaIO}_4$ . Sachant que la géométrie de l'ion periodate est un tétraèdre parfaitement régulier, écrire cet ion periodate par la méthode de Lewis.

Le mécanisme conduisant à la formation du composé **C** met en jeu le cycle catalytique suivant :



- 27) L'osmium est l'élément de symbole Os, situé à la période 6 et dans la colonne n°8 de la classification périodique des éléments. En déduire, en justifiant soigneusement, la valeur du numéro atomique de cet élément. Combien l'osmium comporte-t-il d'électrons de valence ?
- 28) Pour les trois dernières questions de ce problème, on envisage le cas où  $R = R' = C_2H_5$ . Donner le nom de la molécule  $R \text{---} \text{C} = \text{C} \text{---} R'$  en nomenclature systématique (*ne pas oublier le stéréodescripteur*).
- 29) Le produit de ce cycle catalytique est un diol. Déterminer si le diol représenté sur ce schéma est chiral ou non. Déterminer combien d'autres stéréo-isomères de ce diol il peut exister.
- 30) On indique que le pouvoir rotatoire de la solution est nul en fin d'expérience. Cette information permet-elle de déterminer le(s)quel(s) des stéréo-isomères du diol a(ont) été produit(s) lors de cette réaction ?

## Données

### Données physico-chimiques sur la (-)-quinine et la (+)-quinidine

	(-)-quinine	(+)-quinidine
Nom IUPAC	(R)-(6-méthoxyquinolin-4-yl) ((2S,4S,8R)-8-vinylquinuclidin-2-yl) méthanol	(S)-(6-méthoxyquinolin-4-yl) ((2R,4S,8R)-8-vinylquinuclidin-2-yl) méthanol
Masse moléculaire / g.mol <sup>-1</sup>	324	324
Température de fusion T <sub>f</sub> / °C	170-175	170-172
Pouvoir rotatoire [α] <sub>D20</sub> <sup>28</sup> /°.mL.g <sup>-1</sup> .dm	- 178	+ 230
Densité d / g.cm <sup>-3</sup>	1,2	1,2
LogP <sup>s</sup> à 25°C	3,44	3,44
pK <sub>a1</sub> et pK <sub>a2</sub> à 25°C	4,4 et 8,4	4,4 et 8,8

<sup>s</sup> Le LogP est une mesure de la solubilité différentielle d'espèces chimiques dans deux solvants (coefficient de partage entre une phase organique et une phase aqueuse). Le LogP est, en pratique, égal au logarithme de la constante de partage de l'espèce E entre une phase octanol et une phase eau :  $\log \left( \frac{[E]_{\text{octanol}}}{[E]_{\text{eau}}} \right)$ . Cette valeur permet d'appréhender le caractère hydrophile ou hydrophobe (lipophile) d'une molécule. Des exemples de valeurs de LogP sont donnés : cyclohexane (3,4), toluène (2,7), benzène (1,94), éthanol (-3,2) et glucose (-3,3).

### Table de pK<sub>a</sub>

Proline		R <sub>3</sub> NH <sup>+</sup> /R <sub>3</sub> N	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> /NH <sub>3</sub>	NH <sub>3</sub> /NH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	PyridineH <sup>+</sup> /Pyridine	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> /CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>
2,0	10,6	10-11	9,2	28	5,3	10,3

Structure de la pyridine :

