

LC 39. Groupements protecteurs

Niveau : L₃

Prerequis

- * Acetalisation
- * Organomagnésiens
- * Réaction protection et déprotection
- * sp^2 protecteurs
- * Sélectivité

Bibliographie

- * Kocienski
- * Dravin

Introduction Pédagogique

- * Cours de niveau L3 dans une séquence sur la Synthèse totale, cherchant de le faire à ce niveau là car en L1, L2 on regardait la réactivité par une fonction donnée, or ici on est plus dans une démarche de construire une stratégie de synthèse
- * Il vient après la construction du squelette carbone et après aménagement fonctionnel, mais avant cours sur l'analyse rétrosynthétique
- * On a fait le choix dans ce cours de considérer que les élèves connaissent déjà toutes les réactions de pro⁺ et de pro⁻ que l'on va aborder, ainsi que leur mécanisme, on fait le choix de ne pas écrire de mécanisme au tableau
- * Le but est de donner aux élèves les outils pour construire une stratégie de Synthèse, on va donc décrire quels sont les critères pour avoir des bonnes réactions de protection et de déprotection
- * On verra quand même des exemples de réactions et de si, nt hereau on les utilise par rendre le cours moins abstrait
- * Le but est que les élèves soient capables d'avoir un regard critique sur une Synthèse et de pouvoir choisir les bons groupes protecteurs avec bonne sélectivité et bonne déprotection
- * Difficulté : beaucoup d'informations et de choses à prendre en compte, c'est en cours où il faut beaucoup de recul et faire beaucoup de TD
- * TD sur stratégie de protection, Synthèse à bras, mécanismes, bien voir quel groupement utiliser
- * TP : pas de Synthèse totale possible : protection en acétal avec élève des signaux $R_{TM} \in \mathbb{R}$
- * Doc : sucre ou Synthèse protéines

Introduction

- * Dans les cours précédents on a vu comment on pouvait construire le squelette carbone d'une molécule ou faire ou l'aménagement fonctionnel.
 - * Mais parfois les choses ne se passent pas comme on pouvait l'espérer (proje)
 - ↳ On voulait faire réagir l'ester mais ce qui se passe c'est que c'est la cétone qui réagit
 - * Souvent quand on fait des synthèses de molécules à haute valeur ajoutée, il y a plusieurs fonctions différentes
 - ↳ il y a souvent des réactions sur les fonctions qu'on ne veut pas
 - ↳ il a fallu trouver une solution pour éviter ça
- ⇒ on utilise des groupements protecteurs

Objectifs : Comprendre comment utiliser des groupements protecteurs

Transition : On va commencer par voir comment on choisit la bonne réaction de protection.

I - La réaction de protection

* La réaction de protection c'est une réaction qui transforme temporairement un groupe⁺ réactif en un groupement protecteur qui ne réagit pas sous conditions où le groupe⁺ non protégé réagirait "

* Par cette définition on a déjà une première condition qui apparaît par la réaction de protection :

↳ Le groupement protecteur doit être stable dans les conditions de réaction que l'on veut faire

* Comme notre but reste de synthétiser des molécules (souvent en grosse quantité) il faut que la réaction soit simple et peu coûteuse

* On ne veut pas perdre de rendement, il faut donc qu'elle soit totale et sélective de la fonction

* Il faut aussi que le groupement protecteur soit simple à caractériser par pouvoir faire les caractérisa⁺ de la molécule qu'on obtient

* Et dans l'autre sens il faut aussi que la déprotection soit simple, totale et sélective, et qu'on puisse séparer facilement produit et sous produit

* On peut aussi ajouter qu'on cherche à avoir des réactifs les moins toxiques possible et qui se recyclent bien $\Rightarrow$ chimie verte

Transition : On a dit qu'il fallait que la réaction soit sélective, on va voir qu'on a différents outils pour ça

II - Selectivite de la prote^s

- * Deja la premiere chose c'est qu'on a assez facilement de la chimioselectivite
 - ↳ Si on reprend l'exemple du debut, on peut utiliser un diol pour proteger la ceton en acetal (projo)
 - ↳ On a bien un groupement protecteur car l'acetal ne reagit pas avec les organomagnesiens
 - ↳ on a de la chimioselectivite car on ne reagit pas avec l'ester ici
- * On peut ensuite faire reagir le produit protege, et faire la deprotection (projo)
- * Dans certains cas on peut avoir plusieurs fois la même fonction dans la molecule, le probleme est cette fois de la regioselectivite, et il va falloir trouver un moyen de ne proteger qu'une seule fonction
- * projo Sur cette molecule on a 3 fonctions alcools, et on va vouloir ne proteger que la fonction primaire, on va pouvoir se servir de la gêne SteriO pour ne faire reagir que celle la
 - ↳ on utilise un composé silylé très encombré $\Rightarrow$ gêne SteriO (projo)
 - ↳ On pourrait utiliser l'acetone si on voulait proteger les deux autres fonctions
- * On a aussi des methodes où on va jouer sur la stabilité des deux composé qu'on peut obtenir pour avoir le bon produit (projo) kec p 255

Transi^s : On a vu comment on pouvait proteger selectivement, on peut ensuite faire la reaction, il reste ensuite la dernière etape: la deprote^s

III - Deprotection

- * Chaque groupement protecteur a une réaction qui lui est propre
 - ↳ par exemple pour l'acétal on hydrolyse avec de l'eau pour faire la deprotection
- * Mais dans des molécules avec beaucoup de fonctions différentes, il est possible d'avoir plusieurs groupements protecteurs
 - ↳ il faut réussir à en supprimer un seul de façon sélective
 - ⇒ on parle d'orthogonalité des groupements
- * Regardons un tableau des méthodes de deprotection en fonction des différents groupes protecteurs par en alcool (projo)
 - ↳ on peut voir qu'on a des méthodes de deprotection très différentes en fonction des groupements qu'on a insérés
 - ⇒ il faut le prendre en compte dans la stratégie de synthèse
- * Protection en OPNB est très orthogonale à tout, mais on a des rendements souvent moins bons et la DDQ coûte plus cher que de l'eau
 - ↳ à utiliser que si nécessaire
- * On peut voir sur des exemples que ce sont des méthodes qui fonctionnent bien (projo)
- * On peut ici aussi avoir de la deprotection sélective grâce à l'encombrement (projo)

Transition : On a des outils pour déprotéger orthogonalement, maintenant on va voir un exemple d'application en synthèse, pour bien se rendre compte que c'est quelque chose qui est très utilisé en chimie

IV - Synthèse de l'ambrotén (projo) Appliqué à la synthèse

* On va regarder l'exemple de la synthèse de l'ambrotén, qui est un entimocosse important en pharmacologie (check)

* Comme on peut le voir dans la synthèse on va protéger 2 alcools

On étape 9 $\rightarrow$ 10 (projo)

- protection OH en OBn étape 13 $\rightarrow$ 14
- déprotection orthogonale OMe $\rightarrow$ OH

* Dans certains cas des groupements protecteurs peuvent avoir un double rôle (projo)

↳ Ici l'acétal est un groupe protecteur de la cétone, mais il permet aussi de changer la réactivité du groupement et cela a un impact sur la sélectivité

↳ Sans groupe protecteur on aurait formé un énolate, mais ici on peut rendre le carbone du carbonyle nucléophile

* Projo ce groupement est spécial car on peut faire une déprotection normale (et orthogonale) par retrouver la cétone

↳ Sinon on peut le supprimer carrément

* On arrive sur des notions plus complexes de stratégie de synthèse

↳ Cours servent

Conclusion

- * Quand on fait Synthèse totale on peut parfois avoir besoin de faire des étapes de protection et de déprotection
 - ↳ simple efficace et sélective
- * On a vu qu'on pouvait jouer sur plusieurs facteurs pour avoir de la sélectivité
 - ↳ et il faut avoir des déprotecteurs orthogonaux
- * Mais quoi qu'il arrive on va perdre du rendement, le but reste tout de même de faire des réactions les plus sélectives par s'enlever la protection
 - ↳ permet de faire de l'économie d'atome
- * Les réactions de protect ne sont pas une contrainte, mais si on peut s'en passer c'est mieux