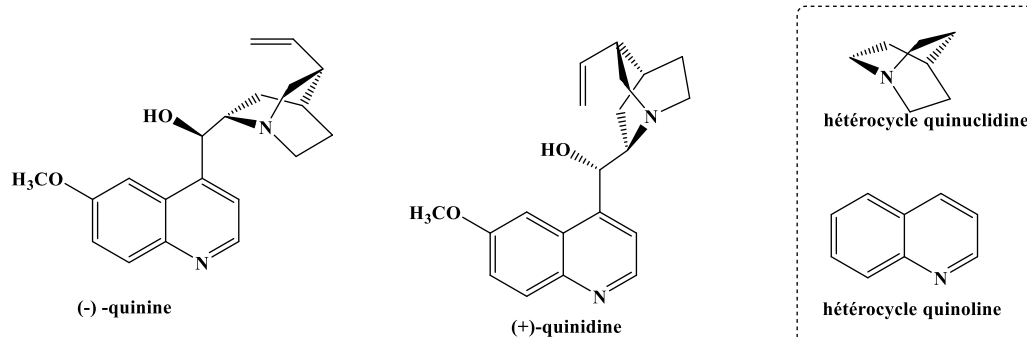


Première partie : Étude structurale de la (-)-quinine et de la (+)-quinidine

La (-)-quinine et la (+)-quinidine appartiennent à la famille des alcaloïdes et possèdent des propriétés thérapeutiques importantes. Leurs structures sont représentées sur la figure ci-dessous. Elles ont des propriétés basiques et sont constituées d'hétérocycles azotés : l'un de type quinoline portant un groupement méthoxy et l'autre de type quinuclidine portant un groupe fonctionnel vinyle ($-\text{CH}=\text{CH}_2$). Ces molécules sont stéréoisomères l'une de l'autre et leur relation est qualifiée de pseudo-énantioméris.



Q1. Donner la signification du signe (-) dans le nom de la (-)-quinine.

Q2. Dans le nom donné à la (-)-quinine en nomenclature IUPAC (annexe 1), indiquer le nom de la molécule considérée comme chaîne principale et des groupes fonctionnels considérés comme des substituants.

Q3. Localiser sur la structure de la (-)-quinine, les carbones stéréogènes notés *R*, *2S*, *4R*, *8R* dans le nom en nomenclature IUPAC de la (-)-quinine. Justifier le descripteur stéréochimique (*R*) spécifié au début du nom en nomenclature IUPAC de la (-)-quinine.

Q4. Donner le nombre maximum de stéréoisomères théoriquement possibles pour la (-)-quinine. Indiquer combien cette molécule en possède effectivement en justifiant pourquoi.

Q5. Indiquer la relation stéréochimique liant la (-)-quinine et la (+)-quinidine. Expliquer pourquoi on parle de relation de pseudo-énantioméris entre ces molécules en vous appuyant sur les propriétés physico-chimiques données dans l'annexe 1.

Séréoisoméris 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 et une valeur théorique du nombre d'onde de la vibration d'élongation OH 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 kJ.mol ⁻¹	Angle dièdre (C ₉ -C ₁₀ -C ₁₂ -C ₁₄) en °	Angle dièdre (C ₁₀ -C ₁₂ -C ₁₄ -N ₁₅) en °	Angle dièdre (O ₁₃ -C ₁₂ -C ₁₄ -N ₁₅) en °	Angle dièdre (H ₁₃ -O ₁₃ -C ₁₂ -C ₁₄) en °	σ(OH) en cm ⁻¹
Q-1-c	0	99,3	153,6	-82,4	174,0	3766
Q-1-t	5,23	99,6	155,8	-80,4	172,2	3767
Q-2-c	7,25	99,8	-87,5	39,0	-24,1	3514
Q-2-t	9,48	100,5	-88,8	37,7	-23,0	3507
Q-3-c	15,58	-81,6	-90	41,3	-23,0	3513
Q-3-t	19,24	-83,4	-87,5	43,8	-25,7	3545

Tableau 1 : Énergie relative dans le vide, angles dièdres et nombre d'onde de la vibration d'élongation de liaison O-H dans le cas des six conformations issues de calculs théoriques. La numérotation des atomes est spécifiée sur la Figure 4.

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**).

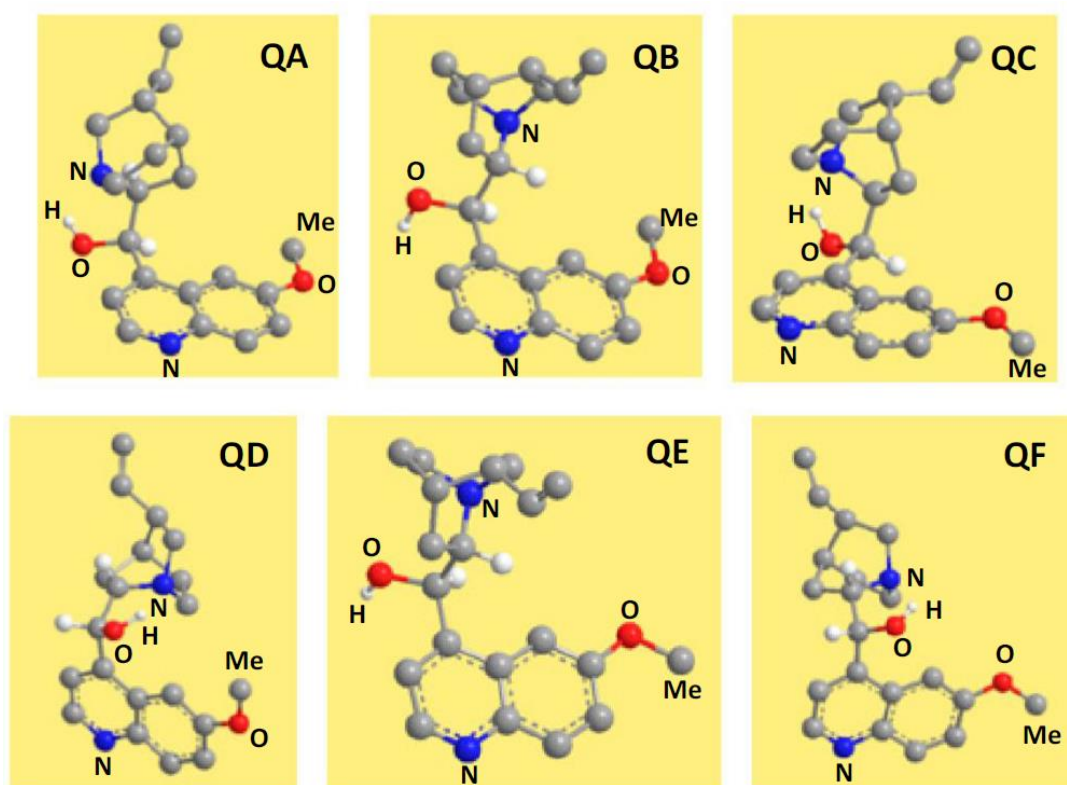


Figure 2 : Structures géométriques des conformations de la (-)-quinine Q issues de calculs théoriques (seuls les atomes d'hydrogène potentiellement utiles à l'étude sont représentés).

Loi de Hooke

En spectroscopie d'absorption infrarouge, la loi de Hooke permet de relier le nombre d'onde σ à des grandeurs caractéristiques de la liaison selon l'équation suivante : $\sigma(AB) = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{k}{\mu}}$ où $\mu = \frac{m_A m_B}{m_A + m_B}$ est la masse réduite, m_A et m_B les masses atomiques des atomes A et B et k la constante de raideur de la liaison (AB) concernée. Dans cette formule, c est la célérité de la lumière dans le vide.

Justifier que les structures QA à QF sont des conformations de la même molécule.

Q6. Justifier que les structures QA à QF sont des conformations de la même molécule.

Q7. 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.

Indiquer comment se traduit la présence d'un pont hydrogène sur le nombre d'onde de la vibration d'élongation de la liaison O-H.

En vous appuyant sur 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 ci-dessous) sont les mêmes pour toutes les structures.

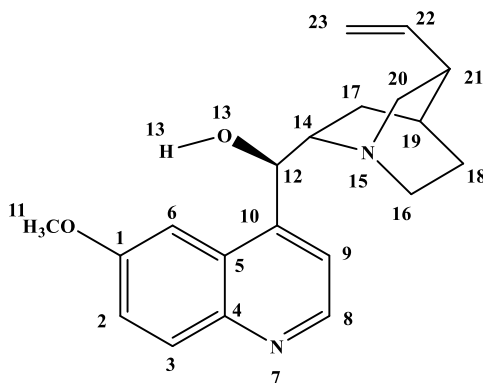
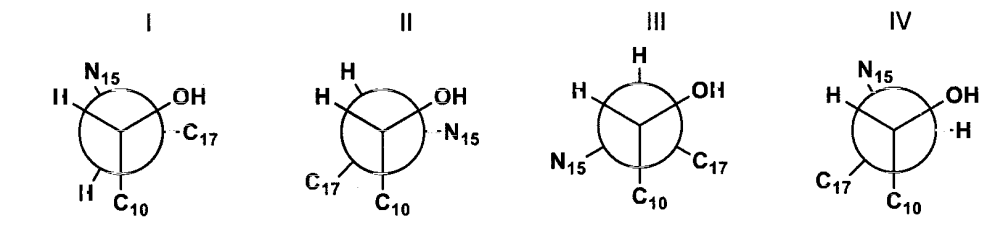


Figure 4 : Numérotation adoptée pour les atomes de la (-)-quinine dans le cadre de la partie A.II. Attention, celle-ci diffère de la numérotation IUPAC de la partie A.I

Q8. 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.

Q9. Sachant que les résultats issus des calculs théoriques et de la diffraction des rayons X (figure 3) sont en accord, indiquer parmi les 4 représentations de Newman suivantes (I à IV) dans l'axe de la liaison $C_{12}-C_{14}$ celle attribuable à la conformation la plus stable de la (-)-quinine en justifiant.



Sachant que dans le cas de la (+)-quinidine la conformation la plus stable possède un angle dièdre ($C_{10}-C_{12}-C_{14}-N_{15}$) d'environ 180° , proposer une représentation de Newman analogue à celle de la question précédente pour la (+)-quinidine.

Annexe 1. Données physico-chimiques sur la (-)-quinine et la (+)-quinidine

	(-)-quinine	(+)-quinidine
Nom IUPAC	(<i>R</i>)-(6-méthoxyquinolin-4-yl) ((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-8-vinylquinuclidin-2-yl) méthanol	(<i>S</i>)-(6-méthoxyquinolin-4-yl) ((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-8-vinylquinuclidin-2-yl) méthanol
Masse moléculaire / g.mol ⁻¹	324	324
Température de fusion <i>T_f</i> / °C	170-175	170-172
Pouvoir rotatoire [α] ₈₂₀ ²⁸ /° .mL.g ⁻¹ .dm	- 178	+ 230
Densité <i>d</i> /g.cm ⁻³	1,2	1,2
<i>LogP</i> ⁸ à 25°C	3,44	3,44
p <i>K</i> _{a1} et p <i>K</i> _{a2} à 25°C	4,4 et 8,4	4,4 et 8,8
IR (données expérimentales) Nombre d'onde σ / cm ⁻¹	3295, 1621, 1507, 1461, 1325, 1235, 1093, 1031	3180, 1623, 1509, 1463, 1328, 1236, 1105, 1031

⁸ 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).

Première partie : Etude structurale de 2 alcaloïdes

Q1. (-) signifie que la molécule est **lévogyre** : il s'agit donc d'une molécule optiquement active et elle fait dévier le plan de polarisation d'une lumière polarisée vers la gauche .

Dans cette réponse , il faut mentionner **l'activité optique** .

Q2. Le nom de la chaîne principale se trouve après les substituants repérés par un suffixe yl et avant la spécification de la fonction prioritaire .

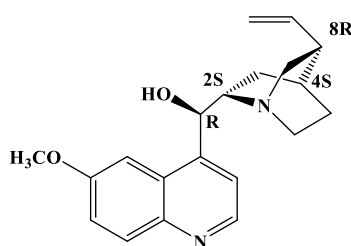
Rappel : *Architecture générale du nom d'une molécule*

(informations de stéréochimie)(nom des substituants avec suffixe –yl)-nom de la chaîne principale –(suffixe correspondant aux liaisons multiples)(suffixe correspondant à la fonction principale)

Il s'agit donc ici du **méthanol** .

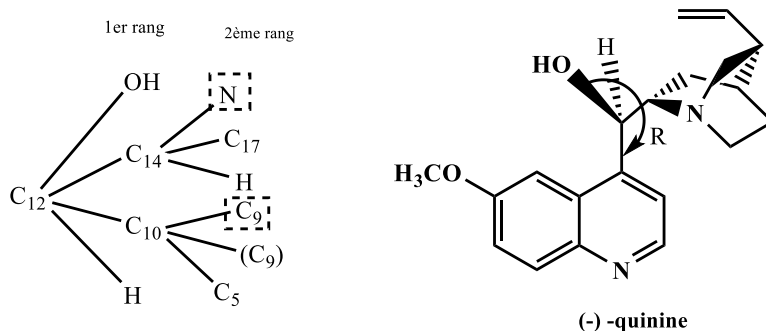
Les substituants sont les **hétérocycles substitués de type quinoline et quinuclidine** .

Q3. Les atomes de carbone stéréogènes sont indiqués sur la représentation suivante :



(-) -quinine

La justification du descripteur stéréochimique suppose d'établir le classement des substituants du carbone stéréogène selon les règles de Cahn Ingold Prélog . En utilisant la numérotation introduite à la question Q7 , on obtient :



(-) -quinine

Le classement des substituants s'écrit **OH > C₁₄ > C₁₀ > H**

En regardant la molécule selon l'axe de la liaison C₁₂ - H , pour passer de OH à C₁₄ , on tourne dans le sens des aiguilles d'une montre : il s'agit bien d'un descripteur stéréochimique R .

Q4. On compte 4 centres stéréogènes , d'où un nombre maximal de stéréoisomères de configuration

$$2^4 = 16$$

Ce nombre maximal ne peut être atteint que si tous les descripteurs stéréochimiques sont indépendants les uns des autres . Or ce n'est pas le cas pour les atomes décrits en tant que 2S et 4S .

En conclusion , on en peut observer que $2^4 / 2 = 8$ stéréoisomères de configuration au total dont celui qui est représenté , ainsi

La (-)quinine a $8-1 = 7$ stéréoisomères de configuration

Q5. Les deux espèces sont des stéréoisomères de configuration qui ne sont pas images l'un de l'autre par un miroir plan : ils ne peuvent donc pas être énantiomères et par conséquent ce sont des **diastéréoisomères**.

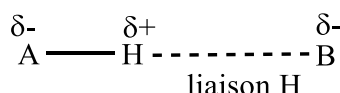
Comme deux énantiomères, les deux molécules présentent les mêmes propriétés physico-chimiques : température de fusion, logP, densité, pKa.

Leurs pouvoirs rotatoires spécifiques sont aussi de signe contraire

Mais, ces deux molécules ne sont pas images l'une de l'autre par un miroir plan, leur pouvoirs rotatoires spécifiques ne sont pas égaux en valeur absolue ; aussi ce ne sont pas précisément d'énantiomères, d'où le terme de pseudo-énantiomères.

Q6. L'interconversion entre deux structures ne nécessite pas de rupture de liaison, une rotation autour des liaisons C₁₂-O ou C₁₂-C₁₄ suffit.

Q7. Une liaison hydrogène décrit une interaction électrostatique attractive qui s'établit entre un atome d'hydrogène engagé dans une liaison covalente avec un élément électronégatif A (H^{δ+}) et un autre élément électronégatif B selon le schéma général :



L'énergie mise en jeu est d'autant plus forte que la distance H-B est faible et que l'angle entre A-H et H-B est voisin de 180°.

Cette liaison a pour effet de diminuer la force de la liaison A-H.

Dans l'exemple considéré, le seul hydrogène lié à un élément électronégatif est celui porté par O₁₃. Si cet hydrogène est impliqué dans une liaison hydrogène, **la liaison O₁₃-H₁₃ sera affaiblie et donc le nombre d'onde associé à la vibration sera également diminué.**

Par ailleurs l'autre élément électronégatif impliqué ne peut être que l'atome d'azote N₁₅

Liaison H à considérer : O₁₃-H₁₃N₁₅

L'existence d'une liaison hydrogène suppose que H₁₃ se trouve entre O₁₃ et N₁₅, ce qui permet d'éliminer les structures QB et QE.

On retrouve dans le tableau 1 que deux structures correspondent à un nombre d'onde nettement plus élevé (3766 et 3767 cm⁻¹) que les 4 autres (3507 cm⁻¹ à 3545 cm⁻¹)

Possibilité de liaison hydrogène pour QA, QC, QD et QF

Q8. D'après ce qui précède, les structures **Q1c et Q1t correspondent à QB et QE**. Le groupe OMe est orienté vers l'hétérocycle quinuclidine dans la conformation QB donc

Q-1-c : QB et Q-1-t : QE

Les conformations ne différant que par la position du groupe OMe sont par ailleurs : Q_D et Q_F / Q_A et Q_C. En se basant sur l'angle diedre C₉-C₁₀-C₁₂-C₁₄ qui change de signe entre la série 2 et la série 3, on peut associer la série 2 à QD et QC.

Conclusion :

Q-1-c	Q-1-t	Q-2-c	Q-2-t	Q-3-c	Q-3-t
QB	QE	QD	QC	QA	QF

Q9. Pour déterminer la conformation la plus stable, on cherche celle pour laquelle non seulement la liaison hydrogène est la plus forte et mais aussi les répulsions stériques sont les plus faibles.

Il s'agit de la **représentation IV**.

Pour la (+) quinidine ; l'angle diédre de 180° et l'inversion de configuration au niveau du carbone C_{12} conduisent à la représentation :

