

## Corrigé du Devoir Surveillé de chimie n°4

### Étude de la (-)-quinine et de la (+)-quinidine

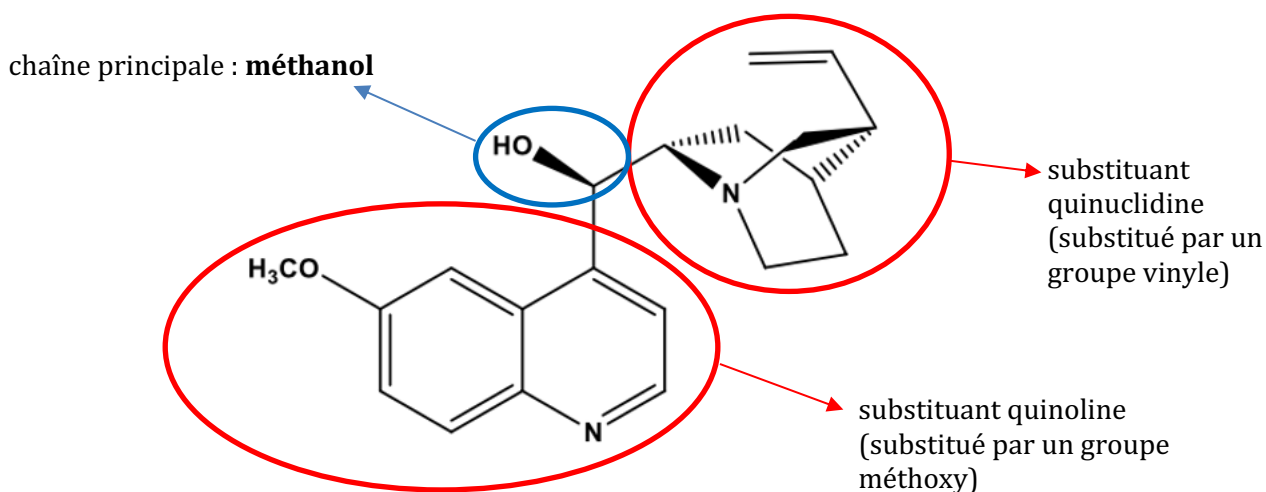
#### Partie A) Étude structurale de la (-)-quinine et de la (+)-quinidine

##### I) Stéréo-isomérisie de configuration

1) Le (-) précédant le nom d'une molécule indique que cette molécule est chirale et qu'il s'agit de l'énantiomère **lévogyre**, c'est-à-dire de **pouvoir rotatoire négatif**. Autrement dit, une solution contenant cette molécule a la propriété de dévier vers la gauche la direction de polarisation d'une lumière polarisée rectilignement qui la traverse.

Le pouvoir rotatoire d'une molécule se mesure avec un **polarimètre** (de Laurent).

2) En nomenclature, la chaîne principale est à la fin du nom et est préfixée par les substituants. Il s'agit donc ici du méthanol, qui correspond bien à un atome de carbone unique portant un groupe hydroxyle (fonction principale) et deux substituants : un dérivé du groupe quinoline et un dérivé du groupe quinuclidine :



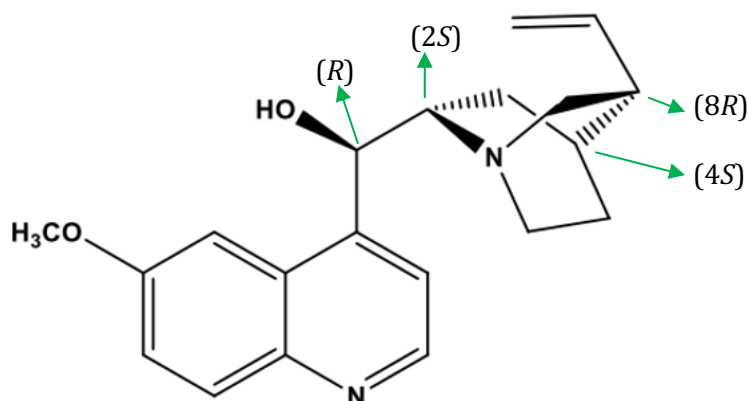
3) Le (*R*) en préfixe du nom est nécessairement le stéréodescripteur de l'atome asymétrique de la chaîne principale, donc du méthanol.

Les trois autres descripteurs concernent les trois atomes asymétriques contenus dans le substituant quinuclidine.

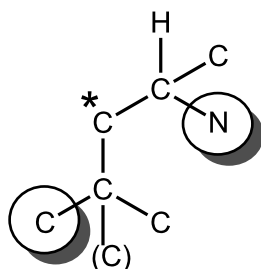
L'atome n°8 est celui qui porte le groupe vinyle (d'après le préfixe : « 8-vinyl »).

Les atomes numérotés 2 et 4 peuvent s'attribuer par comparaison avec le nom de la (+)-quinidine : le n°2 y a le descripteur inversé, mais pas le numéro 4. En observant les structures fournies, on voit que

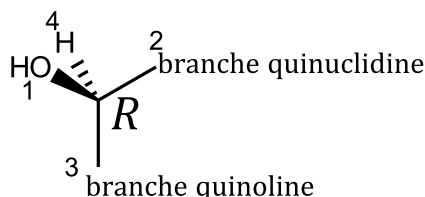
l'atome asymétrique inversé entre les deux molécules est celui lié directement à l'atome d'azote. C'est donc lui le numéro 2 :



4) La priorité des deux branches carbonées se détermine par un développement au rang 2 :



D'où les priorités des quatre groupes, qui justifient le stéréodescripteur :



5) La molécule possède **5 atomes asymétriques** : les quatre atomes de carbone identifiés à la question 3, ainsi que l'atome d'azote qui, étant en tête de pont, a bien une configuration figée.

A priori, chaque atome asymétrique pouvant exister dans l'une ou l'autre de ses configurations absolues, **on pourrait s'attendre à  $2^5 = 32$  combinaisons possibles de configurations.**

Cependant, il faut remarquer que l'atome d'azote et l'atome n°4 sont en tête de pont : ainsi, il n'est pas possible d'envisager que l'on inverse la configuration absolue de l'un et pas l'autre, car le pont ne pourrait plus exister. L'atome d'azote et l'atome n°4 ne peuvent donc être inversés qu'ensemble. Ils comptent donc comme s'ils n'étaient qu'un seul atome asymétrique :

Finalement, on peut donc envisager  $2^4 = 16$  combinaisons de descripteurs.

Ensuite, il faut s'assurer que toutes ces combinaisons correspondent bien à des molécules différentes. On pourrait en effet retomber sur des molécules identiques s'il existait des situations de composés méso. Mais cela ne peut pas se produire ici, car **tous les atomes asymétriques portent des substituants différents.**

On peut donc conclure :

Il existe 16 stéréo-isomères de configuration possibles (en comptant la (-)-quinine et la (+)-quinidine).

6) La (-)-quinine et la (+)-quinidine sont de configuration différente car, par exemple, l'atome de la

chaîne principale est de descripteur  $R$  dans la première et  $S$  dans la seconde.

En revanche, elles ne sont pas énantiomères, sinon tous les stéréodescripteurs seraient inversés, et ce n'est pas le cas pour les atomes n°4 et n°8. Par conséquent :

La (-)-quinine et la (+)-quinidine sont diastéréo-isomères.

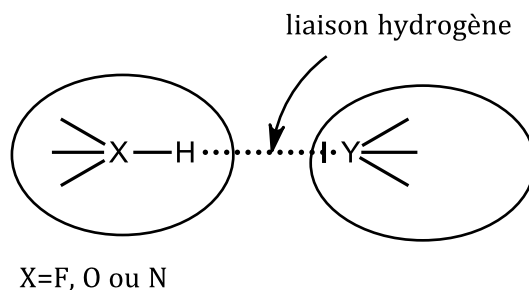
En comparant les différentes propriétés physiques des deux corps, on voit que leur densité, leur constante de partage eau/éthanol, et leur  $pK_{a1}$  sont identiques (en tout cas avec la précision fournie), et leur température de fusion et leur  $pK_{a2}$  sont très proches... De plus, l'une est dextrogyre et l'autre lévogyre... En considérant uniquement ces informations, on pourrait avoir **l'illusion que les molécules sont énantiomères**.

Mais elles ne le sont pas, comme montré précédemment, et aussi car leurs pouvoirs rotatoires ne sont pas opposés en valeur... d'où le terme de « pseudo »- énantiomères.

## II) Stéréo-isomérisie de conformation

7) Comme on le voit sur les dessins, ainsi que dans le tableau 1, les seuls paramètres modifiés pour passer d'une structure à une autre sont **les angles dièdres**, c'est-à-dire les angles de rotation autour de certaines liaisons simples de la molécule. Par **définition**, les structures sont donc des **stéréo-isomères de conformation** de la (-)-quinine.

8) Une liaison hydrogène est une interaction attractive qui s'établit entre un atome d'hydrogène fortement polarisé positivement (lié à un atome F, O ou N) et un atome Y porteur d'un doublet non liant et d'une charge négative. On la schématise ainsi :

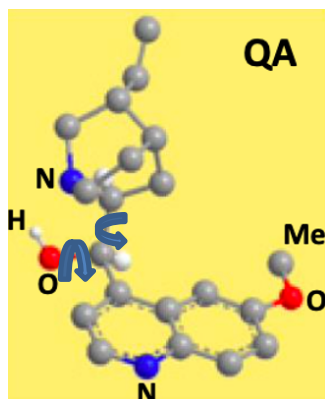


L'intensité de cette liaison dépend :

- de la distance  $\ell$  entre l'atome H et l'atome Y ;
- de la mesure de l'angle  $\widehat{XHY}$  : la liaison est optimale pour la valeur  $180^\circ$  (atomes X, H, Y alignés)

9) En observant les dessins, on constate que l'atome d'hydrogène  $H_{13}$  et l'atome d'azote  $N_{15}$  sont à proximité immédiate l'un de l'autre dans les **structures QA, QC, QD et QF** (et très éloignés dans les deux autres). Pour assurer cette proximité, il faut que l'angle dièdre  $O_{13}-C_{12}-C_{14}-N_{15}$  ait une valeur assez faible, or dans le tableau 1, on voit que quatre conformations possèdent un angle d'environ  $40^\circ$ , contre  $-80^\circ$  pour les deux autres. De même, il faut que l'angle dièdre  $H_{13}-O_{13}-C_{12}-C_{14}$  soit assez faible pour que l'atome d'hydrogène soit bien tourné en direction du cycle quinuclidine ; or cet angle mesure environ  $-24^\circ$  dans les quatre mêmes structures que précédemment, contre  $+173^\circ$  pour les deux autres (où il est quasiment en anti !).

Les deux angles  
« cruciaux »...



Les structures possédant une liaison hydrogène intramoléculaire sont les structures QA, QC, QD et QF.

**10)** Comme on l'a expliqué à la question précédente, les structures sans liaison hydrogène intramoléculaire sont les structures **QB et QE, correspondant aux conformations Q1**. Les liaisons hydrogène intramoléculaire étant stabilisantes, ce sont les conformations les moins stables. Il faut donc comprendre la colonne « énergie relative dans le vide » du tableau 1 comme une « énergie de stabilisation » relativement à la conformation Q1-c, la moins stable de toutes. »

Les quatre structures de la question 9 correspondent aux conformations Q2 et Q3. Or ce qui distingue notablement ces conformations, c'est la mesure de l'angle dièdre  $C_9-C_{10}-C_{12}-C_{14}$ . On voit que pour les conformations Q2, l'angle est quasiment le même pour Q1. Les **structures QA et QC sont donc attribués à Q2**, car cet angle y est quasiment le même que dans QB et QE.

Enfin, cet angle  $C_9-C_{10}-C_{12}-C_{14}$  est orienté de l'autre côté pour **les structures QD et QF, qui correspondent donc à Q3**. On voit par ailleurs que c'est dans ces deux structures que les atomes  $H_{13}$  et  $N_{15}$  semblent les plus proches, ce qui est cohérent avec le fait que ces structures aient l'énergie de stabilisation la plus grande par la liaison hydrogène intramoléculaire notamment.

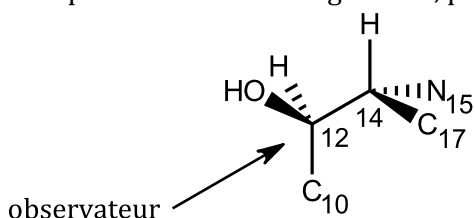
Reste à trancher entre les conformations -c et -t : ceci se fait aisément en observant le groupe méthoxy OMe, qui est tourné vers le cycle quinuclidine pour QA, QB et QD... qui sont donc -c, et qui est tourné de l'autre côté pour QC, QE et QF... qui sont donc -t.

En conclusion :

$Q1-c = QB ; Q1-t = QE ; Q2-c = QA ; Q2-t = QC ; Q3-c = QD ; Q3-t = QF$

**11)** Tout d'abord, on remarque que l'atome asymétrique situé à l'arrière n'a pas la même configuration dans I et II (on passe de  $N_{15}$  à  $C_{17}$  puis à H en tournant dans le sens horaire) que dans III et IV (on passe de  $N_{15}$  à  $C_{17}$  puis à H en tournant dans le sens antihoraire).

En reproduisant une configuration, par exemple la III, en perspective de Cram, on obtient :

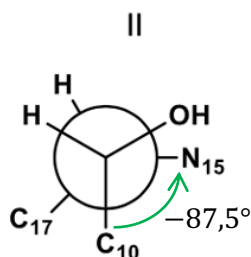


... et par comparaison avec la structure la (-)-quinine, on voit que l'atome  $C_{14}$  n'a pas la bonne configuration !

Conclusion : les structures III et IV peuvent être rejetées, car ce ne sont pas des conformations de la (-)-quinine !

Dans I et II, les configurations sont correctes.

On utilise alors le tableau 1 : d'après les résultats des calculs fournis, la conformation la plus stable est Q3-t (énergie de stabilisation la plus grande), et l'angle dièdre  $C_{10}-C_{12}-C_{14}-N_{15}$  mesure  $-87,5^\circ$ . C'est donc quasiment un angle droit, ce qui permet de reconnaître la structure II

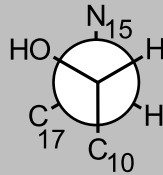


La représentation de Newman la plus stable de la (-)-quinine (Q3-t) est la II.

**12)** Ce question concerne la (+)-quinidine, dont les atomes C<sub>12</sub> et C<sub>14</sub> ont de configurations inverses de celles de la (-)-quinine.

Pour trouver la représentation de Newman demandée, on reproduit la structure I, par exemple, en inversant les deux configurations... et on porte l'angle dièdre C<sub>10</sub>-C<sub>12</sub>-C<sub>14</sub>-N<sub>15</sub> à la mesure 180°. On obtient :

Conformation la plus stable de la (+)-quinidine :

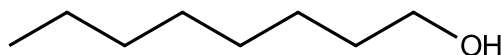


## Partie B) Propriétés physico-chimiques de la (-)-quinine

### I) Solubilité

**13)**  $P$  est la constante de partage d'une espèce  $E$  entre l'eau et l'octanol, c'est-à-dire la constante d'équilibre de la réaction d'extraction :  $E_{(\text{eau})} = E_{(\text{octanol})}$ .

L'octan-1-ol a pour formule topologique :

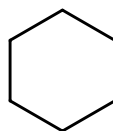


C'est donc une molécule possédant une longue chaîne carbonée localement apolaire, qu'on qualifie de partie **hydrophobe**, car cette partie est incapable de réaliser de liaison hydrogène (avec l'eau notamment) ou **lipophile**, car cette partie pourra s'associer à d'autres chaînes du même type par des forces de van der Waals de type London.

Ainsi, les espèces  $E$  ayant une constante  $P > 1$  (donc  $\log P > 0$ ) sont plus solubles dans l'octanol que dans l'eau : elles sont donc globalement hydrophobes, d'autant plus que  $P$  (donc  $\log P$ ) est grande.

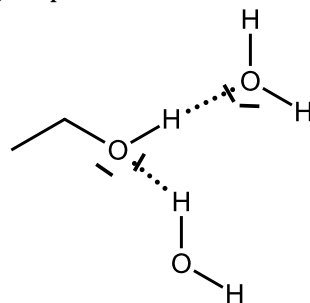
En revanche, les espèces  $E$  ayant une constante  $P < 1$  (donc  $\log P < 0$ ) sont plus solubles dans l'eau que dans l'octanol : elles sont donc globalement hydrophiles, d'autant plus que  $P$  est petite (donc  $\log P$  également).

Le cyclohexane a la formule topologique :



C'est donc une molécule rigoureusement apolaire et particulièrement **hydrophobe**, car ne pouvant réaliser aucune liaison hydrogène avec l'eau. Elle sera donc beaucoup plus soluble dans l'octanol que dans l'eau, ce que traduit la valeur :  $\log P = 3,4$ .

En revanche, l'éthanol est très **hydrophile**, car donneur et accepteur de liaisons hydrogène avec l'eau (schématisées en pointillés ci-dessous), et possédant une courte partie hydrophobe.



D'où la valeur particulièrement basse :  $\log P = -3,2$ , traduisant une affinité bien plus forte pour l'eau que pour l'octanol.

**14)** Pour la (-)-quinine, on donne :  $\log P = 3,44$ . C'est donc une molécule **très hydrophobe**, puisqu'on retrouve quasiment la même valeur que pour le cyclohexane. Ceci peut s'interpréter par les nombreux cycles carbonés lipophiles que comporte cette molécule, aussi bien dans le substituant quinoline que dans le substituant quinuclidine.

On pourrait mentionner que la molécule a un certain caractère hydrophile, notamment car elle est donneuse de liaison hydrogène par l'atome  $H_{13}$ ... mais comme on l'a expliqué dans la partie A, cet atome est impliqué dans une liaison hydrogène intramoléculaire, et participe donc a priori peu à des liaisons hydrogène avec l'eau.

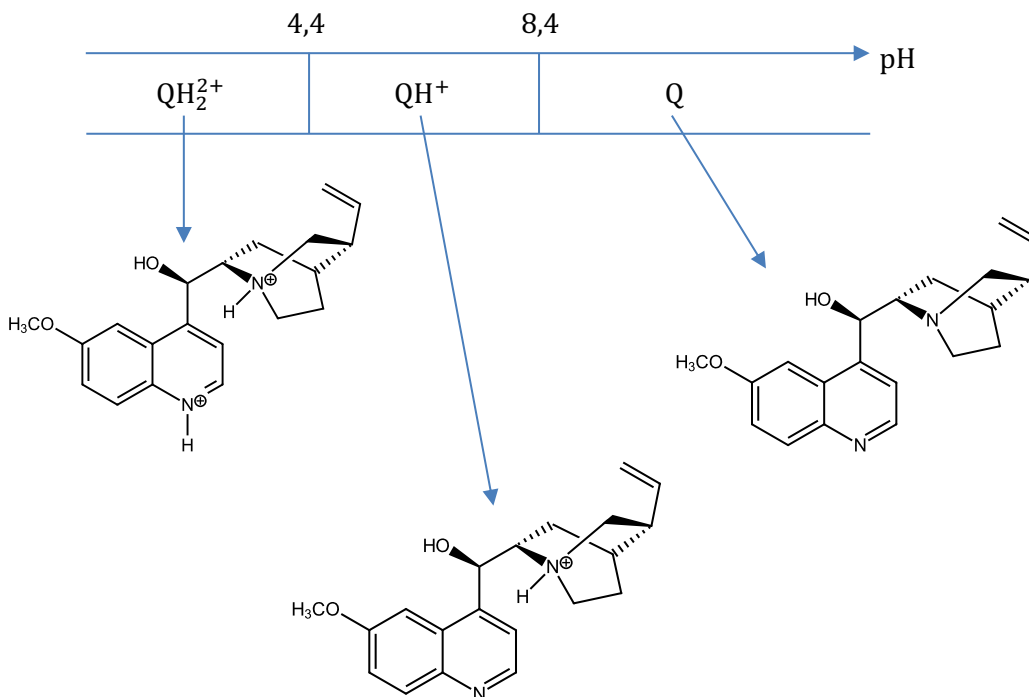
Pour la (+)-quinidine, la valeur de  $\log P$  est identique car les zones hydrophobes sont fondamentalement les mêmes que celles de la (-)-quinine, et l'atome  $H_{13}$  est également impliqué dans une liaison hydrogène intramoléculaire. On peut noter que cette liaison est légèrement différente de celle de la (-)-quinine car les angles dièdre de la conformation la plus stable ne sont pas les mêmes... mais cela ne suffit visiblement pas à modifier la valeur de  $\log P$ .

## II) Propriétés acido-basiques

**15)** Les données mentionnent l'existence de deux  $pK_a$  pour la (-)-quinine, de valeurs respectives 4,4 et 8,4. En consultant la table de  $pK_a$  fournie, les valeurs les plus proches sont attribuables respectivement :

- à un couple de type PyridineH<sup>+</sup>/Pyridine... qui concerne la protonation sur **l'atome d'azote du cycle quinoline** ;
- à un couple ammonium/amine... qui correspond à la protonation de **l'atome d'azote du cycle quinuclidine** (fonction amine tertiaire).

D'où le diagramme de prédominance :



**16)** Les différences entre la (-)-quinine et la (+)-quinidine se situent au niveau des configurations du cycle quinuclidine. L'atome d'azote du groupe quinoline, qui est à l'opposé de la molécule, a donc un environnement et une polarité quasiment identiques dans les deux molécules, d'où la valeur commune de  $pK_{a1}$ .

En revanche, l'environnement de l'atome d'azote du cycle quinuclidine n'est pas le même, et notamment l'intensité de la liaison hydrogène intramoléculaire qu'il établit avec l'atome  $H_{13}$ . En effet, en comparant les deux conformations les plus stables (structure II de la question 11 pour la (-)-quinine et question 12 pour la (+)-quinidine), on voit que l'angle dièdre entre OH et  $N_{15}$  est plus faible dans la (-)-quinine. Cela suggère une plus grande proximité entre  $H_{13}$  et  $N_{15}$  et donc une liaison hydrogène un peu plus forte. Cette remarque pourrait expliquer que l'atome  $N_{15}$  soit légèrement

moins disponible pour se protoner, c'est-à-dire un peu moins basique... d'où une valeur  $pK_{a2} = 8,4$ , légèrement inférieure à celle de la (+)-quinidine,  $pK_{a2} = 8,8$ .

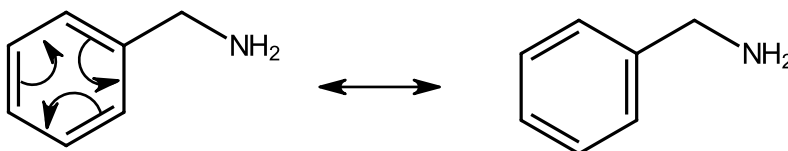
17) L'eau étant un solvant polaire, qui peut établir des interactions ion-dipôle avec les ions, et très dissociant, puisque sa permittivité relative  $\epsilon$  a une valeur particulièrement élevée, on peut s'attendre que la forme ionique  $QH^+$  soit beaucoup plus soluble dans l'eau que la forme neutre Q. De même, la forme  $QH_2^{2+}$  doit être encore plus soluble que  $QH^+$  car deux fois plus chargée...

Les effets dans l'octanol doivent être moindres. Comme on l'a expliqué dans la question 13, une plus grande solubilité dans l'eau par rapport à l'octanol se traduit par une valeur de  $\log P$  plus faible, d'où :

$$\log P (Q) > \log P (QH^+) > \log P (QH_2^{2+})$$

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

18) On peut écrire deux formules mésomères équivalentes du cycle benzénique, ce qui traduit la quasi-équivalence des six liaisons du cycle :



La molécule comporte un cycle autour duquel un nombre impair (trois) de doublets sont conjugués, donc :

La benzylamine fait partie de la famille des composés aromatiques.

19) Il s'agit du

4-bromobut-1-ène

20) Le DMF est un solvant **remarquablement polaire**, puisque le moment dipolaire  $\mu = 3,87$  D est plus du double de celui de l'eau ! Il établit ainsi des interactions de **van der Waals de type Keesom** très favorables avec les parties polarisées de A (fonction amine) et du 4-bromobut-1-ène (au niveau de l'atome de brome), ainsi que des interactions **ion-dipôle** intenses avec les ions  $K^+$  et  $CO_3^{2-}$  issus de la dissolution du solide ionique  $K_2CO_3$ .

De plus, le DMF n'est pas donneur de liaison hydrogène, c'est un solvant **aprotique** : il ne réalise donc pas de liaison hydrogène avec lui-même et peut donc incorporer sans difficulté les parties hydrophobes de A et du 4-bromobut-1-ène.

Enfin la permittivité relative  $\epsilon = 37,0$  est une valeur plutôt élevée. C'est donc un **solvant dissociant** pour les ions. En plus des interactions ion-dipôle mentionnées plus haut, cela permet d'interpréter une bonne solubilité de  $K_2CO_3$ .

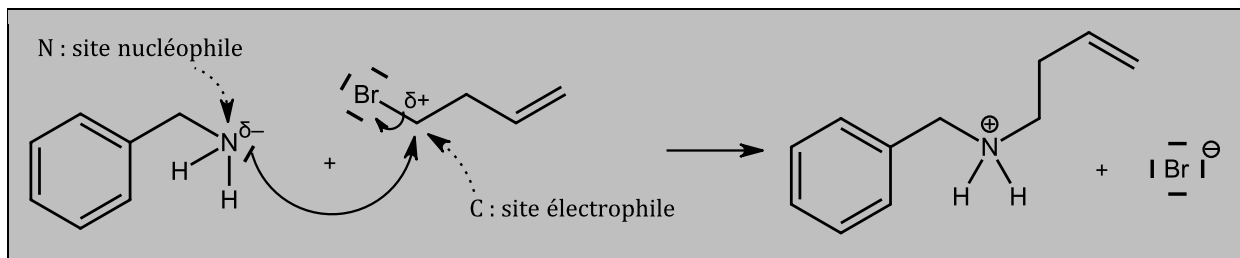
21) L'équation de dissolution est :  $K_2CO_{3(s)} = 2K_{(DMF)}^+ + CO_{3(DMF)}^{2-}$

Si on dissout totalement une quantité  $n_0$  de  $K_2CO_{3(s)}$  dans un volume de DMF tel que le volume final soit  $V_0$ , les concentrations des ions obtenues sont alors :

$$[K^+] = \frac{2n_0}{V_0} = 0,80 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1} \text{ et } [CO_3^{2-}] = \frac{n_0}{V_0} = 0,40 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$$

22) En comparant la structure des réactifs et du produit, on constate que l'atome d'azote de la benzylamine, qui porte une charge  $-\delta$ , s'est lié à l'atome de carbone du 4-bromobut-1-ène, qui porte une charge  $+\delta$ . Le doublet de la liaison C-Br a été emporté par l'atome de brome, puisqu'on obtient en

définitive un ion bromure. D'où le mécanisme (il s'agit d'une substitution nucléophile bimoléculaire  $S_N2$ ) :



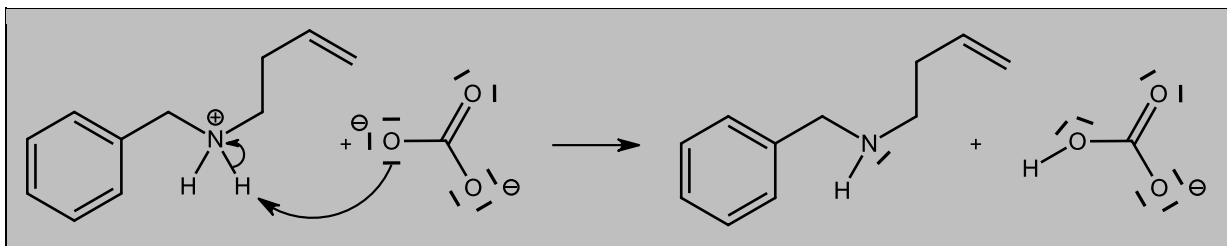
23) Un acte élémentaire est un **processus microscopique irréductible**, c'est-à-dire un processus simple se déroulant sans qu'aucun intermédiaire réactionnel n'apparaisse entre l'état initial et l'état final.

Cet acte est de molécularité 2 : 1 molécule A rencontre 1 molécule de 4-bromobut-1-ène.

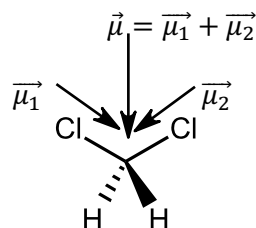
D'après la loi de Van't Hoff, l'ordre d'un acte élémentaire est égal à sa molécularité (et les ordres partiels à la molécularité de l'entité correspondante), donc :

$$v = k \cdot [A] \cdot [4\text{-bromobut-1-ène}]$$

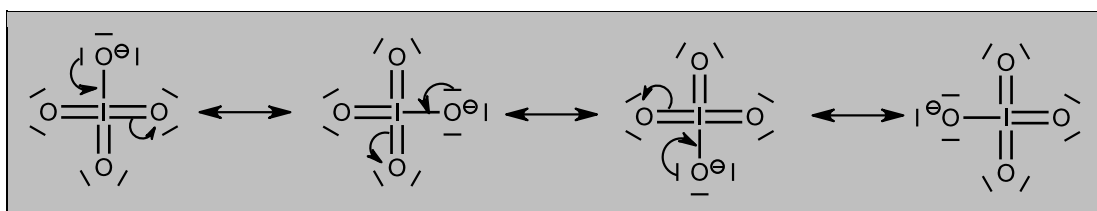
24) L'ion carbonate est une base, qui déprotone l'ion ammonium selon :



25) Le type VSEPR est  $AX_4$  : la molécule est **tétraédrique**. Le moment dipolaire des liaisons C-H étant négligeable devant celui des liaisons C-Cl, on peut considérer que le moment dipolaire  $\vec{\mu}$  de la molécule est la somme vectorielle des moments dipolaires  $\vec{\mu}_1$  et  $\vec{\mu}_2$  des deux liaisons C-Cl, sa direction est donc celle de la bissectrice des deux liaisons C-Cl, comme on le montre sur le schéma :



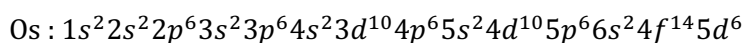
26) L'ion periodate est l'anion  $IO_4^-$ . Puisque sa géométrie est celle d'un tétraèdre parfaitement régulier, cela signifie que le type VSEPR est  $AX_4$  et que l'atome d'iode est entouré de quatre liaisons parfaitement équivalentes, ce dont on rend compte au moyen de quatre formules mésomères :



27) L'osmium étant situé à la période 6, le nombre quantique le plus élevé de la configuration est  $n_{max} = 6$ . Comme il est dans la colonne n°8, qui est la 6<sup>ème</sup> colonne du bloc d, la configuration électronique se termine par  $d^6$  selon la règle de Klechkowski.

On applique donc cette règle jusqu'au premier  $d^6$  rencontré après  $6s^2$ , ce qui donne :





En comptant les électrons, on trouve le numéro atomique de l'osmium :

$$Z = 76$$

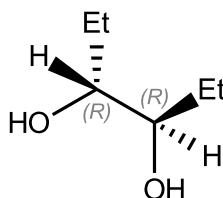
Les électrons de valence de la configuration électronique sont les électrons  $6s^2$  et  $5d^6$  (OA de  $n_{max} = 6$  et OA de la sous-couche  $5d$ , qui est incomplète) :

L'osmium a 8 électrons de valence.

**28)** La liaison double est dissymétrique et de configuration *E* car les deux groupes éthyle (chacun prioritaire par rapport à l'atome H), sont situés en *trans* de la liaison double. Cette molécule se nomme

(*E*)-hex-3-ène

**29)** En déterminant les stéréodescripteurs des deux atomes asymétriques, on trouve qu'ils sont tous les deux *R* :

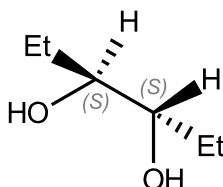


L'image de cette molécule dans un miroir possèdent la configuration *S* pour les deux atomes asymétriques, c'est donc une molécule de configuration différente :

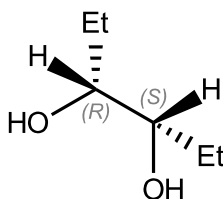
Le diol représenté est chiral.

Il existe deux autres stéréo-isomères du diol précédent :

- son énantiomères, dont les deux atomes asymétriques ont la configuration *S* :



- le diol dont l'un des atomes asymétriques est *R* et l'autre *S*, qui est un composé méso car possédant un plan de symétrie perpendiculaire à la feuille et à la liaison C-C centrale, et qui est diastéréo-isomère des deux diols précédents :



**30)** Le composé méso est achiral, donc s'il était seul formé, le pouvoir rotatoire serait nul.

Mais un mélange racémique a également un pouvoir rotatoire nul. Il pourrait donc aussi s'être formé le mélange racémique des énantiomères (*R, R*) et (*S, S*).

On pourrait aussi envisager qu'il se forme un mélange du composé méso et du mélange racémique !

Le fait que le pouvoir rotatoire soit nul en fin d'expérience ne permet pas de trancher entre ces différentes hypothèses.