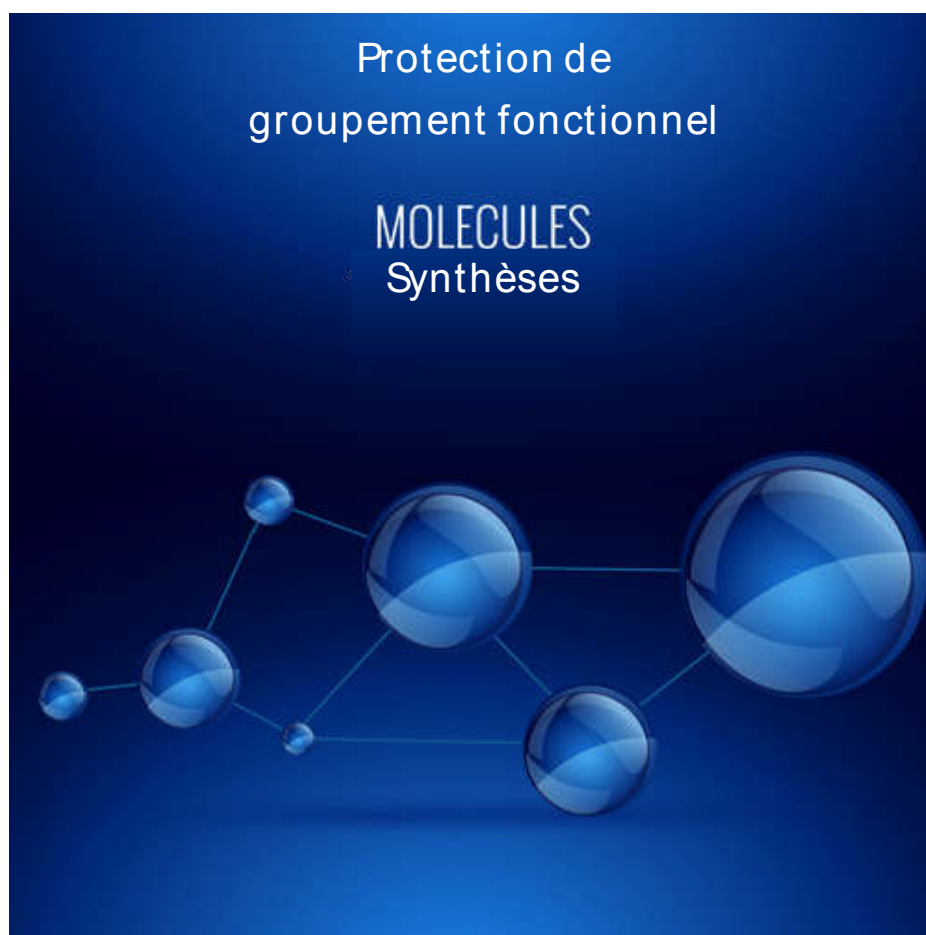


Chimie organique

Chapitre 18 : Protection de groupes en chimie organique



**Cours de chimie de seconde période de PCSI
Option PC**





PCSI-option PC

Protection de groupe

Plan du cours

I- POURQUOI PROTEGER ?	4
II- PROTECTION DU GROUPE CARBONYLE	4
1. PREMIER EXEMPLE : PROTECTION PAR PASSAGE A L'ACETAL	4
2. AUTRE EXEMPLE D'UNE PROTECTION PAR PASSAGE A L'ACETAL	6
3. UNE VARIANTE : PROTECTION PAR UN ANALOGUE SOUFRE	8
III- PROTECTION DU GROUPE HYDROXYLE	10
1. PASSAGE A L'ETHEROXYDE	10
2. EXEMPLES	10
2.1. UN ALCOOL ROH OU UN PHENOL PhOH SERA PROTEGE EN UTILISANT CH ₃ Br OU CH ₃ I	10
2.2. UN DIOL VICINAL SERA PROTEGE PAR LA PROPANONE	12
2.3. UN ALCOOL POURRA ETRE PROTEGE DE PLUSIEURS FAÇONS DIFFERENTES.	15
2.3.1. par une synthèse de Wiliamson, comme les phénols	15
2.3.2. par passage à un ester	16
2.3.3. en utilisant le chlorure ou le bromure de benzyle	17
2.3.4. en utilisant les éthers silylés	18
IV FAUT-IL TOUJOURS PROTEGER ?	19

Dans un moteur de recherche, lançons la requête suivante : « *protecting group* ». Une multitude de pages nous indique qu'il est donc fréquent de protéger un groupement caractéristique, ou fonctionnel, en chimie organique :

Protection of alcohols

- Trimethylsilyl ether (TMS)
- Triethylsilyl ether (TES)
- Triisopropylsilyl ether (TIPS)
- tert-Butyldimethylsilyl ether (TBS, TBDMS)
- tert-Butyldiphenylsilyl ether (TBDPS)
- Acetate (Ac)
- Benzoate (Bz)
- Benzyl ether (Bn)
- 4-Methoxybenzyl ether (PMB)
- 2-Naphthylmethyl ether (Nap)
- Methoxymethyl acetal (MOM)
- 2-Methoxyethoxymethyl ether (MEM)
- Ethoxyethyl acetal (EE)
- Methoxypropyl acetal (MOP)
- Benzyloxymethyl acetal (BOM)
- Tetrahydropyranyl acetal (THP)
- 2,2,2-Trichloroethyl carbonate (Troc)
- Methyl ether

Protection of carboxylic acids

- Methyl ester
- Benzyl ester

Protection of aldehydes and ketones

- Dimethyl acetal
- Ethylene glycol acetal
- Neopentyl glycol acetal
- Trimethylsilyl cyanohydrin
- 1,3-Dithiane
- Diethyl acetal
- 1,3-Dithiolane

Protection of phenols

- Triisopropylsilyl ether (TIPS)
- tert-Butyldimethylsilyl ether (TBS, TBDMS)
- Methyl ether
- Benzyl ether (Bn)
- Methoxymethyl acetal (MOM)
- [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl acetal (SEM)

Protection of amines

- Trifluoroacetamide
- tert-Butoxy carbamate (Boc)
- Benzyloxy carbamate (CBz)
- Acetamide (Ac)
- Formamide
- Methyl carbamate
- 4-Methoxybenzenesulfonamide
- Benzylamine (Bn)

Protection of 1,2-Diols

- Acetonide
- Benzaldehyde acetal
- Carbonate

Protection of Acetylenes

- Trimethylsilane (TMS)

Protection of Indoles

- tert-Butoxy carbamate (Boc)
- N-(4-Methoxybenzyl)indole (PMB)
- Methoxymethyl aminal (MOM)

Site : <http://www.synarchive.com/protecting-group/>

Il est donc courant de protéger de nombreux groupes caractéristiques. Il n'est bien entendu pas question ici, et cela n'aurait aucun intérêt, de connaître toutes les méthodes de protection. Nous verrons ce qu'est une bonne protection, et illustrerons tout cela par quelques études plus précises, indiquées dans le programme.

I-Pourquoi protéger ?

Le but d'une protection est de **préserver** un groupe caractéristique intact. En **protégeant un groupe**, on le préserve en l'empêchant de réagir.

Le groupe n'est donc plus le groupe caractéristique initial et il ne réagit donc plus de la même façon vis-à-vis des différents réactifs. Il est alors possible de protéger une fonction réactive de façon de faire de nombreuses étapes d'aménagement fonctionnel sur d'autres parties de la molécule. Puis, lors d'une ultime étape de déprotection on récupère la fonction protégée précédemment.

Il apparaît alors que :

Les étapes de protection et de déprotection sont des étapes qui doivent se faire avec des rendements proches de 100%.

L'objectif étant de protéger une partie de la molécule mais de la récupérer intégralement à l'issue des transformations effectuées.

Protéger un groupe devient nécessaire lorsque le réactif peut réagir sur deux groupes caractéristiques d'une molécule : **ce réactif n'est pas chimiosélectif**.

Illustrons cette nécessité de protection dans deux cas courants :

- ❖ la protection du groupe carbonyle,
- ❖ la protection du groupe hydroxyle.

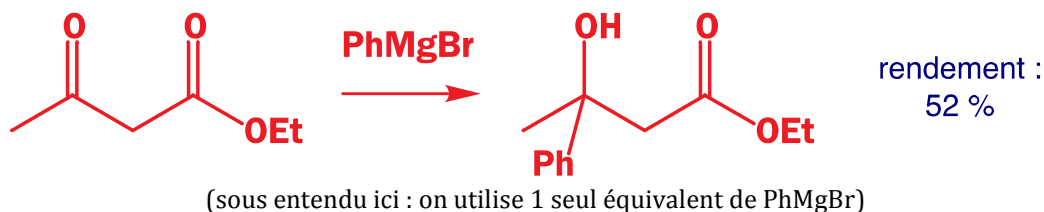
II- Protection du groupe carbonyle

1.Premier exemple : protection par passage à l'acétal



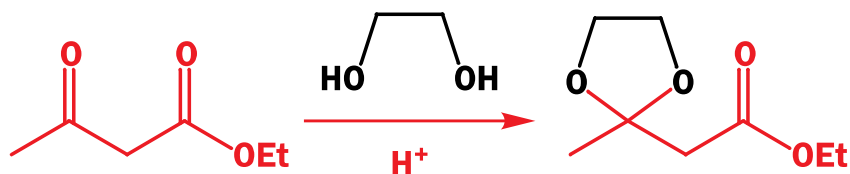
Sur l'exemple ci-dessus, nous souhaitons que le bromure de phénylmagnésium réagisse réagir sur la fonction ester (*cette réaction n'est pas au programme mais retenons qu'un*

organomagnésien en excès transforme l'ester en alcool]. Mais le groupe carbonyle de la fonction cétone est plus réactif :

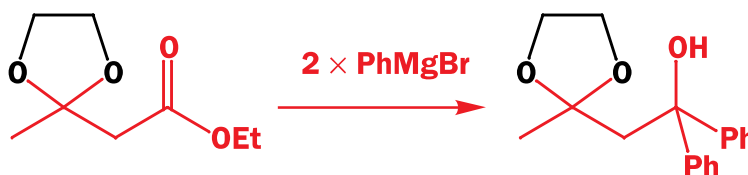


Il faut donc **protéger** le groupe carbonyle de cette fonction cétone afin de le protéger et de le rendre « invisible » vis à vis de l'organomagnésien : la méthode privilégiée consiste à la formation d'un **acétal** et la séquence sera donc la suivante :

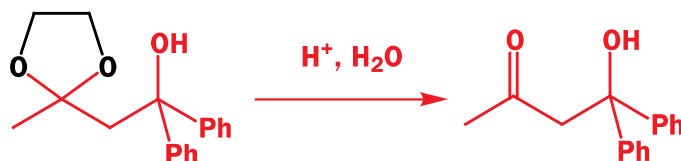
① **Protection du groupe carbonyle sous la forme d'acétal**



② **Addition nucléophile de l'organomagnésien**, qui ne voit donc que la fonction ester, puis hydrolyse modérée (milieu pas trop acide, l'acétal est stable) :

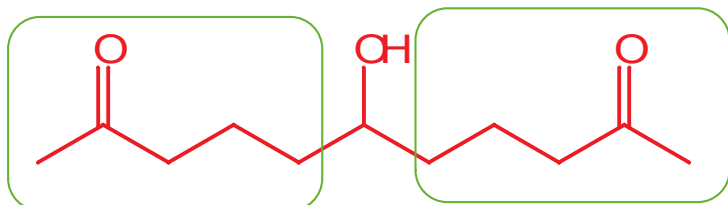


③ **Déprotection par hydrolyse de l'acétal** En fin de réaction, l'acétal, qui est stable en milieu basique mais pas en milieu acide est hydrolysé, la fonction cétone réapparaît.

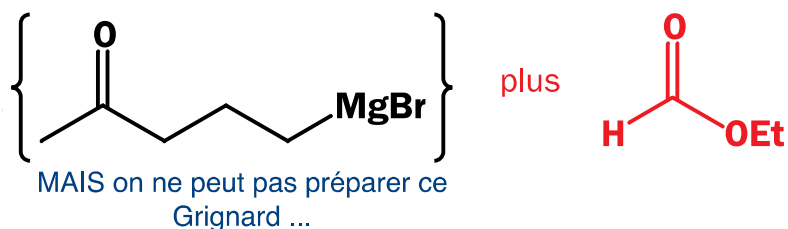


2. Autre exemple d'une protection par passage à l'acétal

Par exemple : quelle **stratégie de synthèse** adoptée pour cette synthèse, où la molécule ci-dessous intervient dans la synthèse d'une molécule plus complexe, la poranthérine ?

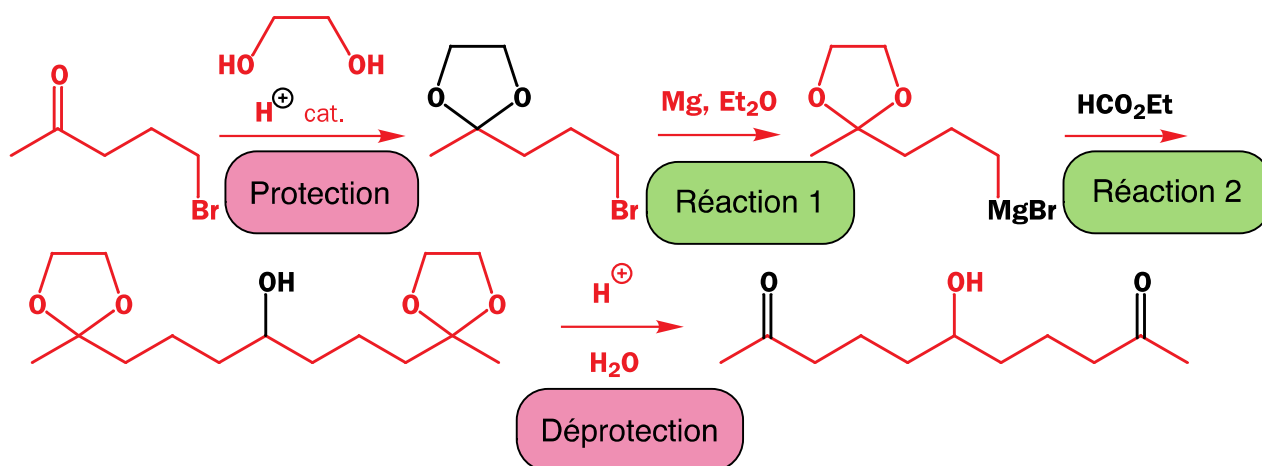


On peut penser à l'action d'un organomagnésien sur un ester :



Rem : pourquoi ne peut-on pas préparer cet organomagnésien ?

Ou alors, il faut protéger la fonction carbonyle AVANT de préparer le magnésien :



Un autre exemple : la synthèse de la morphine

Communication

< Previous

Enantioselective Synthesis of (-)-Codeine and (-)-Morphine

Barry M. Trost* and Weiping Tang

Department of Chemistry, Stanford University, Stanford, California 94305-5080

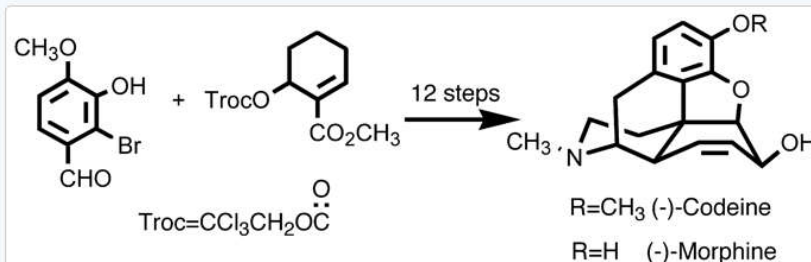
J. Am. Chem. Soc., 2002, 124 (49), pp 14542–14543

DOI: 10.1021/ja0283394

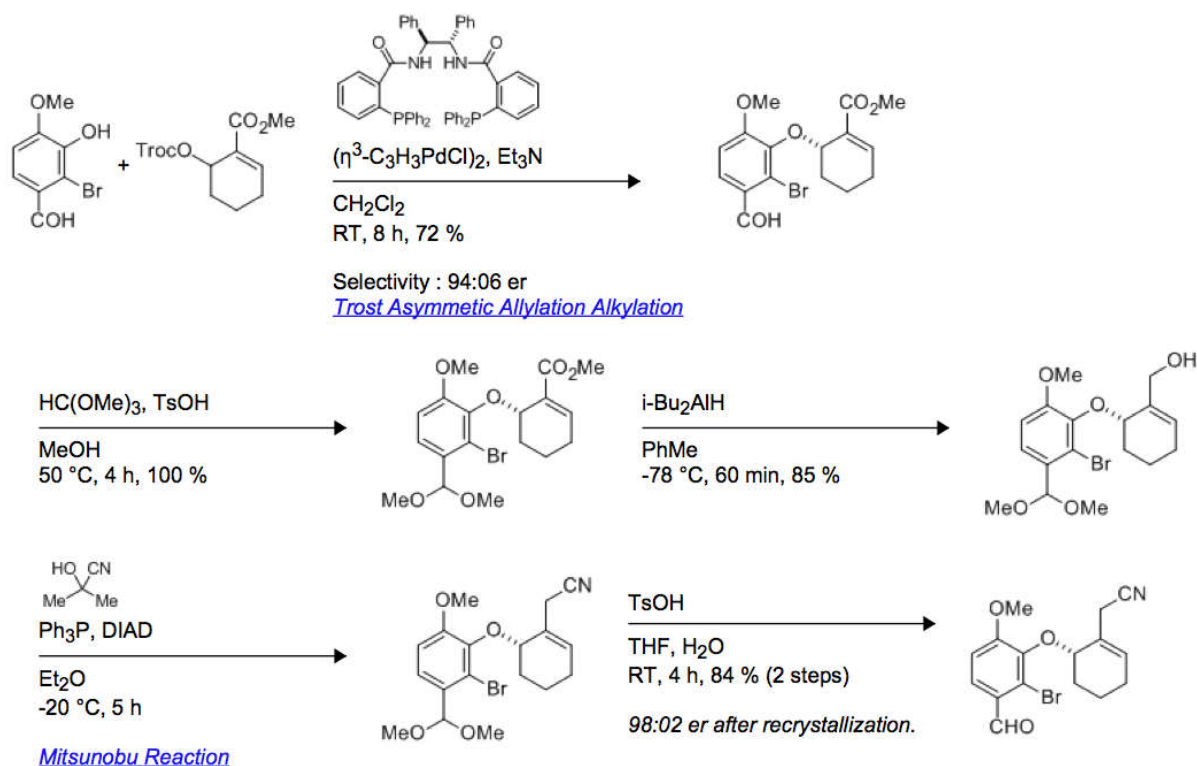
Publication Date (Web): November 15, 2002

Copyright © 2002 American Chemical Society

Abstract

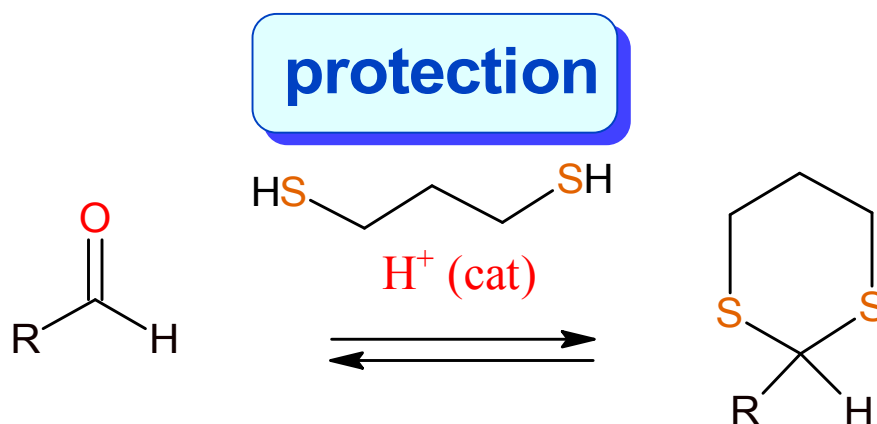


Dans cette synthèse de la morphine, en 13 étapes, proposée par Trost en 2002, identifier la séquence protection/réaction/déprotection et justifier la séquence de protection. On indique que $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$ est un donneur d'hydrure comme NaBH_4 ou LiAlH_4 par exemple.

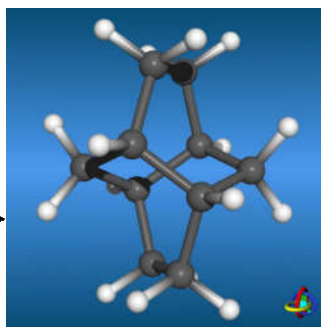
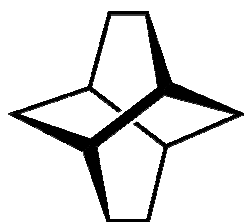


Description de la séquence de protection :

3. Une variante : protection par un analogue soufré

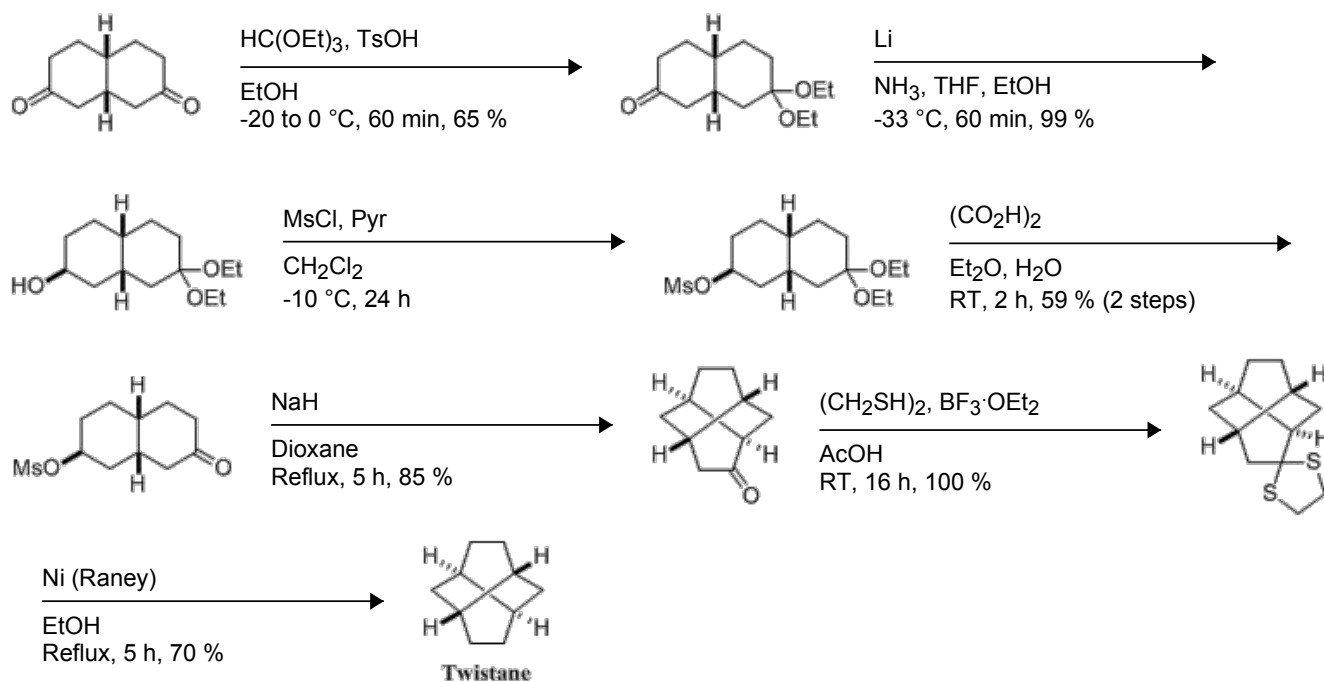


Un exemple : la synthèse du twistane



A new synthesis of twistane¹

JEAN GAUTHIER² AND PIERRE DESLONGCHAMPS
Department of Chemistry, University of Montreal, Montreal, Quebec
 Received August 24, 1966



Description de la séquence de protection :

III- Protection du groupe hydroxyle

1. Passage à l'étheroxyde

Les **étheroxydes** sont peu réactifs, et sont donc bien adaptés pour la protection du groupe OH des alcools ou phénols.

Il existe une grande variété de groupements protecteurs du groupe OH, les éthers obtenus ayant des stabilités qui peuvent être différentes suivant la nature du milieu, acide ou basique.

Enfin, les **éthers silylés** sont très couramment utilisés aussi : ce sont des éthers contenant des dérivés du silicium.

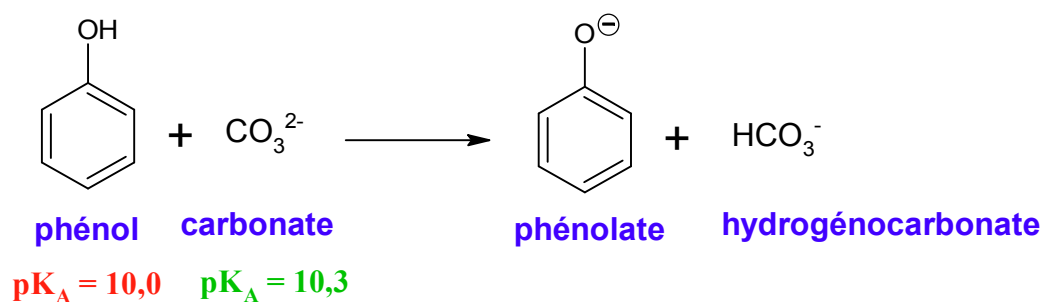
2. Exemples

2.1. Un alcool ROH ou un phénol PhOH sera protégé en utilisant CH_3Br ou CH_3I

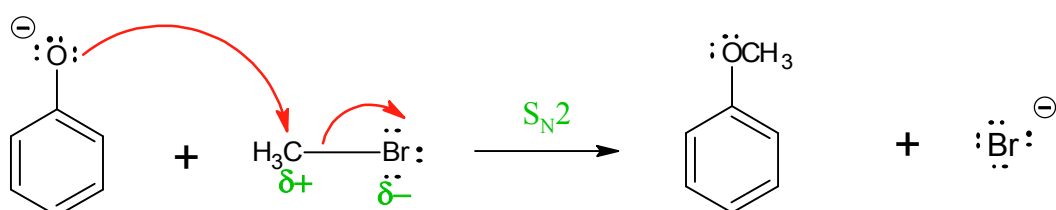
Ci-dessous, le groupe hydroxyle OH doit être protégé car il possède un hydrogène mobile, susceptible de réagir avec la base très base qu'est l'ion alcynure (alcynure de sera protégé en utilisant CH_3Br ou CH_3I).

La séquence la plus commune est la suivante :

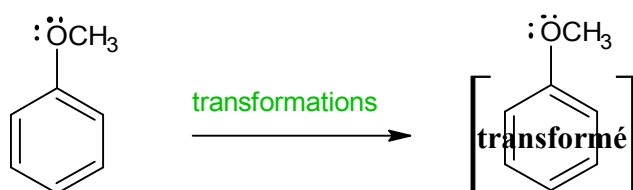
① réaction acide-base, obtention de l'ion phénolate :



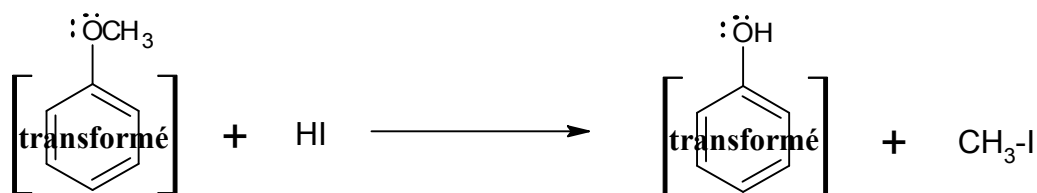
② passage à l'éther oxyde :



③ transformation de molécule initiale :

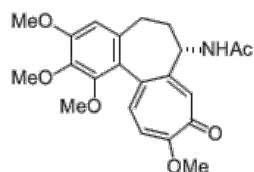


④ déprotection, régénération du groupe OH :



Un exemple : la synthèse de la Colchicine

Colchicine



Author

Martin G. Banwell

Publication year

1996

Synthesis type

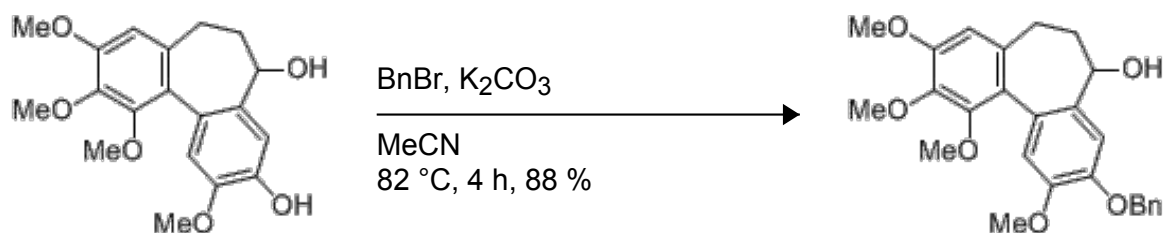
Total synthesis

Number of steps

15 (linear)

Reference

• [Pure Appl. Chem. 1996, 68, 539.](#)



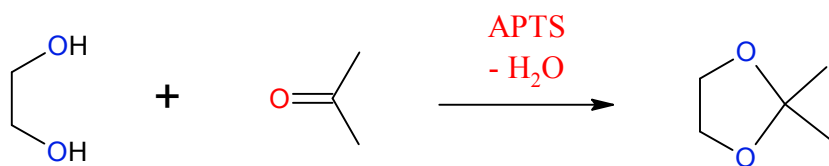
Description de la séquence de protection :

Question subsidiaire : pourquoi est-ce CE groupe Oh qui est « attaqué » et pas celui du cycle en C₇ ?

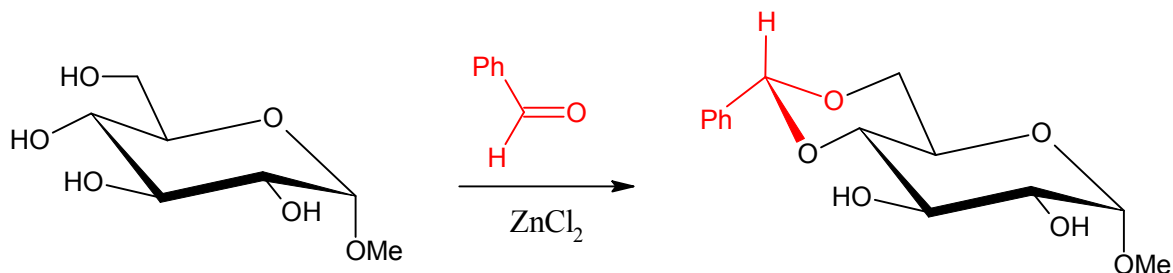
2.2. Un diol vicinal sera protégé par la propanone

Un diol vicinal peut servir à protéger un groupe carbonyle, et l'inverse est également vrai : un composé carbonylé peut servir de groupe protecteur pour un diol-1,2 ou bien

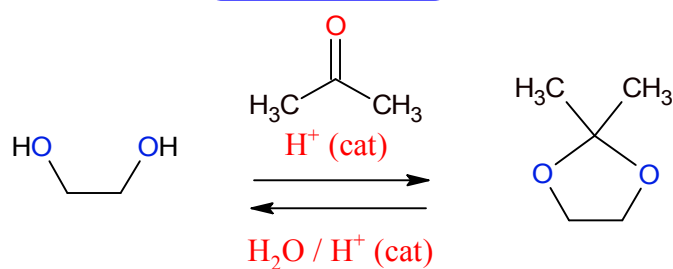
un diol-1,3. On peut par exemple la propanone. Quoiqu'il en soit, c'est bien la réaction d'acétalisation est qui est utilisée.



Exemple :

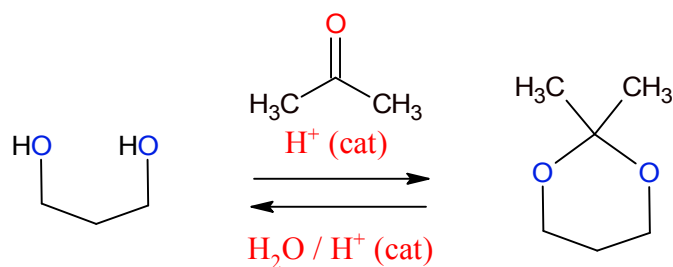


protection

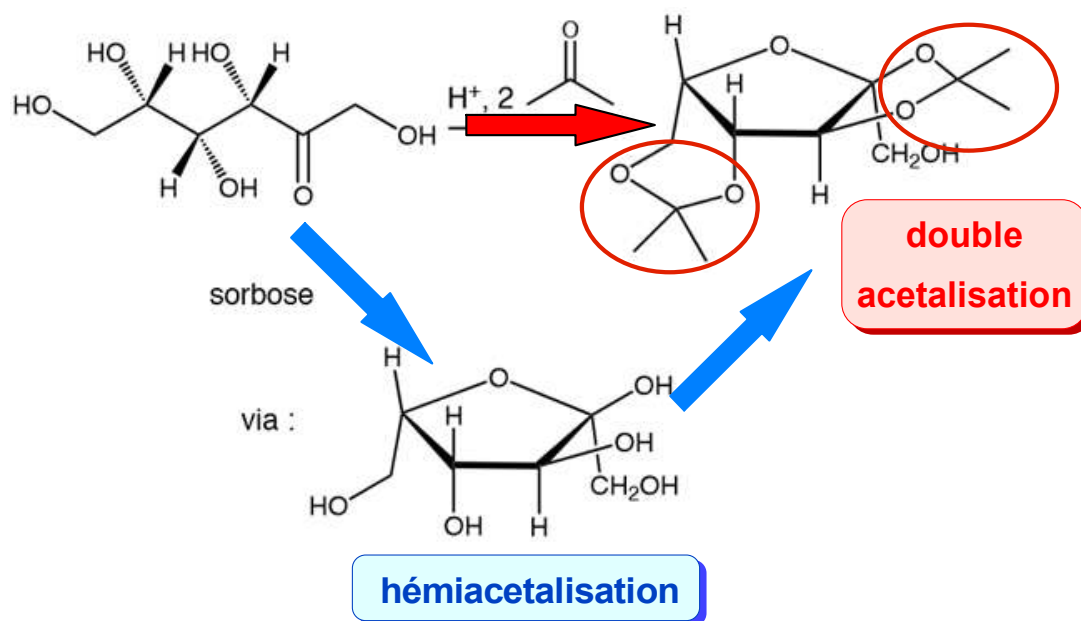


deprotection

protection

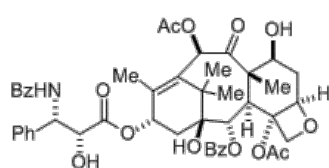


deprotection



Un exemple : la synthèse du Taxol

Taxol

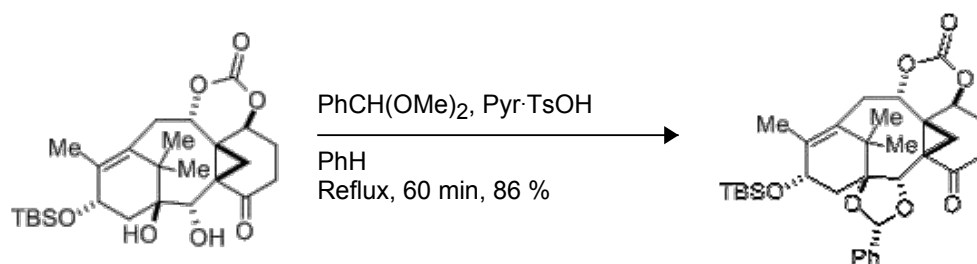


Author
Publication year
Synthesis type
Number of steps

References

Isao Kuwajima
 1998
 Total synthesis
 66 (3 parts)

- [J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 12980.](#)
- [J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 3811.](#)
- [J. Org. Chem. 1994, 59, 3165.](#)



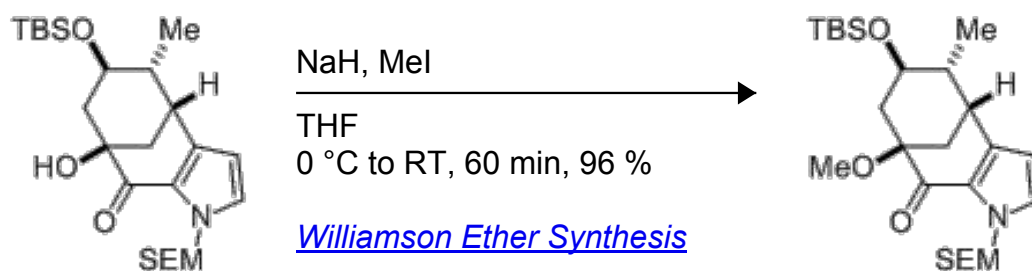
Description de la séquence de protection :

2.3. Un alcool pourra être protégé de plusieurs façons différentes.

2.3.1. par une synthèse de Williamson, comme les phénols

Ici, contrairement au phénol, la base devra être très forte. L'ion carbonate CO_3^{2-} est remplacé par l'ion hydruure, base très forte.

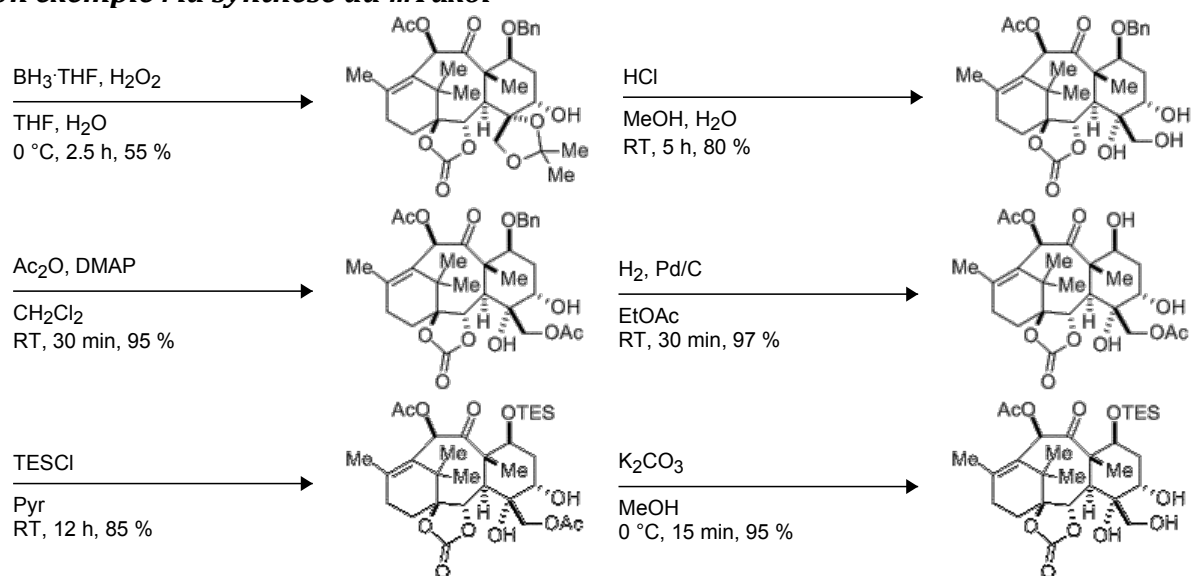
Un exemple : la synthèse de la dragmacidine



Description de la séquence de protection :

2.3.2. par passage à un ester

Un exemple : la synthèse du ...Taxol



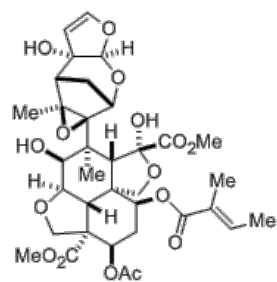
Protection / Déprotection : à retrouver

2.3.3. en utilisant le chlorure ou le bromure de benzyle

Un exemple : la synthèse de l'Azadirachtine

Azadirachtin

"The work reported herein represents the conclusion of a 22-year synthesis journey"

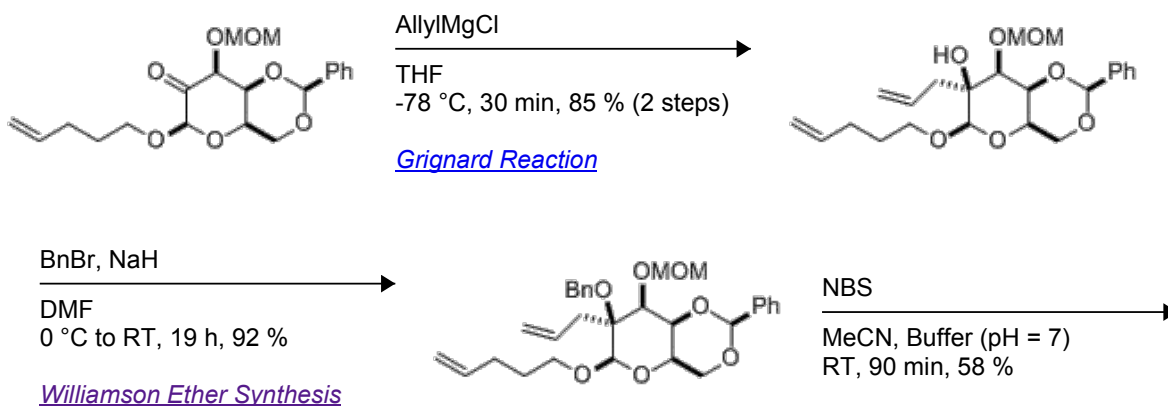


Author
Publication year
Synthesis type
Number of steps

Steven V. Ley
2007
Total synthesis
79 (3 parts)

References

- [Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 7629.](#)
- [Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 7633.](#)
- [Chem. Eur. J. 2008, 14, 10683.](#)
- [Tetrahedron 1995, 51, 2077.](#)
- [J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1992, 51, 2735.](#)
- [Tetrahedron Lett. 1991, 32, 6187.](#)



Description de la séquence de réactions :

2.3.4. en utilisant les éthers silylés

En utilisant le silicium, comme necore le bore ou encore l'étain, les chimistes font un usage extensif du tableau périodique...

Le silicium est juste en dessous du carbone dans la classification périodique des éléments. La ressemblance entre les deux éléments est grande : ils ont par exemple tous les deux une valence de 4, et forment par exemple des composés tétraédriques. Mais il y a aussi de grandes différences entre la chimie du Carbone et celle du Silicium.

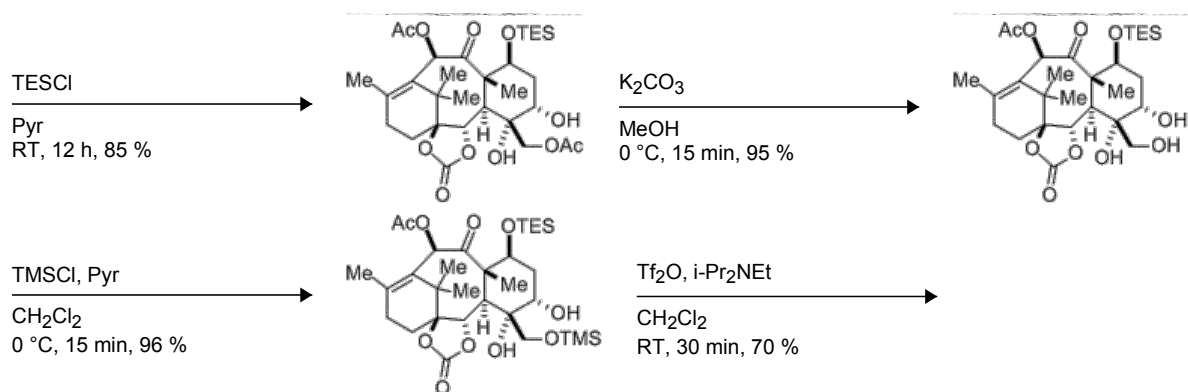
Dans ce paragraphe, nous n'évoquerons que les silyléthers ou éthers silylés : c'est un éther dans lequel un groupe alkoxy RO est lié à un atome de silicium Si.

La formule générale d'un éther silylé est :



Un exemple : la synthèse du Taxol :

TMSCl désigne le **CloroTriMéthyleSilane**, ou **Chlorure deTriMéthylSilyle** :



Retenons que les groupes protecteurs des alcools qui sont fondés sur le silicium sont les meilleurs pour les alcools car ils sont maniables : faciles à former, ces groupes seront éliminer par une substitution nucléophile avec des nucléophiles fluorés ou bien oxydants.

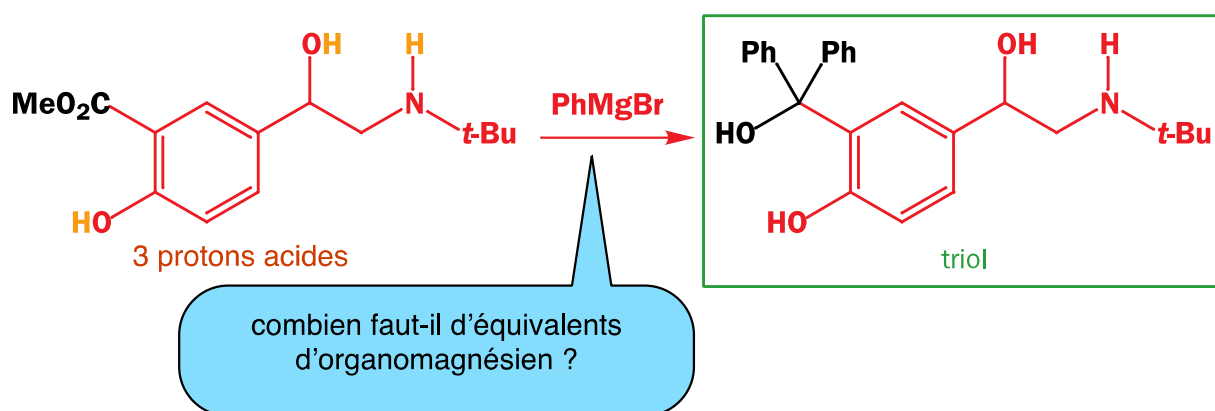
IV Faut-il toujours protéger ?

La protection de groupe est-elle en accord avec les différents principes de la chimie verte ? Non, car une protection induit deux réactions au moins supplémentaires, avec l'utilisation de solvant, peut être un chauffage,...

Les principes de chimie verte stipulent qu'il est préférable d'éviter les recours aux protections de groupes. Mais cela n'est pas toujours possible.

Parfois, il est préférable d'utiliser un réactif en très large excès, plutôt que d'avoir recours systématiquement à une protection.

Exemple :



Principes concernés parmi les douze :

LES 12 PRINCIPES DE LA CHIMIE VERTE

Paul T. Anastas et John C. Warner ont publié, à la fin des années quatre-vingt-dix, douze principes nécessaires à l'établissement d'une chimie durable.

- **1.** Prévention : limiter la pollution à la source plutôt que devoir éliminer les déchets ;
- **2.** Économie d'atomes : optimiser l'incorporation des réactifs dans le produit final ;
- **3.** Conception de synthèses chimiques moins dangereuses qui utilisent et conduisent à des produits peu ou pas toxiques ;
- **4.** Conception de produits chimiques plus sûrs : efficaces et moins toxiques ;
- **5. Réduction de l'utilisation de solvants et d'auxiliaires ;**
- **6.** Réduction de la dépense énergétique ;
- **7.** Utilisation de matières premières renouvelables au lieu de matières fossiles ;
- **8.** Réduction des produits dérivés qui peuvent notamment générer des déchets ;
- **9.** Utilisation de la catalyse ;
- **10.** Conception des substances en intégrant leur mode de dégradation finale ;
- **11.** Mise au point de méthodes d'analyse en temps réel pour prévenir la pollution ;
- **12.** Développement d'une chimie sécuritaire pour prévenir les accidents, les explosions, les incendies et les rejets.