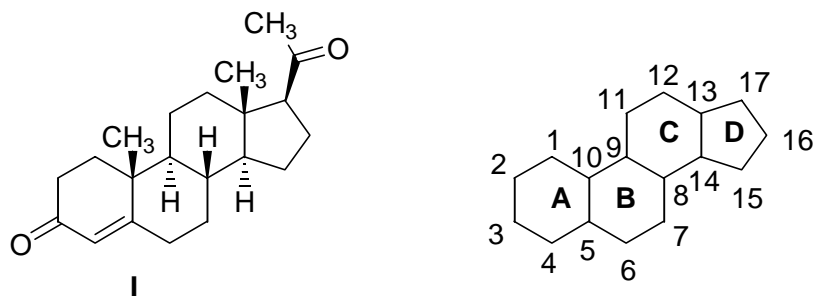


Problème I : Synthèse de la progestérone

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.



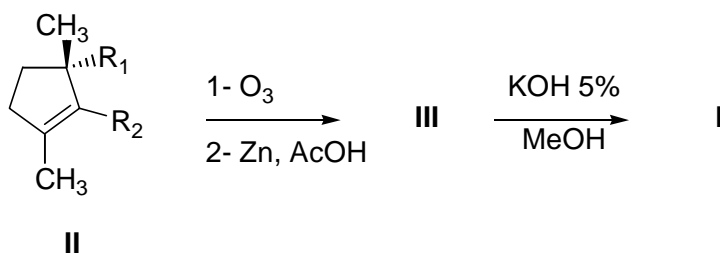
I- Stéréochimie, spectroscopie infrarouge

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

- I-1** Indiquer les carbones asymétriques de la progestérone **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 .



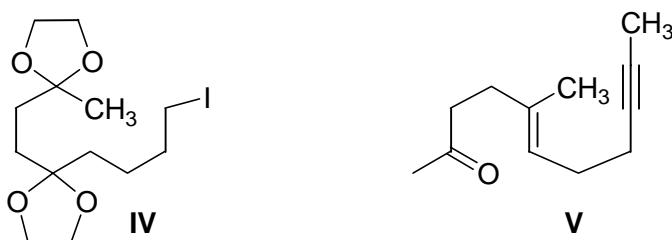
II-1 Représenter la structure du composé **III**.

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 ^1H

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**.



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.

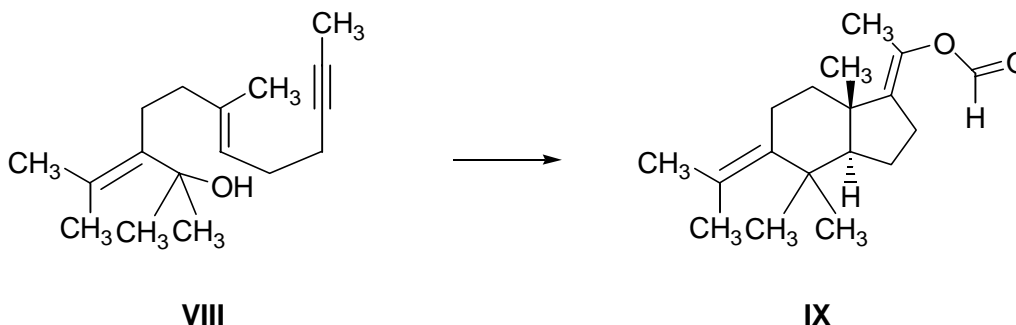
(ppm)	Intégration	Multiplicité	J (Hz)
1,58	3 H	Singulet	-
1,71	3 H	Triplet	2,5
5,21	1 H	Triplet	6
9,8	1 H	Singulet	-

- 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 diènyne **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 bicyclic **IX**.

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

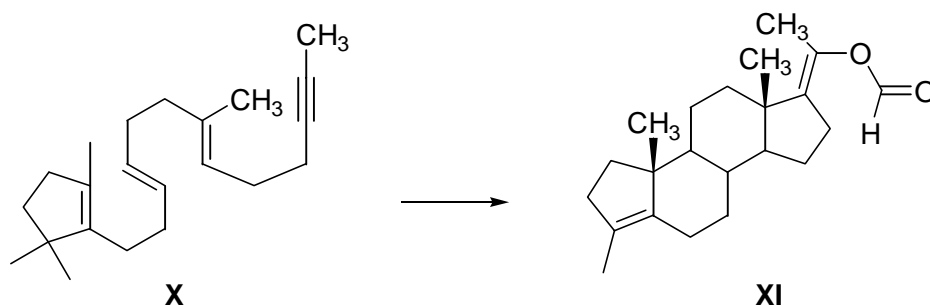


IV-2 Ce premier carbocation est un électrophile qui peut conduire à la formation de deux nouveaux carbocations en s'additionnant sur la double liaison « centrale ». Représenter ces deux cations et discuter leur stabilité relative.

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 :



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- CH₃	0,8 – 1,0
R- CH₂ -R'	1,2 – 1,4
R- CH=CR' CH ₃	1,5 – 1,7
R ₂ C=CHR'	5,0 – 5,7
R- C≡C-CH₃	1,7 – 1,9
R- CHO	9,5 – 10,5