Problème –

Synthèse biomimétique d'un précurseur de la progestérone (d'après X 2000)

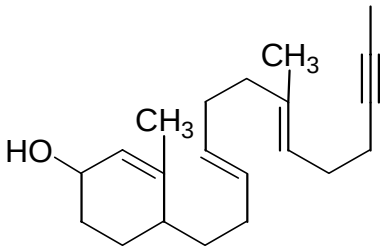
Pour alléger l'écriture, les candidats pourront ne faire figurer dans la représentation des molécules que la partie qui intervient dans la réaction considérée, tout en précisant la lettre qui désigne cette molécule.

Données

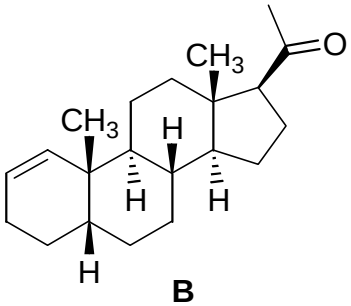
Déplacements chimiques (ppm) en RMN de quelques types de protons de molécules organiques :

CH_3-C	0,9-1	CH_2=C	4,5-6
CH_3-C=C	1,6-2,1	-CH=CH-(cyclique)	5,2-6
-CH_2-C=O	2,1-2,5	-CH-C=O	2,4-2,8

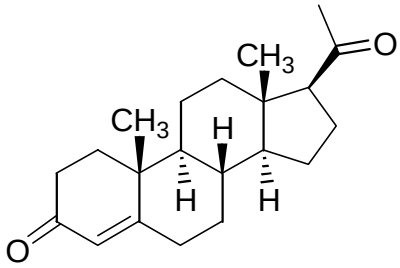
Les réactions enzymatiques, à la fois par leur ingéniosité et leur grande sélectivité, ont inspiré les chimistes qui ont cherché à les reproduire de manière classique pour synthétiser plus efficacement des molécules jusqu alors très difficiles à obtenir. Ainsi, des chercheurs ont développé la synthèse d une hormone, la progestérone, en utilisant comme étape clé la cyclisation électrophile biomimétique du triénynol **A** en Δ^1-5β-pregnen-20-one, **B**.



A

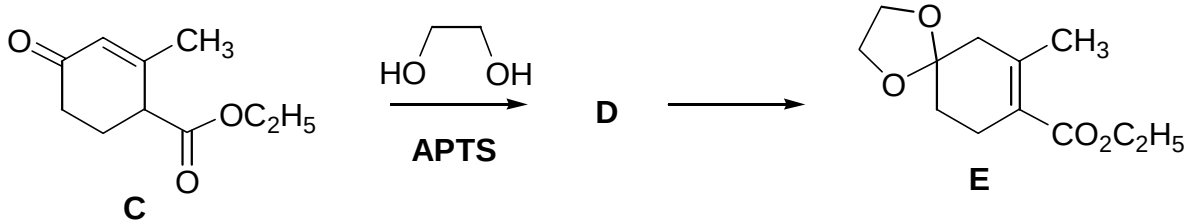


B



Progestérone

1. La synthèse de **B** débute par le chauffage du cétoester **C**, représenté ci-dessous, avec de l'éthane-1,2-diol dans le toluène, en présence d'une quantité catalytique d'acide paratoluènesulfonique (noté APTS). Le produit **D** obtenu est alors transformé in situ en composé **E** :



C **E**

 © 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 24 pages.

a- Donner la formule semi-développée de **D**; préciser la nature de la réaction correspondant à la formation de **D**, puis détailler son mécanisme.

b- Quelle relation d'isomérie existe-t-il entre les produits **D** et **E** ? Indiquer de manière simple comment l'utilisation de la RMN proton permettrait d attribuer à **E** sans ambiguïté la structure ci-dessus.

c- Proposer un mécanisme illustrant la formation de **E** à partir de **D**. Pourquoi l'isomère **E** est-il plus stable que **D** ?

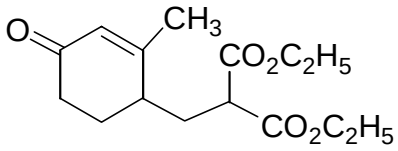
2. **E** est ensuite réduit par un excès d'« aluminohydrure de lithium » ($LiAlH_4$)dans l'éthoxyéthane anhydre pour fournir **F**, de formule brute $C_{10}H_{16}O_3$, qui est déshydraté en présence d'une solution d'acide chlorhydrique à 10 % dans le tétrahydrofuranne (noté THF). Le produit **G** alors isolé, de formule brute $C_8H_{10}O$, présente en infrarouge une bande intense à 1680 cm^{-1} et aucune bande au-delà de 3000 cm^{-1} . En RMN proton, on observe en particulier un pic à 5,4 ppm qui intègre pour deux protons, un pic à 5,9 ppm qui compte pour un proton, et un pic singulet à 2,1 ppm intégrant pour trois hydrogènes.

a- Donner la formule semi-développée de **F**.

b- Montrer que les données fournies sont compatibles avec la formation, après hydrolyse de la fonction acétal de **F** en **F'**, d'une diénone conjuguée (cétone conjuguée avec deux doubles liaisons éthyléniques) dont on précisera la formule semi-développée, ainsi que le mécanisme de formation.

c- Indiquer pourquoi il est nécessaire de protéger la fonction cétone dans la première étape de cette synthèse.

3. L'action d'une quantité équimoléculaire de méthanolate de sodium sur le malonate de diméthyle $CH_2(CO_2CH_3)_2$ dans le méthanol donne un réactif **H**, que l'on fait réagir mole à mole avec **G** pour après neutralisation le composé I ci-dessous.



I

a- Justifier le fait que le malonate de diméthyle possède des hydrogènes à caractère acide. Quel est le réactif **H** formé ?

b- Indiquer les autres sites possibles d'addition nucléophile du réactif **H** sur la molécule **G**, et donner les structures des produits qui seraient alors obtenus.

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 24 pages.

c- Par analogie avec la réaction d'addition d'un nucléophile carboné sur une α-énone, proposer un mécanisme expliquant la formation de **I**.

4. On donne les orbitales moléculaires obtenues par un calcul de Hückel sur **G** modélisé par la 4,5-diméthylhexan-3,5-dién-2-one, de formule brute $C_8H_{12}O$. Chaque substituant méthyle est décrit dans cette modélisation comme un hétéroatome à deux électrons défini par les paramètres $\alpha_{Me} = \alpha + 2\beta$ et $\alpha_{C\text{-}Me} = 0{,}7\beta$. L'atome d'oxygène est défini par les paramètres $\alpha_O = \alpha + \beta$ et $\beta_{CO} = \beta$, β étant une grandeur négative. Seuls les coefficients sur l'oxygène et les carbones éthyléniques ont été tabulés ; la numérotation des carbones est celle de la nomenclature.

Orbitale n°	1	2	3	4	5	6	7	8
E	α + 2,52β	α + 2,36β	α + 2,18β	α + 1,56β	α + 1,18β	α + 0,64β	α - 0,35β	α - 1,23β
O	0,188	0,259	0,036	-0,617	-0,404	0,404	0,319	0,259
C_2	0,285	0,353	0,042	-0,347	-0,073	-0,147	-0,429	-0,577
C_3	0,258	0,094	-0,061	-0,314	0,280	-0,550	-0,260	0,362
C_4	0,364	-0,130	-0,174	-0,143	0,403	-0,202	0,519	0,132
C_5	0,312	-0,225	0,165	-0,070	0,435	0,349	0,189	-0,504
C_6	0,124	-0,095	0,076	-0,045	0,370	0,549	-0,545	0,411

Énergies et coefficients des orbitales moléculaires π de la 4,5-diméthylhexan-3,5-dién-2-one

a- Après avoir précisé la formule semi-développée de la 4,5-diméthylhexan-3,5-dién-2-one, identifier ses orbitales frontières.

b- Quelle est l'orbitale à considérer pour étudier la réactivité de cette molécule avec un nucléophile comme l'anion du malonate de diméthyle ? Sur quel carbone se fera préférentiellement l'addition d'un tel nucléophile ? Justifier.

c- D'après cette analyse, **I** est-il le produit majoritaire attendu ? Quel autre facteur peut orienter la réaction vers la formation de ce produit ?

5. Le composé **I**, d'abord saponifié par une solution de soude, est ensuite chauffé en présence d'acide chlorhydrique. Cette réaction qui s'accompagne d'un dégagement gazeux donne naissance au produit **J** de formule brute $C_{10}H_{14}O_3$. **J** chauffé dans le méthanol en présence d'une quantité catalytique d'APTS engendre la formation de **K**.

a- Schématiser la séquence de réactions qui mène à **K**. Quelle est la nature du gaz dégagé ?

b- Détailler le mécanisme de l étape au cours de laquelle se produit ce dégagement gazeux.

 © 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 24 pages.

6. Le groupement cétone de **K** est ensuite protégé par réaction avec un excès d'éthane-1,2-dithiol ($HSCH_2CH_2SH$) dans le méthanol, en présence de trifluorure de bore complexé par l'éthoxyéthane : $BF_3.(C_2H_5)_2O$. Le composé **L** obtenu (de formule brute $C_{13}H_{20}O_2S_2$), possède une grande stabilité à la fois en milieu basique et en milieu acide. Son spectre de RMN du proton présente notamment des déplacements chimiques caractéristiques à 1,7 ppm et 5,6 ppm qui correspondent à deux singulets intégrant dans un rapport 3 :1.

a- Sachant que l'éthane-1,2-dithiol donne avec un groupement carbonyle une réaction équivalente à celle de l'éthane-1,2-diol (cf. question 1.a)), en déduire la formule semi-développée du produit **L**, en accord avec les données RMN ci-dessus.

b- Rappeler les structures électroniques des atomes de bore et de fluor. En déduire la formule de Lewis de BF_3, ainsi que sa géométrie. Quelle propriété cela met-il en évidence, permettant notamment d'expliquer le type de complexe que BF_3 donne avec l'éthoxyéthane ?

c- En déduire le rôle de BF_3 dans la réaction de protection du groupement cétone de **K**.

d- Quel composé **L'** obtiendrait-on par action de l'éthane-1,2-diol en présence d APTS sur **K** ?

7. **L**, après hydrolyse basique à température ambiante, conduit à **M** qui est chauffé dans l'acétate d'éthyle avec une quantité équimoléculaire de (*R*)-(+)-1-phényléthanamine. Par refroidissement, il cristallise un sel **N**, qui est purifié par trois recristallisations successives. **N** ,dont la configuration absolue des carbones asymétriques est (*R, R*), est ensuite traité par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique pour conduire, après extraction avec de l'acétate d éthyle, à **O** qui présente un pouvoir rotatoire spécifique positif.

a- Rappeler la signification des préfixes (*R*) et (+). Donner la formule topologique de la (*R*)-(+)-1-phényléthanamine.

b- Donner la formule emsi-développée de **M**. Possède-t-il des carbones asymétriques ? Préciser, en justifiant, si ce composé est optiquement pur.

c- Expliquer pourquoi il est possible d isoler **N** cristallisé. Quelle est sa formule topologique ? Pourquoi faut-il purifier **N** par recristallisation ?

d- Quelle est la formule topologique de **O** ? Comment s'appelle l'opération qui permet d'obtenir **O** à partir de **M** ?

8. **O** est maintenant réduit avec un excès de $LiAlH_4$ dans le THF pour donner **P** qui est traité par un équivalent de TsCl (chlorure de l APTS) dans la pyridine pour fournir **Q**. L action d'une solution saturée d'iodure de sodium dans la propanone sur **Q** conduit à **R** qui, après extraction, est opposé à la triphénylphosphine pour donner naissance à **S**, de formule brute $C_{30}H_{34}IPS_2$.

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.

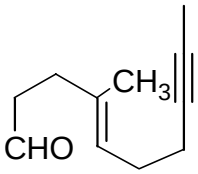
Extrait gratuit de document, le document original comporte 24 pages.

a- Donner les structures des composés **P** à **S**.

b- Préciser les mécanismes permettant la transformation de **P** en **Q**,et de **Q** en **R**.

c- Quelle est la nature de la réaction conduisant à ? Justifier.

9. A une suspension de **S** dans le THF à basse température est ajouté un léger excès de phényllithium en solution dans le THF, puis une quantité équimoléculaire de l'aldéhyde représenté ci-dessous. Un traitement ultérieur (appelé modification de Schlosser) permet d'obtenir, au lieu du mélange **T** + **T'** attendu, le composé **T** très majoritaire, de formule brute $C_{23}H_{34}S_2$, qui possède deux doubles liaisons de configuration *E*, et qui est le précurseur direct de la molécule **A**. Rappeler le nom de la réaction qui conduit à **T**, puis écrire les équations-bilan correspondant à la formation de T.

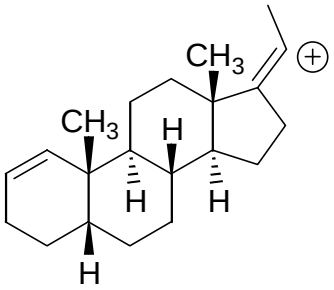


10. Après déprotection de la fonction cétone de **T**, puis réduction, l'alcool **A** obtenu est agité en milieu acide dans un solvant ionisant pour fournir **B** optiquement pur avec un bon rendement.

a- Imaginer un mécanisme, faisant intervenir le carbocation ci-après, qui permette d'expliquer la formation de **B** par cyclisation concertée de **A** (on ne tiendra pas compte de la stéréochimie).

b- Combien de centres asymétriques sont créés et contrôlés au cours de cette étape ?

c- Quel composé obtiendrait-on si la synthèse avait été poursuivie avec **M** à la place de **O** ?



 © EduKlub S.A.

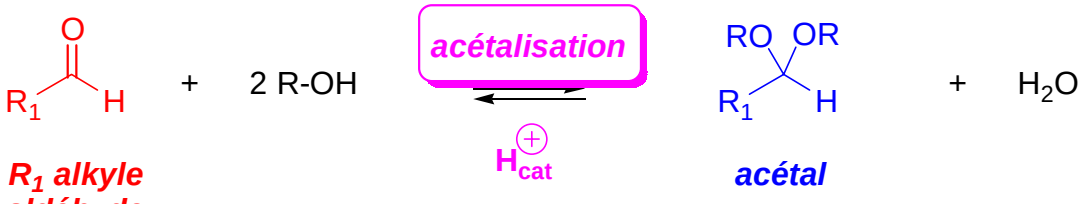
Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 24 pages.

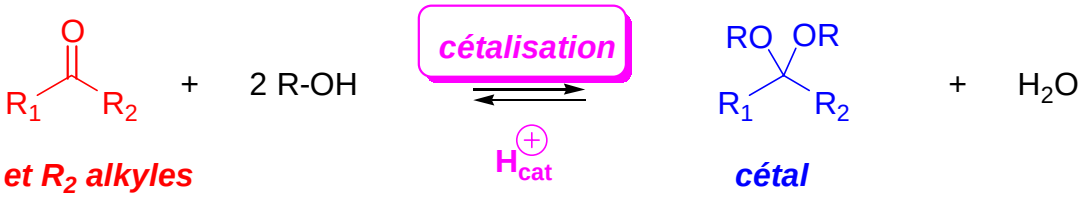
Correction :

I - Synthèse biomimétique d'un précurseur de la progestérone

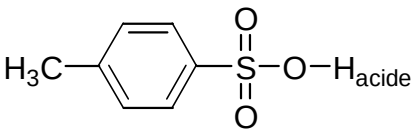
1.a) Il s'agit d'une réaction d'acétalisation (formation d'un acétal) ou plus précisément de cétalisation (formation d'un cétal) d'une cétone, traitée en milieu acide (acide paratoluènesulfonique, acide soluble en milieu organique) par un diol :



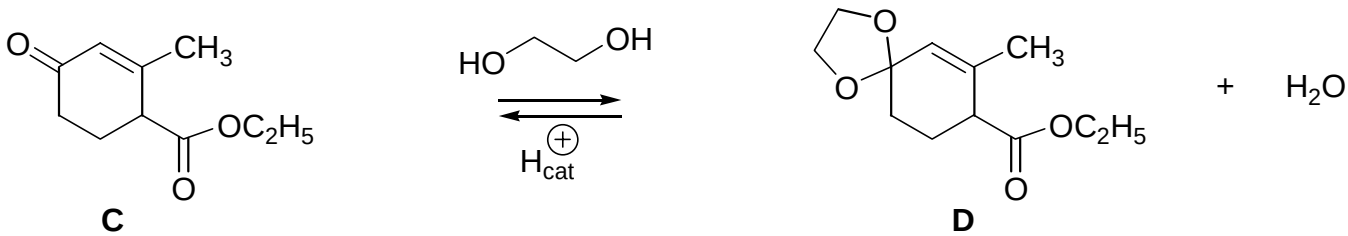
R_1 alkyle aldéhyde — ***acétal***



R_1 et R_2 alkyles cétone — ***cétal***



acide paratoluènesulfonique



C **D**

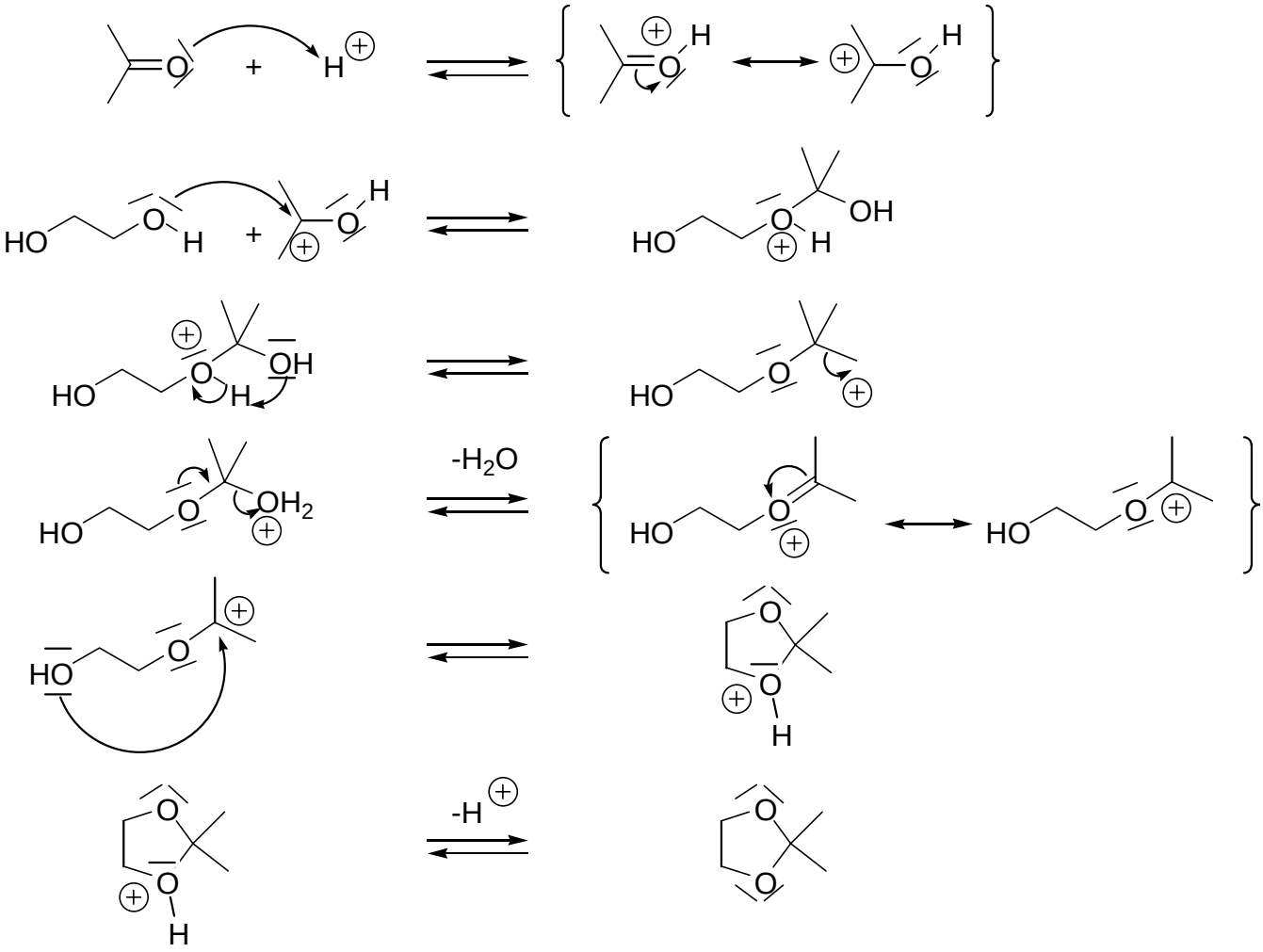
Noter la présence de 2 fonctions carbonyles C=O, de l'énone et de l'ester. En général une cétone est plus réactive qu'un ester en raison de l'effet mésomère donneur du groupe éthoxyle EtO- (à effet inductif attracteur et mésomère donneur, l'effet mésomère donneur l'emportant), effet qui diminue l'électrophilie du carbone engagé dans la liaison C=O. Dans le cas présent, la fonction carbonyle est conjuguée avec une double liaison C=C qui atténue le caractère électrophile du carbone engagé dans la double liaison C=O (la double liaison ayant un effet mésomère donneur).

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 24 pages.

En se laissant guider par l'énoncé, il faut envisager que seule la fonction carbonyle de l'énone est réactive.

Il y a formation d'un cétal cyclique, la réaction est inversable. Le mécanisme est une addition nucléophile avec assistance électrophile en milieu acide suivie d'une élimination d'eau (en se limitant à la partie réagissante de la molécule **C**) :

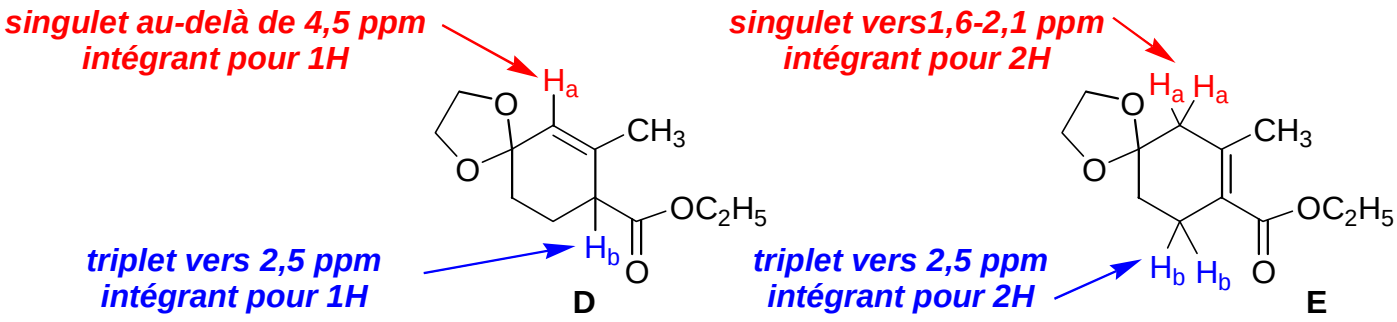


Mécanisme de la réaction de cétalisation

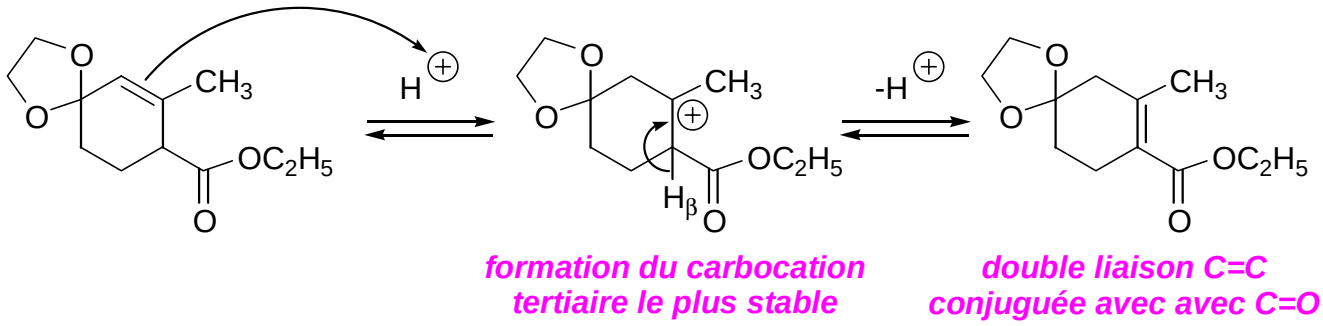
b) **D** et **E** sont des régioisomères ou isomères de position (la double liaison C=C étant une place différente). En RMN du proton, ces 2 régioisomères se différencient notamment grâce aux protons portés par **D** fortement déblindés Ha et Hb, Ha étant le plus déblindé et devant apparaître sous forme de singulet au-delà de 4,5 ppm, Hb vers 2,5 ppm, apparaissant sous forme de triplet, chacun intégrant pour 1H.

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 24 pages.



La double liaison se protone en milieu acide, conduisant à la formation d'un carbocation le plus stable (soit en général le carbocation de classe tertiaire provenant de l'addition du proton sur le carbone le moins substitué de la double liaison C=C). L'étape est inversable. L'élimination d'un proton (étape inverse de la précédente) peut se faire de telle sorte à obtenir le produit le plus stable (contrôle thermodynamique) soit un alcène le plus substitué, soit dans le cas présent une double liaison C=C conjuguée avec la double liaison C=O (stabilisation par mésomérie). Le mécanisme de migration de la double liaison C=C en milieu acide est donc le suivant :



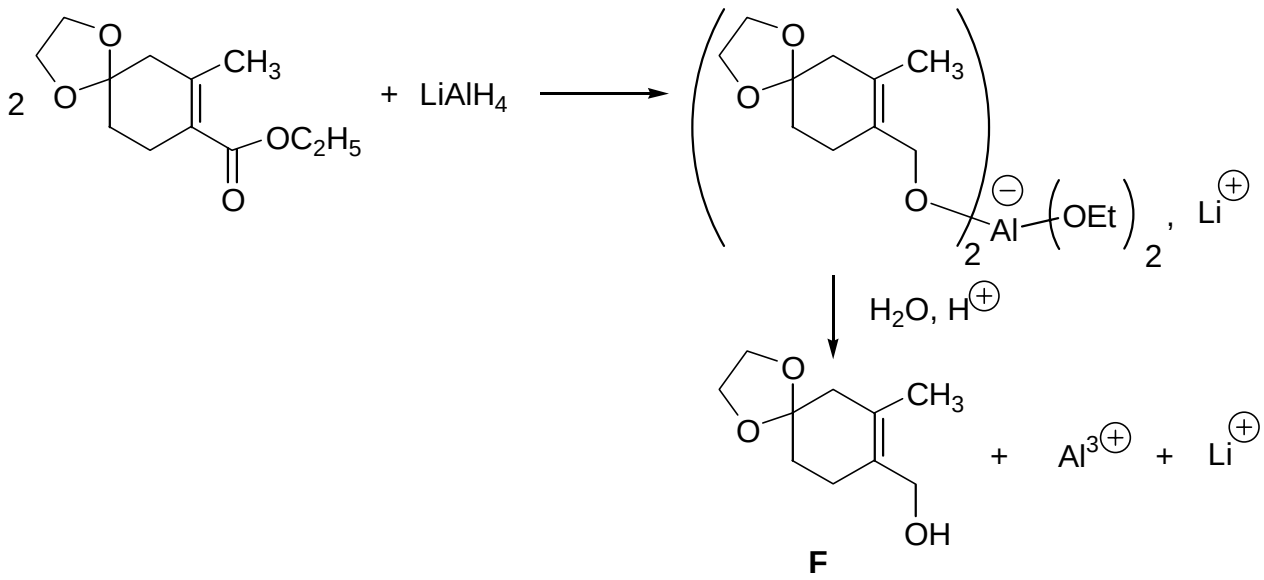
Mécanisme de la migration de la double liaison C=C

 © 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.

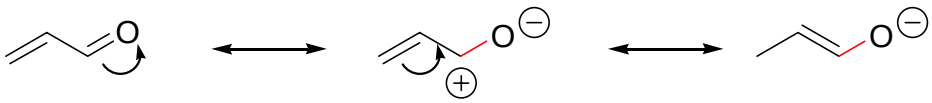
Extrait gratuit de document, le document original comporte 24 pages.

2.a) **E** est réduit par l'hydrure d'aluminium et de lithium en alcool de classe primaire **F** :



Réduction de l'ester en alcool primaire par $LiAlH_4$

b) Les données spectrales montrent clairement qu'il y a eu hydrolyse de la fonction cétal de **F** pour conduire à une diénone conjuguée **F'**, car **G** isolé possède une bande intense vers 1680 cm^{-1} en IR caractéristique des cétones conjuguées. Le nombre d'onde de la fonction C=O est en effet affaibli par la conjugaison car la double liaison est à caractère de simple liaison en raison de la mésomérie :



Affaiblissement du nombre d'onde d'une fonction C=O par mésomérie

L'absence de bande au-delà de 3000 cm^{-1} en IR montre qu'il y a eu déshydratation de l'alcool en milieu acide et formation d'une diénone.

En RMN du proton, la présence de pics à 5,4 ppm (2H), à 5,9 ppm (1H) sont caractéristiques de protons éthyléniques de la diénone. Le méthyle à 2,1 ppm, assez déblindé est caractéristique d'un CH_3 porté par une double liaison C=C :

 © 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 24 pages.