Concours d'admission de l'École polytechnique et des ENS (X-ENS), France

Session 2022, filière PC

Chimie A

Durée : 4 heures

Ce que traite le sujet

- Partie A. Étude structurale de la (-)-quinine et de la (+)-quinidine
- Partie B. Propriétés physico-chimiques de la (-)-quinine et application aux dosages
- Partie C. Synthèses de la (-)-quinine et de la (+)-quinidine

Sujet reproduit sans retouche à partir de la page suivante.

Résumé des parties, chapitres de cours liés et autres années :
prepahelp.com/annales/x-ens/pc/2022/chimie-a

Prepa Help ne revendique aucun droit sur le sujet, propriété de l'organisateur du concours.

ECOLE POLYTECHNIQUE - ESPCI

ECOLES NORMALES SUPERIEURES

CONCOURS D'ADMISSION 2022

MARDI 26 AVRIL 2022
14h00 - 18h00

FILIERE PC - Epreuve n° 4

CHIMIE A (XEULS)

Durée : 4 heures

L'utilisation des calculatrices n'est pas autorisée pour cette épreuve

Étude 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 (-CH=CH_2). Ces molécules sont stéréoisomères l'une de l'autre et leur relation est qualifiée de pseudo-énantiomérie. Ces deux espèces chimiques ont été originellement extraites de l'écorce de l'arbuste quinquina dans les années 1820-30 par des chimistes ou pharmaciens français. Historiquement, cette écorce était notamment utilisée dès le début du XVII^{e} siècle dans la cordillère des Andes comme antipyrétique (lutter contre la fièvre). Des études ultérieures ont montré que ces propriétés sont propres à la (-)-quinine et que celle-ci possède en complément des propriétés analgésiques et antipaludiques. La (+)-quinidine pour sa part a montré des propriétés antiarythmiques intéressantes. La quinine est également un composant aromatisant car elle possède un goût amer. Elle est par exemple présente dans les boissons qualifiées de « Tonic ».

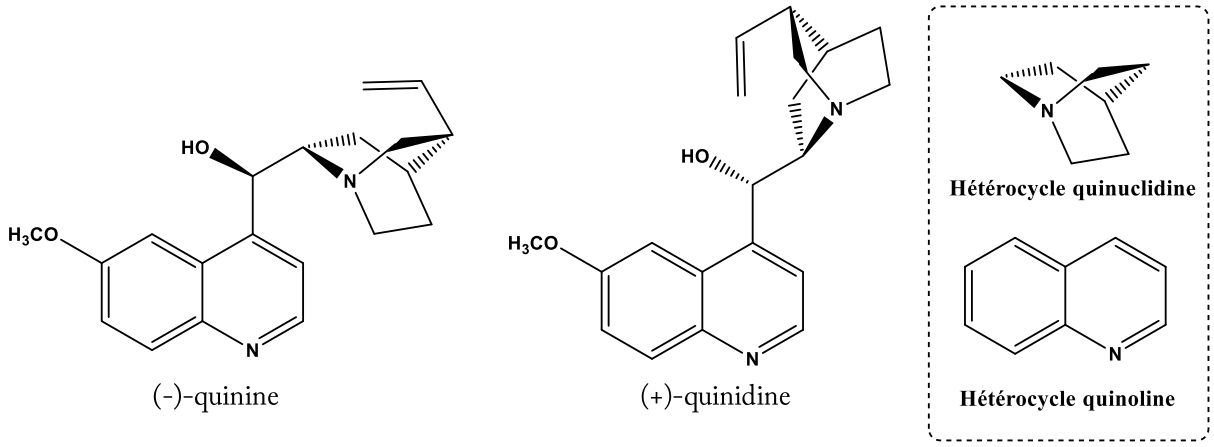


Figure 1 : Structures de la (-)-quinine et de la (+)-quinidine.

Ce sujet propose de s'intéresser dans une première partie (partie A) à l'analyse structurale (configuration et conformation) de la (-)-quinine et de la (+)-quinidine. La deuxième partie du sujet (partie B) est dédiée à l'étude et à la comparaison de quelques propriétés physico-chimiques de ces deux espèces chimiques (solubilité, propriétés acido-basiques et propriétés photophysiques) ainsi qu'à l'utilisation des propriétés de fluorescence de la (-)-quinine pour l'analyse quantitative. Finalement, la dernière partie (partie C) s'intéresse à la synthèse de ces deux espèces chimiques.

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

Les questions précédées d'un symbole (*) seront valorisées dans la notation car elles nécessitent plusieurs étapes de raisonnement et peuvent s'avérer plus longues à traiter.

Des données physico-chimiques sur les molécules de (-)-quinine et (+)-quinidine sont reportées dans l'annexe 1. Des données spectroscopiques (IR et RMN) et thermodynamiques sont par ailleurs reportées respectivement dans les annexes 2 et 3. Une banque de réactions de chimie organique fait finalement l'objet de l'annexe 4.

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

I. Stéréoisomérie de configuration

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

2. 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.

3. Localiser sur la structure de la (-)-quinine, les carbones stéréogènes notés *R*, 2*S*, 4*R*, 8*R* 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.

5. Donner le nombre maximum de stéréoisomères 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-énantiomérie entre ces molécules en vous appuyant sur les propriétés physico-chimiques données dans l'annexe 1.

II. Stéréoisomérie 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'hétérocyle quinuclidine est spécifiée dans le nom de la conformation par un c pour *cis*, si le méthyle de ce groupe est orienté vers l'hétérocyle 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**).

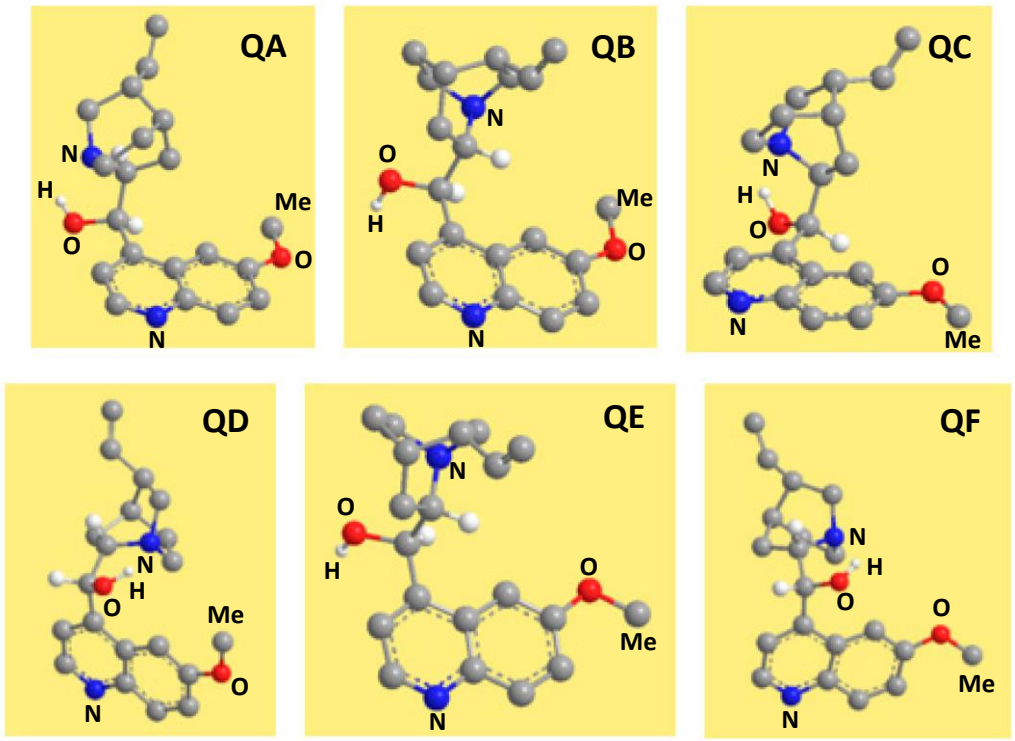
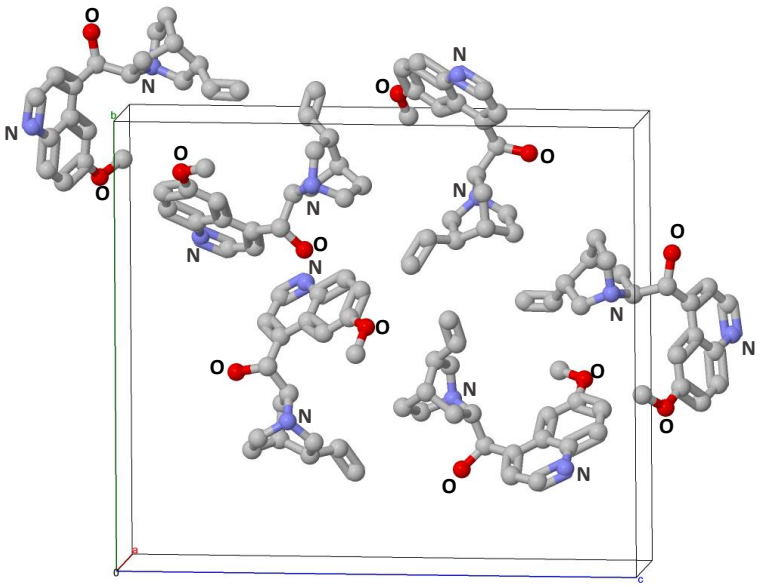


Figure 2 : Structures géométriques des conformations de la (-)-quinine Q issues de calculs théoriques (seuls les atomes d'hydrogène potentiellement utiles à l'étude sont représentés).

L'analyse par diffraction des rayons X d'un cristal de (-)-quinine a permis d'obtenir la maille conventionnelle ci-dessous. Le motif est constitué de l'ensemble des molécules de quinine représentées sur la figure.



a = 6,06 Å
b = 19,25 Å
c = 22,28 Å
α = 90,00°
β = 92,16°
γ = 90,00°
V = 2596,83 Å^3

Figure 3 : Maille conventionnelle obtenue par diffraction des rayons X (les atomes d'hydrogène ne sont pas représentés). Les paramètres de maille a, b, c, α, β, γ et le volume V sont indiqués dans la partie droite.

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.

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. 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.

10. (*) 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 ci-dessous) sont les mêmes pour toutes les structures.

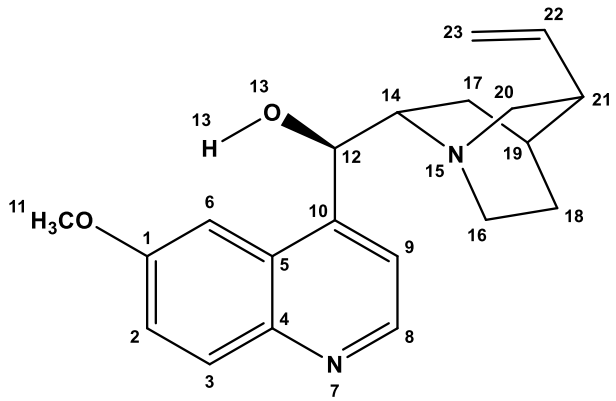
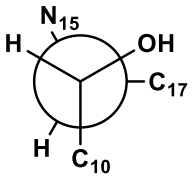


Figure 4 : Numérotation adoptée pour les atomes de la (-)-quinine dans le cadre de la partie A.II. Attention, celle-ci diffère de la numérotation IUPAC de la partie A.I

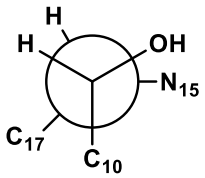
11. (*) Associer, à l'aide des deux questions précédentes et du tableau 1, les conformations **Q-1-c** à **Q-3-t** à leurs structures **QA** à **QF**. Justifier soigneusement votre réponse.

12. 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.

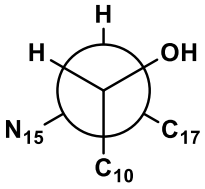
I



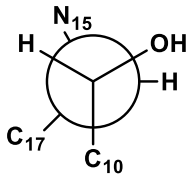
II



III



IV



13. 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.

14. Identifier la nature des liaisons ou interactions responsables de la cohésion du cristal de (-)-quinine. En déduire le type de cristal.

15. En vous aidant de l'annexe 1, montrer que le nombre Z de molécules de (-)-quinine par maille est cohérent avec les données cristallographiques de la figure 3.

16. À l'aide des questions précédentes (parties I et II), identifier et expliquer la (les) différence(s) majeure(s) observée(s) dans les spectres IR de la (-)-quinine et la (+)-quinidine donnés dans l'annexe 1.

17. (*) De même, après avoir indiqué le signal attribuable au proton porté par le carbone C_{12} dans les spectres RMN de la (-)-quinine et la (+)-quinidine donnés dans l'annexe 1, expliquer la différence de constante de couplage observée pour ce signal dans le cas des deux molécules en vous aidant de l'annexe 2 et des réponses aux questions précédentes.

Partie B. Propriétés physico-chimiques de la (-)-quinine et application aux dosages.

I. Solubilité

18. Expliquer en quoi la valeur de *LogP* dont la définition est donnée en annexe 1 permet d'appréhender le caractère hydrophile ou hydrophobe (lipophile) d'une molécule selon le signe et la valeur absolue de *LogP*.

19. Interpréter la valeur de *LogP* 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^+ et QH_2^{2+}.

20. 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 annexes 1 et 3.

21. (*) En vous appuyant sur les résultats de l'étude conformationnelle (questions 12 et 13) et l'annexe 1, expliquer pourquoi les valeurs de pK_{a1} pour la (+)-quinidine et la (-)-quinine sont identiques et pourquoi celles de pK_{a2} sont différentes.

22. Classer, en le justifiant, les valeurs de *LogP* pour Q, QH^+ et QH_2^{2+} par ordre décroissant.

III. Propriétés photophysiques

Document 1 : Définitions sur la fluorescence

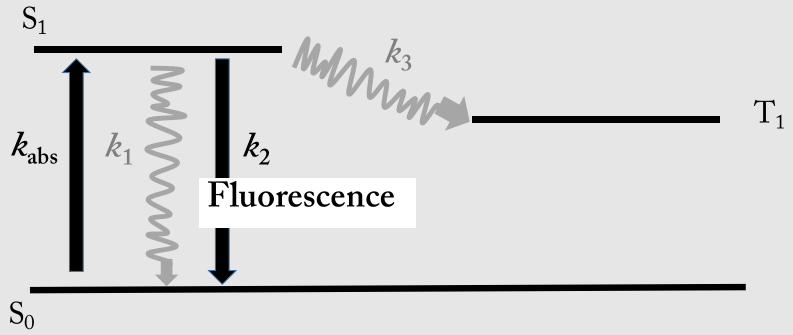
L'interaction de la lumière avec une molécule M dans son état fondamental (noté S_0) peut conduire au processus d'absorption de photons (de constante de vitesse k_{abs}). La molécule est alors excitée et atteint un état que l'on appelle S_1. Elle est notée M*. À partir de cet état, plusieurs processus de désexcitation peuvent avoir lieu :

- Retour à l'état fondamental S_0 par un processus non radiatif (flèche ondulée sur la figure ci-dessous) de constante de vitesse k_1.

- Retour à l'état fondamental S_0 par un processus radiatif (flèche droite sur la figure ci-dessous) de constante de vitesse k_2 : il s'agit d'un phénomène appelé fluorescence.

- Passage sur un autre état excité noté T_1 selon un processus non radiatif de constante de vitesse k_3.

Chaque processus est assimilé à un acte élémentaire de constante de vitesse k_i. Les processus de désexcitation de T_1 ne sont pas considérés ici.



On définit par ailleurs l'**intensité de fluorescence $I_f(t)$** comme la quantité de matière de photons (en mol) émise par unité de temps et par unité de volume de solution lors du processus de désexcitation radiative entre S_1 et S_0 (de constante de vitesse k_2). Le temps caractéristique de l'état S_1 est appelé temps de déclin τ. Finalement, le rendement quantique de fluorescence Φ_f, qui quantifie l'efficacité de la fluorescence à la suite de l'absorption d'un photon est défini comme :

$$\Phi_f = \frac{\text{nombre de photons émis par fluorescence}}{\text{nombre de photons absorbés}} = \frac{k_2}{k_1 + k_2 + k_3}$$

Comme vu en partie B.II, la (-)-quinine et la (+)-quinidine comportent plusieurs formes acido-basiques. Ces formes QH_2^{2+}, QH^+ et Q possèdent des rendements quantiques de fluorescence Φ_f respectifs de 0,55, 0,50 et 0,01. On considérera que ces rendements ne dépendent pas de la longueur d'onde d'excitation.

a. Excitation stationnaire

Pour avoir accès expérimentalement au spectre d'émission et au rendement quantique dans un solvant donné et à une température donnée, on réalise une **excitation stationnaire** grâce à une source continue de lumière dont on fixe la longueur d'onde (appelée longueur d'onde d'excitation λ_{exc}). La quantité de matière de photons absorbés par unité de temps et de volume est noté I_{abs}. On considère dans le cas de l'excitation stationnaire que la quantité de molécules excitées est faible par rapport à la quantité de molécules en solution. Les spectres d'absorption et d'émission de fluorescence pour une longueur d'onde d'excitation λ_{exc} de 333 nm des différentes formes acido-basiques de la (-)-quinine en solution aqueuse sont donnés ci-dessous. Le spectre d'émission pour QH_2^{2+} est normalisé à 1 au maximum d'émission.

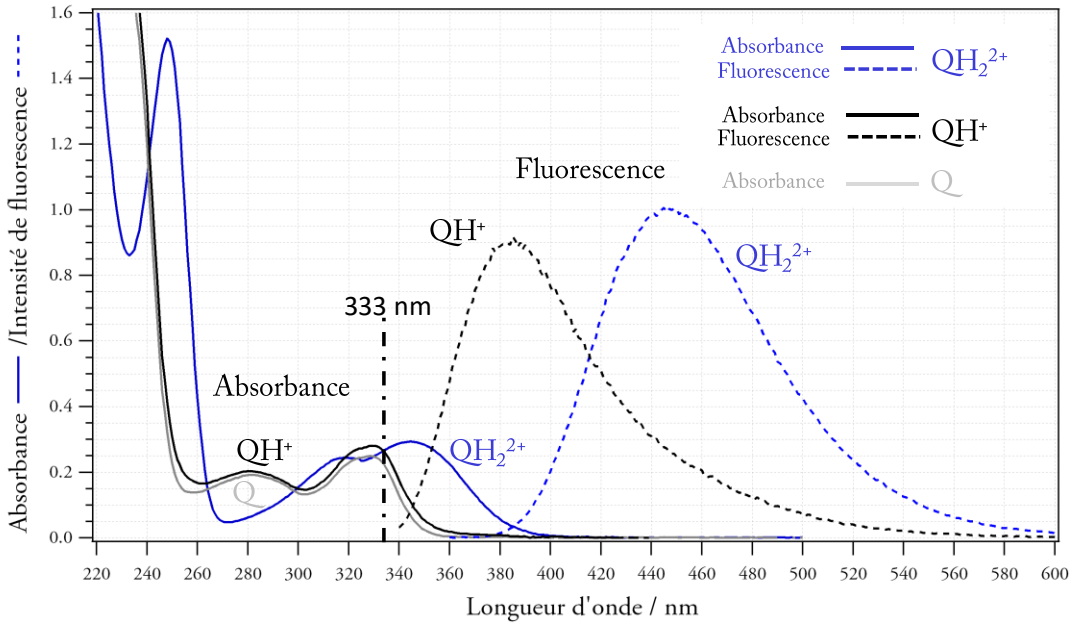


Figure 5 : Spectres d'absorption (en trait plein) et d'émission de fluorescence normalisés à 1 pour QH_2^{2+} (en pointillé) pour une longueur d'onde d'excitation λ_{exc} de 333 nm des différentes formes de la (-)-quinine en solution aqueuse. Le spectre de fluorescence de Q n'est pas reporté car sa fluorescence est trop faible.

On s'intéresse dans un premier temps à la forme QH_2^{2+} en solution diluée. On notera $[QH_2^{2+}]$ et $[QH_2^{2+*}]$ les concentrations de (-)-quinine respectivement dans l'état fondamental et dans l'état excité.

23. Déterminer les deux expressions des intensités I_f et I_{abs} en fonction des constantes k_2, k_{abs}, $[QH_2^{2+}]$ ou $[QH_2^{2+*}]$.

24. Rappeler le principe et les hypothèses de l'approximation de l'état quasi-stationnaire (AEQS). Justifier que l'AEQS peut s'appliquer à l'espèce QH_2^{2+*}.

25. Établir la relation entre $[QH_2^{2+}]$ et $[QH_2^{2+*}]$ en fonction de k_{abs}, k_1, k_2 et k_3.

26. (*) Montrer que :

$$\boldsymbol{I_f = \Phi_f I_0(1\text{-}10^{-A(\lambda_{exc})})}$$

avec Φ_f le rendement quantique de fluorescence, I_f l'intensité de fluorescence, I_0 l'intensité incidente et $A(\lambda_{exc})$ l'absorbance à la longueur d'onde d'excitation.

27. Montrer que les mesures de fluorescence stationnaire présentées sur la figure 5 permettent de retrouver le rapport entre les rendements quantiques de QH_2^{2+} et QH^+ issus des calculs théoriques donnés plus haut.

b. Excitation transitoire

Une **excitation transitoire** au moyen d'une impulsion laser permet d'avoir accès au temps caractéristique de déclin τ pour un solvant donné et une température donnée. À un instant pris comme origine des temps (t = 0 s), une impulsion lumineuse de très courte durée, fait passer une concentration $[QH_2^{2+*}]_0$ de molécules QH_2^{2+} dans l'état excité S_1 par absorption d'un photon. La courbe de déclin correspondant à l'évolution temporelle de $\ln I_f$ pour QH_2^{2+} dans une solution aqueuse de H_2SO_4 à 0,05 mol.L^{-1} est donnée sur la figure suivante :

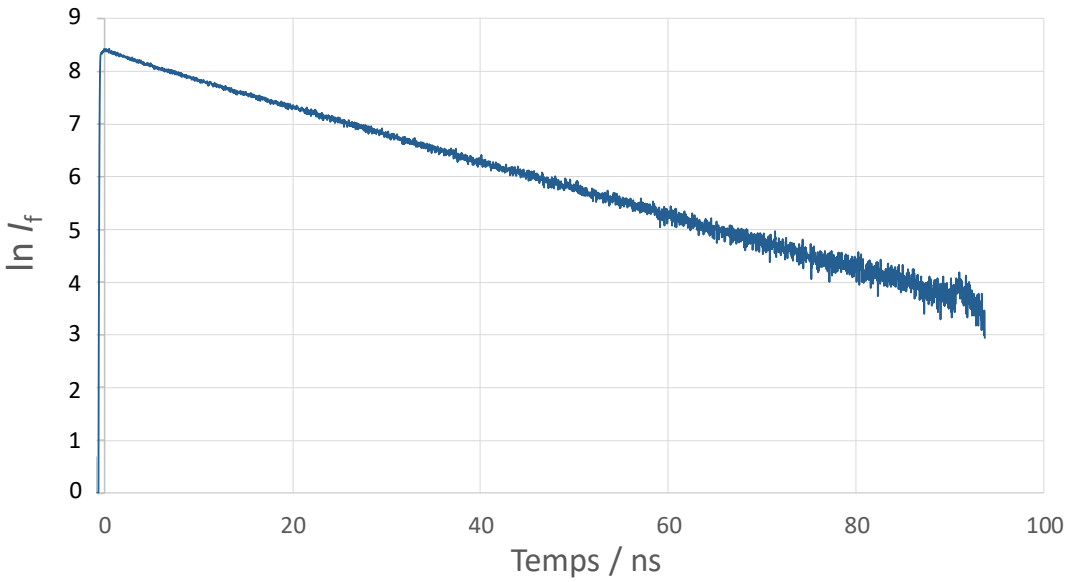


Figure 6 : Déclin de fluorescence de la forme QH_2^{2+} en solution aqueuse de H_2SO_4 à 0,05 mol.L^{-1}.

28. (*) Après avoir établi et résolu l'équation différentielle reliant $[QH_2^{2+*}]$ et k_1, k_2 et k_3, estimer la valeur expérimentale du temps de déclin τ et la constante k_2 pour la forme QH_2^{2+}.

IV. Analyse quantitative de la (-)-quinine dans une boisson « Tonic »

Le protocole expérimental pour effectuer le dosage par étalonnage externe de la (-)-quinine dans une boisson « Tonic » est le suivant :

Préparer dans un premier temps une solution mère $S_{mère}$ de concentration en (-)-quinine $[quinine]_0$ de $1{,}0\times10^{-5}$ mol.L^{-1} dans une solution aqueuse de H_2SO_4 à 0,05 mol.L^{-1}. Puis, à partir de celle-ci, réaliser 10 solutions filles (S_1 à S_{10}) de concentrations en (-)-quinine notées $[quinine]_i$ comprises entre $0{,}1\times10^{-6}$ et $9{,}0\times10^{-6}$ mol.L^{-1}. Mesurer pour chaque solution S_1 à S_{10} l'intensité de fluorescence I_f à une longueur d'onde d'émission λ_{em} de 445 nm en irradiant avec une longueur d'onde d'excitation λ_{exc} égale à 345 nm. Pour chacune de ces solutions l'absorbance à 345 nm est inférieure à 0,1. Tracer la droite d'étalonnage I_f (445 nm) = f($[quinine]_i$). Mesurer, dans les mêmes conditions que les solutions filles, l'intensité de fluorescence d'une solution de la boisson « Tonic » préalablement diluée par 100. En déduire la concentration en (-)-quinine dans cette boisson. Les concentrations en (-)-quinine dans les boissons « Tonic » sont généralement comprises entre 1,5 et 2,5 $\times10^{-4}$ mol.L^{-1}.

29. (*) Sachant que 10^x tend vers $1+x(\ln 10)$ lorsque x tend vers 0, montrer en utilisant la loi de Beer-Lambert et la réponse à la question 26 que les conditions expérimentales décrites dans le protocole ci-dessus, permettent de doser la concentration en (-)-quinine dans les boissons « Tonic ».

30. Justifier en vous appuyant sur les résultats des parties B.II et B.III.a les conditions opératoires choisies dans le protocole ci-dessus : dilution avec une solution aqueuse de H_2SO_4 à 0,05 mol.L^{-1}, choix de λ_{exc} et de λ_{em}.

31. Donner deux raisons permettant d'expliquer qu'il est préférable de diluer par 100 la boisson « Tonic ». Proposer en conséquence, pour la boisson « Tonic », un solvant de dilution adéquat et identifier le paramètre clé à bien contrôler.

32. Indiquer s'il est possible de réaliser un dosage par étalonnage externe en utilisant la valeur de τ plutôt que I_f. Justifier.

33. L'intensité de fluorescence à 445 nm pour une boisson « Tonic » diluée par 100 est de 318 u.a. (unité arbitraire). Sachant que la pente et l'ordonnée à l'origine de la droite d'étalonnage à 445 nm sont respectivement de $1{,}37\times10^{8}$ u.a.mol^{-1}.L et 18 u.a., en déduire une estimation de la concentration en (-)-quinine dans la boisson « Tonic » et discuter de la valeur obtenue.

V. Analyse quantitative de la riboflavine par inhibition de la fluorescence de la (-)-quinine

La riboflavine (ou vitamine B2), dont la structure est représentée ci-après, est essentielle à la croissance et au développement des cellules. Sa concentration dans le sang doit être contrôlée car la majeure partie de cette vitamine est excrétée dans l'urine. Cette molécule ne peut pas être synthétisée dans le corps humain. Elle doit donc provenir de sources alimentaires telles que le foie, le fromage, le lait, la viande, les œufs, le vin et le thé. Une carence en vitamine B2 peut entraîner des problèmes de santé qu'il est possible de traiter à l'aide de comprimés contenant une quantité contrôlée de riboflavine.

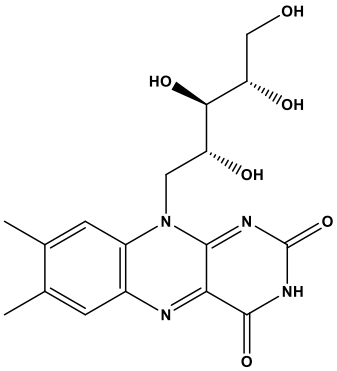


Figure 7 : Structure de la riboflavine (RF).

Pour quantifier la concentration en riboflavine, il est possible d'utiliser la (-)-quinine sous sa forme QH_2^{2+}. En effet, cette dernière peut, en milieu H_2SO_4 à 0,05 moL.L^{-1}, s'associer avec n molécules de riboflavine pour former une espèce que l'on notera QRF. Cette transformation est modélisée par l'équation de réaction suivante :

$$QH_2^{2+} + n\ RF = QRF$$

Elle conduit à une diminution d'intensité de fluorescence I_f de la (-)-quinine (inhibition) mais ne modifie pas le rendement quantique de celle-ci. L'analyse de cette inhibition permet d'avoir accès à la stœchiométrie de l'espèce QRF (nombre n de molécules de riboflavine RF interagissant avec la (-)-quinine) et aux données thermodynamiques relatives à sa formation (constante thermodynamique de formation K_f°, $\Delta_r H^\circ$, $\Delta_r S^\circ$). Les résultats issus de cette analyse pour une excitation stationnaire sont donnés sur la figure 8. Dans cette partie, les intensités de fluorescence à 450 nm en l'absence et en présence de riboflavine sont respectivement notées $I_{f,0}$ et $I_{f,RF}$. On considère également que le complexe n'émet pas de lumière à la longueur d'onde de 450 nm.

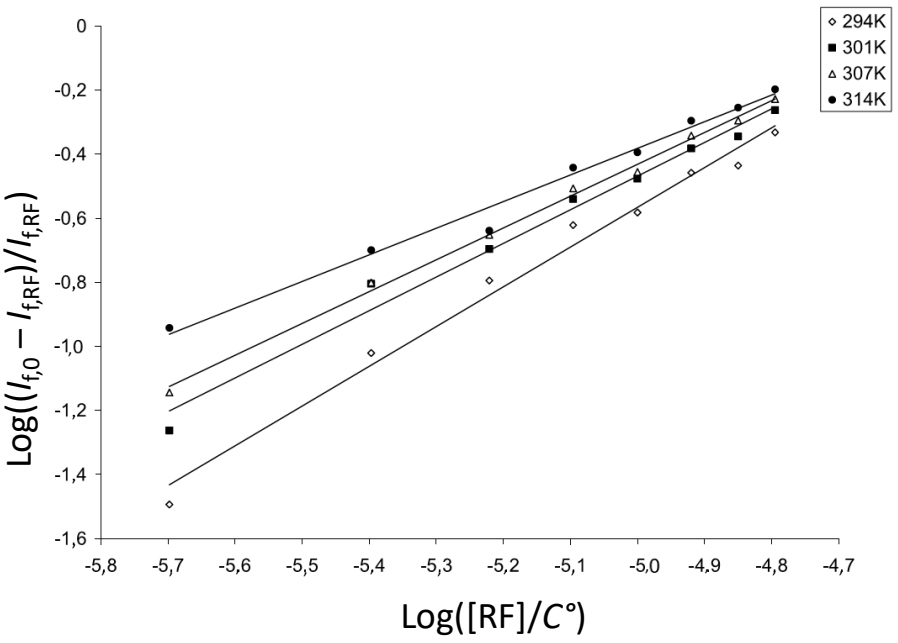


Figure 8 : Inhibition de la fluorescence de la (-)-quinine en fonction de [RF].

34. À l'équilibre du système, établir la relation liant la constante thermodynamique de formation K_f° et les concentrations à l'équilibre des espèces chimiques mises en jeu et de n.

35. (*) En s'appuyant sur l'expression de I_f établie précédemment, montrer qu'il est possible de déterminer K_f° et n à partir de la figure 8. La concentration initiale en QH_2^{2+} est notée $[QH_2^{2+}]_0$.

36. Estimer la valeur de n et K_f° à 307 K.

37. Proposer le tracé d'une droite permettant d'avoir accès à $\Delta_r H^\circ$ et $\Delta_r S^\circ$ à partir des résultats expérimentaux en précisant l'approximation utilisée.

38. On obtient des valeurs respectivement de -131 kJ.mol^{-1} et -340 J.mol^{-1}.K^{-1} pour $\Delta_r H^\circ$ et $\Delta_r S^\circ$. Interpréter le signe de ces grandeurs et indiquer l'information qu'apporte l'ordre de grandeur de $\Delta_r H^\circ$ sur la nature des interactions entre la quinine QH_2^{2+} et RF au sein de QRF.

39. (*) Montrer que les résultats expérimentaux de la Figure 8 sont en accord avec le signe de $\Delta_r H^\circ$.

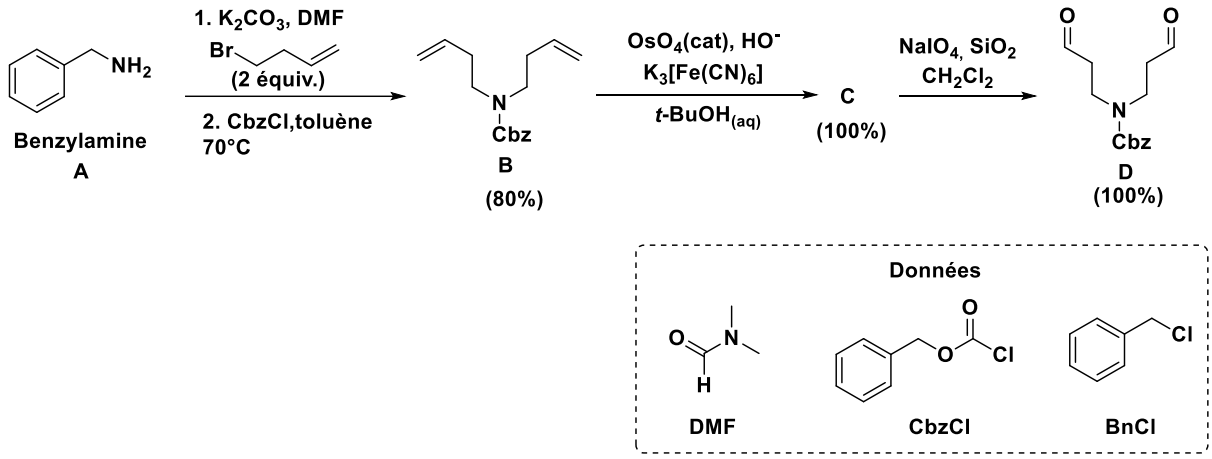
40. (*) En s'appuyant sur le protocole expérimental du dosage de la (-)-quinine, proposer un protocole succinct pour déterminer la concentration en riboflavine d'un comprimé en utilisant de la (-)-quinine.

Partie C. Synthèses de la (-)-quinine et de la (+)-quinidine

Dans cette partie, un soin particulier est attendu dans l'écriture des mécanismes réactionnels ; les formules utilisées dans les réponses aux questions devront obligatoirement être des représentations topologiques et faire apparaître les doublets non liants et les formes mésomères pertinentes des intermédiaires réactionnels s'il y a lieu. Une représentation simplifiée des molécules peut être utilisée dans l'écriture des mécanismes réactionnels ou des équations de réaction mais, si c'est le cas, elle doit être clairement explicitée. Une banque de réactions de chimie organique est donnée en annexe 4.

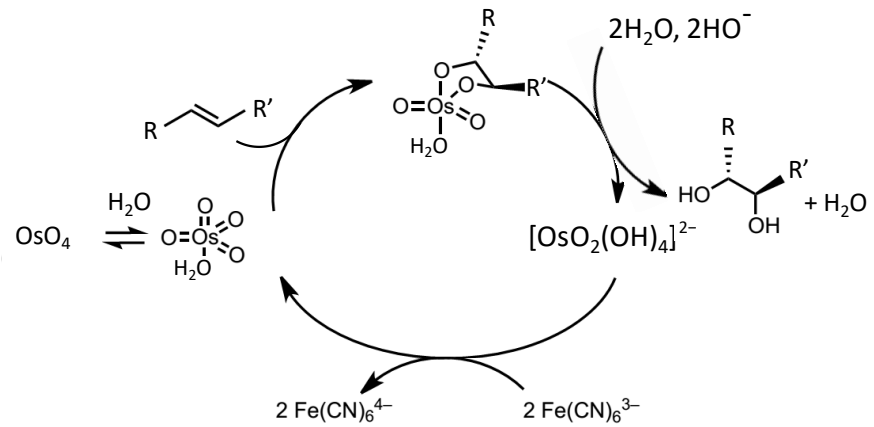
Depuis la première synthèse de la quinine en 1918 à partir de la quinotoxine obtenue par dégradation de la quinine naturelle, plusieurs synthèses ont été proposées par la communauté scientifique. Une des dernières en date est celle qui sera étudiée dans cette partie. Elle utilise comme précurseur la benzylamine **A**.

La première étape de la synthèse consiste à obtenir le composé **D** selon la séquence réactionnelle 1 décrite ci-dessous. Le passage de la benzylamine **A** au composé **B** s'effectue en 2 étapes, un composé **AB** est formé lors de la première étape. Ce dernier est alors engagé dans une deuxième étape qui permet de remplacer le groupement Bn par le groupement Cbz.



Séquence réactionnelle 1 : Synthèse du composé D.

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



41. Représenter la structure du composé **AB** et proposer un mécanisme réactionnel rendant compte de sa formation.

On s'intéresse maintenant plus en détail au cycle catalytique permettant de former le composé **C**.

42. Indiquer la position de l'osmium (colonne et période) dans la classification périodique sachant que sa configuration électronique abrégée est : [Xe] $4f^{14}5d^{6}6s^{2}$.

43. Représenter un schéma de Lewis de OsO_4 et $[OsO_2(OH)_4]^{2-}$. Les électrons des orbitales *f* ne seront pas pris en compte. Indiquer, en justifiant, leurs géométries respectives.

44. Indiquer le nombre d'oxydation de l'osmium dans OsO_4 et $[OsO_2(OH)_4]^{2-}$. Expliquer pourquoi le nombre d'oxydation de l'osmium dans OsO_4 est particulièrement courant.

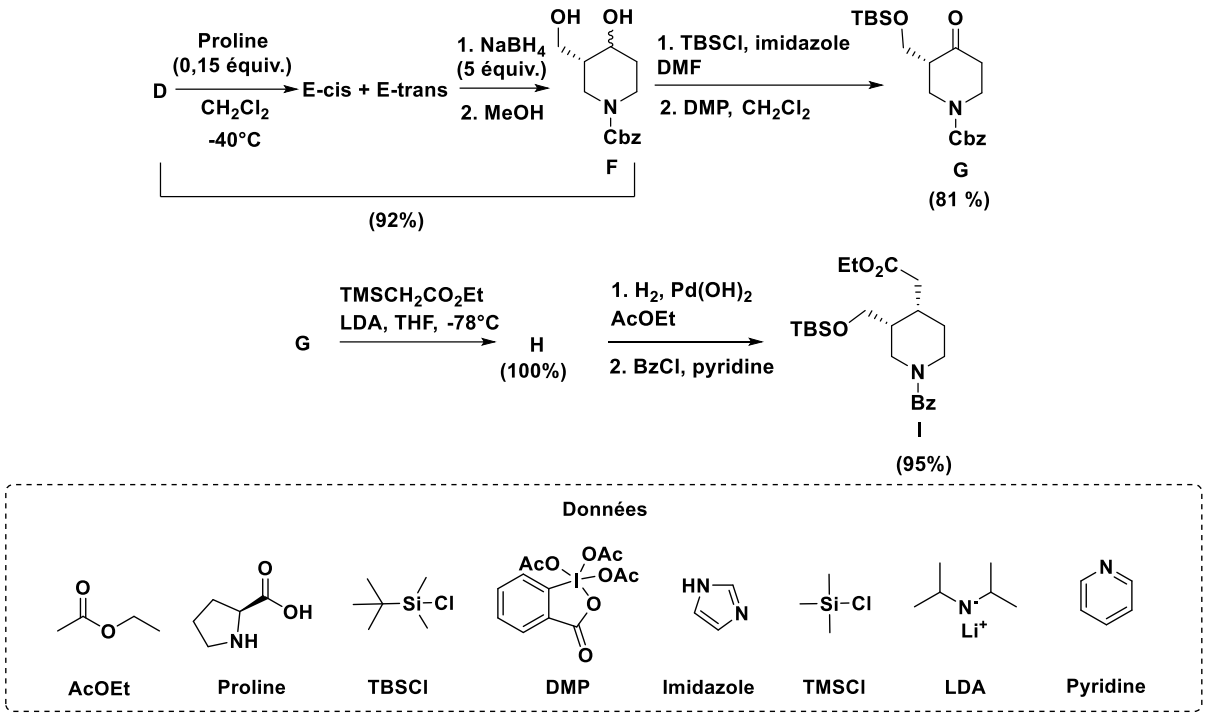
45. Écrire la demi-équation électronique associée au couple du fer mis en jeu dans le cycle catalytique. Indiquer le rôle et l'intérêt de cette réaction dans le cycle catalytique.

46. (*) Donner l'expression du potentiel standard d'oxydoréduction du couple du fer mis en jeu dans la réaction d'oxydation du cycle catalytique en fonction de $E°(Fe^{3+}/Fe^{2+})$ et des pK_d des complexes mis en jeu. Déterminer la valeur de ce potentiel et discuter de celle-ci au regard de la question précédente et de l'annexe 3.

47. En vous appuyant sur le cycle catalytique, représenter une structure pour le composé **C**. Représenter les différents stéréoisomères de **C** formés et indiquer la relation qui existe entre eux.

48. Indiquer une réaction s'apparentant à celle mise jeu lors du passage du composé **B** au composé **D**.

La synthèse se poursuit par l'obtention du composé **I** selon la séquence réactionnelle 2 représentée ci-dessous. Le composé **D** est mis à réagir dans le dichlorométhane CH_2Cl_2 en présence de proline (catalyseur) pour former deux composés (**E-cis** et **E-trans**) par une réaction de cycloaldolisation énantiosélective. La formation du composé **H** à partir du composé **G** s'opère grâce à une réaction d'oléfination de Peterson dont le mécanisme est représenté sur la figure 9. **H** est obtenu sous la forme de 2 stéréoisomères. Le composé **I** est formé en 2 étapes à partir du composé **H**. Le composé formé à l'issue de la première étape est noté **HI**. BzCl correspond au chlorure de benzoyle.



Séquence réactionnelle 2 : Synthèse du composé I.

49. Proposer un mécanisme réactionnel pour la formation du composé E sans tenir compte de la stéréochimie de la réaction. On considérera que l'on se place en milieu basique.

50. En vous appuyant sur la structure du composé F, représenter une structure pour les composés **E-cis** et **E-trans** et indiquer la relation qui existe entre eux. Indiquer en quoi la transformation de E en F est dite énantiosélective.

51. Le passage du composé F au composé G s'effectue en 2 étapes, expliquer le rôle de l'étape 1 et la nature de la transformation intervenant lors de l'étape 2.

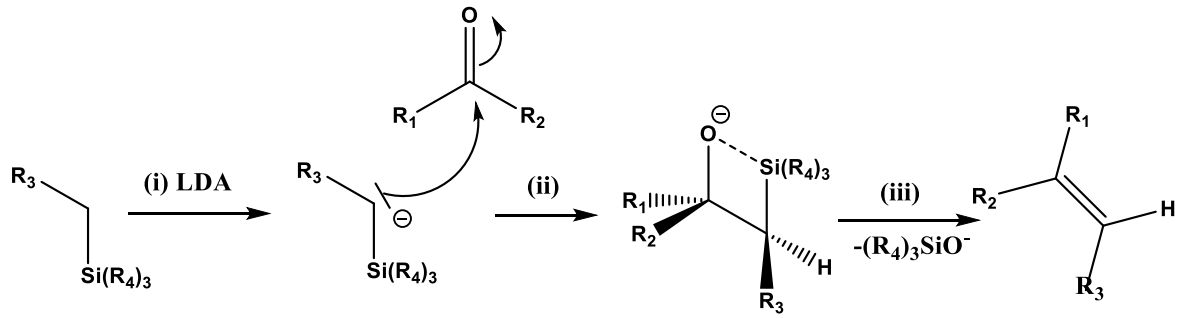


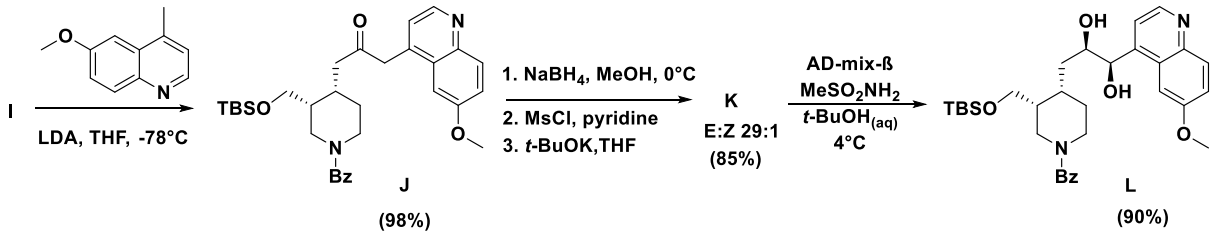
Figure 9 : Mécanisme réactionnel de la réaction d'oléfination de Peterson.

52. Proposer, à partir du mécanisme réactionnel de la figure 9, une structure pour les deux stéréoisomères du composé H.

53. Représenter une structure pour le composé HI.

54. Indiquer le double rôle de l'étape 1 lors de la formation du composé I à partir de H.

Le composé **L** est synthétisé à partir du composé **I** selon la séquence réactionnelle **3** décrite ci-après. La formation du composé **L** est réalisée en présence de AD-mix-β dont la structure est donnée en annexe 4. Le spectre RMN du proton du composé **K** majoritaire (diastéréoisomère E) dans $CDCl_3$ est le suivant : 8,75 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,38 (m, 7H), 7,29 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 6,48 (dt, *J* = 15,6, 7,6 Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,00 (s, 4H), 3,91 - 3,62 (m, 2H), 3,51 - 3,11 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,23 - 2,08 (m, 2H), 1,95-1,63 (m, 2H), 1,01 - 0,50 (large, 9H), 0,06 (large, 6H). s signifie singulet, d doublet, t triplet et m multiplet.



Séquence réactionnelle 3 : Synthèse du composé L. MsCl correspond au chlorure de méthanesulfonyle CH_3SO_2Cl.

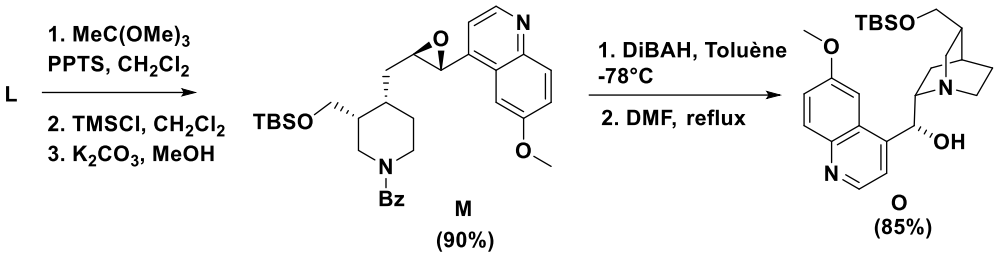
55. (*) Le passage du composé **J** au composé **K** s'effectue en 3 étapes qui peuvent être suivies chacune par spectroscopie IR. Analyser, en s'aidant de l'annexe 2, ces 3 étapes en reproduisant et remplissant le tableau ci-dessous.

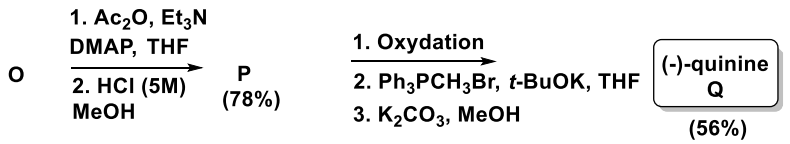
Étape	Nature ou rôle	Bande(s) à suivre en IR (zone en cm^{-1})	Évolution de la (des) bande(s) IR
Exemple : X	Nature (ex : oxydation, acido-basique, cyclisation…) Rôle (ex : protection, déprotection, activation…)	Liaison C-C (1000 - 1250 cm^{-1})	Disparition / Apparition / Déplacement
1			
2			
3			

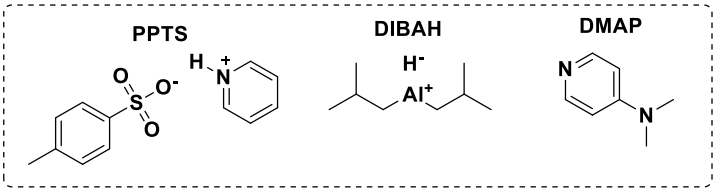
56. Représenter la structure du stéréoisomère du composé **K** majoritairement obtenu.

57. Indiquer le(s) signal (signaux) RMN du proton qui permet(tent) de conclure sur le stéréoisomère *E* du composé **K** majoritairement obtenu. Justifier leur multiplicité et indiquer comment ce(s) signal (signaux) se trouve(nt) modifié(s) dans le cas du stéréoisomère *Z*.

Finalement, une série de réactions à partir du composé **L** conduit à l'obtention de la (-)-quinine selon la séquence réactionnelle 4 ci-dessous. Le composé **O** est formé en 2 étapes à partir du composé **M**. Le composé formé à l'issue de la première étape est noté **MO**.







Séquence réactionnelle 4 : Dernières étapes de la synthèse de la (-)-quinine Q.

58. Représenter la structure du composé **MO**.

59. Proposer un mécanisme réactionnel pour rendre compte de la formation du composé **O**.

60. Représenter la structure du composé **P**.

61. Indiquer le nom et le rôle des étapes 1 et 2 permettant de former le composé **P**.

62. Proposer des réactifs pour la première étape de la formation de la (-)-quinine à partir du composé **P**.

63. Donner le nom de la réaction mise en jeu dans l'étape 2 lors de la formation de la (-)-quinine à partir du composé **P**.

64. (*) Indiquer les étapes (ex : A → AB ou B → C) qui induisent la stéréochimie des carbones stéréogènes de la (-)-quinine. Spécifier l'unique étape de la synthèse de la (-)-quinine qu'il est nécessaire de changer pour obtenir la molécule de (+)-quinidine au lieu de la (-)-quinine et proposer un réactif pour obtenir la (+)-quinidine.

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

	(-)-quinine	(+)-quinidine
Nom IUPAC	(*R*)-(6-méthoxyquinolin4-yl) ((2*S*,4*S*,8*R*)-8-vinylquinuclidin-2-yl) méthanol	(*S*)-(6-méthoxyquinolin4-yl) ((2*R*,4*S*,8*R*)-8-vinylquinuclidin-2-yl) méthanol
Masse moléculaire / g.mol^{-1}	324	324
Température de fusion T_f / °C	170-175	170-172
Pouvoir rotatoire $[\alpha]_{820}^{28}$ /°.mL.g^{-1}.dm	- 178	+ 230
Densité d /g.cm^{-3}	1,2	1,2
LogP[§] à 25°C	3,44	3,44
pK_{a1} et pK_{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
RMN ^{1}H (solvant $CDCl_3$) / déplacement chimique δ en ppm (multiplicité, Constante de couplage J en Hz, nombre de H, intégration). s = singulet d = doublet m = multiplet	8,59 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 4,4 Hz, 1H) 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 2H) 5,82 (ddd, J = 17,1, 10,1, 7,9 Hz, 1H) 5,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H) 5,05 (m, 2H) 3,98 (s, 3H) 3,72 (m, 1H) 3,21 (m, 2H) 2,80 (m, 2H) 2,42 (large, 1H) 1,93 (m, 3H) 1,58 (m, 2H)	8,47 (d, J = 4,4 Hz, 1H) 7,87 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 7,46 (d, J = 4,4 Hz, 1H) 7,23 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 7,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H) 6,01 (ddd, J = 17,5, 10,0, 7,5 Hz, 1H) 5,56 (d, J = 3,4 Hz, 1H) 5,01 (m, 2H) 3,76 (s, 3H) 3,34 (m, 1H) 2,96 (m, 1H) 2,88 (m, 2H) 2,71 (m, 1H) 2,19 (m, 1H) 2,05 (m, 1H) 1,70 (large, 1H) 1,45 (m, 2H) 1,04 (m, 1H)

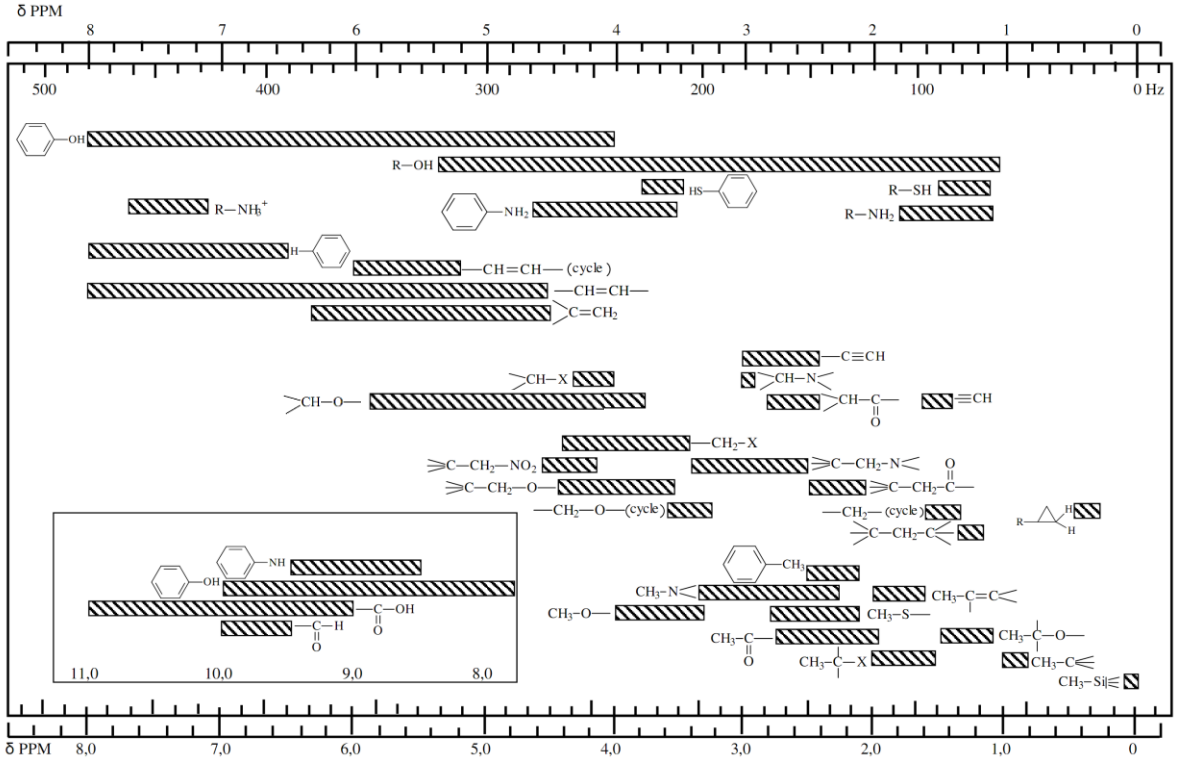
[§] Le *LogP* est une mesure de la solubilité différentielle d'espèces chimiques dans deux solvants (coefficient de partage entre une phase organique et une phase aqueuse). Le *LogP* est, en pratique, égal au logarithme de la constante de partage de l'espèce E entre une phase octanol et une phase eau : $\log\left(\frac{[E]_{octanol}}{[E]_{eau}}\right)$. 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).

Annexe 2. Données spectroscopiques (IR et RMN)

Table IR, en cm^{-1}.

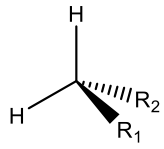
Liaison	Groupe d'atomes caractéristique	Fonction ou famille	Nombre d'onde σ (cm^{-1})	Intensité
O-H (libre)	C-OH	Alcool	3580-3670	Forte
O-H (lié par liaison H)	C-OH	Alcool	3200-3400	Forte
	Carbonyle -COOH	Acide carboxylique	3200-3400	Forte
N-H	C-NH-	Amine, Amide	3100-3500	Moyenne
C-H	Cycle benzénique $-C_6H_5$	Composés aromatiques	3030-3080	Moyenne
		Alcane	2810-3000	Forte
		Alcène	3000-3100	Moyenne
C=O	Carbonyle	Aldéhyde, cétone	1650-1730	Forte
	Carbonyle	Acide	1680-1710	Forte
	CO-O-C	Ester	1700-1740	Forte
	CO-N	Amide	1650-1730	Forte
C=C		Alcène	1625-1680	Moyenne
C-O		Alcool, acide, ester	1050-1450	Forte
C-C		Alcane	1000-1250	Forte

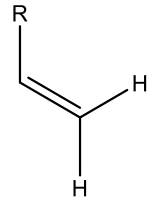
Table de déplacements chimiques en RMN du proton, en ppm.



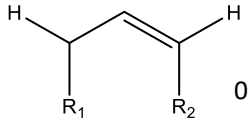
Exemples de constantes de couplage.

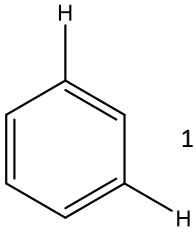
Géminal $^2J_{HH}$

Saturé  10 – 16 Hz

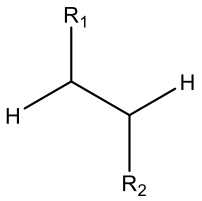
Insaturé  0 – 3 Hz

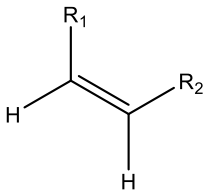
Longue distance $^4J_{HH}$

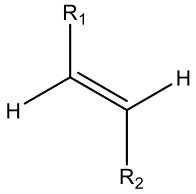
Allylique  0 – 3 Hz

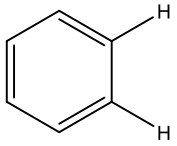
Aromatique (méta)  1 – 3 Hz

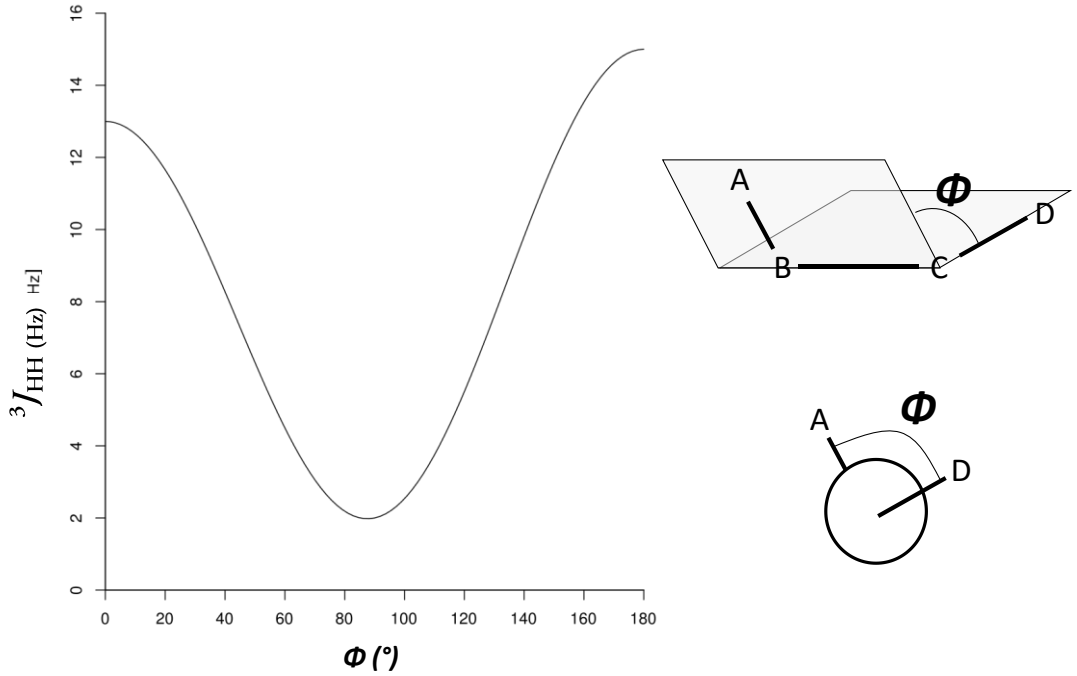
Vicinal $^3J_{HH}$

Saturé  6 – 8 Hz

Insaturé (cis)  8 – 11 Hz

Insaturé (trans)  14 – 18 Hz

Aromatique (ortho)  6 – 9 Hz



Constante de couplage $^3J_{HH}$ en fonction de l'angle dièdre Φ.

Annexe 3. Données thermodynamiques à 298 K

- $\frac{RT\ln 10}{F} \simeq 0{,}06$ V.

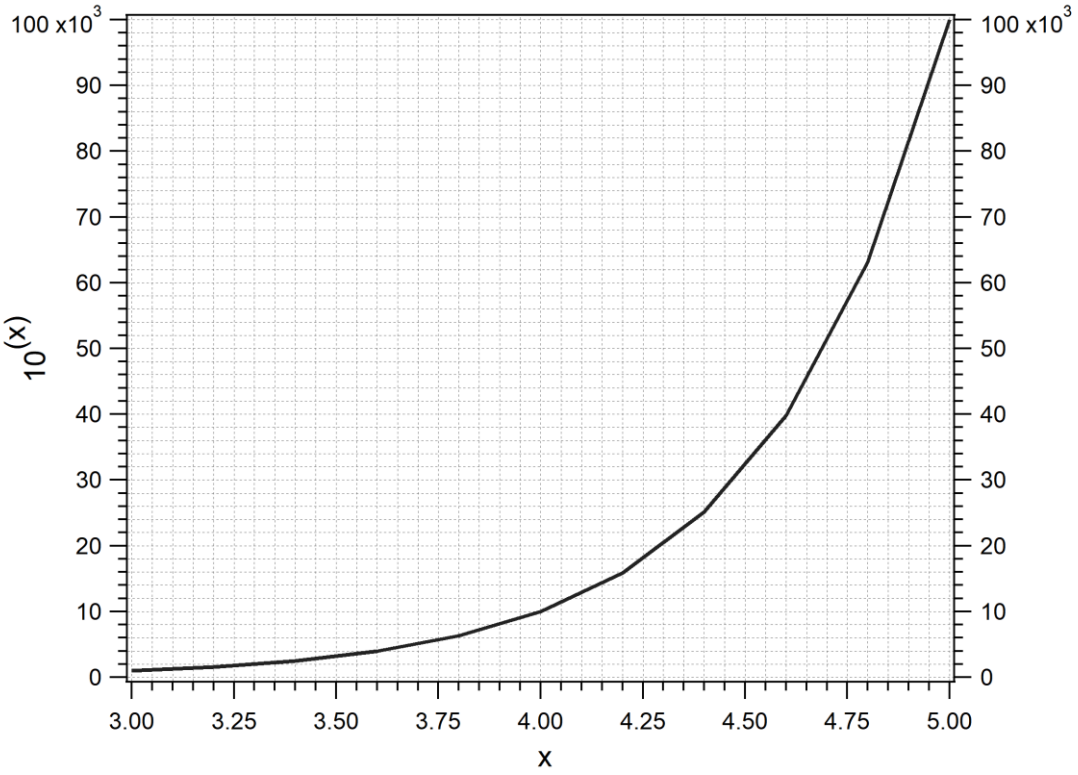
- Potentiels standards d'oxydoréduction :
  $E°(Fe^{2+}/Fe) = -0{,}44$ V ; $E°(Fe^{3+}/Fe^{2+}) = 0{,}77$ V ; $E°(IO_4^-/IO_3^-) = 1{,}55$ V ; $E°(H_2O_2/H_2O) = 1{,}76$ V.

- Constante thermodynamique de dissociation :
  $pK_D\ (Fe(CN)_6^{3-}) = 42$, $pK_D\ (Fe(CN)_6^{4-}) = 35$.

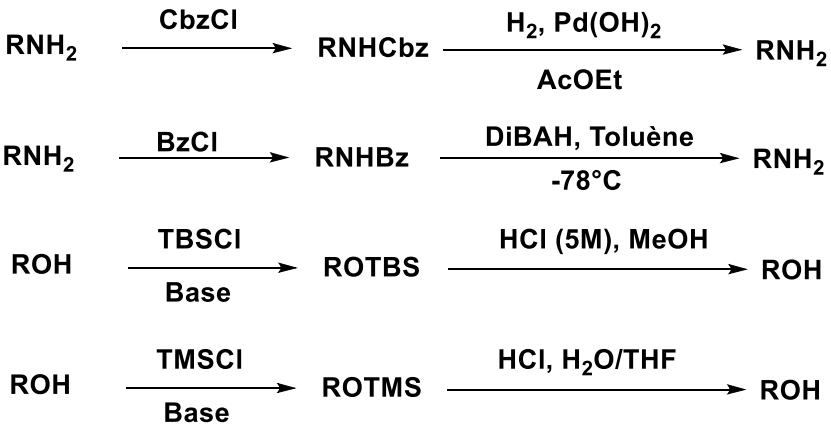
- Tableau de pK_a :

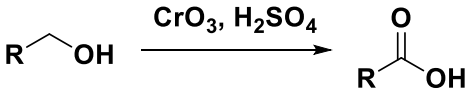
Proline		R_3NH^+/R_3N	NH_4^+/NH_3	NH_3/NH_2^-	$PyridineH^+$/Pyridine	HCO_3^-/CO_3^{2-}
2,0	10,6	10-11	9,2	28	5,3	10,3

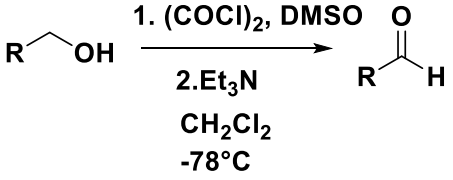
- Fonction $10^{(x)}$

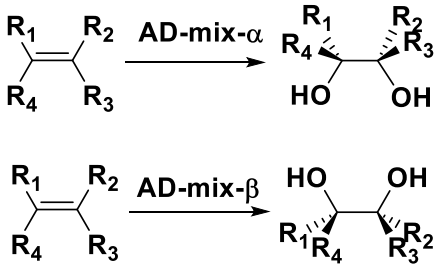


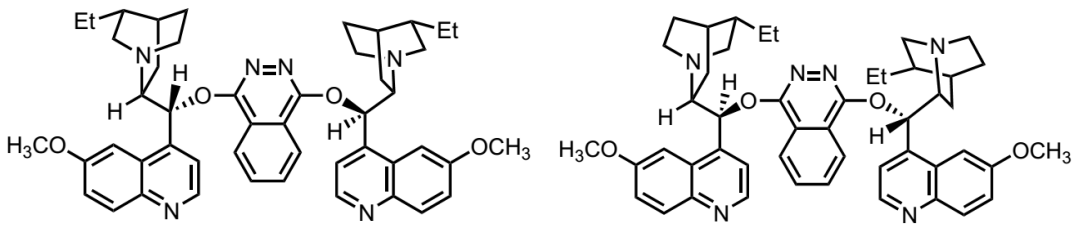
Annexe 4. Banque de réactions de chimie organique











Travailler les chapitres de ce sujet

Prepa Help suit le programme de PC chapitre par chapitre : cours détaillé, méthodes, pièges, exercices et problèmes corrigés pas à pas, tirés des concours. L'essai gratuit donne accès aux chapitres offerts de ta filière, sans carte bancaire.

Chapitres liés à ce sujet

- Cinétique : évolution temporelle d'un système chimique
- Réactions acide-base
- Titrages et dosages
- Second principe : enthalpie libre, potentiel chimique et équilibre chimique
- Thermodynamique de l'oxydoréduction : enthalpie libre, potentiels et pile
- Oxydoréduction et piles électrochimiques

Ouvrir l'essai gratuit

Scanne le code ou clique sur le bouton.

prepahelp.com/#essai

Une question sur le concours ou sur ta filière : **écrire sur WhatsApp**

Les autres années et épreuves : prepahelp.com/annales/x-ens/pc