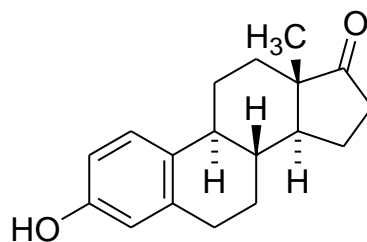


Synthèse de l'œstrone

Les hormones sont des molécules secrétées par une glande endocrine, déversées dans le sang et chargées de transmettre une information à un organe récepteur, qui peut seul la reconnaître, afin de le faire agir. Elles ont des structures différentes, acides aminés, polypeptides ou stéroïdes (petites molécules organiques à la structure tétracyclique caractéristique). Ces dernières sont des hormones sexuelles. Elles règlent les caractères sexuels secondaires et la physiologie de la reproduction. Les hormones mâles sont la testostérone et l'androstérone. Les hormones femelles, œstrogènes (estrone, estradiol et estriol) et progestérones, sont secrétées principalement par les ovaires et règlent le cycle menstruel et l'évolution de la grossesse.

L'estrone (ou œstrone), dont la structure est donnée ci-dessous, a été découverte en 1932.

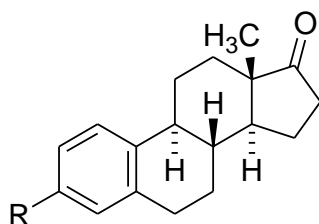


estrone

La réaction de l'organomagnésien vinylique $\text{CH}_2=\text{CH-Mg-Br}$ sur le composé **C** conduit après une hydrolyse en milieu acide au composé **D**. Ce dernier, placé en milieu acide sulfurique concentré, conduit au composé à **E** ($\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}$), sans avoir besoin de trop chauffer.

- 5) Ecrire l'équation de la synthèse de l'organomagnésien employé. Proposer un solvant pour cette synthèse et rappeler très succinctement son rôle.
- 6) Détailler le mécanisme de formation de **D** et représenter **D**.
- 7) Détailler le mécanisme de formation de **E** et représenter **E**. Pourquoi est-ce « surprenant » qu'il ne soit pas nécessaire de chauffer excessivement ?

Après plusieurs étapes non décrites ici, on obtient la molécule **M** ci-dessous (la structure de **R** est inchangée) :



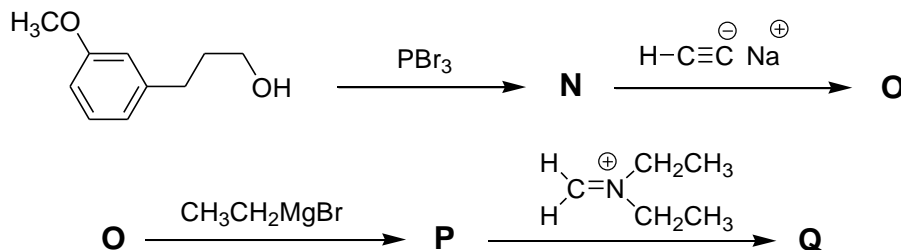
M

M est traité en présence d'iodure d'hydrogène **HI** conduit à l'estrone.

- 8) Reproduire le dessin de la molécule **M** et indiquer les atomes de carbone asymétrique.
- 9) Préciser (justifier avec les ordres de priorité) le stéréodescripteur du(des) atome(s) de carbone asymétrique(s) qui n'est (ne sont) pas lié(s) à un atome d'hydrogène.
- 10) Proposer un mécanisme pour la transformation de **M** en œstrone.

Partie 2 - Synthèse selon Roussel-Uclaf

Une petite partie de la synthèse totale proposée par Léon Velluz est reproduite ci-dessous. On précise que les dérivés acétyléniques terminaux peuvent manifester un caractère acide avec : $pK_a (\text{R-C}\equiv\text{C-H} / \text{R-C}\equiv\text{C}^\ominus) \approx 25$



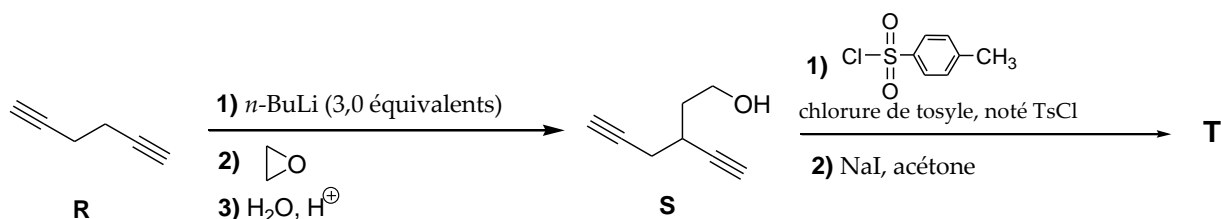
- 11) Nommer l'organomagnésien qui réagit avec **O**.
- 12) Ecrire l'équation de la formation de **N**.
- 13) Ecrire les mécanismes des trois réactions qui suivent et préciser clairement la structure des composés **O** ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}$), de **P** et **Q**, sachant que **Q** est une amine tertiaire.
- 14) Quelle est la nature du gaz qui se forme par action de l'organomagnésien sur **O** ?

Par la suite on effectue une hydratation de la liaison $-C\equiv C-$ présente dans le composé **Q**. On obtient deux composés isomères de position, de formule brute $C_{17}H_{27}NO_2$.

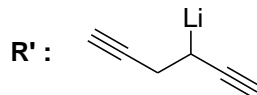
- 15) Rappeler les conditions et le mécanisme de l'hydratation d'une liaison $C=C$.
 16) Sur le même modèle proposer un mécanisme pour l'hydratation de **Q** (une notation simplifiée pourra être adoptée) et indiquer la structure des deux isomères obtenus.

Partie 3 - Synthèse selon Vollhardt

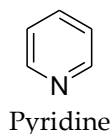
On étudie ici quelques étapes du début de cette synthèse.



- 17) Dans la première réaction, le rôle du butyllithium est de déprotoner un des atomes de carbone en α d'une liaison $C\equiv C$ pour obtenir **R'** (ci-dessous). Pourquoi faut-il employer trois équivalents malgré tout ? Au cours de cette première réaction, on observe un dégagement gazeux. Quelle est sa nature ?

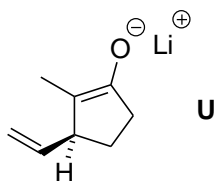


- 18) Expliciter ensuite le mécanisme des réactions qui conduisent à **S**.
 19) Donner le produit obtenu par action du chlorure de tosylo TsCl sur **S**. Quel est l'objectif de cette réaction ?
 20) Préciser la structure du composé **T** obtenu après action de l'iodure de sodium.
 21) La réaction de **S** avec le chlorure de tosylo est effectuée en présence de pyridine. Quel est son rôle ?



- 22) La réaction avec l'iodure de sodium est effectuée dans l'acétone (propanone). Justifier le choix de ce solvant.

Le dérivé iodé **T**, noté R-I pour la suite, est opposé au composé **U** ci-dessous.



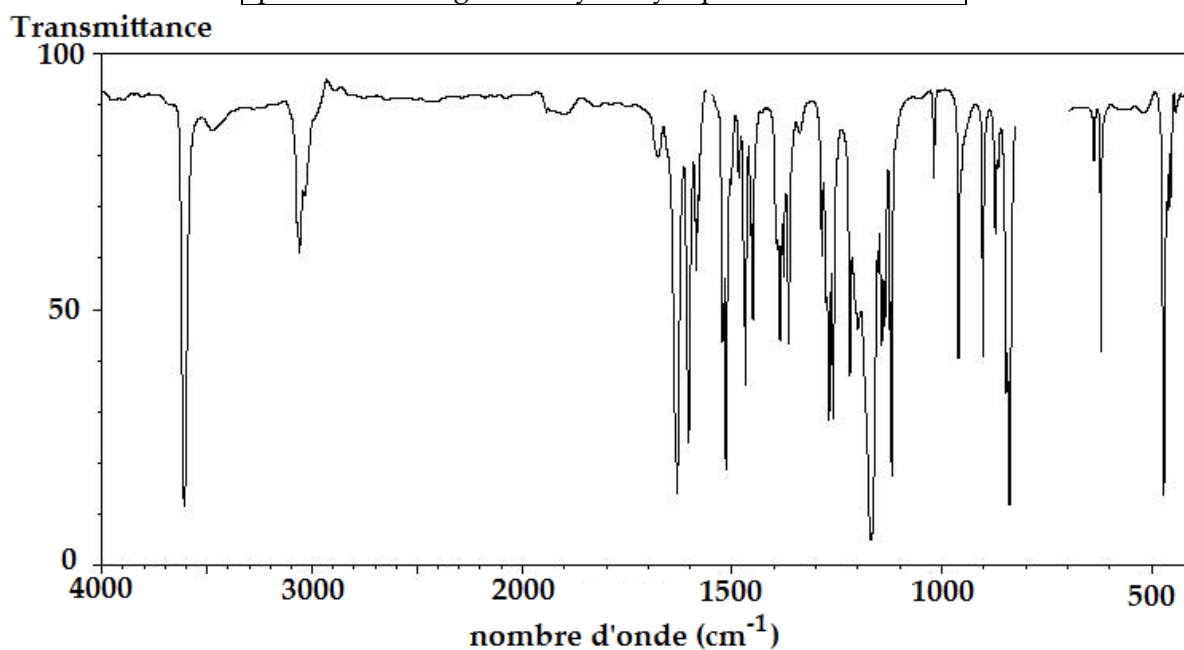
- 23) Montrer que le composé **U** est correctement décrit par deux formules mésomères.

- 24) La réaction de T avec U conduit à un produit V qui en infrarouge présente une bande forte vers 1700 cm^{-1} . Donner la structure de V et expliciter le mécanisme.
- 25) En réalité, le composé V obtenu est un mélange de deux stéréo-isomères. Les représenter. Quelle est la relation entre ces deux produits ? Sont-ils aisément séparables *a priori* ?

- Fin de l'énoncé -

Annexes

Spectre Infrarouge du 2-hydroxynaphtalène en solution



Spectre Infrarouge du composé A dans pastille de KBr

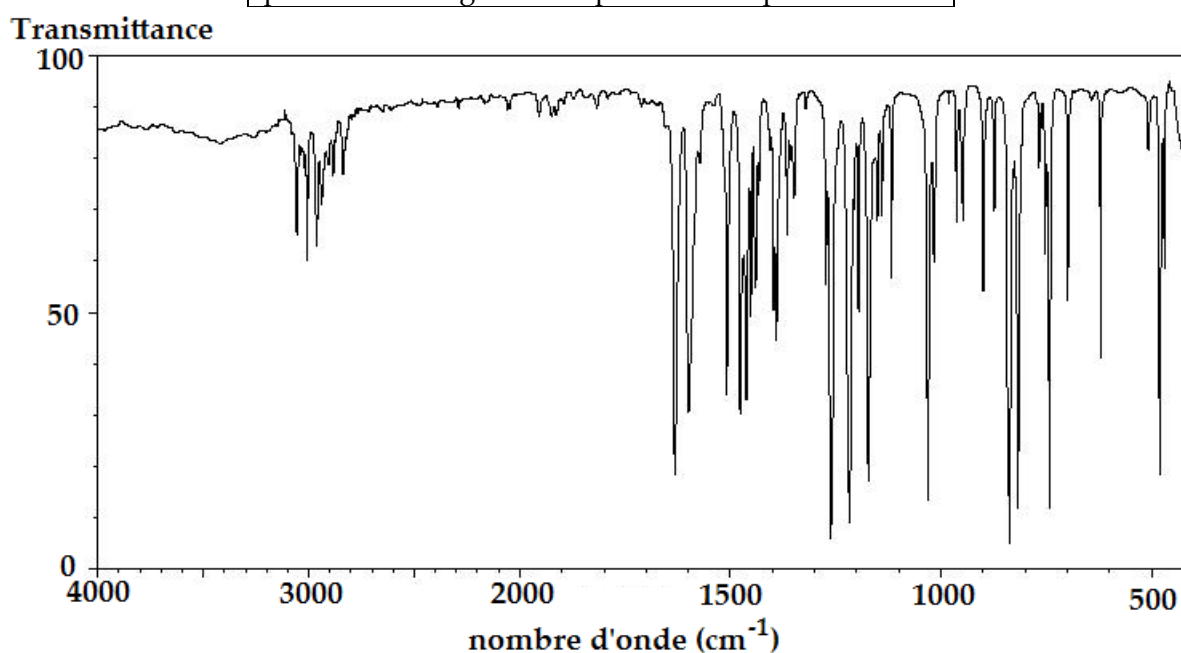
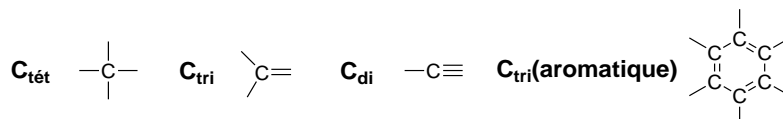


Table infrarouge simplifiée

Légende :

- pour les intensités : F = forte ; m = moyenne ; f = faible.
- pour les liaisons : nature des atomes de carbone



liaison	nature	nombre d'onde (cm ⁻¹)	intensité
O-H alcool libre	élongation	3580 - 3670	F
O-H alcool lié	élongation	3200 - 3400	F ; large
N-H amine ou imine	élongation	3100 - 3500	m
N-H amide	élongation	3100 - 3500	F
$C_{\text{di}}-H$	élongation	3300 - 3310	m ou f
$C_{\text{tri}}-H$	élongation	3000 - 3100	m
$C_{\text{tri}}-H$ aromatique	élongation	3030 - 3080	m
$C_{\text{tét}}-H$	élongation	2800 - 3000	F
$C_{\text{tri}}-H$ aldéhyde	élongation	2720 - 2900	m, 2 bandes
O-H acide carboxylique	élongation	2500 - 3200	F à m ; large
$C\equiv C$ non conjuguée*	élongation	2100 - 2250	f
$C\equiv N$ non conjuguée*	élongation	2120 - 2260	F ou m
$C=O$ anhydride non conjuguée*	élongation	1700 - 1840	F ; 2 bandes
$C=O$ chlorure d'acyle non conjuguée*	élongation	1770 - 1820	F
$C=O$ ester non conjuguée*	élongation	1700 - 1740	F
$C=O$ aldéhyde et cétone non conjuguée*	élongation	1650 - 1730	F
$C=O$ acide carboxylique non conjuguée*	élongation	1680 - 1710	F
$C=O$ amide non conjuguée*	élongation	1650 - 1700	F
$C=C$ non conjuguée*	élongation	1625 - 1685	m
$C=C$ aromatique non conjuguée*	élongation	1450 - 1600	variable ; 3 ou 4 bandes
$N=O$ (groupe $-NO_2$) non conjuguée*	élongation	1510 - 1580 1325 - 1365	F ; 2 bandes
$C=N$ non conjuguée*	élongation	1600 - 1680	F
N-H amine ou amide	déformation	1560 - 1640	F ou m
$C_{\text{tét}}-H$	déformation	1415 - 1470	F
$C_{\text{tét}}-H$ (CH_3)	déformation	1365 - 1385	F ; 2 bandes
C-O	élongation	1050 - 1450	F
C-C	élongation	1000 - 1250	F

* la conjugaison abaisse le nombre d'onde d'absorption de 20 à 40 cm⁻¹.