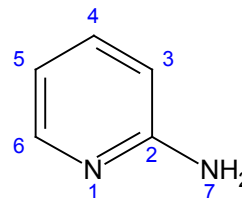


## Modélisation moléculaire et lipophilie - Mai 2011

I. On considère l'**amino-2 pyridine** (formule ci-contre).



1. Pour chaque atome d'azote, indiquez si son «doublet libre» est délocalisé, et combien d'électrons l'azote fournit au système  $\pi$
2. Tracer le diagramme d'énergie des électrons  $\pi$  de l'amino-2 pyridine, connaissant les valeurs propres :

2,31	1,66	1,15	0,79	-0,87	-1,07	-1,97
------	------	------	------	-------	-------	-------

Identifier les orbitales HOMO et LUMO. Calculer l'énergie électronique  $\pi$

3. On cherche à déterminer le site privilégié de la substitution électrophile sur le composé.
  - a. Quelle orbitale moléculaire faut-il considérer en priorité et pourquoi ?
  - b. Les coefficients de cette orbitale sont, avec la numérotation de la figure :

-0,226	-0,407	-0,459	0,047	0,495	0,342	0,456
--------	--------	--------	-------	-------	-------	-------

En déduire le site privilégié de substitution (on négligera l'effet de la charge).

4. L'amino-2 pyridine est une base faible. On cherche à déterminer le site privilégié de protonation par la méthode de Hückel. On admettra que pour cette réaction, l'effet des charges atomiques est prépondérant.
  - a. Calculer les charges sur les deux atomes d'azote N1 et N7, connaissant les coefficients des orbitales moléculaires occupées :

N1	0,441	-0,213	-0,577	-0,226
N7	0,501	0,696	0,101	0,456

- b. En déduire le site privilégié de protonation. Le résultat est-il conforme à celui de la question 1 ?

**II. L'acide niflumique** est un médicament anti-inflammatoire dérivé de l' amino-2 pyridine (formule ci-contre).

1. Ce composé est un ampholyte. Ecrire les équilibres acido-basiques en solution aqueuse et définir les constantes d'équilibre (on pourra utiliser les résultats de la partie I).
2. On donne :  $\text{pk}^{\circ}_1 = 3,88$  ;  $\text{pk}^{\circ}_2 = 3,37$  ;  $\text{pk}^{\pm}_1 = 5,12$  ;  $\text{pk}^{\pm}_2 = 2,13$ . Calculez de deux manières différentes la constante de tautomérisation  $k_z$
3. Sachant que  $\log P = 4,43$  calculez le coefficient de distribution à pH 3,6 en admettant que seule la forme neutre passe dans l'octanol. Comparez à la valeur expérimentale :  $\log D = 2,95$

