

LC 9 : Groupements protecteurs

Element imposé : diols

Niveau : L2/L3

Biblio : - Traité de chimie organique, Vollhardt

- Chimie organique, Clayden
- Kocienski, Protecting Groups
- Protective groups in organic synthesis, Greene & Wutz
- Classics in total synthesis I et II, Nicolaou

<https://www.chem.wisc.edu/areas/reich/syntheses/syntheses.htm>

I) Réactions de protection et de déprotection

A) Principe général

$A \rightarrow A_{GP} \rightarrow B_{GP} \rightarrow B$

Ex : protection cétone par éthylène glycol (Clayden p. 632)

B) Groupes protecteurs

= groupe temporairement présent sur une molécule, qui ne réagit pas dans les conditions opératoires où son analogue non protégé réagirait.

→ Groupement protecteur « symétrique » : on peut protéger cétone par diol et vis-versa (ex protection groupements hydroxyles dans synthèse vitamine C Vollhardt p. 1115)

→ Diversité des outils (Greene p. 16-24)

C) Cahier des charges

→ Réversible, spécifique, réaction quantitative, conditions opératoires faciles, purification simple, pas d'intro de centres stéréogène si possible

II) Application à la synthèse organique

A) Notion d'orthogonalité

Ex : protection amines primaires contre électrophilie → déprotection différente pour tBoc et Fmoc

Ex : protection alcools par TMS ou TBDPS (orthogonalité partielle) ; ex alcools (Everninomicin, p. 324 Nicolaou II)

B) Exemple dans la synthèse de la testostérone

(Vollhardt p. 357 ; ATTENTION manque infos ; glucose donneur vancomycin, Nicolaou II p. 276)

III) Limites de la stratégie

→ 2 étapes supplémentaires (temps + cout), rendement, économie d'atomes)

Kocienski, p. 2 : « comme les impôts, la protection ne doit pas être une doctrine, mais un expédient ! » Cela signifie qu'il ne faut pas s'interdire de l'utiliser, mais que si l'on peut s'en passer, autant le faire !

Autre plan plus sur des groupements protecteurs particuliers

I) Etude des groupements protecteurs sur l'exemple de la protection des groupements hydroxyles

A) Les principes de la protection de fonction

(Kocienski p.2)

B) Chimiosélectivité des protections

(OCP 99 Carbohydrate chemistry, Davis → protection sucre et Me_3SiCl ; Vancomycin Nicolaou II p.276)

C) Déprotection et orthogonalité

(Kocienski p. 3 ; Nicolaou I p. 197, monensin)

D) Exemple de stratégie de synthèse

(Nicolaou vancomycin p. 262)

II) Intérêt pour la synthèse peptidique

A) Protection des amines

(Clayden p. 657 ; Nicolaou Vancomycin)

→ Cacher basicité, nucléophilie, caractère chélatant

B) Protection des acides carboxyliques

(ICO p. 683 synth. Aspartame)

→ cacher acidité, électrophilie

C) Couplage peptidique

(Fuhrhop Organic Synthesis p. 233 ; fin synth aspartame ICO, Nicolaou p. 265)

Questions :

- Quel est le nom de la fonction dans les groupements protecteur Fmoc et Boc ? Carbamate
- Quel est l'autre critère de la chimie verte relié à l'économie d'atomes ? Le facteur epsilon
- Quelle est la différence entre sélectivité et spécificité ?
- Sous quel contrôle est l'acétalisation ? Thermo (équilibre)