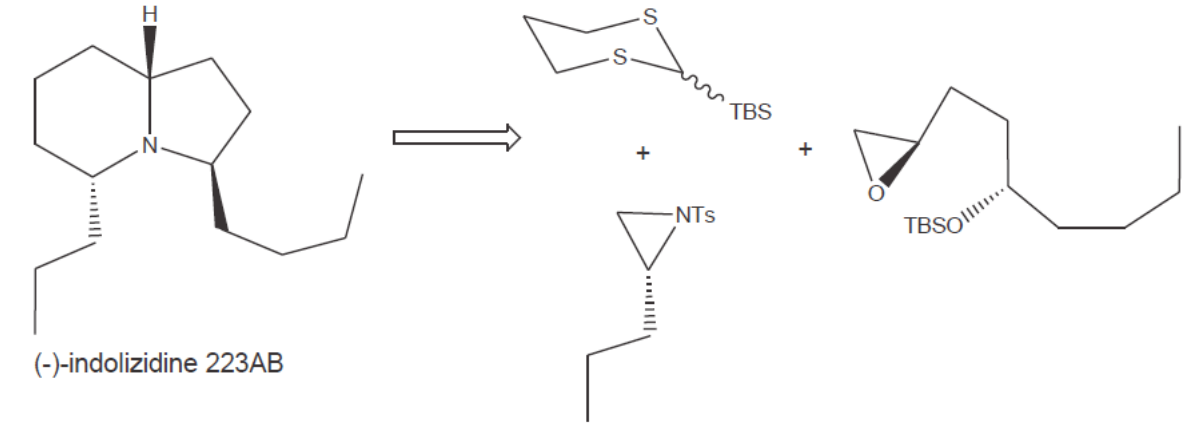
DS n°6
CHIMIE MOLÉCULAIRE – CHIMIE ORGANIQUE

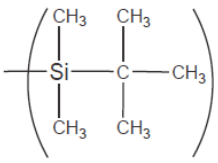
Problème n°1 : Utilisation de l'élément soufre en chimie organique (E3A PC 2019)

Partie F : Synthèse stéréosélective de la (-)-indolizidine 223AB

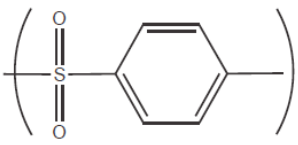
La (-)-indolizidine 223AB est un alcaloïde qui a été isolé dans la peau des dendrobates. Les alcaloïdes sont des molécules azotées, le plus souvent hétérocycliques. Ils ont permis d'ouvrir la chimie au domaine des médicaments à la fin du 19e siècle. Ce sont actuellement des produits de base de la pharmacie.
La voie de rétrosynthèse proposée ci-dessous permet d'obtenir de manière stéréosélective la (-)-indolizidine 223AB à partir entre autres de ces trois composés :



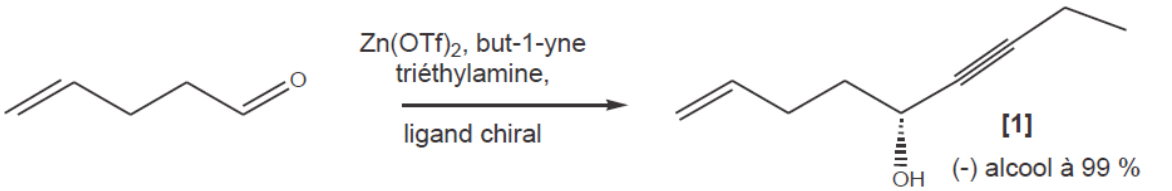
-TBS : tert-butyldiméthylsilyle



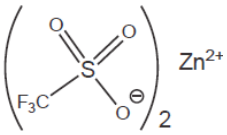
-Ts : tosyle



Première partie :



$Zn(OTf)_2$: trifluorométhanesulfonate de zinc (II)

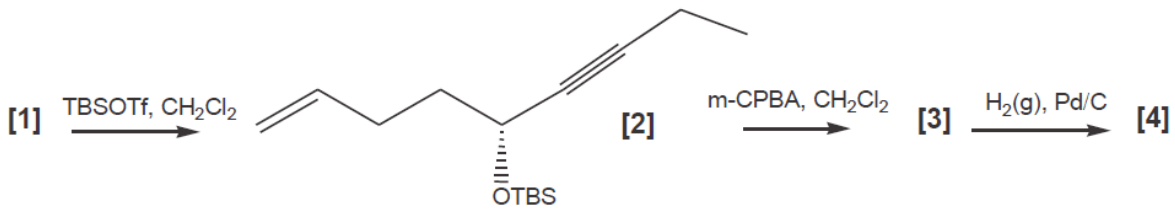


$pK_A(CH_3\text{-}CH_2\text{-}C{\equiv}CH \,/\, CH_3\text{-}CH_2\text{-}C{\equiv}C^-) = 25$

Les molécules seront dessinées à l'aide des formules topologiques en représentation de Cram si nécessaire.

F1. Sachant que le complexe de zinc aide l'amine à déprotoner le but-1-yne, proposer un mécanisme, permettant de synthétiser la molécule **[1]** à partir de la base conjuguée de l'alcyne. L'aspect stéréochimique de la réaction n'est pas demandé. Donner le descripteur stéréochimique du carbone asymétrique de la molécule **[1]** en justifiant succinctement la réponse. Quelle est la signification du « (-) » devant le nom de l'alcool ? Quel peut être le rôle du ligand chiral ?

Deuxième partie :



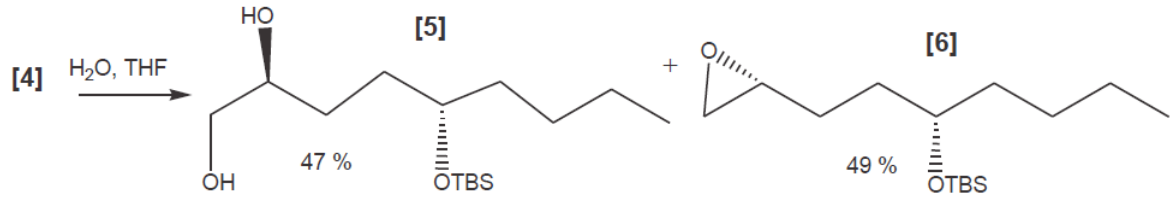
On rappelle que le m-CPBA est un peroxyacide.

F2. Le produit **[3]** est un mélange de deux isomères. Donner leurs représentations. Préciser leur relation stéréochimique. Justifier. Donner le nom de la fonction ainsi créée.

F3. Le produit **[4]** est un mélange de deux isomères. Donner leurs représentations. Quelle est la nature de la réaction ? Quel est le rôle du palladium déposé sur charbon ?

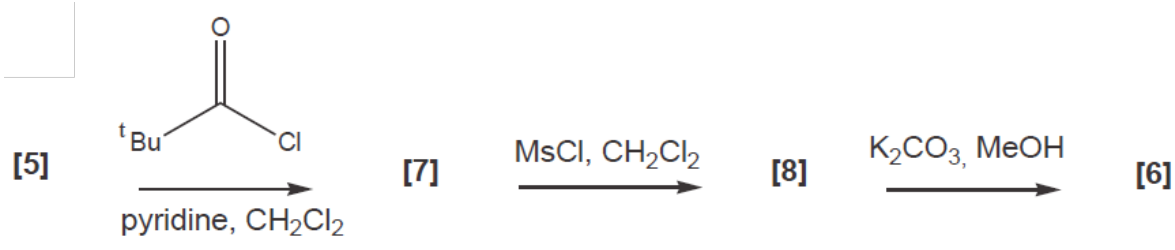
Troisième partie :

L'action du peroxyacide sur la molécule **[2]** n'est pas stéréosélective. Afin d'augmenter la pureté du mélange, on procède à une hydrolyse du mélange [4] dans le THF. Il se forme les produits suivants :

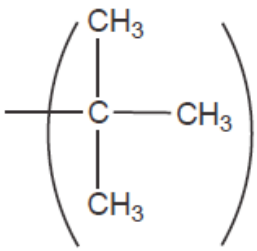


La suite de la synthèse va consister à obtenir une plus grande quantité de la molécule **[6]**. Il va s'agir alors de transformer **[5]** en **[6]**.

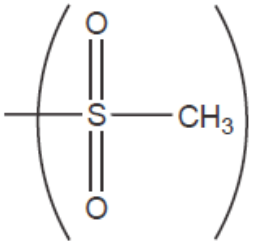
Quatrième partie :



-^{t}Bu : tertiobutyle



-Ms : mésyle



F4. Donner le mécanisme de la réaction du chlorure d'acyle sur la molécule **[5]** sachant qu'il réagit sur l'alcool primaire. Quelle est la nature de la réaction ? Quel est le rôle de la pyridine ? Donner la représentation de la molécule **[7]**.

F5. Représenter la molécule **[8]**. Quel est l'intérêt du groupe mésyle ?

F6. Le carbonate de potassium permet de réaliser une réaction de saponification. Donner la représentation de l'alcoolate ainsi formé. Proposer un mécanisme justifiant la synthèse de la molécule **[6]** à partir de l'alcoolate en justifiant la stéréochimie du centre asymétrique du cycle.

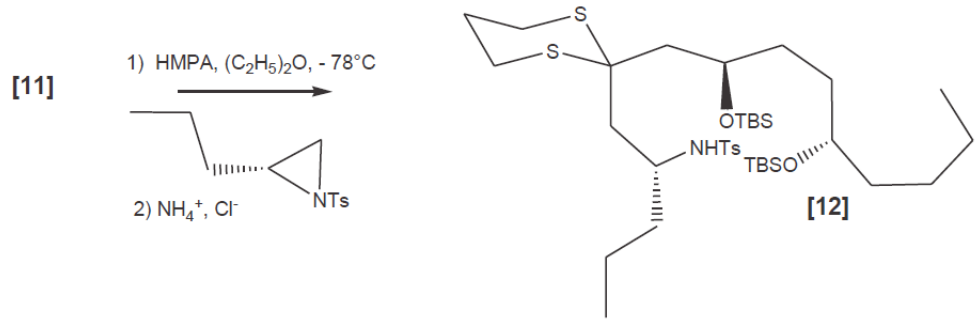
Cinquième partie :

F7. À l'aide du document 1 disponible à la fin de l'énoncé, donner la représentation de la molécule **[9]** en justifiant sa formation. Discuter de l'évolution de la longueur de la liaison C−S (caractérisée par l'orbitale σ^*) au cours de cette réaction. Justifier la réponse.

F8. Donner le mécanisme de la synthèse de l'anion **[10]** en justifiant la régiosélectivité.

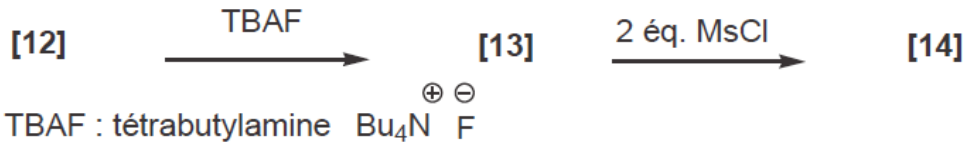
F9. À l'aide du document 2 disponible à la fin de l'énoncé, donner la représentation de l'anion **[11]**.

Sixième partie :



F10. Proposer un mécanisme de la synthèse de la molécule **[12]** en justifiant la régiosélectivité.

Septième partie :

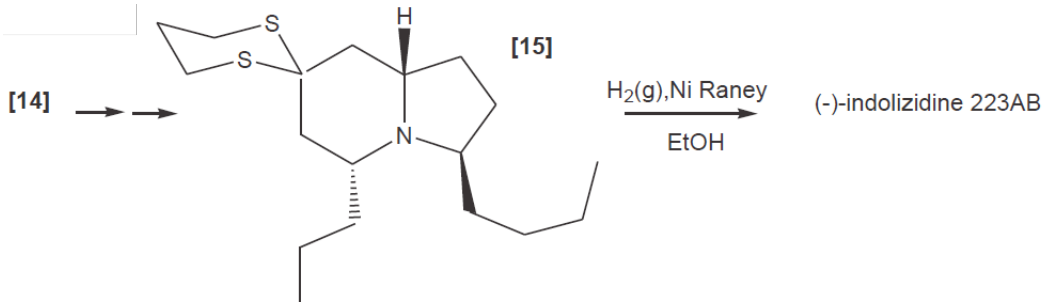


L'analyse spectroscopique IR montre l'apparition d'une bande d'absorption large et intense à un nombre d'onde de 3 500 cm^{-1}.

F11. À quelle liaison correspond ce nombre d'onde ? Pourquoi la bande est-elle large ? En déduire la représentation topologique de la molécule **[13]**.

F12. Donner la représentation topologique de la molécule **[14]**.

Huitième partie :



F13. Indiquer les atomes de carbone asymétriques de la molécule **[15]**. Donner leur descripteur stéréochimique en justifiant succinctement la réponse.

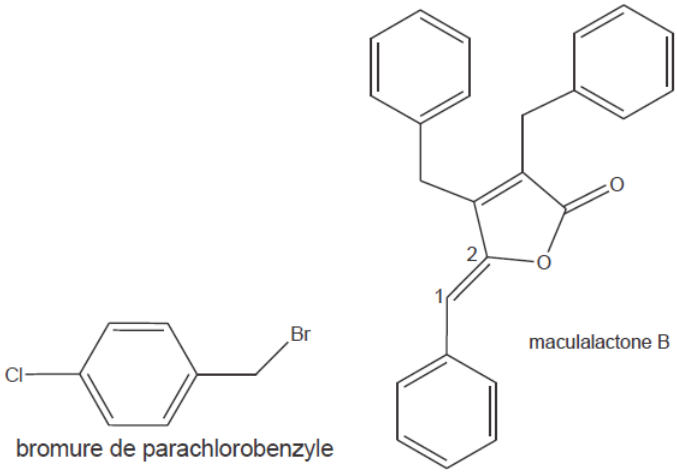
F14. Déterminer la nature de la dernière réaction en calculant la variation du nombre d'oxydation du carbone lié aux deux atomes de soufre dans le composé **[15]**.

Partie G : Étude de différentes réactions de méthylénation

Une réaction de méthylénation consiste à transformer une double liaison carbone-oxygène en une double liaison carbone-carbone. Depuis sa découverte en 1953, la réaction de Wittig est la plus répandue pour effectuer cette transformation. De façon plus générale, de nombreuses méthodes d'oléfination ont été rapportées comme la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons qui est une modification de la réaction de Wittig, permettant l'obtention stéréocontrôlée E ou Z d'un alcène substitué.
En plus des ylures de phosphore, des méthodologies utilisant des ylures de soufre et de silicium ont été développées. Il existe également des versions utilisant des complexes organométalliques de façon stoechiométrique ou catalytique de ces transformations qui ont apporté des améliorations pour pallier certaines limites de méthodes déjà connues.
Il va s'agir dans cette partie d'étudier différentes méthodes permettant des réactions de méthylénation, l'une d'entre elles utilisant des dérivés soufrés : les sulfones.

I. Stéréosélectivité de la réaction de méthylénation

On souhaite synthétiser la maculalactone B, composé naturel isolé de cyanobactéries marines Kyrtuthrix maculans qui permet d'inhiber la formation de biofilms.



La réaction de Wittig permet de créer une liaison C=C à partir d'un dérivé carbonylé et d'une triphénylphosphine. On se propose dans un premier temps d'étudier cette réaction sur un exemple simple et ensuite de voir comment transposer cette méthode à la synthèse de la maculalactone.

Étude du protocole : synthèse du 4-chlorostyrène

On introduit dans un ballon 5,1 g de bromure de parachlorobenzyle (M = 205,4 g.mol^{-1}) représenté ci-dessus, 6,5 g de triphénylphosphine PPh_3 (M = 262 g.mol^{-1}) et 160 mL de propanone. Le mélange est porté au reflux pendant une heure, refroidi puis filtré sur Büchner. Le solide est lavé à l'éther diéthylique puis séché à l'étuve.

G1. Donner la représentation topologique (le cycle benzénique pourra être représenté de façon simplifiée) du sel formé de masse molaire M = 467,4 g.mol^{-1}. Donner le mécanisme de cette réaction. Quelle masse maximale peut-on synthétiser dans ces conditions opératoires ?

Aides :
- *Le mécanisme est de type SN_2 ;*
- *Le phosphore P est dans la même colonne que l'azote N ;*
- *Un sel est un solide ionique.*

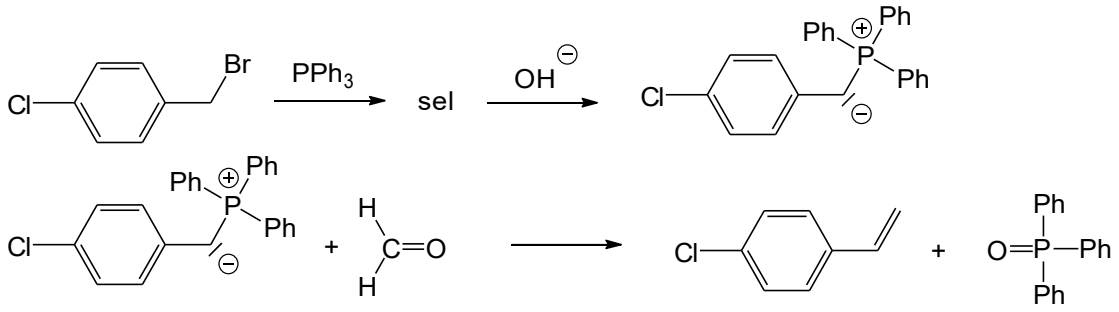
On introduit 4,0 g du solide précédent, 37 mL de méthanal et 20 mL d'eau distillée dans un ballon bicol surélevé, agité et surmonté d'un réfrigérant à eau. On ajoute ensuite goutte à goutte à l'aide d'une ampoule de coulée une solution contenant 2,5 g d'hydroxyde de sodium dans 15 mL d'eau.
Le mélange est transféré dans une ampoule à décanter, la molécule organique est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec de l'eau jusqu'à un pH neutre, séchée au sulfate de magnésium anhydre puis le solvant est éliminé. Un solide de masse m = 2,0 g est recueilli.

~~**G2.** Quel produit se forme-t-il lors de l'ajout de soude ? La soude n'est pas habituellement utilisée lors des réactions de Wittig, justifier ce choix dans ce cas.~~

G3. Schématiser et légender le montage de la synthèse.

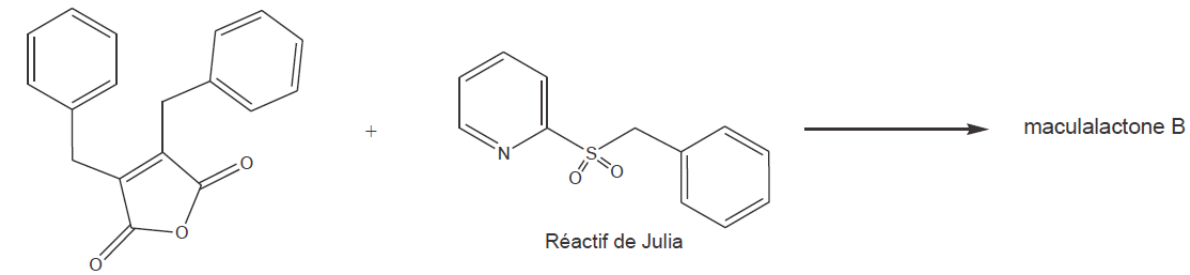
G4. ~~Donner la représentation topologique du solide obtenu à la fin de la synthèse.~~ Proposer une technique permettant d'éliminer le solvant.

Aide : Suite réactionnelle de la réaction de Wittig



G5. Par analogie, proposer des réactifs permettant la création de la liaison C_1=C_2 de la maculalactone B. Des études ont montré que les fonctions anhydride réagissaient de manière similaire aux fonctions carbonyle. Cette réaction est dite « non stéréosélective » à 100%. Expliquer. Pourquoi est-ce un problème dans la synthèse de la maculalactone B ?

Afin de pallier les insuffisances de la réaction de Wittig, la maculalactone B est actuellement obtenue à l'aide d'une sulfone, appelé réactif de Julia, comme le montre le schéma réactionnel ci-dessous :



<u>Protocole</u> :
Dans un ballon de 25 mL sous balayage d'argon, 120 mg d'anhydride dibenzylmaléique (M = 278 g.mol^{-1}) et 100 mg de 2-benzylsulfonylpyridine (M = 233,1 g.mol^{-1}) sont dissous dans 1 mL de THF à 78°C. Puis un mélange de fluorure de bore dans l'éther diéthylique est additionné avec une base forte, LiHMDS (hexaméthyldisilazane de lithium). Après extraction et purification par chromatographie sur colonne, la maculalactone B (M = 352,2 g.mol^{-1}) est obtenue avec un rendement de 63 %.

Le spectre de RMN (résonance magnétique nucléaire) du proton du composé obtenu présente les signaux suivants caractérisés par leur déplacement chimique, δ, en ppm (partie par million) :
- un massif intégrant pour 15H à δ ~ 7,0-7,7 ppm
- un singulet intégrant pour 1H à δ = 5,9 ppm
- un singulet intégrant pour 4H à δ = 3,7 ppm

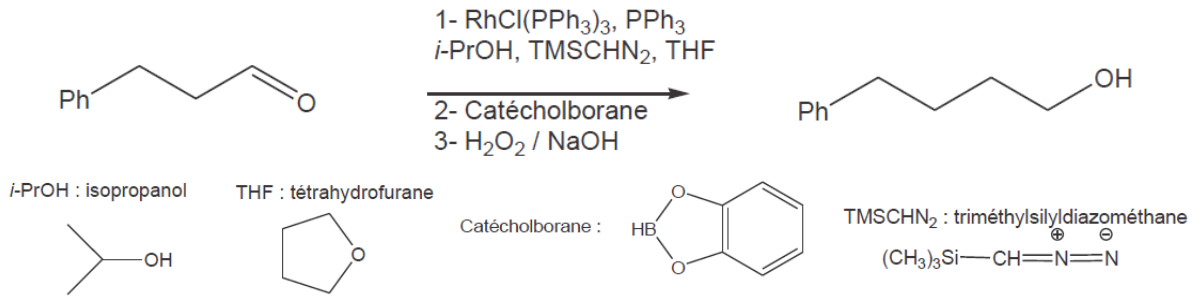
G6. Attribuer les déplacements chimiques aux différents protons en justifiant succinctement la réponse.

G7. Déterminer la masse de maculalactone B synthétisée.

II. Réaction en un seul « pot » à l'aide du catalyseur de Wilkinson

Le catalyseur de Wilkinson ($RhCl(PPh_3)_3$) est très efficace dans la réaction de méthylénation en présence de triméthylsilyldiazométhane. Par ailleurs, l'hydroboration catalytique permet d'obtenir un alcool à partir d'une double liaison C=C terminale ou non. Il va s'agir d'utiliser ce catalyseur pour deux transformations en une seule séquence sans isolement de l'alcène intermédiaire, soit de transformer des aldéhydes ou des cétones en un alcool correspondant avec une augmentation de la longueur de la chaîne carbonée. La présence de ce catalyseur permet de réaliser cette réaction à température ambiante et avec une bonne régiosélectivité.

La réaction suivante a été étudiée :



Seul le cycle catalytique présenté au document 3 disponible à la fin de l'énoncé sera étudié par la suite.

G8. Donner l'équation bilan résultant du cycle catalytique.

G9. Donner en le justifiant le nombre d'électrons du complexe I.

G10. Identifier la nature des réactions élémentaires du cycle :

a) I → II
b) II → III
c) III → IV
d) IV → V
e) IV → I

Partie H : Étude des molécules AH_6

Les molécules AH_6 sont constituées d'un atome central A, dont les orbitales de valence sont s et p et d'un groupe de 6 atomes d'hydrogène. La théorie des groupes permet de construire le diagramme orbitalaire de SH_6, résultant de l'interaction de deux fragments : S et H_6, présenté au document 4 disponible à la fin de l'énoncé. La nomenclature utilisée pour nommer les orbitales moléculaires ainsi formées résulte de la théorie des groupes. Aucune connaissance à ce sujet n'est nécessaire pour traiter les questions.

H1. Représenter les orbitales de valence du soufre. On adoptera le repère utilisé au document 4.

H2. À l'aide du document 4, préciser la nature liante, non-liante ou anti-liante des orbitales moléculaires ainsi formées.

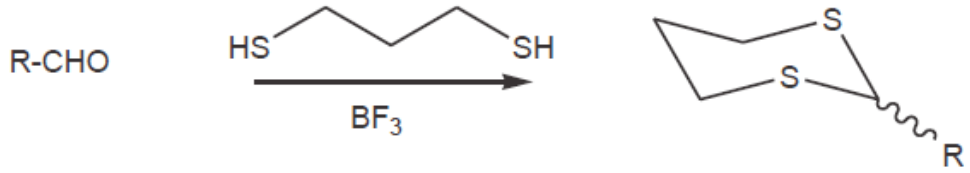
H3. Dénombrer le nombre d'électrons présents dans la molécule SH_6 et donner sa structure électronique.

H4. Déterminer l'indice de liaison de la molécule SH_6. Comparer l'indice de liaison au nombre de liaisons covalentes dans la molécule SH_6.

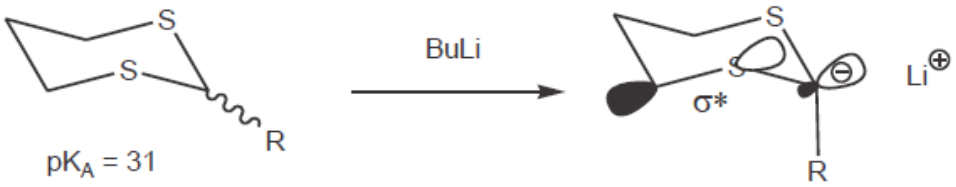
H5. En étudiant les interactions possibles des orbitales atomiques $3d_{z2}$ et $3d_{x2-y2}$ avec les orbitales de fragments φ_5 et φ_6, comment peut évoluer l'indice de liaison ? Proposer une explication permettant de justifier la stabilité de la molécule SH_6.

Document 1 – Les dithianes

Les dithianes sont généralement synthétisés à partir des aldéhydes par une réaction analogue à celle des acétals à la différence que la réaction est assistée par un acide de Lewis BF_3 et non par un acide protique de type APTS (acide paratoluènesulfonique). Les plus stables vis-à-vis de l'hydrolyse sont les dithianes cycliques dérivés du propanedithiol.



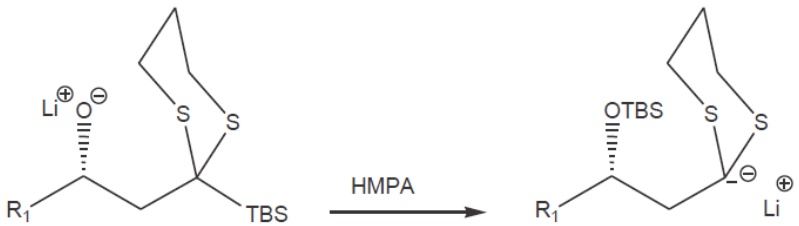
Les dithianes sont des composés importants en chimie de synthèse car ils permettent d'inverser la polarité du carbone fonctionnel. L'atome de carbone de la fonction carbonyle est électrophile alors que la déprotonation du dithiane forme un anion ainsi nucléophile. On parle alors de « Umpolung ».



Le proton équatorial est plus acide que le proton axial car l'anion équatorial est stabilisé par la délocalisation de ses électrons dans l'orbitale σ^* (orbitale anti-liante) de la liaison C-S.
Clayden – Greeves – Warren. Chimie Organique. de Boeck 2e édition

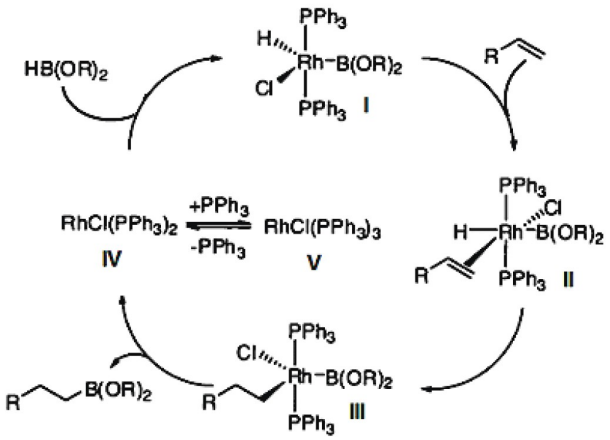
Document 2 – Réarrangement de Brook

En chimie organique, le réarrangement de Brook est une réaction dans laquelle un groupe organosilyle lié de façon covalente à un atome de carbone change de position avec le proton d'un groupe hydroxyle sous l'effet d'une base. Il doit son nom au chimiste canadien Adrian Gibbs Brook. Le produit de la réaction est un éther de silyle.



HMPA : hexaméthylphosphoramide
https://fr.wikipedia.org/wiki/R%C3%A9arrangement_de_Brook
https://fr.wikipedia.org/wiki/Hexam%C3%A9thylphosphoramide

Document 3 – Cycle catalytique de la réaction d'hydroboration



Document 4 – Construction du diagramme d'orbitales moléculaires SH_6

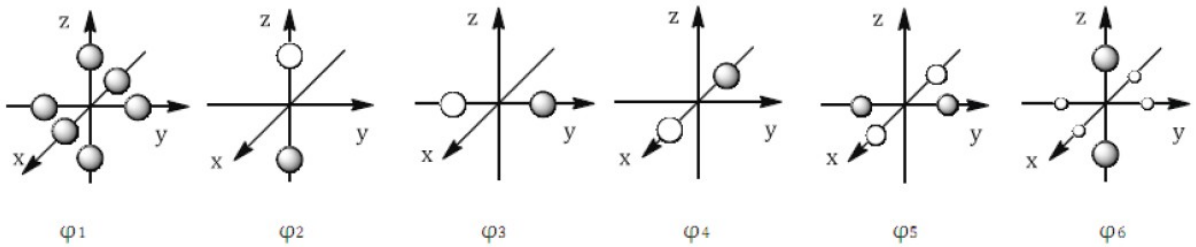
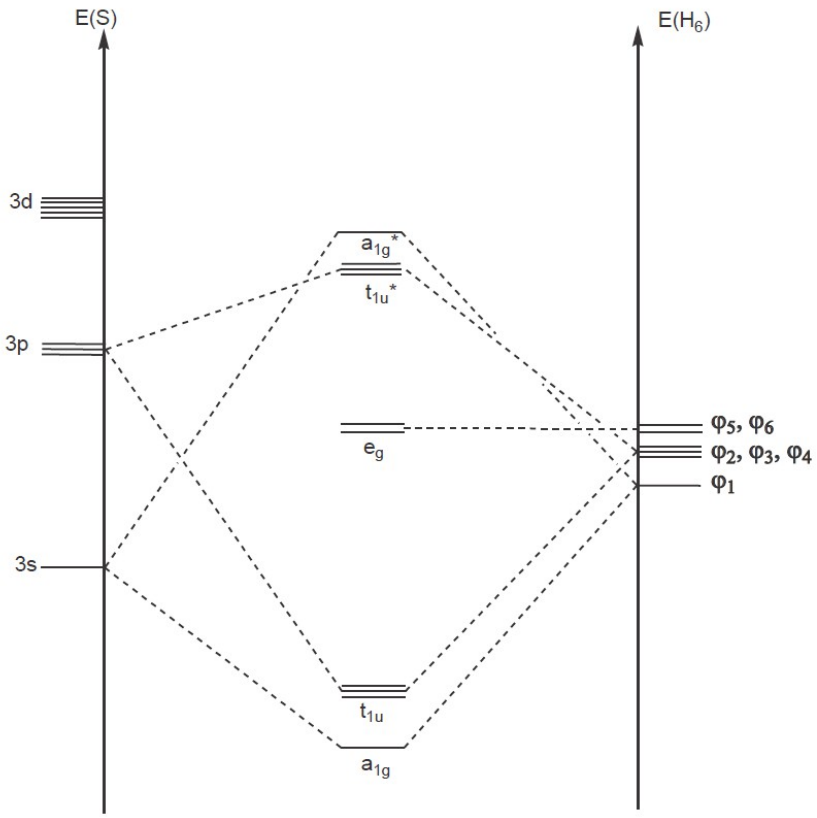


Diagramme énergétique de SH_6



Données numériques

Numéros atomiques : Z(H) = 1 ; Z(C) = 6 ; Z(O) = 8 ; Z (S) = 16 ; Z (Rh) = 45

Masses molaires atomiques ($g.mol^{-1}$) :

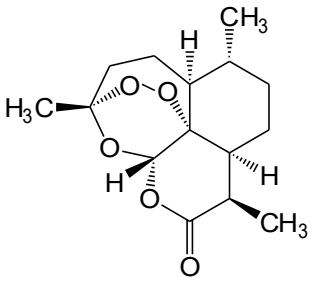
H	C	N	O	P	S	Cl	Mn	Ni	Br
1,0	12,0	14,0	16,0	31,0	32,1	35,5	54,9	58,7	79,9

Électronégativité (échelle de Pauling) : $\chi(C) = 2,5$; $\chi(S) = 2,6$; $\chi(O) = 3,4$

Problème n°2 : L'artémisinine (CCINP TPC 2019)

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**

Partie I - Étude structurale

Q1. Dans la section expérimentale d'un autre article de recherche, sont indiquées les caractéristiques de l'artémisinine, avec en particulier la mention « $[\alpha] = + 66{,}3°$ ($c = 0{,}97$, $CHCl_3$) ».
Indiquer la signification des différents symboles et chiffres intervenant dans cette mention.

Q2. Commenter l'unité de $[\alpha]$ et préciser celle de c dans cette mention.

Q3. Justifier que la valeur de $[\alpha]$ soit non nulle.

Q4. Préciser les descripteurs stéréochimiques des atomes de carbones liés au groupe peroxo (–O–O–) de l'artémisinine **1**. La réponse sera clairement justifiée.

Q5. Discuter du nombre de stéréoisomères de configuration possibles pour cette molécule.

Q6. L'article de J. Turconi *et al*. indique que l'artémisinine est une molécule de la famille des sesquiterpènes. Commenter cette affirmation à l'aide du **document 1**, **Annexe documentaire**.

Q7. Sur le spectre infrarouge (IR) de l'artémisinine, attribuer les signaux marqués * aux vibrations des liaisons correspondantes (**documents 2** et **3**).

Q8. Prévoir une valeur approchée du nombre d'onde où l'on pourrait voir apparaître la vibration d'élongation O–O du groupe peroxo sur le spectre infrarouge. On pourra s'appuyer sur le **document 3**.

Q9. Indiquer si les signaux de forte intensité observés sur le spectre IR dans la zone de nombres d'onde correspondant au modèle simplifié de la liaison O–O sont susceptibles de correspondre effectivement à la vibration d'élongation O–O.

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.

Partie III - Hémisynthèse de l'artémisinine

III.1 - Du glucose à l'acide dihydroartémisinique

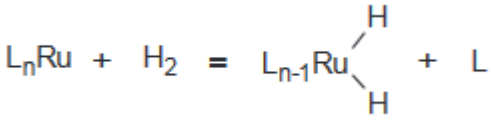
Q27. À partir du **document 6**, indiquer quels peuvent être les avantages d'une hémisynthèse par rapport à une synthèse totale dans le cas de l'artémisinine.

Q28. Expliquer les phénomènes mis en jeu lors des étapes de purification de l'acide artémisinique présentées dans le **document 6**. On proposera des domaines de *pH* pertinents pour les étapes de lavage aqueux tamponné et d'extraction alcaline (= basique), puis on précisera dans quelle phase se trouve l'acide artémisinique.

Q29. De manière générale, citer les propriétés d'un bon solvant d'extraction.

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'analyse des transferts électroniques précédents et des orbitales moléculaires du dihydrogène, expliquer pourquoi l'addition oxydante entraîne la rupture de la liaison H–H.

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.

III.2 - De l'acide dihydroartemisinique (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. On pourra raisonner par analogie avec l'hydrolyse acide des esters.

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**.

ANNEXE DOCUMENTAIRE

Données

Vitesse de la lumière dans le vide : $c = 3{,}0 \cdot 10^8$ m·s^{-1}

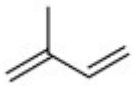
Nombre d'Avogrado : $N_A = 6{,}02 \cdot 10^{23}$ mol^{-1}

Masse molaire de l'oxygène : $M_O = 16{,}0$ g·mol^{-1}

Document 1 – Terpènes

Les terpènes sont une classe d'hydrocarbures, produits par de nombreuses plantes, en particulier les conifères. Ce sont des composants majeurs de la résine et de l'essence de térébenthine produite à partir de la résine.

Le squelette carboné des terpènes est constitué d'unités isopréniques reliées les unes à la suite des autres, c'est ce que l'on appelle la règle de l'isoprène. Ces squelettes peuvent être arrangés de façon linéaire ou bien former des cycles.



Isoprène

Les terpènes ne sont pas formés à partir de l'isoprène C_5H_8 bien qu'ils aient pour formule de base des multiples de celle-ci, c'est-à-dire $(C_5H_8)_n$.
En fonction du nombre n (entier) d'unités pentacarbonées (en C_5) ramifiées, on peut distinguer pour :

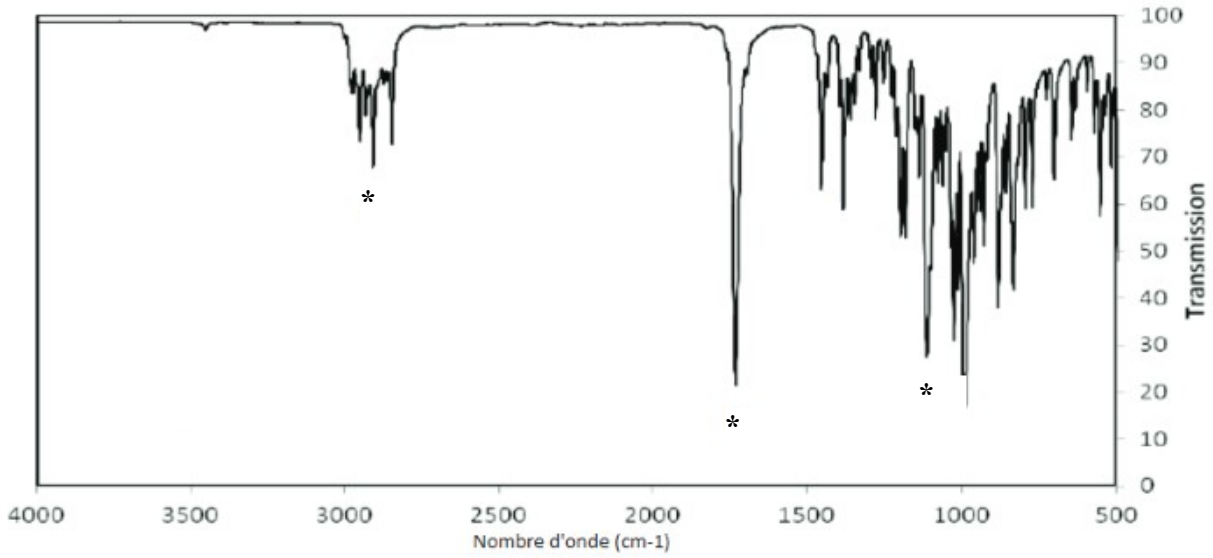
- $n = 2$: les monoterpènes ($C_{10}H_{16}$). Ce sont les plus communs et ils comptent de nombreux isomères ;
- $n = 3$: les sesquiterpènes ($C_{15}H_{24}$) ;
- $n = 4$: les diterpènes ($C_{20}H_{32}$) ;
- etc.

Source : https://fr.wikipedia.org/wiki/Terp%C3%A8ne

Document 2 - Propriétés de l'artémisinine

Température de fusion : 153 °C

Spectre IR de l'artémisinine (d'après F.E. Dowell et al., *American Journal of Agricultural Science and Technology*, **2014**, *2*, 1, 1-7) :



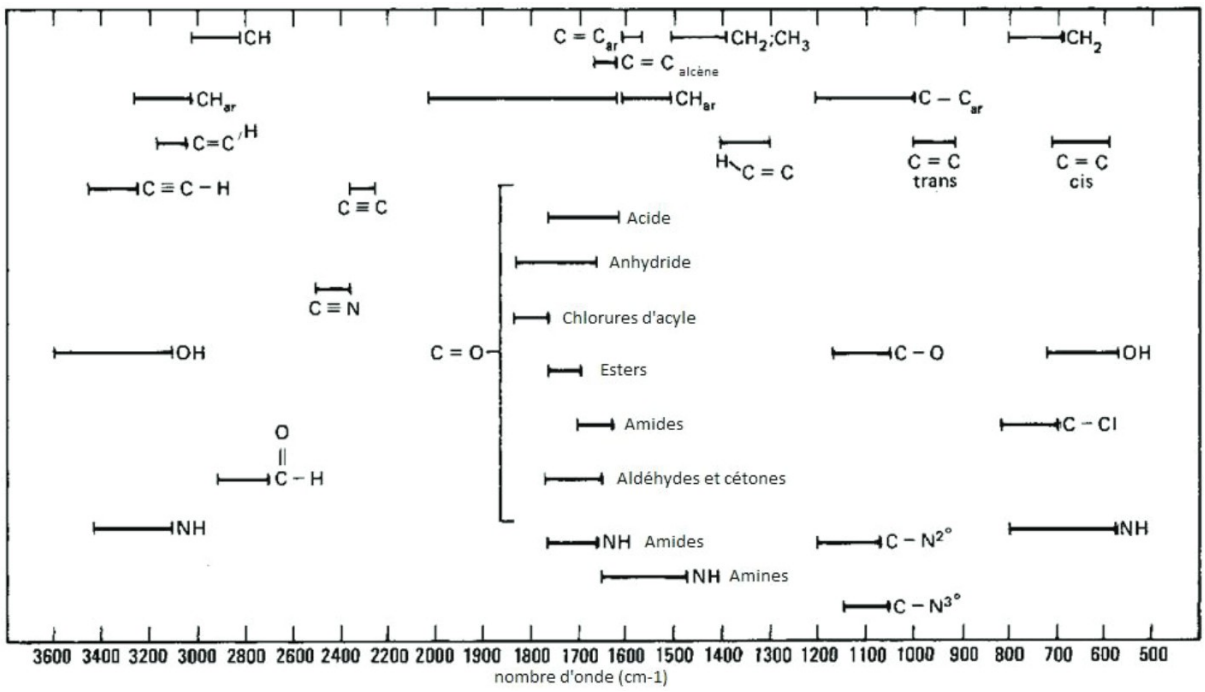
Spectre RMN 1H de l'artémisinine (d'après F. Lévesque, P. Seeberger, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*,1706-1709)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) :

5,86 (s, 1H)
3,40 (dq, J = 7,3 Hz et 5,4 Hz, 1H)
2,47 – 2,39 (m, 1H)
2,08 – 1,98 (m, 2H)
1,91 – 1,86 (m, 1H)
1,81 – 1,74 (m, 2H)
1,51 – 1,34 (m, 3H)
1,45 (s, 3H)
1,21 (d, J = 7,3 Hz, 3H)
1,11 – 1,04 (m, 2H)
1,00 (d, J = 6,0 Hz, 3H)

s : singulet
d : doublet
q : quadruplet
dq : doublet de quadruplet
m : multiplet

Document 3 - Spectroscopie infrarouge



Les nombres d'onde des résonances vibrationnelles mesurés en spectroscopie infrarouge ou Raman peuvent être évalués théoriquement à partir d'un modèle simple d'oscillateur harmonique. Des masses m_1 et m_2, reliées par un ressort de raideur k, donnent lieu à une résonance pour un nombre d'onde σ donné par la relation suivante :

$$\sigma = \frac{1}{2\pi c}\sqrt{\frac{k}{\mu}}$$

où la masse réduite μ est donnée par :

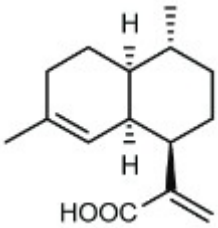
$$\mu = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2}$$

Par exemple, pour l'éthane, on peut évaluer la constante de raideur k = 440 N·m^{-1} pour un nombre d'onde de 995 cm^{-1}.

Les vibrations moléculaires ne donnent pas toutes lieu à un signal sur le spectre infrarouge. En effet, pour qu'une vibration donne un signal, il faut qu'elle entraîne une variation du moment dipolaire de la molécule. Par exemple, dans le cas de l'éthane, la vibration d'élongation C–C est quasiment absente du spectre infrarouge (on peut par contre l'observer sur un spectre Raman).

Document 6 - Hémisynthèse et synthèses totales 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.



acide artémisinique

L'acide artémisinique est obtenu par fermentation du glucose avec des levures génétiquement modifiées. L'acide artémisinique, ainsi obtenu, est ensuite purifié et transformé en artémisinine en 4 étapes.

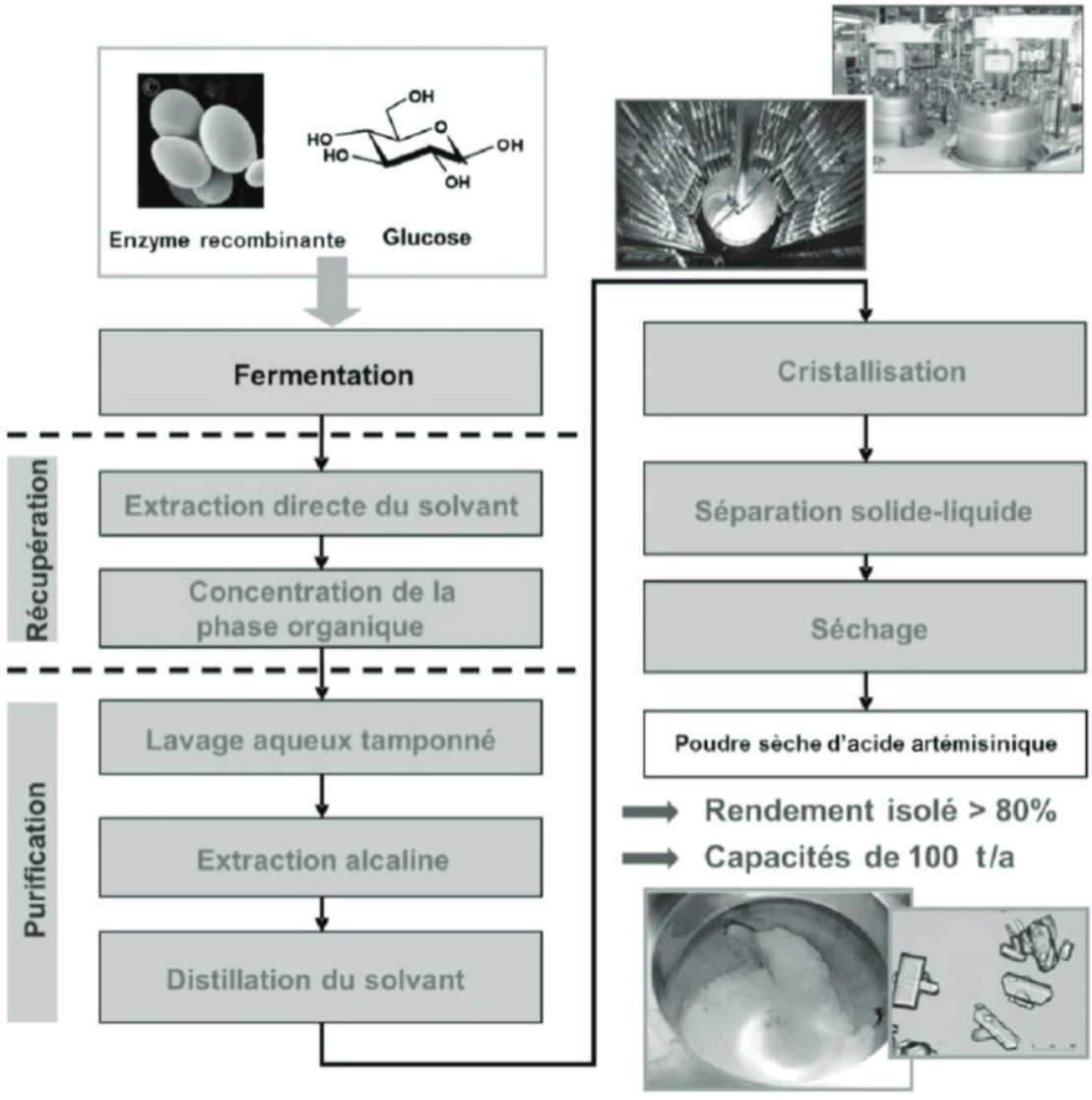
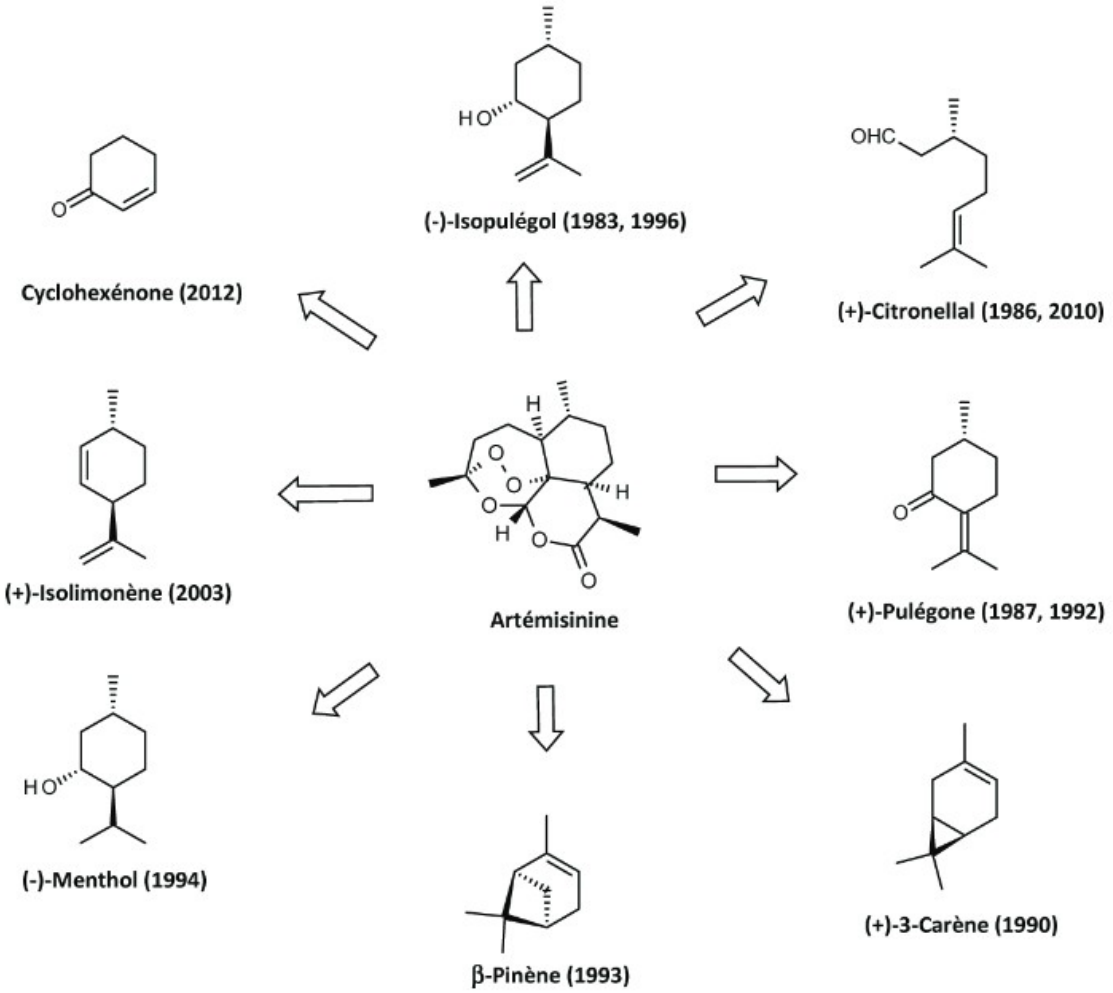


Schéma de principe du procédé (Sanofi) de synthèse de l'acide artémisinique à partir du glucose ©Sanofi.

Document 6 (suite) - Hémisynthèse et synthèses totales de l'artémisinine

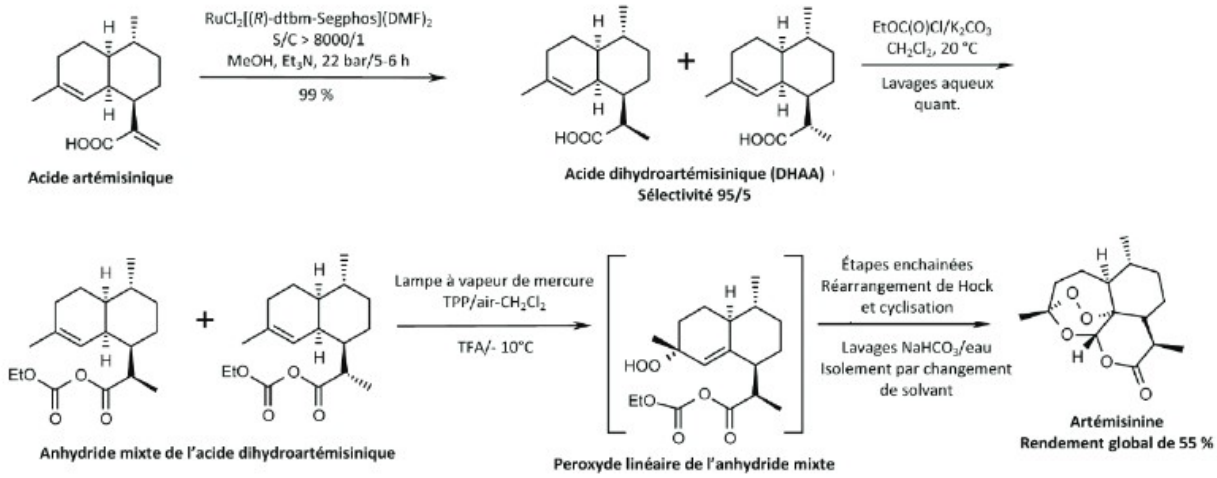
Synthèses totales de l'artémisinine



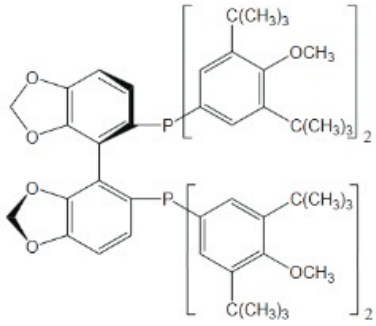
Source : J. Turconi et P. Mackiewicz, Actualité Chimique, 2018, 425, 39-47

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

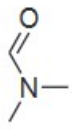
(a) Transformation de l'acide artémisinique en artémisinine (procédé Sanofi)



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



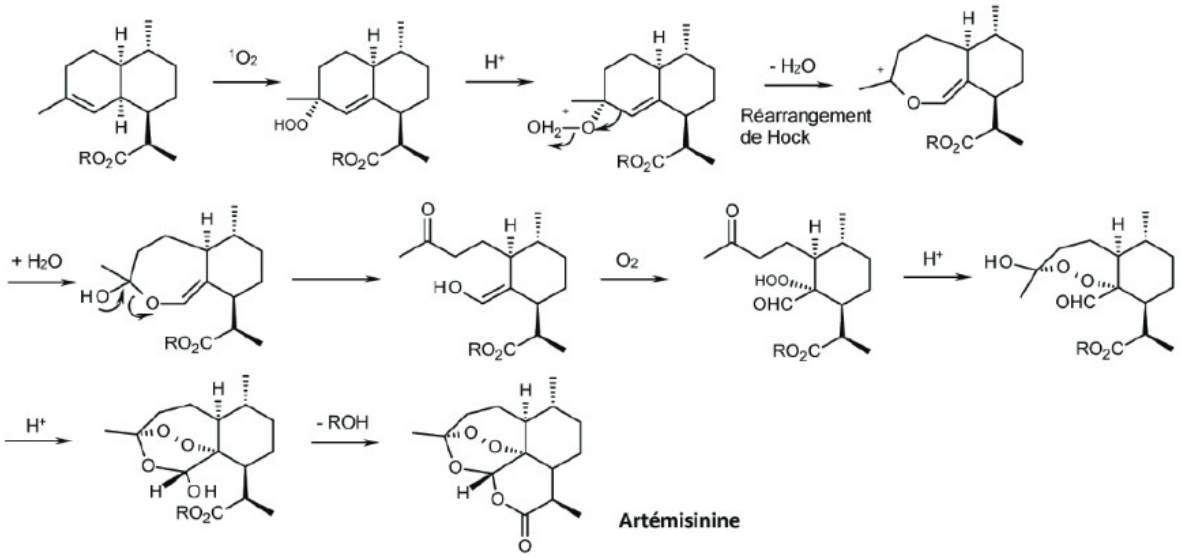
- DMF (diméthylformamide)



- TFA : acide trifluoroacétique $F_3C–COOH$
- TPP : tétraphénylporphyrine (photosensibilisateur)

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

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

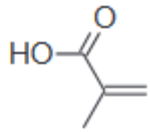


Source : J. Turconi et P. Mackiewicz, *Actualité Chimique*, **2018**, *425*, 39-47

Document 8 - Quelques orbitales moléculaires

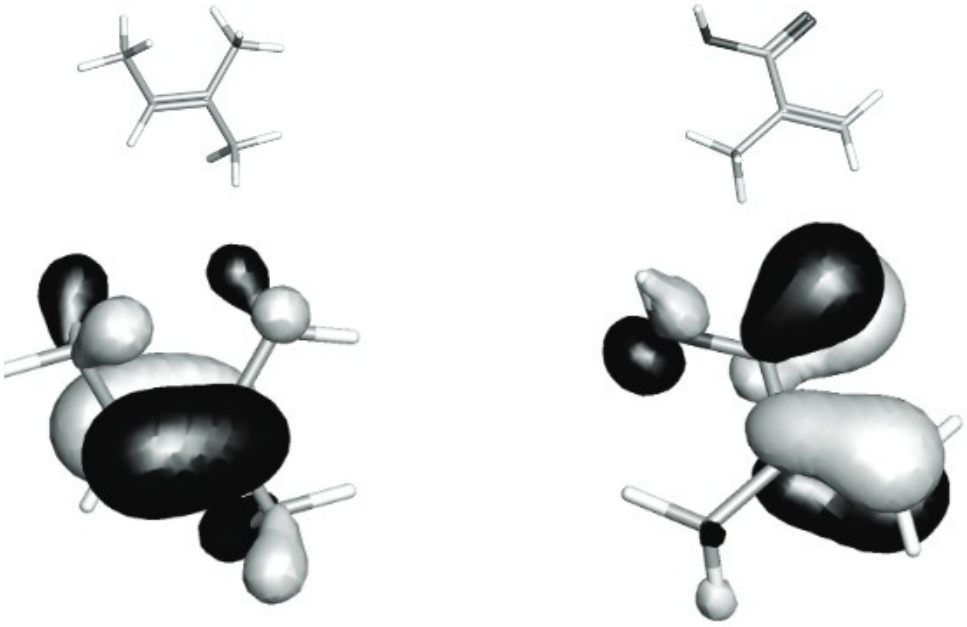
Les deux groupements alcène de l'acide artémisinique peuvent être modélisés en se limitant à leur environnement local :

(a)



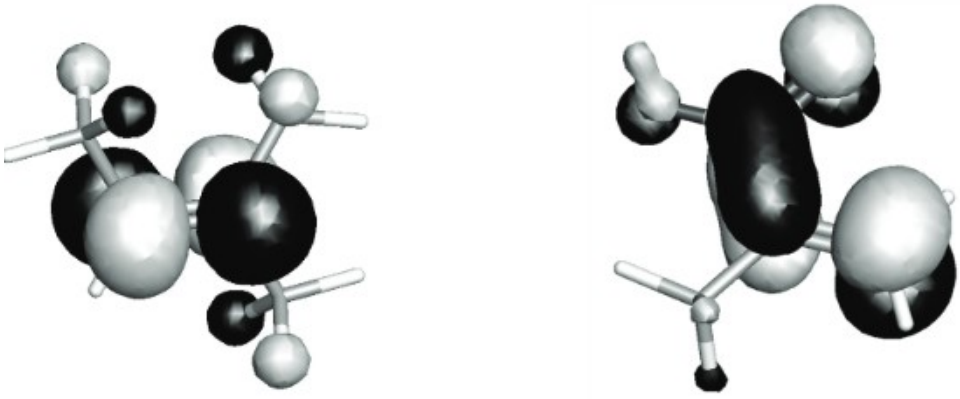
(b)

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



π_{CC} ; $E = -13{,}3$ eV

π_{CC} ; $E = -14{,}5$ eV

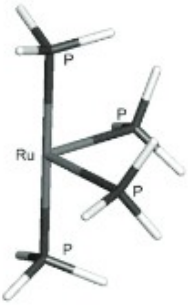


π^*_{CC} ; $E = 2{,}6$ eV

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

$E = -12{,}3$ eV

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

$E = +17{,}6$ 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