

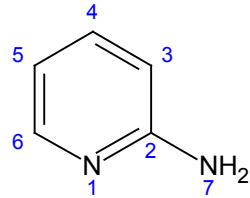
Modélisation moléculaire et lipophilie - Mai 2011

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 π
2. Tracer le diagramme d'énergie des électrons π 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 π



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

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

II. L'acide niflumique est un médicament anti-inflammatoire dérivé de l'aminoo-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 : $\log D = 2,95$

