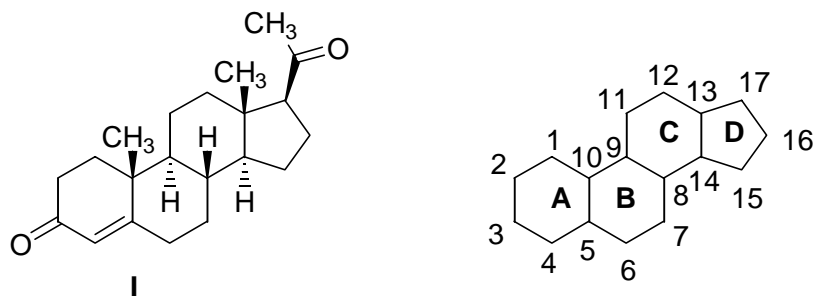


## Problème I : Synthèse de la progestérone

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.



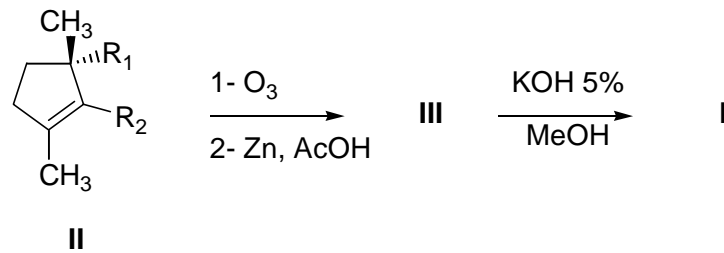
### I- Stéréochimie, spectroscopie infrarouge

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  $\text{cm}^{-1}$  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  $R_2$ .



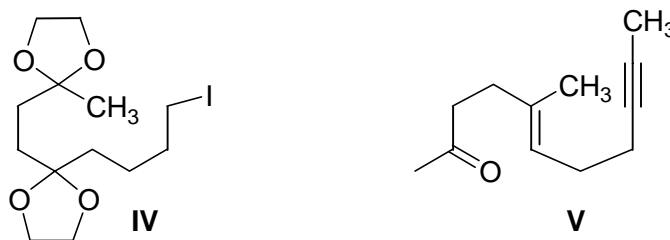
**II-1** Représenter la structure du composé **III**.

**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 <sup>1</sup>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**.



**III-1** L'aldéhyde **V** présente en particulier les signaux donnés dans le tableau ci-dessous en RMN <sup>1</sup>H (spectre enregistré dans le chloroforme deutérié CDCl<sub>3</sub> à 60 MHz).

Attribuer ces signaux à l'aide des tables figurant en annexe et justifier la multiplicité observée.

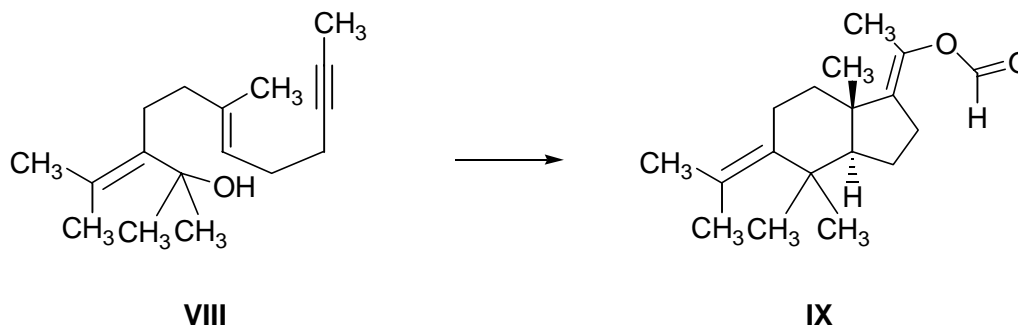
(ppm)	Intégration	Multiplicité	J (Hz)
1,58	3 H	Singulet	-
1,71	3 H	Triplet	2,5
5,21	1 H	Triplet	6
9,8	1 H	Singulet	-

- 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 diènyinol **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.

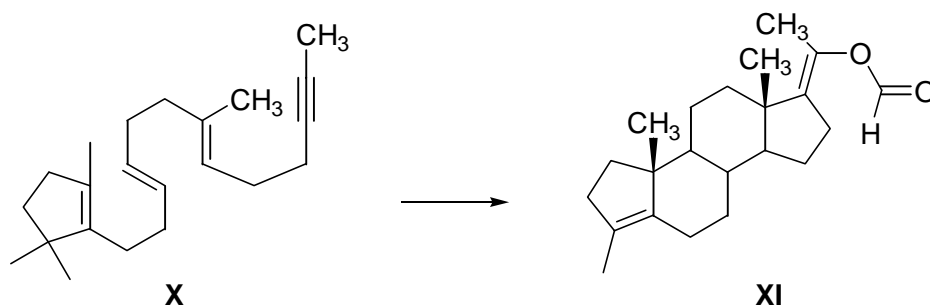


**IV-2** Ce premier carbocation est un électrophile qui peut conduire à la formation de deux nouveaux carbocations en s'additionnant sur la double liaison « centrale ». Représenter ces deux cations et discuter leur stabilité relative.

**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- <b>CH</b> <sub>3</sub>	0,8 – 1,0
R- <b>CH</b> <sub>2</sub> -R'	1,2 – 1,4
R- <b>CH</b> =CR' <b>CH</b> <sub>3</sub>	1,5 – 1,7
R <sub>2</sub> <b>C</b> =CHR'	5,0 – 5,7
R- <b>C</b> ≡C- <b>CH</b> <sub>3</sub>	1,7 – 1,9
R- <b>CHO</b>	9,5 – 10,5