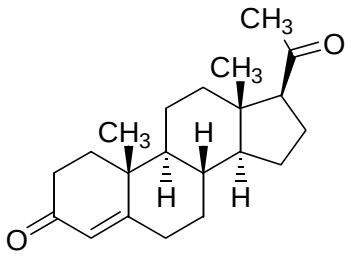
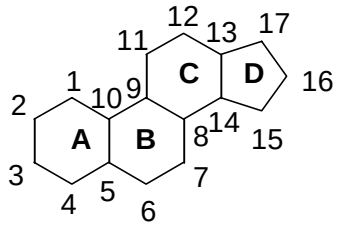
Problème I : Synthèse de la progestérone

La progestérone **I** est une hormone stéroïde sécrétée au cours des cycles ovariens qui permet l'implantation de l'œuf sur la paroi utérine. W.S. Johnson a proposé une synthèse de cette hormone, obtenue sous forme racémique, qui met en jeu une cyclisation biomimétique.



I



I- Stéréochimie, spectroscopie infrarouge

La numérotation des carbones d'un stéroïde est rappelée ci-dessus.

I-1 Indiquer les carbones asymétriques de la progestérones **I** à l'aide d'un astérisque.

I-2 Donner la configuration absolue des carbones 10 et 13 en la justifiant..

I-3 Les cycles B et C présentent une jonction *trans*. Représenter en conformation chaise dans l'espace deux cycles à 6 carbones accolés par une liaison C-C et présentant cette même stéréochimie. On figurera les liaisons C-H d'un des cycles en précisant lesquelles sont axiales (a) et lesquelles sont équatoriales (e).

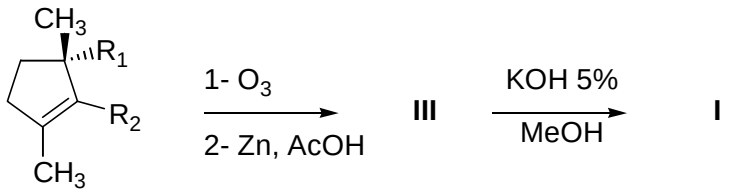
I-4 La progestérone présente deux fonctions cétone, dont les vibrations de valence sont observées à 1670 et 1700 cm-1 en spectroscopie IR. Attribuer ces absorptions en justifiant votre raisonnement.

II – Formation du cycle A

Le cycle A est formé par un processus « d'ouverture-fermeture » qui met en jeu des réactions très classiques. Le schéma ci-dessous résume ce processus. La structure des molécules a été simplifiée en remplaçant les cycles B, C et D par des groupements R_1 et R_2.

 © EduKlub S.A.
Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 10 pages.



II

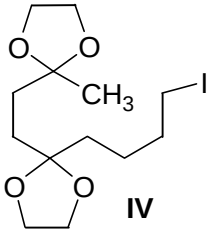
II-1 Représenter la structure du composé **III**.

II-2 Comment appelle-t-on la réaction de cyclisation de ce composé **III** en composé **I** ?

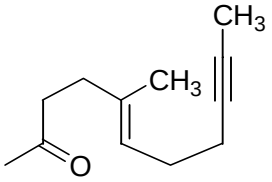
II-3 Proposer un mécanisme pour cette cyclisation.

III- Synthèse du précurseur de la progestérone, spectroscopie RMN ^{1}H

Une des étapes-clé de la synthèse est une réaction de Wittig, qui permet d'obtenir un composé **VI** de configuration *E*. Les matières premières sont le dérivé iodé **IV** et l'aldéhyde insaturé **V**.



IV



V

III-1 L'aldéhyde **V** présente en particulier les signaux donnés dans le tableau ci-dessous en RMN 1H (spectre enregistré dans le chloroforme deutérié $CDCl_3$ à 60 MHz).
Attribuer ces signaux à l'aide des tables figurant en annexe et justifier la multiplicité observée.

(ppm)	Intégration	Multiplicité	J (Hz)
1,58	3 H	Singulet	-
1,71	3 H	Triplet	2,5
5,21	1 H	Triplet	6
9,8	1 H	Singulet	-

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 10 pages.

III-2 Rappeler comment préparer un alcène, à l'aide d'une réaction de Wittig, à partir d'un halogénure R_3-CH_2-I, de triphénylphosphine, d'un aldéhyde R_4-CHO et de tout autre réactif nécessaire.

III-3 En déduire la structure du composé **VI**.

III-4 Le composé **IV** présente des fonctions cétone qui ont été protégées en vue de la réaction de Wittig. Expliquer pourquoi ces protections sont nécessaires ?

III-5 Comment effectue-t-on la protection d'une fonction cétone ? On précisera le réactif et le catalyseur nécessaires..

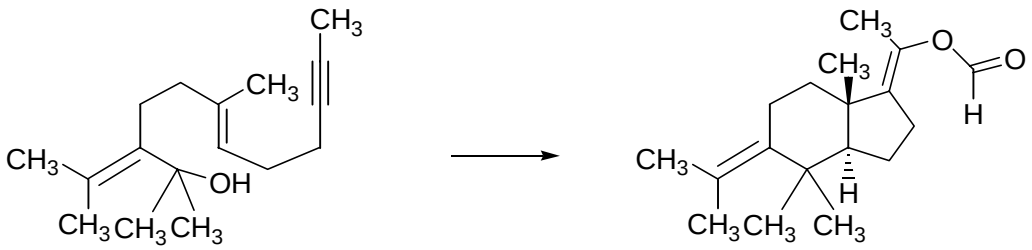
III-6 Le composé **VI** est traité en milieu hydroorganique acide afin de déprotéger les fonctions cétone. Donner le mécanisme de déprotection d'une cétone.

III-7 Donner la structure du produit **VII** ainsi obtenu à partir de **VI**.

IV- Cyclisation biomimétique sur un modèle

Johnson a tout d'abord étudié la cyclisation sur le diènynol **VIII** qui conduit par traitement dans le pentane avec un excès d'acide méthanoïque (système biphasique eau/solvant, agitation 15 minutes à température ambiante) au bicycle **IX**.

IV-1 L'alcool tertiaire VIII fournit aisément un carbocation dans le milieu acide considéré. Ecrire ce carbocation et justifier sa stabilité.



VIII **IX**

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

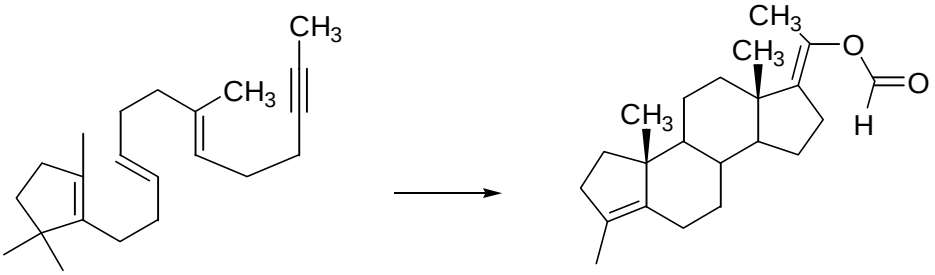
Extrait gratuit de document, le document original comporte 10 pages.

IV-2 Ce premier carbocation est un électrophile qui peut conduire à la formation de deux nouveaux carbocations en s'additionnant sur la double liaison « centrale ». Représenter ces deux cations et discuter leur stabilité relative.

IV-3 Le carbocation le plus stable s'additionne ensuite sur la triple liaison. Proposer en conséquence un mécanisme pour la formation de **IX**.

V- Formation de la progestérone

Le processus précédent, d'additions électrophiles « en cascade », a été appliqué au composé **X** selon le schéma suivant :



X **XI**

V-1 Proposer un mécanisme de cyclisation de **X** en précurseur **XI** de la progestérone.

V-2 Comment peut-on transformer le groupement porté par le carbone 17 en groupement acétyle ?

V-3 Proposer en conséquence un schéma de synthèse de la progestérone à partir de **XI**.

Annexe 1 : Déplacements chimiques caractéristiques

(les atomes concernés sont figurés en gras)

Types d'atomes d'hydrogène	Domaine de déplacement chimique (ppm)
R-C**H**$_3$	0,8 – 1,0
R-C**H**$_2$-R'	1,2 – 1,4
R-CH=CR'C**H**$_3$	1,5 – 1,7
R$_2$C=C**H**R'	5,0 – 5,7
R-C≡C-C**H**$_3$	1,7 –1,9
R-C**H**O	9,5 – 10,5

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 10 pages.