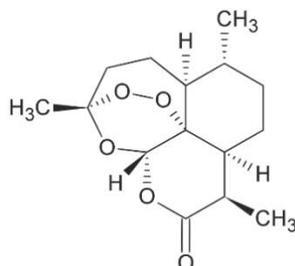


Artémisinine

On trouve dans un article de J. Turconi et P. Mackiewicz (*Actualité Chimique*, **2018**, 425, 39-47) une revue des développements récents de synthèses de l'artémisinine **1**. Cette molécule, identifiée comme antipaludique, a donné lieu à l'attribution du prix Nobel de Physiologie ou de Médecine 2015.

Ce sujet traite de quelques aspects relatifs aux propriétés et à une voie de synthèse de cette molécule.

**Artémisinine 1**

- Q4.** Préciser les descripteurs stéréochimiques des atomes de carbones liés au groupe peroxy (–O–O–) de l'artémisinine **1**. La réponse sera clairement justifiée.
- Q5.** Discuter du nombre de stéréoisomères de configuration possibles pour cette molécule.

Document 2

Spectre RMN ^1H de l'artémisinine (d'après F. Lévesque, P. Seeberger, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51,1706-1709)

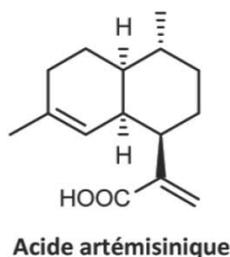
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) :

5,86 (s, 1H)	s = singulet
<u>3,40 (dq, J = 7,3 Hz et 5,4 Hz, 1H)</u>	d = doublet
2,47 – 2,39 (m, 1H)	q = quadruplet
2,08 – 1,98 (m, 2H)	dq = doublet de quadruplet
1,91 – 1,86 (m, 1H)	m = multiplet
1,81 – 1,74 (m, 2H)	
1,51 – 1,34 (m, 3H)	
1,45 (s, 3H)	
<u>1,21 (d, J = 7,3 Hz, 3H)</u>	
1,11 – 1,04 (m, 2H)	
1,00 (d, J = 6,0 Hz, 3H).	

- Q10.** Dans les informations fournies à propos du spectre RMN ^1H de l'artémisinine (**document 2**), interpréter les signaux dont les caractéristiques ont été soulignées en explicitant soigneusement le raisonnement.

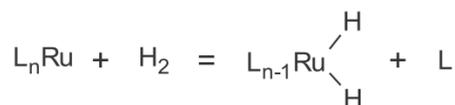
Hémisynthèse de l'artémisinine

L'hémisynthèse est un cas particulier de synthèse dont le point de départ est une molécule produite dans la nature qui comporte une partie analogue à celle de la molécule cible. Dans le cas de l'artémisinine, la molécule utilisée pour son hémisynthèse est l'acide artémisinique.



Q30. Pour réaliser l'hydrogénation de l'acide artémisinique, le procédé fait appel à la catalyse homogène *via* un complexe de ruthénium (**document 7a**). Expliquer pourquoi la catalyse hétérogène n'est pas intéressante pour réaliser cette étape.

L'hydrogénation catalytique des alcènes, à l'aide de complexes de ruthénium, fait intervenir une étape d'addition oxydante du dihydrogène sur le centre métallique. Cette addition oxydante est précédée de la libération d'un ligand (noté L ci-dessous). La séquence réactionnelle complète est modélisée par l'équation de réaction suivante



où L représente un ligand neutre lié au ruthénium.

Q31. Dans cette étape, préciser quel(s) atome(s) est(sont) oxydé(s) et quel(s) atome(s) est(sont) réduit(s).

Q32. À l'aide de l'étude de l'interaction entre des OF du ruthénium données dans le document 8 (suite) et les orbitales moléculaires du dihydrogène, justifier que l'interaction entre le ruthénium et H₂ entraîne la rupture de la liaison H-H. (*On pourra s'aider du cours sur les OM, partie II, page 26, cours complété*)

Q33. Justifier que l'on puisse observer de la stéréosélectivité lors de cette étape d'hydrogénation.

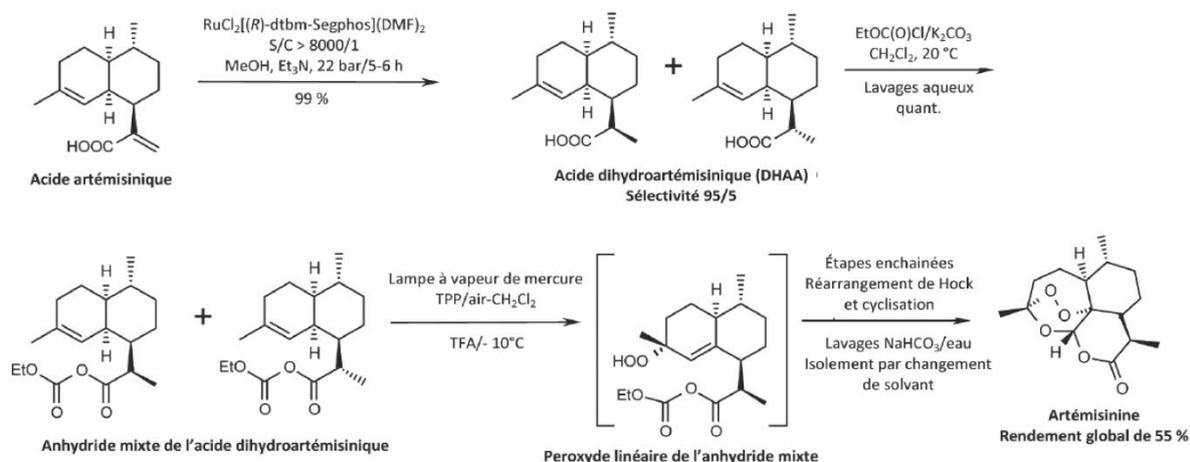
Q34. À l'aide du **document 8**, comparer l'intensité des interactions de donation et rétrodonation lors de l'approche potentielle, sur le complexe de ruthénium, des deux liaisons C=C de l'acide artémisinique. On considèrera que les recouvrements sont analogues l'un à l'autre. Commenter cette hypothèse au regard de la régiosélectivité observée.

De l'acide dihydroartémisinique (DHAA) à l'artémisinine

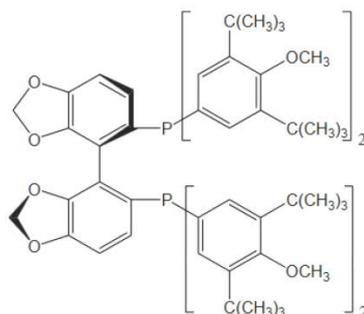
- Q35.** De manière générale, indiquer pourquoi on utilise un anhydride d'acide plutôt qu'un acide carboxylique lors de la synthèse d'un ester.
- Q36.** À partir de la connaissance des propriétés du carbonate de potassium K_2CO_3 , analyser son rôle lors de la synthèse de l'anhydride mixte (**document 7a**).
- Q37.** Donner le schéma de Lewis du réactif $EtO-C(O)Cl$ utilisé pour la réaction de formation de l'anhydride mixte et proposer un mécanisme pour cette synthèse à partir du DHAA. On pourra utiliser une représentation simplifiée de l'acide.
- Q38.** Indiquer le rôle du lavage aqueux proposé à l'issue de la synthèse de l'anhydride mixte.
- Q39.** L'eau peut entraîner la destruction de l'anhydride : donner l'équation de réaction de l'hydrolyse et proposer un mécanisme.
- Q40.** En analysant la réactivité (électrophile ou nucléophile) du dioxygène O_2 , proposer un mécanisme pour la transformation de l'anhydride mixte en peroxyde linéaire (**document 7a**).
- Q41.** Préciser le rôle des ions H^+ dans les 3 dernières étapes du "mécanisme" d'obtention de l'artémisinine *via* le réarrangement de Hock (**document 7b**) en proposant une écriture plus détaillée de ces étapes.
- Q42.** Expliquer en quoi le terme "mécanisme" n'est pas approprié pour désigner le schéma d'obtention de l'artémisinine *via* le réarrangement de Hock représenté dans le **document 7b**.

Document 7 - Hémisynthèse de l'artémisinine à partir de l'acide artémisinique

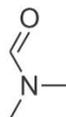
(a) Transformation de l'acide artémisinique en artémisinine (procédé Sanofi)



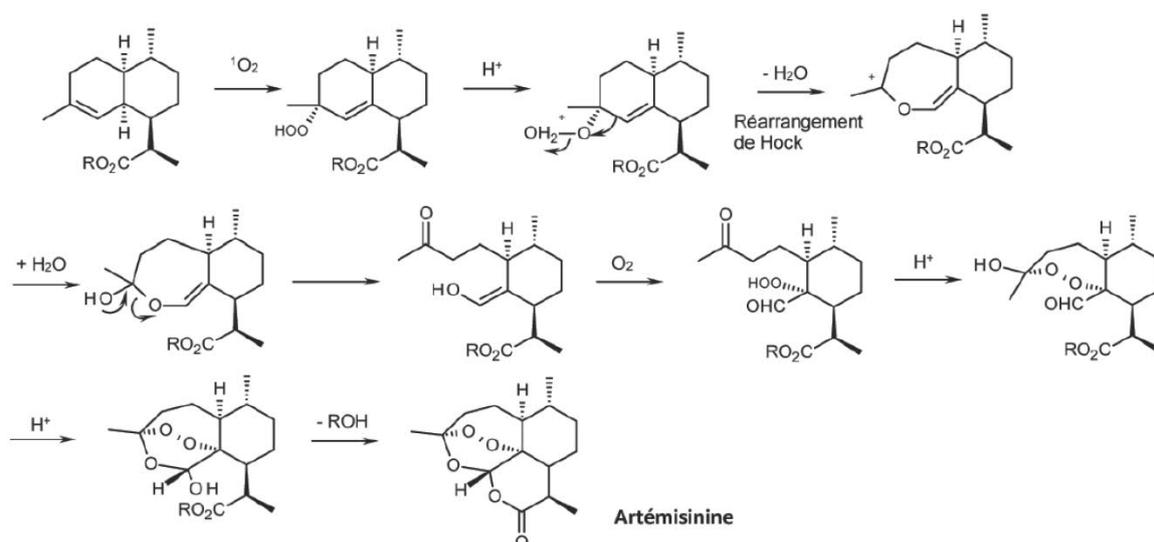
- S/C : rapport de quantité de matière acide/catalyseur
- (R)-dtbm-Segphos



- TFA : acide trifluoroacétique $\text{F}_3\text{C-COOH}$
- TFA : acide trifluoroacétique $\text{F}_3\text{C-COOH}$
- DMF (diméthylformamide)



(b) Mécanisme d'obtention de l'artémisinine *via* le réarrangement de Hock



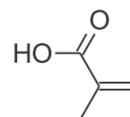
Source : J. Turconi et P. Mackiewicz, *Actualité Chimique*, 2018, 425, 39-47

Document 8 - Quelques orbitales moléculaires

Les deux groupements alcène de l'acide artémisinique peuvent être modélisés en se limitant à leur environnement local :

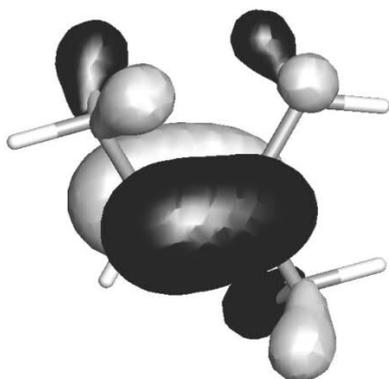
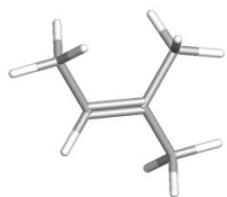


(a)

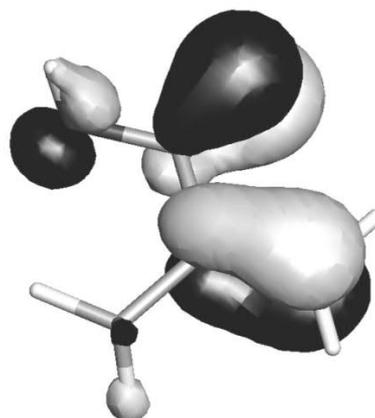
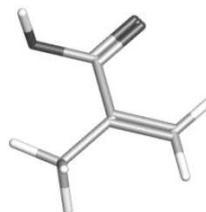


(b)

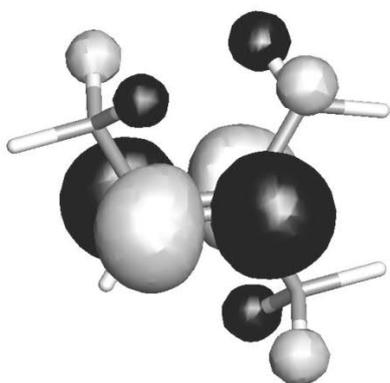
Les orbitales π_{CC} et π^*_{CC} sont reproduites ci-dessous :



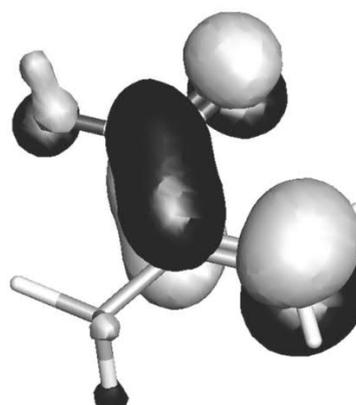
π_{CC} ; $E = -13,3$ eV



π_{CC} ; $E = -14,5$ eV



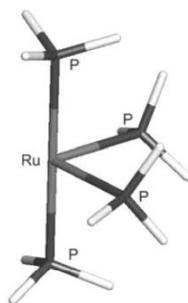
π^*_{CC} ; $E = 2,6$ eV



π^*_{CC} ; $E = -3,2$ eV

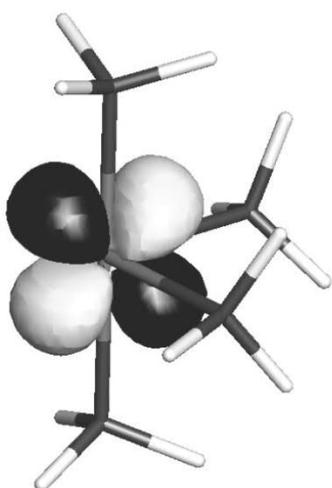
Document 8 (suite) - Quelques orbitales moléculaires

Orbitales d'un complexe modèle de ruthénium de type RuL_4^{2+} (où les ligands L sont des phosphines modélisées par PH_3)



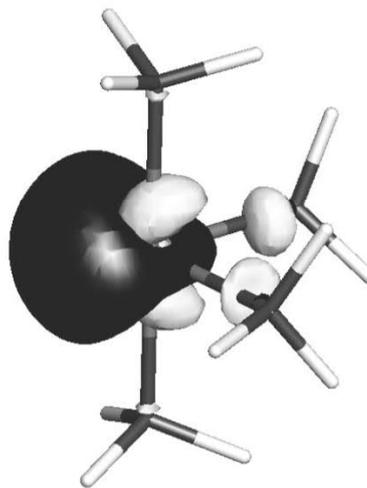
Orbitale moléculaire occupée susceptible d'interagir avec l'orbitale π^*_{CC} d'un alcène

$$E = -17,6 \text{ eV}$$



Orbitale moléculaire vacante susceptible d'interagir avec l'orbitale π_{CC} d'un alcène

$$E = -12,3 \text{ eV}$$



Calculs : Jimp2 - Hall, M. B.; Fenske, R. F. *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 768-779. Bursten, B. E.; Jensen, J. R.; Fenske, R. F. *J. Chem. Phys.* **1978**, *68*, 3320. Manson, J.; Webster, C. E.; Pérez, L. M.; Hall, M. B. <http://www.chem.tamu.edu/jimp2/index.htm>