

Mines – Ponts , PC , 2017
Synthèse du tétrahydrogestrinone (THG)

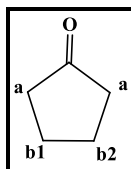
Préambule : Annellation de Robinson

26. A partir de la formule brute on détermine l'indice d'insaturation

$$i = \frac{1}{2}(2C + 2 - h - x + n) = \frac{1}{2}(2 \cdot 5 + 2 - 8) = 2$$

Par ailleurs la bande intense à 1745 cm^{-1} suggère un groupe carbonyle $\text{C}=\text{O}$, qui constitue une insaturation ; la deuxième peut être associée à un cycle.

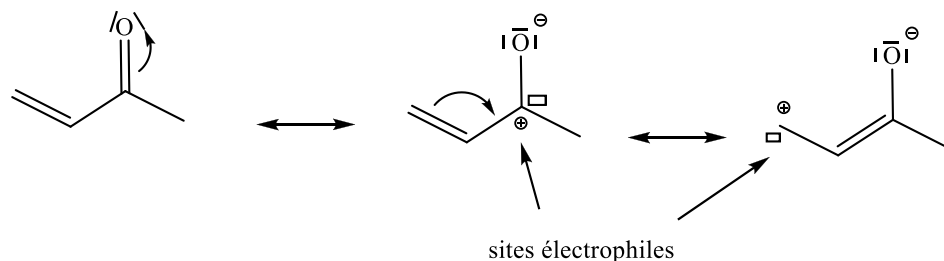
Ainsi on peut proposer la formule représentée ci-dessus, compatible avec les signaux sur le spectre RMN^1H .



Protons H_a : 4H, couplés à 2 H_b et avec la même constante de couplage, d'où le triplet.

Protons H_b : 4H, couplés entre eux et à 2 H_a mais pas avec la même constante de couplage, d'où le multiplet.

27.



28. La butenone intervient en tant qu'électrophile et donc par sa BV.

Si la réaction d'addition se déroule sous contrôle orbitalaire, l'enolate se fixe préférentiellement sur le site de la BV de la butenone associé au coefficient le plus grand en valeur absolue (de façon à ce que le recouvrement entre OF soit optimisé.)

Par ailleurs, la BV a une énergie supérieure à celle de la HO. β étant négatif on identifie la BV à l'orbitale d'énergie $\alpha - 0,413\beta$.

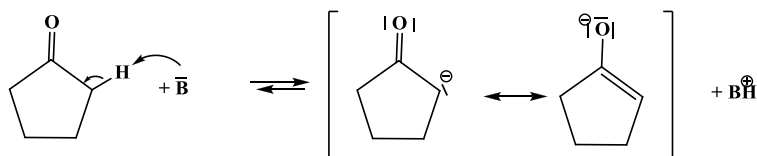
En conclusion

l'enolate se fixe préférentiellement sur le carbone C_4 .

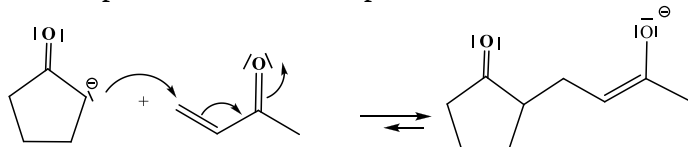
29.-Mécanisme de formation de la dicétone 3.

Bien noter : mécanisme complet et alors ne pas oublier la formation de l'enolate

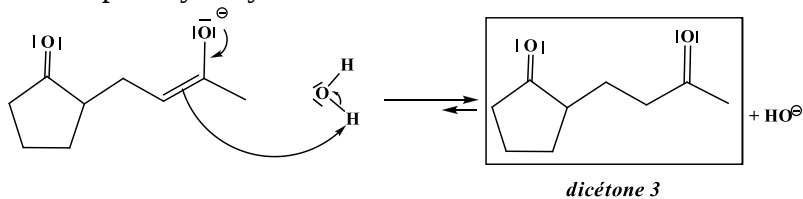
1^{ère} étape : réaction acide-base



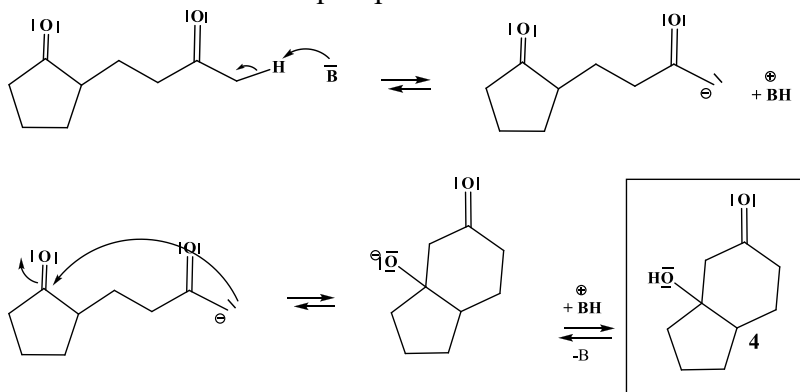
2^{ème} étape : Addition nucléophile 1,4 sur la butenone



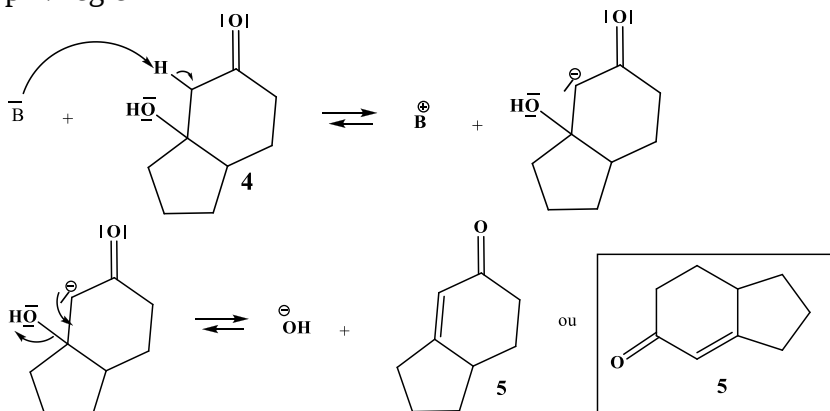
3^{ème} étape : Hydrolyse :



30. Les conditions basiques permettent une réaction d'aldolisation intramoléculaire ; en notant B la base :

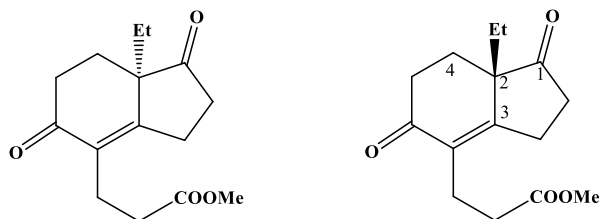


31. Il se produit ensuite une réaction de crotonisation ; le milieu étant basique, le mécanisme E_{1cb} est privilégié



Application de l'annélation de Robinson :

32. En appliquant le schéma réactionnel précédent et en utilisant l'hydrogène en alpha des deux groupes carbonyle (hydrogène le plus acide comme l'indiquent les valeurs de pKa fournies), on obtient :

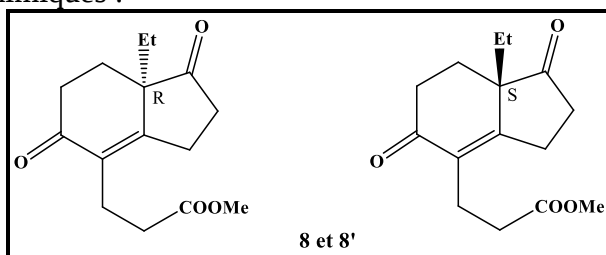


8 et 8'

Le seul centre stéréogène des composés 8 et 8' est l'atome de carbone noté C₂ ci-dessus . Le classement des substituants selon les règles CIP s'écrit

C₁ (O , O , C) > C₃ (C , C , C) > C₄ (C , H , H) > Et Justification attendue

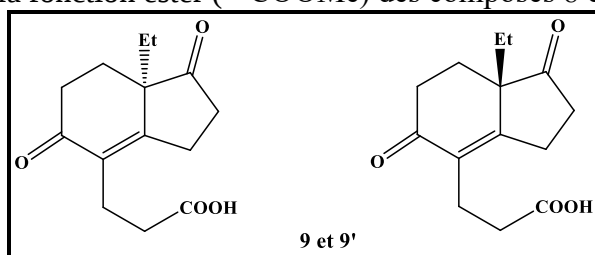
D'où les descripteurs stéréochimiques :



8 et 8'

Formation des cycles A et B du THG

33. la saponification concerne la fonction ester (- COOMe) des composés 8 et 8' , d'où



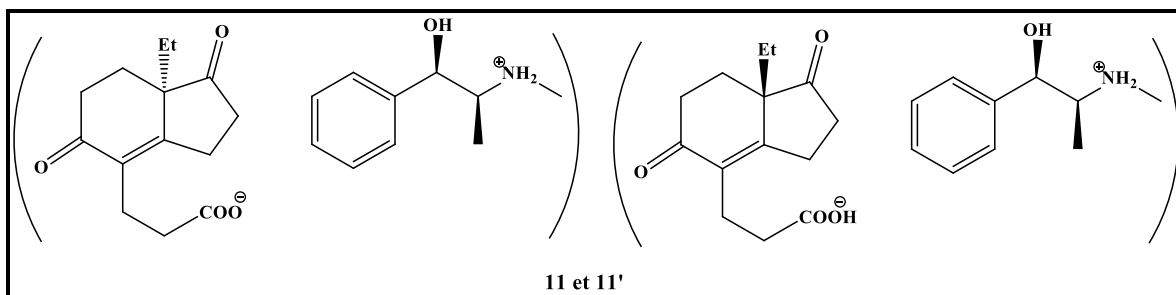
9 et 9'

34 .pKa (RCCOH / RCOO⁻) de l'ordre de 5 .

Pour l'éphédrine , la réponse attendue –compatible avec salification- concerne la fonction amine secondaire : pKa (RR'NH₂⁺ / RR'NH) de l'ordre de 9 .OH / RO⁻) est de l'ordre de 16 .

Le terme de « salification » renvoie à celui de sel qui au sens chimique désigne un composé ionique qui en solution aqueuse se dissocie totalement en ses ions constitutifs .

Dans le cas présent , la réaction acide base entre les composés 9 et 9' et l'éphédrine conduit à des carboxylates d'ammonium (RCOO⁻ , NH₄⁺) qui sont bien des sels .



11 et 11'

11 et 11' sont des **diastéréoisomères**

35. Les deux énantiomères possèdent les mêmes propriétés physiques sur lesquelles sont basées les méthodes de séparation usuelles (Distillation fractionnée basée sur la différence de T_{eb} ; chromatographie basée sur la différence d'affinité vis-à-vis de deux phases ,ne présentant aucune dissymétrie) , d'où l'impossibilité de les séparer .

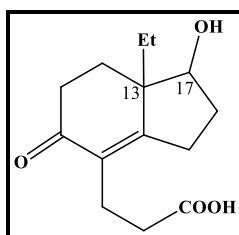
Remarque : il existe des colonnes à chromatographie chirales , les deux énantiomères n'ont alors pas la même affinité et ceci est mis à profit pour les séparer.

La protocole expérimental décrit ici est celui de la méthode de résolution d'un racémique selon Pasteur : les deux énantiomères sont dans un premier temps transformés en diastéréoisomères qui eux sont séparables par les méthodes classiques usuelles (cristallisation fractionnée plus précisément) .

Une fois séparés , ils sont soumis à la réaction inverse de leur formation de façon à pouvoir générer les deux énantiomères .

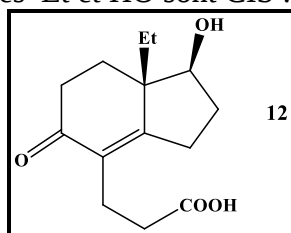
36. On procède simplement à une hydrolyse acide .

37. NaBH_4 est un agent réducteur doux qui réduit chimiosélectivement les aldéhydes et cétones en alcool. Seule la suite permet de déduire qu'une seule fonction cétone de 9 est réduite , celle qui est non conjuguée . La formule plane du composé 12 est :

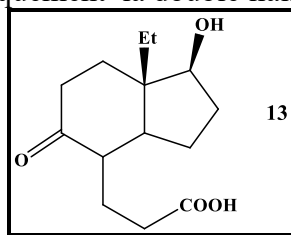


Aspect stéréochimique :

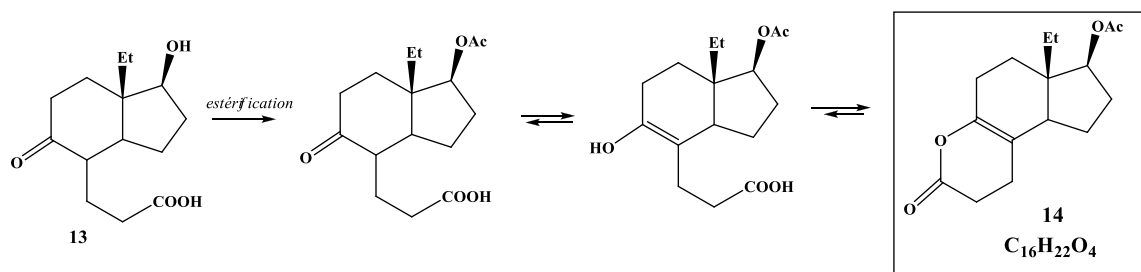
Cette réduction se fait par addition nucléophile de « H^- » sur le groupe carbonyle . L'encombrement stérique lié au groupe ethyle défavorise cette addition : l'hydrure approche par la face opposée à ce groupe , d'où l'obtention de composés où les groupes Et et HO sont CIS :



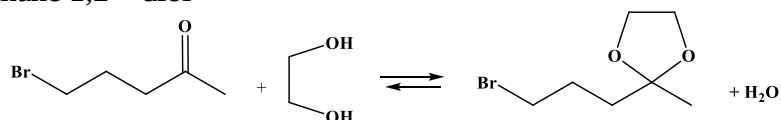
38. L'hydrogénation catalytique réduit uniquement la double liaison $\text{C}=\text{C}$ en liaison $\text{C}-\text{C}$.



39. Conformément aux indications de l'énoncé :



40.Réaction d'acétalisation : catalyseur acide : APTS , catalyseur organique solide .
 Réactif à privilégier : éthane 1,2 – diol

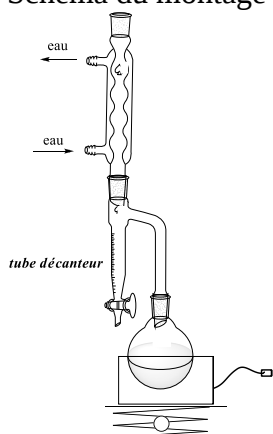


Réaction réalisée dans un montage de Dean Stark , ce qui permet d'augmenter le rendement en acétal par élimination hétéroazéotrope de l'eau formée .

L'utilisation de ce montage conditionne le choix du solvant : non miscible à l'eau et de plus faible densité que l'eau : toluène ou cyclohexane .

Le distillat constitué d'un mélange hétérogène eau-solvant résulte de la liquéfaction d'une vapeur formée à la température de l'hétéroazéotrope , nécessairement inférieure aux températures d'ébullition de l'eau et du solvant organique , donc nécessairement inférieure à 100°C .

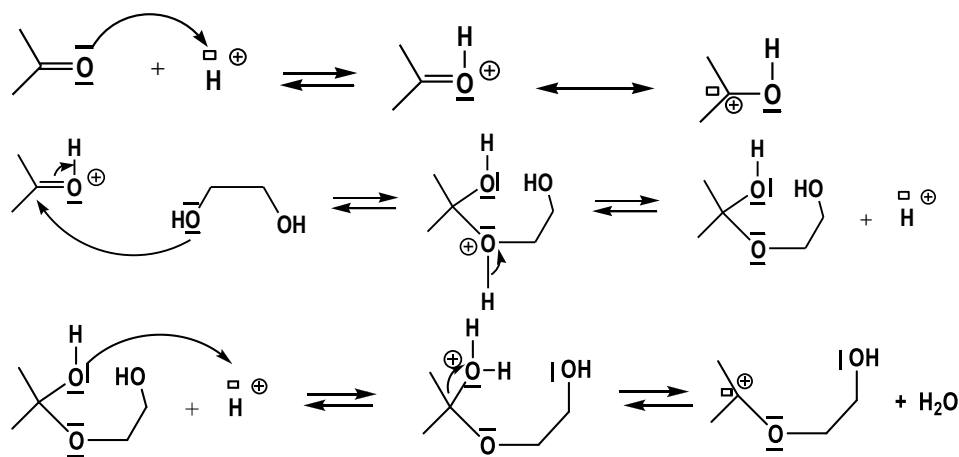
Schéma du montage :

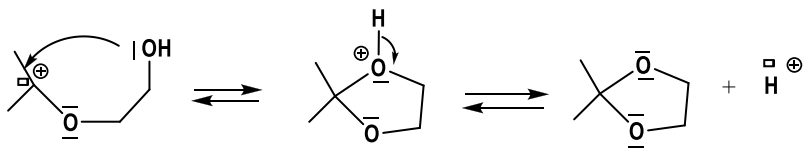


Un moyen de vérifier que la réaction est terminée est de mesurer le volume d'eau formée et se trouvant dans le tube décanteur .

On a $n(\text{H}_2\text{O formée}) = n(\text{cétone convertie})$

44 . Mécanisme d'acétalisation





42- Le spectre IR de l'acétal ne présente pas de bande d'absorption à 1700 cm^{-1} caractéristique de $\text{C}=\text{O}$.

43. La valeur du déplacement chimique augmente avec le déblindage qui a pour origine les effets électroattracteurs des atomes ou groupes voisins

En tenant compte de l'effet $-I$ du brome et des oxygène, on peut prévoir :

	$\delta_e, \delta_d > \delta_a > \delta_b, \delta_c > \delta_f$ Le signal associé à H_f est facilement repérable par l'intégration 3H. Ensuite on peut en déduire que $\delta_b > \delta_c$	
--	--	--

Un triplet est la conséquence d'un couplage avec 2H protons isochrones : H_a couplé à 2 H_b , H_c couplé à 2 H_b .

Un singlet est la conséquence d'une absence de couplage : H_f .

44. Une synthèse magnésienne doit être réalisée en milieu **rigoureusement anhydre**, en **milieu inerte**.

Le montage doit comporter par ailleurs

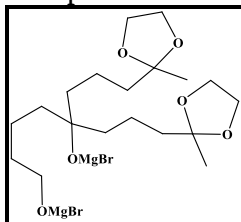
-un **réfrigérant** suite au caractère exothermique de la réaction et à la grande volatilité de l'éther utilisé comme solvant

- une **ampoule de coulée isobare** permettant d'introduire progressivement le dérivé bromé.

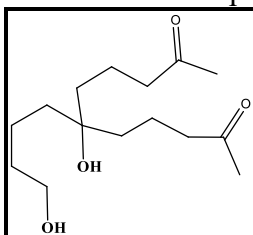
Le solvant doit être aprotique et capable de solvater l'organomagnésien : base de Lewis

45. les conditions usuelles ne permettant pas de s'arrêter à la cétone consiste à introduire 2 équivalents de dérivé bromé à température ambiante.

Les produits attendus à partir de la lactone 17 ont pour formule :



46. Lors de l'hydrolyse acide, il se produit non seulement la réaction acide base conduisant à deux fonctions alcool mais aussi l'hydrolyse des acétals qui conduit aux composés carbonylés correspondant :

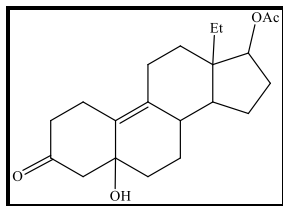


47. Le passage du composé 16 au composé 19 est à comparer à une annélation de Robinson :

1) Aldolisation intramoléculaire

2) Crotonisation

Ainsi l'intermédiaire 18 est l'aldol :



48. On peut proposer une séquence réactionnelle en deux ou trois étapes :

1) Oxydation de l'alcool en cétone

2) A_N de C_2H_5MgBr suivie d'hydrolyse acide Au cours de cette hydrolyse acide la cétone sera régénérée.