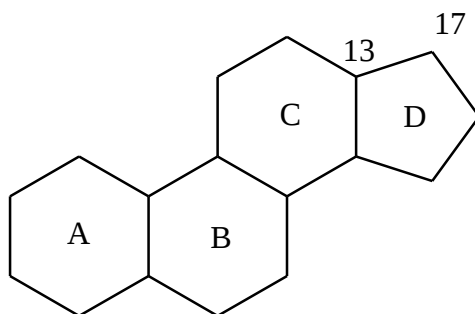


Synthèse du tétrahydrogestrinone (THG)

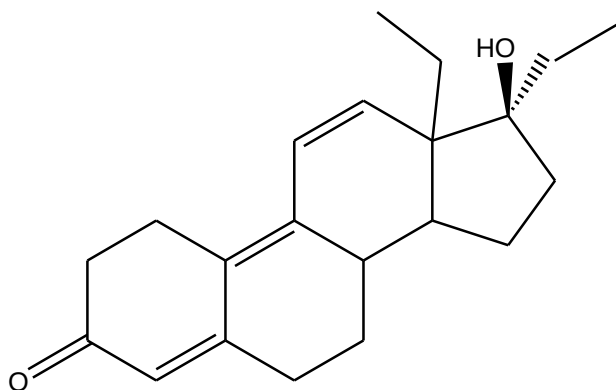
Le tétrahydrogestrinone (THG) est un stéroïde anabolisant de synthèse, qui a été la molécule vedette d'un scandale de dopage qui toucha le sport américain, mettant en cause un grand nombre d'athlètes mondialement célèbres, et aboutissant à l'incarcération pour 6 mois et au retrait des 5 médailles olympiques et de 2 titres mondiaux de la sprinteuse Marion Jones.

Le terme stéroïde est utilisé depuis 1936 pour décrire les molécules qui possèdent une structure de type perhydrocyclopentaphénanthrénique :



La dénomination A, B, C et D des 4 cycles du squelette stéroïdien ainsi que la numérotation des 17 atomes de carbone de ce squelette sont universelles. Certaines questions feront référence aux atomes de carbone 13 et 17 de ce squelette.

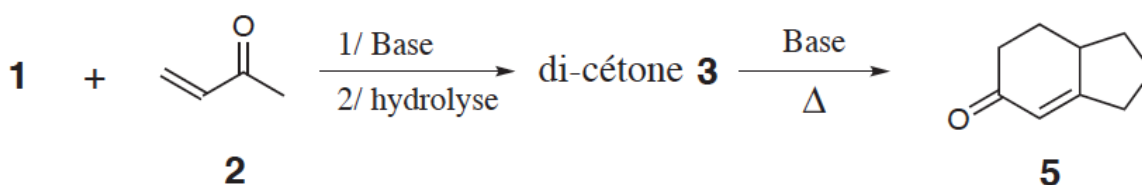
La molécule de THG est représentée ci-dessous. Bien que l'atome de carbone 13 du squelette stéroïdien du THG ait une configuration absolue bien définie, la stéréochimie de ce centre asymétrique n'est ici pas précisée.



Préambule : annélation de Robinson

L'annélation de Robinson est une méthode très efficace de construction des cycles à 6 atomes de carbone. Il n'est dès lors pas surprenant que ce procédé ait été largement employé pour la synthèse de stéroïdes.

On s'intéresse à la réaction suivante :

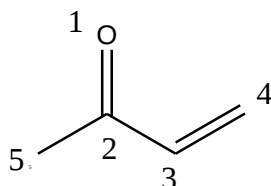


Le composé **1**, de formule C_5H_8O , présente une bande intense à 1745 cm^{-1} en spectroscopie IR et son spectre RMN présente les caractéristiques suivantes:

déplacement chimique δ/ppm	intégration relative	Multiplicité spectrale
2,16	4	triplet
1,97	4	multiplet

- 1- A l'aide des informations obtenues par RMN et IR, donner la structure de **1**.
- 2- A l'aide de l'écriture de 2 formules mésomères, mettre en évidence les 2 sites électrophiles de la but-3-én-2-one.

On étudie tout d'abord la réactivité de la but-3-én-2-one vis-à-vis d'une addition nucléophile. On adoptera la numérotation suivante pour les atomes de cette molécule.



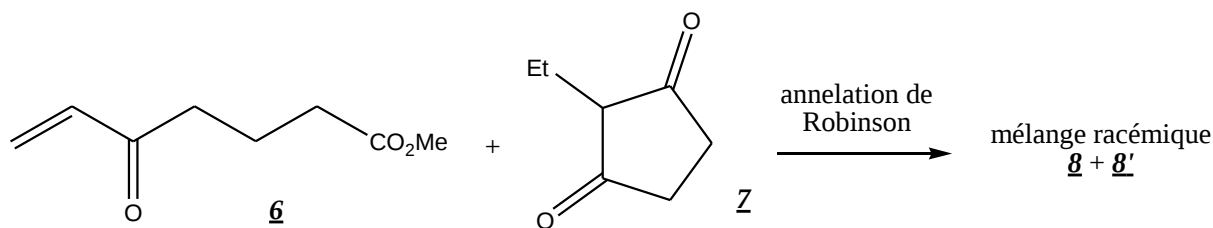
On donne ci-dessous les orbitales HO et BV obtenues selon un calcul de Hückel simple sur le système π de la but-3-én-2-one. Les coefficients C_{ij} correspondent à l'orbitale atomique $2p$ centrée sur l'atome j dans l'orbitale moléculaire ϕ_i . On rappelle que $\beta < 0$.

OM ϕ_i	E_i	Coefficients C_{ij}				
		C_{i1}	C_{i2}	C_{i3}	C_{i4}	C_{i5}
ϕ_3	$\alpha + 1,000\beta$	0,58	0,00	-0,58	-0,58	0,00
ϕ_4	$\alpha - 0,413\beta$	0,39	-0,55	-0,27	0,67	0,16

- 3- Par laquelle de ces 2 orbitales frontalières la but-3-én-2-one réagira-t-elle lors de la réaction d'un ion énolate sur cette molécule ? Quel sera alors le site d'attaque privilégié lors d'une addition nucléophile, supposée sous contrôle exclusivement orbitalaire, sur la but-3-én-2-one ?
 - 4- En utilisant les résultats précédents, déterminer la formule de la di-cétone **3**. Ecrire le mécanisme complet de sa formation à partir de **1** et de la but-3-én-2-one.
- A basse température en milieu basique dans l'éthanol, le composé **3** se cyclise en **4**, qui chauffé (toujours en présence de base) aboutit au produit **5**.
- 5- Représenter la structure de **4** et donner le mécanisme de sa formation.
 - 6- Ecrire le mécanisme de la formation de la molécule **5**.

Application de l'annélation de Robinson à la synthèse du THG.

La synthèse du THG débute par une annélation de Robinson entre les composés **6** et **7**, permettant la formation du cycle C. On obtient un mélange racémique, le descripteur stéréochimique du carbone n°13 (cf introduction du sujet) pouvant être S (composé **8**) ou R (composé **8'**).



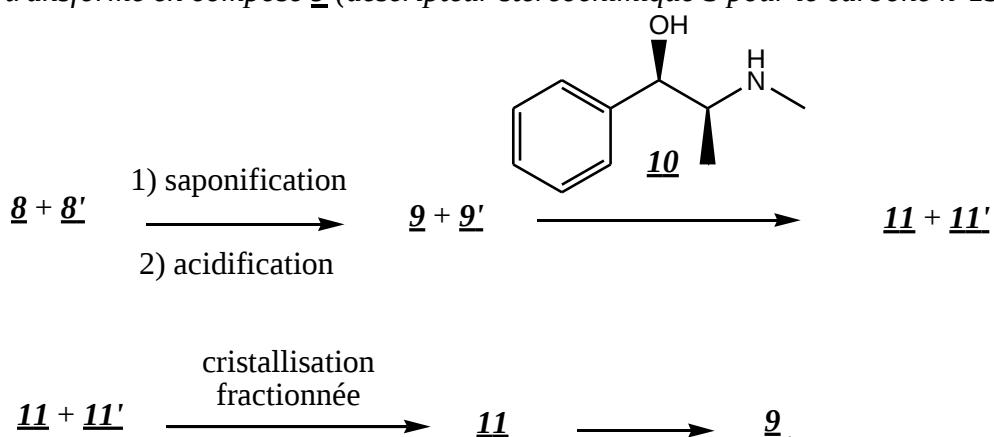
On donne les pK_a suivants:

Couple	pK_a
$\text{H}_3\text{CC}(=\text{O})\text{CH}_3 / \text{H}_3\text{CC}(=\text{O})\text{CH}_2^-$	$\simeq 20$
$\text{H}_3\text{CC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3 / \text{H}_3\text{CC}(=\text{O})\text{CH}^-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$\simeq 9$

7- Donner les structures des produits **8** et **8'**, en justifiant le descripteur stéréochimique de chacun.

Formation des cycles A et B du THG.

Une saponification permet d'obtenir, après acidification, les composés **9** et **9'** en mélange racémique. Ce mélange est mis à réagir avec la (-)-éphédrine **10** pour donner les composés **11** et **11'**. L'opération effectuée est qualifiée de salification. Après une cristallisation fractionnée, on isole le composé **11** qui est aisément transformé en composé **9** (descripteur stéréochimique S pour le carbone n°13).



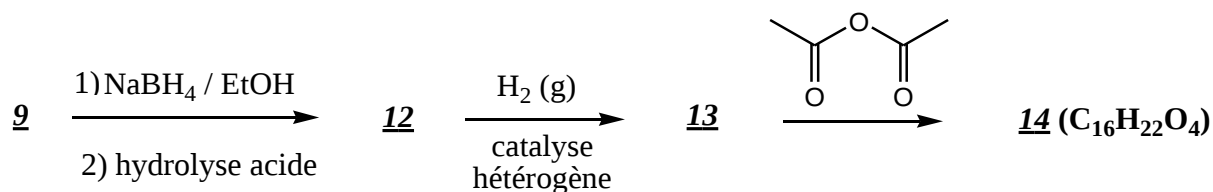
8- Donner la structure des composés **9** et **9'**.

9- Donner l'ordre de grandeur du pK_a attendu pour **9** et **9'** d'une part, et pour l'éphédrine d'autre part. Pourquoi parle-t-on de "salification" pour la réaction entre la (-)-éphédrine et l'un ou l'autre des énantiomères **9** et **9'**? Représenter les composés correspondants **11** et **11'**, par quelle relation de stéréochimie sont-ils reliés ?

10- Expliquer les difficultés pour séparer deux énantiomères et le principe utilisé ici pour y parvenir.

11- Comment le composé **9** est-il régénéré à partir de **11** ?

La synthèse se poursuit selon le schéma suivant :



12- L'atome de carbone n°17 a dans le composé **12** une configuration bien définie, induite par l'atome de carbone n°13 qui joue le rôle de centre d'induction asymétrique. Représenter le composé **12**, en justifiant le fait que l'atome de carbone n°17 prenne une configuration particulière que l'on représentera, sans toutefois déterminer la nature R ou S du descripteur stéréochimique de cet atome de carbone.

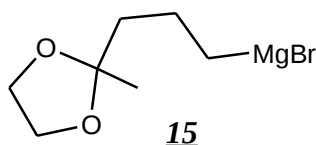
Le composé **12** obtenu subit une hydrogénation catalytique dans des conditions de pression relativement douces.

13- Donner la structure du composé **13** obtenu.

La réaction du composé **13** avec l'anhydride acétique permet la protection de la fonction alcool de **13** en un ester. En outre, dans ces conditions (on considérera le milieu comme acide et anhydre), on assiste à une cyclisation spontanée par réaction entre l'acide carboxylique de **13** et la forme énol de la cétone, aboutissant à une lactone (ester cyclique).

14- En suivant les indications de l'énoncé, proposer une structure pour le composé **14**.

Le composé **14** est mis à réagir avec l'organomagnésien **15**.



Ce composé **15** est préparé à partir de la 5-bromopentane-2-one par acétalisation puis synthèse magnésienne.

15- Décrire en environ une page des conditions expérimentales pour transformer 28g de 5-bromopentane-2-one en acétal. On détaillera notamment le dispositif expérimental à mettre en oeuvre à l'aide d'un schéma et on justifiera les choix du solvant, des réactifs à utiliser et de leur quantité, de la température de travail. Expliquer comment garantir la conversion complète du réactif. On utilisera les données suivantes:

Produits	M (g/mol)	densité	$\theta_{\text{fusion}} / ^\circ\text{C}$	$\theta_{\text{vap}} / ^\circ\text{C}$
5-bromopentane-2-one	165	1,36		191
éthane-1,2-diol	62	1,11	-13	197
APTS	172		103	
HCl 5 mol/L		1,19	-30	48
eau	18	1	0	100
cyclohexane	84	0,78	6	81
toluène	92	0,87	-95	111
dichlorométhane	85	1,33	-95	40

température et composition (pourcentage massique en eau) de différents hétéroazéotropes:

cyclohexane: 70°C , 9% ; toluène: 85°C, 20% ; dichlorométhane: 38°C, 1%

16- Donner le mécanisme de l'acétalisation de l'acétone par l'éthane-1,2-diol en milieu acide.

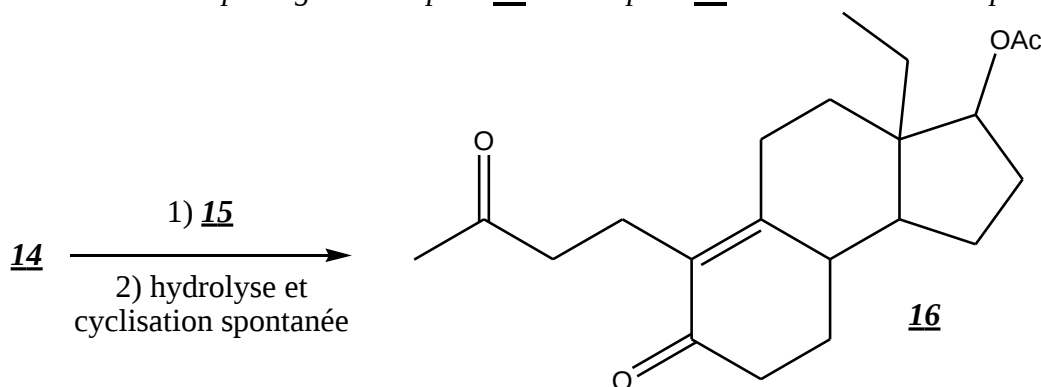
17- Quelle différence notable observera-t-on entre le spectre IR de la 5-bromopentan-2-one et celui du produit obtenu après acétalisation ?

Le produit obtenu est caractérisé par ses spectres infra-rouge et RMN ^1H . Ce dernier fait apparaître un multiplet vers 3,89 ppm, un triplet à 3,15 ppm (2H), un multiplet à 1,88 ppm (2H), un triplet à 1,5 ppm (2H) et un singulet à 1,27 ppm (3H).

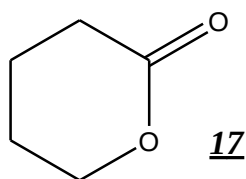
18- Attribuer à l'aide des déplacements chimiques et des intégrations les signaux aux atomes d'hydrogène du produit final. Justifier ensuite les multiplicités observées pour les triplets et le singulet.

19- Donner brièvement les conditions opératoires à respecter pour une synthèse magnésienne.

L'addition de l'organomagnésien **15** sur le composé **14** s'effectue dans des conditions particulières : dans ces conditions, seule la lactone est attaquée et on arrive à contrôler la réaction afin de s'arrêter à la cétone qui est impliquée dans la formation du cycle B. On obtient alors le composé **16**. Aucune explication n'est demandée sur le passage du composé **14** au composé **16**. La notation OAc représente ici la fonction acétate.

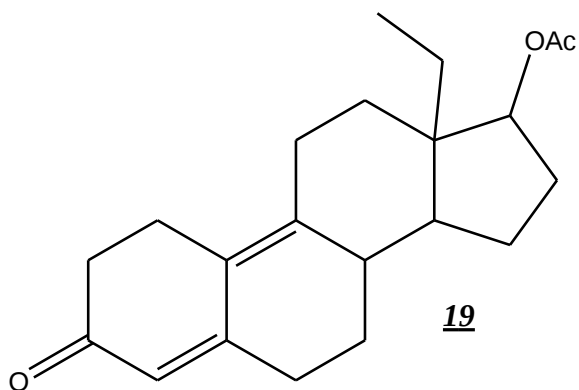


20- Donner la structure du produit formé par réaction entre l'organomagnésien **15** (2 équivalents) et la lactone **17** représentée ci-dessous, avant hydrolyse acide et dans les conditions usuelles ne permettant pas de s'arrêter à la cétone.



21- Que devient ce produit après hydrolyse acide ?

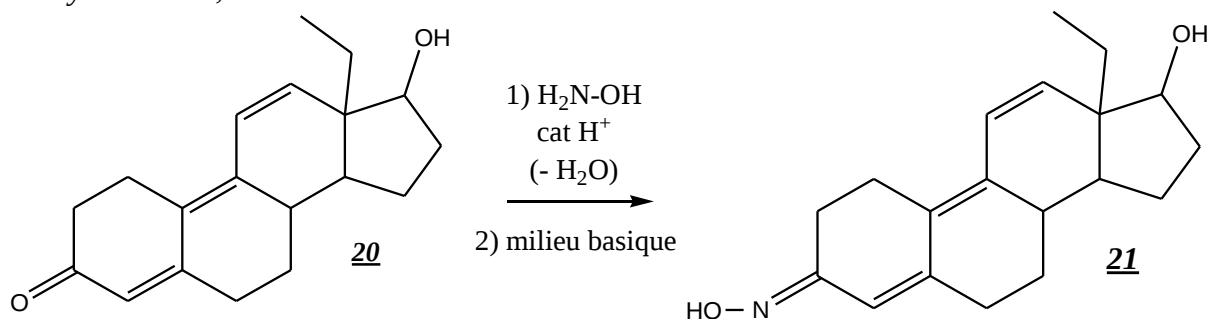
Le composé **16** est aisément transformé en composé **19** via l'intermédiaire **18**.



22- Représenter l'intermédiaire **18** .

Fin de la synthèse du THG.

Une série de réactions permet d'aboutir à partir du composé **19** au composé **20** dont la fonction cétone conjuguée est protégée par une fonction oxime par action de l'hydroxylamine H_2NOH en présence d'un catalyseur acide, selon le schéma suivant :



23- Proposer alors une voie de synthèse du THG à partir du composé **21**, sans se soucier de la stéréochimie. Pourquoi était-il nécessaire de protéger la cétone conjuguée du composé **20** ? On précise qu'une simple hydrolyse acide permet de régénérer la cétone.

Données:

Numéros atomiques : *C* (*Z* = 6), *N* (*Z* = 7), *O* (*Z* = 8), *In* (*Z* = 49)

Constante d'Avogadro : $N_A = 6,0 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$

Constante des gaz parfaits : $R = 8,3 \text{ J.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$

Constante de Nernst à 298 K : $\frac{RT}{F} \ln 10 = 0,06V$

Constante de Faraday : 96500 C.mol^{-1}

Produit ionique de l'eau à 298 K: $K_e = 10^{-14}$

Masses molaires en g.mol^{-1} :

In	Sn	O
115	119	16

Table de déplacements chimiques:

Type de protons		δ (ppm)	Type de protons		δ (ppm)
Alkyle	R-CH ₃	~1 à 2	Halogéno- alcane	I-CH _n	~3 à 4
	R-CH ₂ -R' RR'R''CH			Br-CH _n Cl-CH _n	
Alcènes	C=C-CH _n (allylique)	~1.5 à 2	C=O	-C(O)-CH _n	~2 à 2.5
	C=C-H _n	~ 5 à 7		-C(O)H (aldéhyde)	~ 9.5 à 10
Aromatique	Ph-CH _n (benzylique)	~ 2 à 2.5		C(O)OH (acide carboxylique)	~10 à 13
	Ph-H (aromatique)	~ 7			
Alcool et éther	RO-CH _n et HO-CH _n	~ 3 à 4	Amine	RR'N-CH _n	~3 à 4
	HO	0.5 à 10		R-NH _n	1 à 5