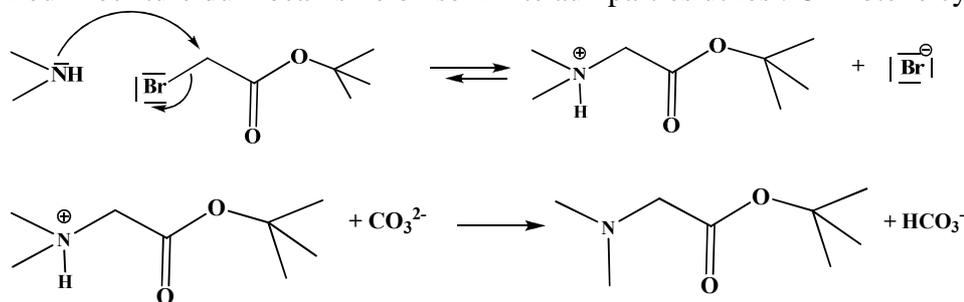


**Première partie****A -Radioétiquetage par complexation avec des ions  $^{64}\text{Cu}^{2+}$** 

**Q1.** La transformation 1 → 2 repose sur des réactions de substitution nucléophile où le substrat est l'ester bromé et le nucléophile est le cyclène azoté. Le dérivé bromé étant primaire, le mécanisme le plus vraisemblable est  $\text{S}_{\text{N}}2$ .

Le carbonate de potassium intervient en tant que base pour déprotoner l'azote.

Pour l'écriture du mécanisme on se limite aux parties utiles. On note le cyclène -NH



**Q2.** Lors de la saponification réalisée sur le composé 3, l'ion hydroxyde réagira préférentiellement sur l'ester le moins encombré.

A titre de rappels le groupe tertibutyl est un des groupes les plus encombrés rencontré en synthèse organique.

**Q3.** En utilisant la conservation de la charge ; on obtient :  $^{64}_{29}\text{Cu} = ^{64}_{28}\text{Ni} + ^0_1\text{e}$ .

Ainsi, la désintégration produit un positon ce qui montre que le cuivre-64 est adapté à la TEP.

(Remarque : l'émission d'un positon correspond à une radioactivité  $\beta^+$ ).

**Q4.**

Les désintégrations nucléaires sont des processus d'ordre 1. Soit  $N_{\text{Cu}^{2+}}$  le nombre de noyaux à un instant  $t$ ,

on a alors  $-\frac{dN_{\text{Cu}^{2+}}}{dt} = kN_{\text{Cu}^{2+}}$

D'autre part l'activité qui par définition est le nombre de désintégration par unité de temps s'exprime selon

$A(t) = -\frac{dN_{\text{Cu}^{2+}}}{dt}$ , par conséquent  $A(t) = kN_{\text{Cu}^{2+}}(t)$

D'où la quantité de matière en mole

Enfin la constante  $k$  est reliée au temps de demi vie par la relation  $t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$

En conclusion  $N_{\text{Cu}^{2+}}(t) = \frac{A(t)}{\ln 2} t_{1/2}$

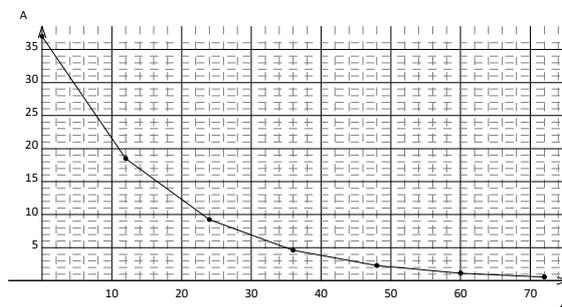
D'où la quantité de matière en mole  $n_{\text{Cu}^{2+}} = \frac{N_{\text{Cu}^{2+}}}{N_A} = \frac{A(t)}{\ln 2 N_A} t_{1/2}$

1Bq désignat une désintégration par seconde :  $n_{\text{Cu}^{2+}} = \frac{3,7 \cdot 10^{10}}{\ln 2 \times 6,02 \cdot 10^{23}} = 3,8 \cdot 10^{-9} \text{ mol}$

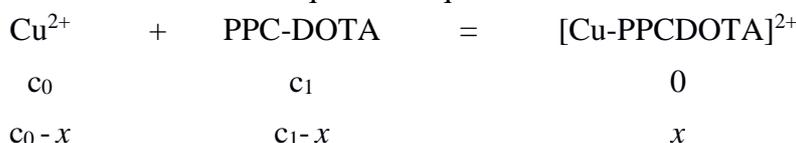
**Q5.** Par intégration de l'équation différentielle, on obtient  $N_{Cu^{2+}}(t) = N_0 \exp(-kt)$ , soit encore  $A(t) = kN_{Cu^{2+}}(t) = kN_0 \exp(-kt)$  ou  $A(t) = A_0 \exp(-kt)$

Et en utilisant la demi vie,  $A(t)$  est divisée en 2 toutes les 12 heures.

Allure de la courbe :



**Q6.A** partir de l'équation bilan de la réaction de radioétiquetage on obtient le bilan de matière suivant en fonction de son avancement de réaction volumique  $x$  à l'équilibre :



A partir des conditions initiales indiquées et en utilisant la réponse à la question Q4, on détermine les concentrations initiales :

$$c_0 = 3,8 \cdot 10^{-9} / (300 \cdot 10^{-6}) = 1,3 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1} \text{ et } c_1 = 1/300 = 3,33 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}.$$

On détermine ensuite l'avancement de la réaction à l'équilibre en utilisant la loi d'action des masses ...

On peut introduire l'approximation  $x \ll C_1$  : le précurseur est introduit en excès :

$$\beta = \frac{xc^0}{(c_0 - x)(c_1 - x)} \approx \frac{xc^0}{(c_0 - x)c_1}$$

A. N.  $x = \frac{\beta c_0 c_1}{(c^0 + \beta c_1)}$ . A.N :  $x = 1,3 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$  : les ions cuivriques sont totalement consommés, autrement dit la réaction est totale ou « complète » !

### Effet chélate

**Q7.** Sans difficulté, les équations bilan des réaction de complexation s'écrivent :



**Q8.** Comme toute autre constante d'équilibre,  $\beta$  vérifie :

$$-RT \ln(\beta) = \Delta_r G^0 = \Delta_r H^0 - T \Delta_r S^0$$

$$\text{d'où } \log(\beta) = \frac{1}{RT \cdot \ln(10)} (-\Delta_r H^0 + T \Delta_r S^0).$$

**Q9.** Si on compare les complexes a et b , les enthalpies standard de réaction sont sensiblement les mêmes ( $\Delta_r H^0_{(b)} - \Delta_r H^0_{(a)} = -0,2 \text{ kJ.mol}^{-1}$  ) ; la différence se situe essentiellement au niveau de  $-T \Delta_r S^0$  ( $T \Delta_r S^0_{(b)} - T \Delta_r S^0_{(a)} = 4,7 \text{ kJ.mol}^{-1}$  ).

La même observation peut être faite si on compare les complexes c et d .

En conclusion

**L'effet chélate est associé principalement à un facteur entropique .**

**Q10.** La différence entre les réactions (a) et (b) se situe au niveau du nombre d'entités réactives : 3 pour (a) , 2 pour (b) . Dans les deux cas on forme 3 entités .

Ainsi dans le cas (b) , la réaction s'accompagne d'une augmentation du désordre plus importante que dans le cas (a) .

De même pour la réaction (d) , on « crée » plus de désordre que pour la réaction (c) .

(d) : 3 -> 5 entités (c) : 5 -> 5 entités

**Cette création de désordre se traduit par une augmentation de l'entropie de réaction**

Il est à noter que l'augmentation du désordre sera plus marquée lors du passage de (c) à (d) que lors du passage de (a) à (b) .

### Effet macrocycle

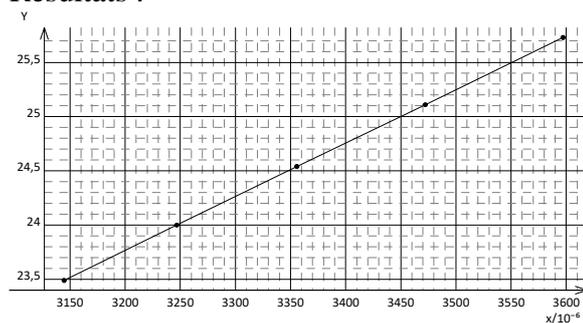
**Q11** On considère la réaction  $\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6^{2+} + \text{cyclène} \rightarrow \text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_4\text{cyclène}^{2+} + 2 \text{H}_2\text{O}$

DE même que précédemment

$$\log(\beta) = \frac{1}{RT \ln(10)} (-\Delta_r H^0 + T \Delta_r S^0) = -\frac{\Delta_r H^0}{R \ln(10)} \times \frac{1}{T} + \frac{\Delta_r S^0}{R \ln(10)}$$

En supposant  $\Delta_r H^0$  et  $\Delta_r S^0$  indépendants de la température , le tracé de la courbe donnant les variations de  $\log\beta$  en fonction de  $1/T$  doit conduire à une droite dont le coefficient directeur s'identifie à  $-\Delta_r H^0 / R \ln 10$  et l'ordonnée à l'origine à  $\Delta_r S^0 / R \ln 10$ .

Résultats :



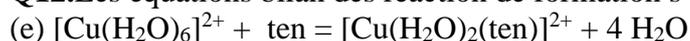
T	logβ	1/T
278,0	25,73	0,003597
288,0	25,11	0,003472
298,0	24,54	0,003356
308,0	24,00	0,003247
318,0	23,49	0,003145

Ecart-type sur Y =  $3,306 \cdot 10^{-3}$   
 Intervalle de confiance à 95%  
 $a = (4,945 \pm 0,029) \cdot 10^3$   
 $b = (7,94 \pm 0,10)$

On observe bien une droite et on en déduit :

$$\Delta_r H^0 = -97,8 \text{ kJmol}^{-1} \quad \Delta_r S^0 = 153,0 \text{ JK}^{-1}\text{mol}^{-1}$$

**Q12.** Les équations bilan des réaction de formation s'écrivent :



Pour les deux ligands , on forme les mêmes liaisons : Cu – O et Cu-N.

Aussi l'enthalpie standard – qui peut se déduire des énergies de liaison – sera la même pour les deux ligands .

Par ailleurs dans les 2 cas , la deuxième étape correspond à la même variation du nombre d'entités  $1 \rightarrow 5$  : l'entropie standard de réaction sera du même ordre .

Conclusion : mêmes valeurs de  $\Delta_r H^\circ$  et  $\Delta_r S^\circ$  pour les 2 ligands .

**Q13.** Le ligand ten a une chaîne ouverte alors que le ligand cyclène est cyclique . La réorganisation du ligand cyclène autour du cuivre implique moins de contraintes que celle du ligand linéaire .

Toujours en raisonnant en termes de désordre , pour le ligand linéaire ten on passe d'un état pouvant être désordonné à un état ordonné . Pour le ligand cyclique , on part déjà d'un état ordonné .

Ainsi on devrait observer

$$\Delta_r S^\circ (1) < 0 \text{ pour la première étape et } |\Delta_r S^\circ (\text{ten})| > |\Delta_r S^\circ (\text{cyclène})|$$

Pour la deuxième étape , on a par ailleurs  $\Delta_r S^\circ (2) > 0$  .

Globalement pour la réaction de formation  $\Delta_r S^\circ = \Delta_r S^\circ (1) + \Delta_r S^\circ (2)$  .

Comme  $\Delta_r S^\circ (2)$  l'emporte sur  $\Delta_r S^\circ (1)$  , on prévoit  $\Delta_r S^\circ > 0$  et  $\Delta_r S_1^\circ (\text{ten})$  (négatif)  $< \Delta_r S^\circ (\text{cyclène})$  .

Ainsi on doit avoir  $\Delta_r S^\circ (\text{ten}) < \Delta_r S^\circ (\text{cyclène})$

## B- Synthèse d'un complexe titane (III) -urée

**Q14.** L'urée intervient assurément comme ligand et la question qui se pose est celle de la coordination d'autres ligands tels que  $H_2O$  et /ou  $I^-$  .

La couleur bleue de la solution est aussi celle de la solution  $S_3$  . Or dans ce cas , il ne peut y avoir que de l'urée comme ligand . Dans les solutions  $S_1$  et  $S_2$  , on pourrait envisager  $H_2O$  et  $I^-$  comme ligands mais on n'observe pas de coloration bleue .

### L'urée est le seul ligand présent dans la complexe

Le titane est introduit au degré d'oxydation + III et une réaction de complexation ne modifie pas le degré d'oxydation : le complexe a une formule du type  $Ti(\text{urée})_n^{3+}$

Ce complexe est cationique , le contre ion que l'on trouve dans le solide est alors forcément anionique .

Or le solide n'apparaît qu'après avoir ajouté l'iodure de potassium : le contre ion est  $I^-$  et pour assurer la neutralité , la formule du solide C s'écrit



D'autre part dans la description des solutions analysées par spectroscopie UV -visible , on peut lire à la fois la concentration et la masse nécessaire à utiliser .

Soit la quantité de matière du solide correspondant à une masse  $m = 986 \text{ mg}$  , la concentration en élément titane des solutions s'écrit alors  $C = n / V$  (  $V = 25 \text{ mL}$  )

Soit  $CV = n = m/M$  , on en déduit  $n = 1,25 \cdot 10^{-3} \text{ mol}$  et  $M = 789 \text{ gmol}^{-1}$

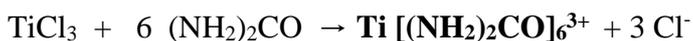
Or , en utilisant la formule du complexe , cette masse molaire s'exprime aussi selon

$$M = 3 M (I) + M (Ti) + n \cdot M(\text{urée})$$

$$\text{A.N. } M (\text{urée}) = 60 \text{ gmol}^{-1}$$

$$\boxed{n = 6}$$

**Q15.** La réaction de formation du complexe admet alors comme équation bilan



Les ions iodure sont les contre ions .

La formule du complexe est écrite ci-dessus .

Calcul du rendement : il faut chercher le réactif limitant , ce qui suppose d'évaluer les quantités de matière introduites :

$$\text{TiCl}_3 \quad M = 3 \cdot 35,5 + 48 = 154,5 \text{ gmol}^{-1} \quad n_0 = 1 / 154,5 = 6,48 \cdot 10^{-3} \text{ mol}$$

$$\text{Urée} \quad M = 60 \text{ gmol}^{-1} \quad n_0 = 6,2/60 = 0,103 \text{ mol}$$

$$6 * n_0 (\text{TiCl}_3) = 3,9 \cdot 10^{-2} < n_0 (\text{urée}) : \text{l'urée est introduite en excès}$$

$$\text{KI} \quad M = 39 + 127 = 166 \text{ gmol}^{-1} \quad n_0 = 7,5 \cdot 10^{-2}$$

$$n_0 (\text{KI}) > 3 * n_0 (\text{TiCl}_3) = 0,019 \quad : \text{KI est introduit en excès}$$

En conclusion , le réactif limitant est le chlorure de titane et le rendement s'exprime selon

$$\rho = 100 \frac{n(C)}{n_0(\text{TiCl}_3)} = 76,4 \%$$

**Q16.** Dans le dioxyde de titane , le titane est au degré d'oxydation + IV : sa formation ne peut être interprétée que par une oxydation .

Dans le milieu les oxydants présents sont  $\text{H}_2\text{O}$  ou  $\text{O}_2$  dissous

En tracant sur le diagramme potentiel pH du titane les droites relatives à l'eau ( - 0,06 pH et 1,23- 0,06 pH) , on constate que le domaine associé à un degré d'oxydation +III ( ou inférieur) est disjoint de celui de l'eau , d'o la possibilité d'oxydation .

Le domaine de  $\text{TiO}_2$  et de l'eau ont bien une partie commune.

Le domaine de  $\text{O}_2$  se trouvant au dessus de celui de l'eau , l'oxydation par le dioxygène dissous est encore plus favorisée .

**Q17.** Fragments :  $\text{Ti}^{3+}$  et ligands  $\text{L}_6$

Deux orbitales ne peuvent interagir que si elles vérifient les conditions d'interaction :

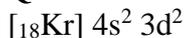
-recouvrement non nul

-écart d'énergie faible .

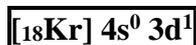
Ici seule la première condition peut être utilisée : les orbitales eg du métal ne sont autre que les orbitales  $d_{z^2}$  et  $d_{x^2-y^2}$  , elles donnent effectivement un recouvrement non nul avec les orbitales eg des ligands .

Les orbitales  $t_{2g}$  conduisent à un recouvrement nul avec toutes les orbitales des ligands , d'où l'absence d'interaction .

**Q18.** Pour le titane ,  $Z = 22$  , d'où la configuration électronique dans son état fondamental



On en déduit celle de l'ion  $\text{Ti}^{3+}$



Dans le complexe , on a une configuration d<sup>1</sup> , soit une configuration  $\boxed{t_{2g}^1}$

**Q19.** L'absorption d'un rayonnement peut être interprétée par une transition énergétique .Le rayonnement absorbé se situant dans le domaine du visible , les niveaux d'énergie concernés sont des niveaux d'énergie électronique .

Il s'agit de la  $\boxed{\text{transition entre les niveaux } t_{2g} \text{ et } e_g \text{ du complexe}}$ .

La couleur observée est la couleur complémentaire de celle absorbée

D'après la relation de Beer Lambert  $A = \epsilon l [\text{complexe}]$

On lit sur le graphe au maximum d'absorption  $A = 0,35$  ,  $l = 1 \text{ cm}$  d'où  $\boxed{\epsilon = 7 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}}$

Cette valeur est très faible par rapport aux valeurs usuelles .

**Q20.** La relation fondamentale des interactions matière - rayonnement s'écrit

$$h\nu = \Delta E = \Delta_o \quad \text{et} \quad h\nu = hc/\lambda \quad , \text{ainsi en cm}^{-1} \quad \Delta_o = 1/\lambda \quad \boxed{\Delta_o = 17793 \text{ cm}^{-1}}$$

De même pour le complexe présent dans les solutions 1 et 2 :  $\boxed{\Delta_o = 19607 \text{ cm}^{-1}}$

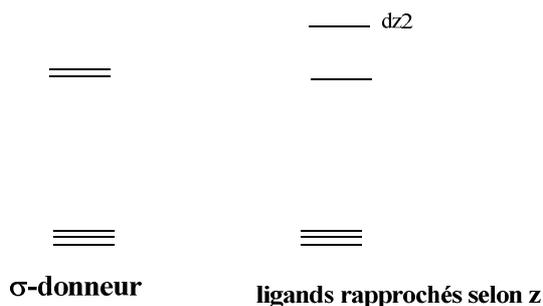
Pour les solutions S1 et S2 , le spectre étant identique , on retrouve le meme complexe. L'eau étant en large excès dans ces solutions on peut considérer que le ligand H<sub>2</sub>O déplace le ligand urée et que donc le complexe à considérer est Ti(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub><sup>3+</sup> .

**Q21.** On a  $\Delta_o(\text{eau}) > \Delta_o(\text{urée})$  : l'eau est un ligand à champ plus fort que l'urée.

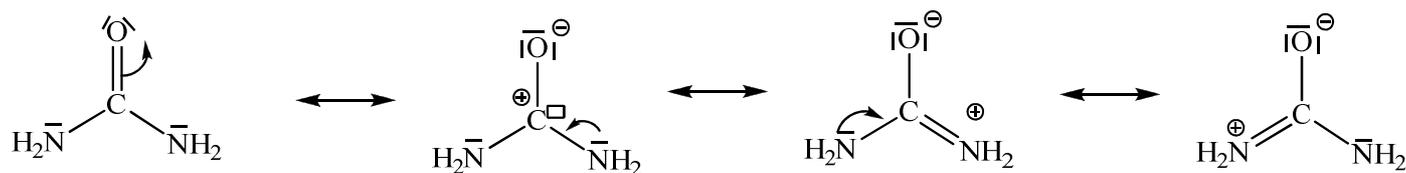
Or plus  $\Delta_o$  est grand , plus le recouvrement entre les orbitales du titane et celles des ligand est fort : on en déduit que les orbitales liantes (situées en dessous du blocd) et responsables de la cohésion d complexe sont aussi plus stabilisées .

En d'autres termes le complexe **Ti(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub><sup>3+</sup> est plus stable que le complexe Ti(urée)<sub>6</sub><sup>3+</sup>** d'où une réaction de substitution favorisée

**Q22.** Si les ligands sont rapprochés selon l'axe z , le recouvrement entre l'orbitale dz<sup>2</sup> et celle ( eg ) des ligands augmente et devient supérieur au recouvrement impliquant dx<sub>2</sub>-y<sub>2</sub> : on observe une nouvelle levée de dégénérescence du groupe eg des orbitales du complexe .



**Q23.** Formes mésomères de l'urée :



**Q24.** La bande entre 3200 et 3550 cm<sup>-1</sup> est attribuables aux liaisons N – H

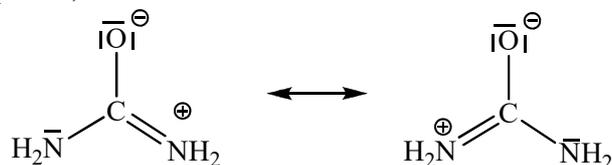
La bande à 1680 cm<sup>-1</sup> est attribuables à la liaison C=O

Les observations du spectre IR montrent que la complexation n'affecte pas les liaisons N – H .

Par contre la liaison C=O est affectée et on observe un affaiblissement conséquent de cette liaison .

Parralèlement la liaison C=N est renforcée .

On en déduit que dans le complexe , l'urée se trouve sous la forme :



Le site nucléophile assurant la coordination au titane est alors l'oxygène ...et non l'azote !

## Le zoapatamol

## Questions préliminaires

1. La configuration absolue des atomes de carbone asymétriques se déduit du classement selon les règles de Cahn Ingold Prelog .

	Carbone C2'	Carbone C3'
Classement CIP des substituants	<p style="text-align: center;">-O &gt; C<sub>3</sub>' &gt; -CH<sub>2</sub> &gt; -CH<sub>3</sub></p>	<p style="text-align: center;">-OH &gt; -C<sub>2</sub>' &gt; -CH<sub>2</sub> &gt; H</p>
Configuration absolue	S	R

2. Attribution des signaux RMN<sup>1</sup>H : elle est basée sur les trois informations : intégration , déplacement chimique  $\delta$  ( lié aux phénomènes de blindage ) et multiplicité ( liée aux phénomènes de couplage )

$\delta$ (ppm)	Intégration	multiplicité	Attribution
1,63	3H	s	CH <sub>3</sub> , non couplés
1,73	3H	s	<b>CH<sub>3</sub> 1 et 1'</b>
3,16	2H	d	Motif -CH <sub>2</sub> - CH- <b>H<sub>4</sub></b> H <sub>4</sub> couplé à H <sub>3</sub>
4,20	2H	d	Motif -CH <sub>2</sub> - CH- <b>H<sub>2</sub>'</b> déblindé par O
5,30	1H	t	<b>H<sub>3</sub></b> couplé à 2 H <sub>4</sub>
5,47	1H	t	<b>H<sub>1</sub>'</b> couplé à 2 H <sub>2</sub>

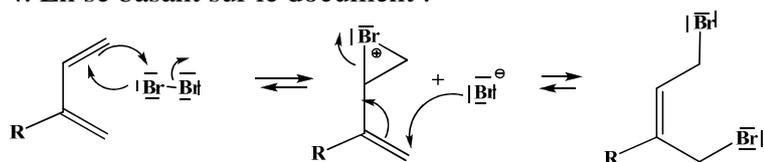
## Synthèse de R. Chen

3. L'époxydation de double liaison peut être réalisée par le **m-CPBA** .

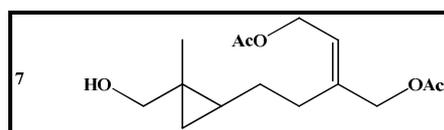
Pour cette réaction , la double liaison C=C intervient en tant que nucléophile et suite à la délocalisation électronique possible pour les doubles liaisons conjuguées , elles sont moins nucléophiles que celle qui est isolée , d'où la régiosélectivité observée .

Lors du passage du composé 3 au composé 5 , il y a fixation d'oxygène : c'est une oxydation .

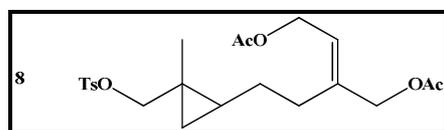
4. En se basant sur le document :



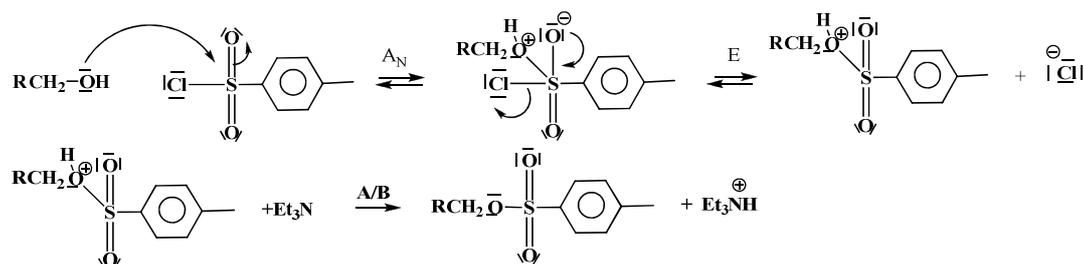
5. La présence de liaison C-Br permet d'envisager des réactions de substitutions nucléophiles. L'ion éthanoate (ou acétate) est un nucléophile potentiel et il est introduit en excès d'où la formule du composé 7 :



6. L'action du chlorure de tosyloxy conduit à un ester sulfonyle qui constitue une **activation électrophile** de l'alcool.

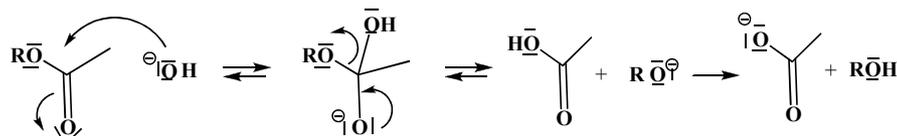
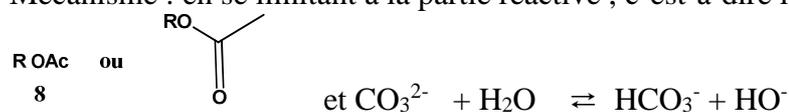


Mécanisme : On note RCH<sub>2</sub>OH le composé 7



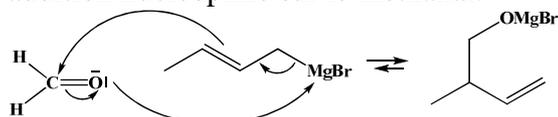
7. La saponification est la réaction permettant de générer les deux fonctions alcool.

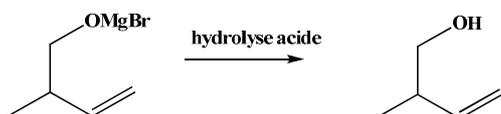
Mécanisme : en se limitant à la partie réactive, c'est-à-dire la fonction ester



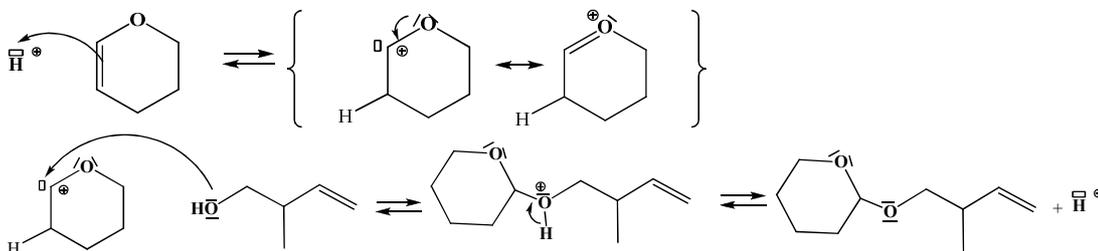
8. le modèle auquel il est fait référence est celui de la mésomérie.

La première étape consiste à former un organomagnésien mixte. Ce dernier donne ensuite lieu à une addition nucléophile sur le méthanal.





9. Il s'agit ici d'une méthode de protection d'alcool, elle se produit en milieu acide ( APTS ) :



La régiosélectivité est fixée au cours de la première étape : le carbocation qui se forme est le plus stable .  
La possibilité des formes mésomères écrites ci-dessus est à l'origine de la stabilisation.

10. Afin de fixer le groupe hydroxyle sur l'atome de carbone terminal, on peut proposer

1) une réaction d'hydroboration, **le réactif 12 est alors BH<sub>3</sub>** ( B<sub>2</sub>H<sub>6</sub>) ou mieux un dialkylborane encombré **( R<sub>2</sub>BH, 9-BBN )** pour optimiser la régiosélectivité .

2) Une hydrolyse en milieu basique oxydant : **réactif 13 : H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ; HO<sup>-</sup>** .

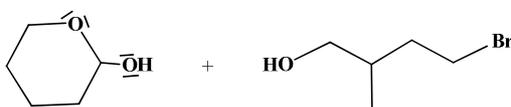
11. La transformation souhaités peut être modélisée selon : ROH → RBr

Formellement il s'agit d'une S<sub>N</sub> avec HO<sup>-</sup>, groupe partant ... Or HO<sup>-</sup> est un mauvais groupe partant .  
Pour optimiser l'obtention du dérivé bromé, on procède alors d'abord à une activation électrophile de l'alcool sous forme d'ester sulfonique puis à une S<sub>N</sub> :



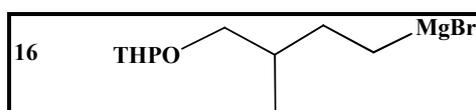
Cependant cette voie ne semble pas être celle qui est attendue .

Le réactif 15 attendu semble être le bromure d'hydrogène HBr ... il n'y aurait pas de produit secondaire .  
Si on utilise une solution aqueuse d'acide bromhydrique, des risques de déprotection existent et on obtiendrait alors :



12. ..Encore une fois la préparation d'un organomagnésien

Précautions : milieu anhydre / milieu inerte ( absence de O<sub>2</sub> et de CO<sub>2</sub>) / introduction progressive du dérivé bromé sur une suspension de Mg dans l'éther



13. La formation du composé 17 suppose une substitution impliquant l'organomagnésien comme nucléophile .  
Mais l'organomagnésien peut aussi se comporter comme une base forte : il réagira en priorité sur les deux fonctions alcool d'où la nécessité de l'excès .

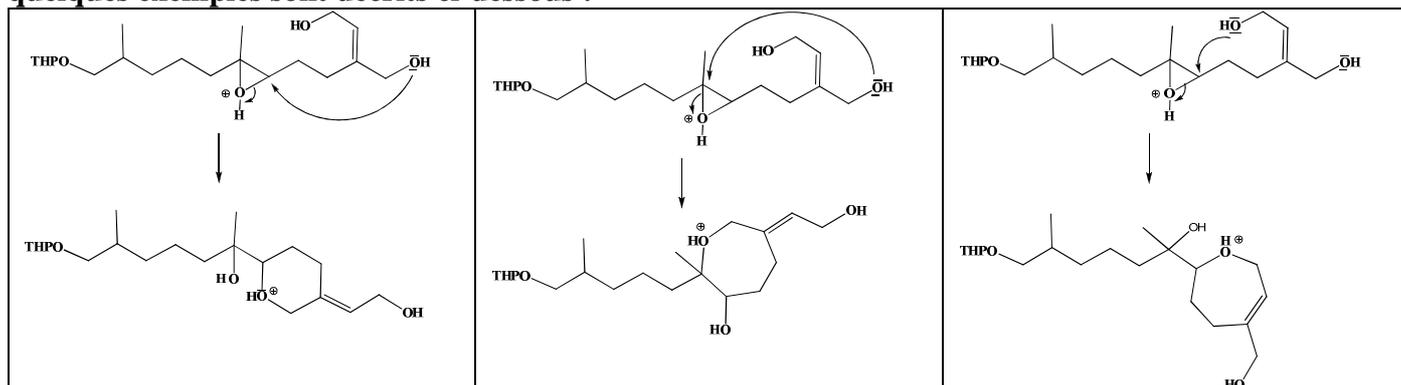
L'alternative est de protéger au préalable les fonction alcool mais cela aurait nécessité aussi une étape de déprotection .

#### 14. La protonation de l'oxygène de l'époxyde constitue uen activation électrophile de l'époxyde .

$pK_a(\text{CF}_3\text{COOH} / \text{CF}_3\text{COO}^-) = -0,8 < pK_a (\text{CH}_3\text{COOH} / \text{CH}_3\text{COO}^-) = 4,8$  : l'acide trifluoroacétique est nettement plus fort que l'acide acétique .

L'effet -I fort du fluor contribue à polariser davantage la liaison O-H et ainsi la perte du  $\text{H}^+$  est plus facile .

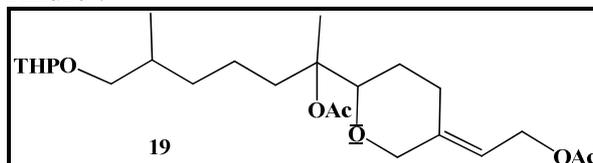
#### 15. Les différents produits possibles dépendent du groupe hydroxyle qui se fixe sur l'époxyde activé ; quelques exemples sont décrits ci-dessous :



On peut séparer **18** et **19** par distillation fractionnée s'ils sont liquides ou différence de solubilité dans un solvant donné s'ils sont solides puisqu'ils présentent des propriétés physico-chimiques différentes.

L'action de l'anhydride éthanoïque en présence de triéthylamine permet d'acétyler les fonctions alcool. (on forme des esters)

Ainsi le composé **19** a pour formule :



**16.** La fonction acide carboxylique finale peut être obtenue par oxydation de l'alcool primaire issu de la déprotection .

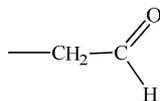
**Oxydant proposé : réactif de Jones :  $\text{CrO}_3$  ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  en solution aqueuse (réactif 20)**

Le milieu acide nécessaire à l'oxydation permet de déprotéger .

**17.**La comparaison des formules du composé **21** et du zoapatanol montre qu'il faut envisager une addition nucléophile de l'organométallique sur la fonction acide carboxylique . Or l'organolithien est aussi une base et la réaction acide base est plus favorisée que l'addition nucléophile : on ne pourra pas l'empêcher .Ainsi , le premier équivalent conduira à un ion carboxylate et le deuxième équivalent intervient en tant que nucléophile .

#### Synthèse de J. Cossy

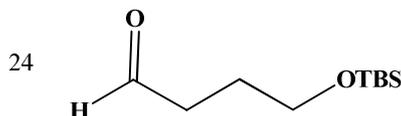
**18.** Les données spectroscopiques indiquent la présence d'une fonction aldéhyde associée au motif structural :



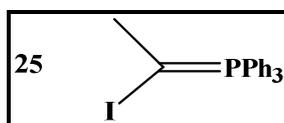
Ainsi le réactif 23 est un oxydant permettant d'oxyder un alcool primaire en aldéhyde : le plus usuel est un réactif à base de chrome ( VI) en solution organique ( il faut surtout éviter un milieu aqueux qui oxyderait l'aldéhyde en acide)

**Exemple : réactif de Collins ou PCC**

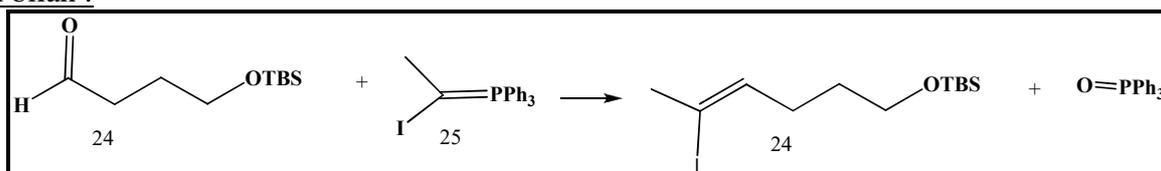
Le composé 24 a pour formule :



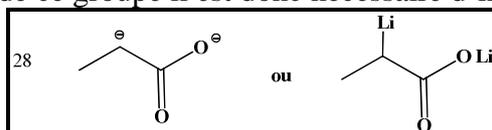
19. On envisage une réaction de Wittig , d'où la formule du réactif 25



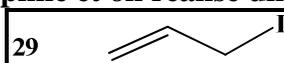
Equation bilan :



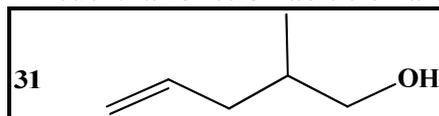
20 . Le LDA est une base forte qui fixe en priorité l'hydrogène du groupe carboxylique , H le plus acide . Pour former le carbanion en alpha de ce groupe il est donc nécessaire d'introduire un deuxième équivalent



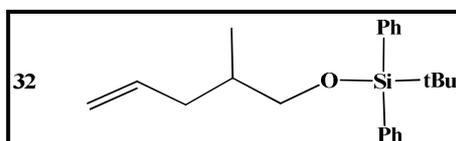
21. l'énolate 28 intervient comme nucléophile et on réalise une S<sub>N</sub> avec le dérivé iodé suivant :



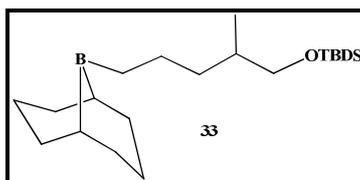
22. LiAlH<sub>4</sub> est un agent réducteur : il réduit la fonction acide en alcool primaire :



23. Le composé 32 est la forme protégée de l'alcool :



24. Par hydroboration de la double liaison, on forme le triallylborane :



25 et 26. Sans difficulté, on obtient :

Etape 1 : addition oxydante de RI ( composé 26 ) ; le degré d'oxydation du palladium doit augmenter de 2 unités .

Etape 3 : Elimination réductrice, le degré d'oxydation du palladium doit diminuer de 2 unités .

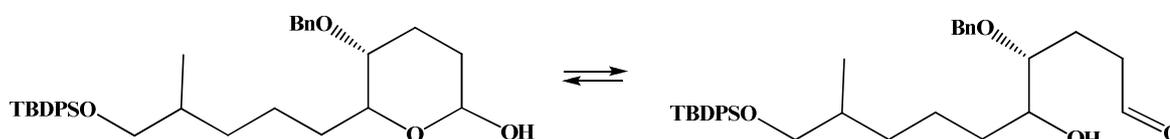
Espèce	A	B	C
Do(Pd)	0	+II	+II

27. Pour réaliser la dihydroxylation syn du composé ethylénique 34 ( et pas 33) on utilise :

**OsO<sub>4</sub> ( cat.) en présence d'un cooxydant tel que NMO**

28. Lors de la réaction de protection, l'alcool doit intervenir en tant que nucléophile, on active sa nucléophilie en le transformant en alcoolate et il est préférable qu'il soit le moins encombré : l'alcoolate secondaire réagira sélectivement .

29. On observe une fonction hémiacétal en équilibre avec le composé carbonilé :



30. A nouveau réaction de Wittig .. Le réactif 39 est l'ylure de phosphore **CH<sub>2</sub>=PPh<sub>3</sub>** obtenu en deux étapes selon



31. Le composé 43 résulte d'une réaction de méthatèse cyclisante, un catalyseur usuel est le **catalyseur de Grubbs** :

