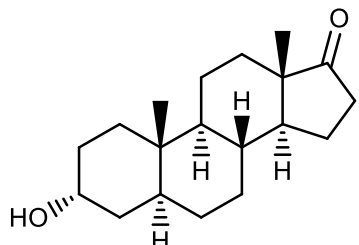


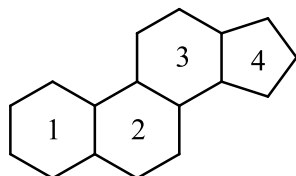
DM1 – à rendre le 22 septembre 2021

Ce problème a été conçu d'après la synthèse de cette hormone réalisée par K. Fukumoto, en 1986 (*J. Chem Soc. PI*, 1986, 117).

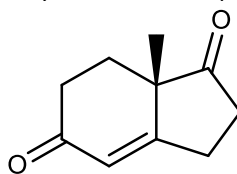


Formule topologique de l'androstérone

Cette synthèse utilise l'intermédiaire **A** qui contient déjà les cycles 3 et 4 du squelette de ce stéroïde (voir ci-après).



Squelette stéroïdien

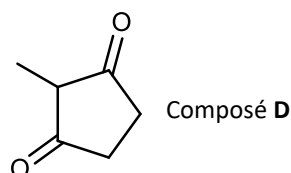


Intermédiaire **A**

1. Établir le stéréodescripteur des atomes de carbone asymétriques du cycle 1 de l'androstérone.

SYNTHÈSE DE L'INTERMÉDIAIRE **A**

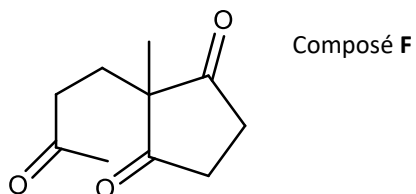
La 3-hydroxy-2-méthylcyclopentanone **C** réagit avec le trioxyde de chrome CrO_3 en présence de pyridine pour donner **D**.



Composé **D**

2. Nommer l'espèce chimique **D**.
3. Qualifier la réaction mise en œuvre lors de la formation de **D**.

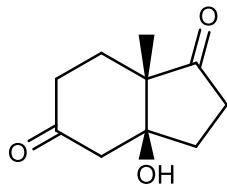
En milieu basique, le composé **D** réagit avec une α -énone **E**, la but-3-èn-2-one. Il se forme la trione **F**.



Composé **F**

4. Quel anion est formé majoritairement lorsque l'on place **D** en milieu basique ? On notera **D'** cet anion, qui réagit ensuite avec **E**. Proposer des bases permettant de former **D'**.
5. Représenter plusieurs formules mésomères pour **E** montrant l'existence de deux sites carbonés électrophiles.
6. Proposer un mécanisme réactionnel permettant de rendre compte de la formation de **F**.

7. La tricétone **F** est agitée pendant 20 h en milieu basique. Le composé **G** est obtenu quantitativement.



Composé **G**

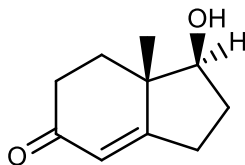
Quel est le nom de la réaction mise en jeu lors de la formation de **G** ? Proposer un mécanisme réactionnel.

G est traité à chaud en milieu basique. Une espèce chimique **A** de formule brute $C_9H_{10}O_2$ est obtenue.

8. Représenter l'entité de l'espèce chimique **A**. Écrire un mécanisme réactionnel justifiant sa formation.

CONSTRUCTION DE CYCLES

A est dissous dans l'éthanol à $-10^\circ C$, et une solution de borohydrure de sodium ($NaBH_4$) dans l'éthanol est ajoutée, lentement de façon que la température du milieu réactionnel ne dépasse pas $-5^\circ C$. La quantité de **A** utilisée (en nombre de moles) est égale à 2 fois celle du borohydrure de sodium. Le mélange réactionnel est traité à $-10^\circ C$ par de l'acide chlorhydrique à 2 mol. L^{-1} , de façon à ramener le pH entre 5 et 7. On isole alors le composé **H**.

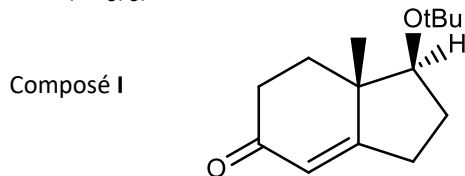


Composé **H**

9. Qualifier la transformation aboutissant à la formation de l'espèce chimique **H**.

10. Pourquoi l'autre carbonyle n'a-t-il pas réagi ? Qualifier la sélectivité observée.

On fait réagir **H** avec du méthylpropène en présence d'acide dans du dichlorométhane. Le composé **I** est obtenu (*tBu* représente le groupement tertibutyle - $C(CH_3)_3$).



Composé **I**

11. Proposer un mécanisme réactionnel pour cette transformation.

12. Le 3-bromopropanal est traité par l'éthane-1,2-diol, en milieu acide, et le produit **J** est obtenu. Donner la formule du composé **J**. Écrire un mécanisme réactionnel pour justifier sa formation. Proposer un acide pour cette transformation. Justifier ce choix.

13. **J** est mis en présence de triphénylphosphine de formule PPh_3 . Un intermédiaire **K** est formé. L'action d'une base forte comme le LDA sur **K** permet de déprotoner l'atome de carbone en alpha du phosphore y créant un site nucléophile. Ce site nucléophile s'additionne sur l'espèce chimique **I** fournissant l'alcool **L** qui se déshydrate en **M**.

- Donner une représentation de Lewis de PH_3 . En déduire la réactivité de la triphénylphosphine vis-à-vis de l'espèce chimique **J** et proposer une structure pour l'intermédiaire **K**.
- Proposer des structures pour les espèces chimiques **L** et **M**.