

## Groupements protecteurs en chimie organique

Manon LECONTE - ENS de Lyon

Dernière mise à jour : 23 avril 2020

Merci à Théodore Olla, Luc Pontoglio et Nicolas De Rycke pour leur précieuse aide.

**Mots-clé :** protection/déprotection, orthogonalité.

**Niveau :** L2

**Pré-requis :**

- Notions de spécificité et de sélectivité (chimio-, régio-, stéréo-) [L2]
- Réactivité des alcools : oxydation, acétalisation, réaction de Williamson [L1]
- Réactivité des carbonyles : acétalisation, électrophilie [L2]
- Réactivité des organomagnésiens [L1]

**Bibliographie :**

- Définition IUPAC de protection (*protection of a reactive group*) [Niveau : ★ ]
- Greene, *Protective groups in organic synthesis* [Niveau : ★★ ]
- Kocienski, *Protecting Groups* [Niveau : ★ ]
- Clayden, *Chimie organique* [Niveau : ★ ]
- Nicolaou, *Classics in Total Synthesis II* [Niveau : ★★★ ]

### Plan proposé

<b>I - Réactions de protection et de déprotection de fonctions</b>	<b>1</b>
A/ Principe général . . . . .	1
B/ Protection par et pour les diols . . . . .	2
<b>II - Application en synthèse organique</b>	<b>3</b>
A/ Cahier des charges . . . . .	3
B/ Notion d'orthogonalité . . . . .	3
C/ Synthèse totale utilisant de nombreuses réactions de protection . . . . .	4
<b>III - Limites</b>	<b>4</b>
A/ Inconvénients des réactions de protection . . . . .	5
B/ Réaction où l'utilisation de groupements protecteurs n'est pas nécessaire . . . . .	5

## Introduction pédagogique

Ce cours permet de découvrir un enjeu majeur de la synthèse : la protection de fonction, et d'adopter un regard critique à son sujet. Il va réinvestir des réactions supposées déjà connues (acétalisation, estérification, oxydations, ...).

### Difficultés :

- retenir les divers moyens pour protéger et déprotéger une fonction chimique ;
- comprendre l'intérêt de l'orthogonalité des groupements protecteurs.

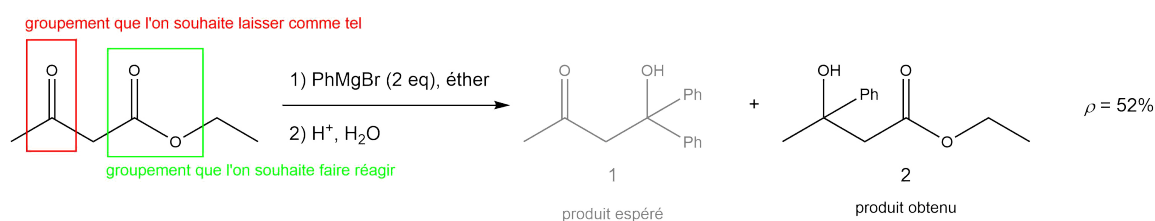
### Exemples de TD :

- Synthèses à trous : compléter les conditions opératoires pour élaborer une réaction de (dé)protection, déterminer le produit d'une étape de (dé)protection, ...
- Restitution d'un mécanisme (simple) de déprotection.

Exemples de TP : Daumarie (p. 117)

## Introduction

Lors de la synthèse d'une molécule (souvent de grande taille, hautement fonctionnalisée, ...), il y a un risque d'interférences entre les différents groupements fonctionnels. L'exemple de la figure 1 montre que la fonction cétone interfère avec la fonction ester : on n'obtient pas la molécule 1 d'intérêt mais la molécule 2 car le carbonyle est plus électrophile que l'ester.



**Figure 1** – Addition d'un organomagnésien sur un  $\beta$ -cétioester (Source : Clayden (p. 632)).

**Objectifs** – Comprendre l'intérêt, les conditions et les enjeux des réactions de protection et déprotection.

## I - Réactions de protection et de déprotection de fonctions

### A/ Principe général

**Définition** – Réaction de protection : Transformation chimique temporaire d'un groupement réactif en un groupement, appelé **groupement protecteur**, qui ne réagit pas sous des conditions où le groupement non-protégé réagirait.

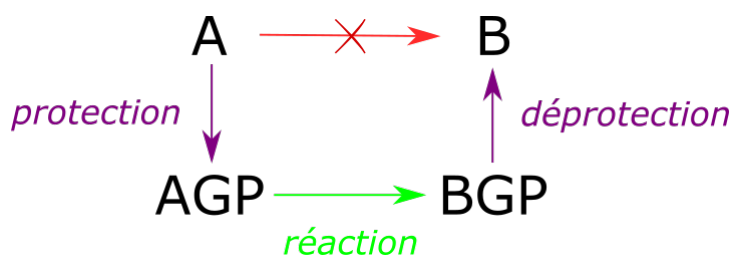


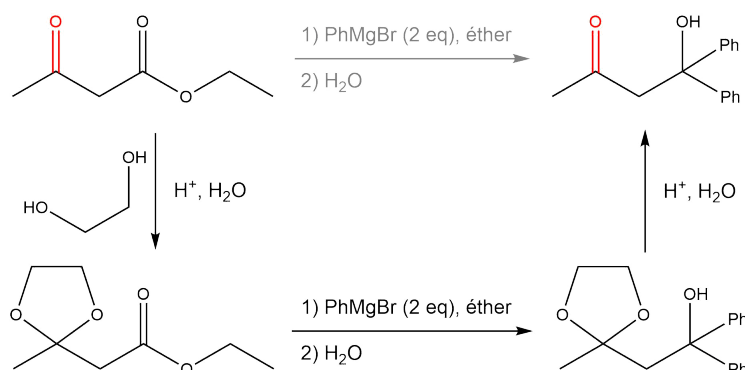
Figure 2 – Schéma de principe de la protection de fonctions

**Remarque – Protection** : terme reconnu par UIPAC

≠ **Masquage** : employé si on a une vision négative du groupe, qui ne nous intéresse pas pour la synthèse, mais surtout rencontré dans les publications en anglais.

## B/ Exemple – Protection par et pour les diols

Considérons de nouveau l'exemple de la figure 1. A l'aide d'un diol vicinal, on peut protéger la cétone en formant un acétal. Lors de la déprotection, on hydrolyse à la fois l'alcoolate et on déprotège l'acétal (figure 3).

Figure 3 – Protection du  $\beta$ -cétoester de l'exemple n° 1 par un diol vicinal.

**Exemple – Protection d'un polyol par l'acétone** (Greene (p. 207)).

On veut protéger deux groupements hydroxyles sur trois de la molécule représentée figure 4.

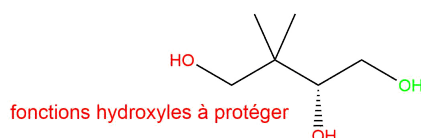


Figure 4 – Polyol à protéger.

Pour cela, on va former un acétal par addition d'acétone sur le diol vicinal. En effet, l'acétal cyclique à 5 membres est thermodynamiquement plus stable que celui à 6, c'est pourquoi il est formé majoritairement (figure 5).

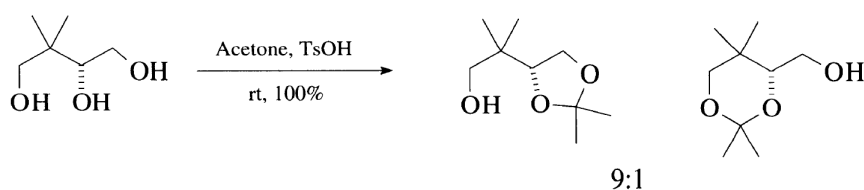


Figure 5 – Réaction de protection du polyol (Source : Greene (p. 207)).

**Remarque** – Cette fois, on a protégé des diols par une cétone. Il ne faut pas avoir une vision réduite du groupement protecteur. Si ça marche dans un sens, ça marche également dans l'autre.

## II - Application en synthèse organique

### A/ Cahier des charges

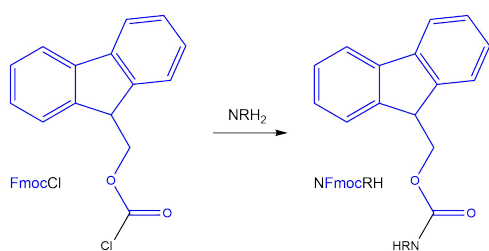
- **spécificité et sélectivité** (chimio, régio, stéréo, ...) : L'exemple de la figure 5 utilise la régiosélectivité pour protéger deux des fonctions alcools sur trois ;
- **réversibilité** : Il faut pouvoir protéger **et** déprotéger sans problème ;
- **quantitativité** : Un mauvais rendement fait perdre le produit d'intérêt, quand bien même cette réaction n'apporte rien à l'aménagement de la molécule cible ;
- **facilité des conditions opératoires** : On privilégie par exemple des réactions à température ambiante, pression atmosphérique, sans atmosphère inerte, ...
- **purification simple** : On privilégie les simples lavages, les extractions liquide-liquide, les séchages et on évite les colonnes de chromatographie. Pour l'exemple de la figure 1, l'eau peut être facilement éliminée grâce à un appareil de Dean-Stark ;
- **non-introduction de centres stéréogènes**. Si on ajoute un centre stéréogène, on peut former plusieurs produits différents, introduire une stéréosélectivité non voulue, compliquer les séparations et les analyses (forêt de pics en RMN), ...

### B/ Notion d'orthogonalité

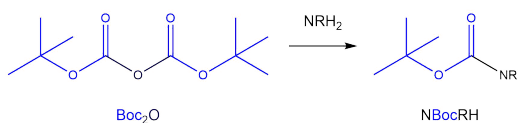
Les réactions de protection et déprotection doivent être spécifiques vis-à-vis de la molécule, mais aussi des autres groupements protecteurs : il faut que chaque groupement protecteur de la molécule ait des conditions de déprotection différentes. On dit que les groupes protecteurs doivent être **orthogonaux**.

**Exemple** – Groupements protecteurs très orthogonaux pour protéger des amines : -Boc et -Fmoc.

Le premier est déprotégé en milieu acide (mécanisme à lire dans le Clayden (p. 655), exemple dans le Kocienski (P. 511)) tandis que le second l'est en milieu basique (mécanisme à lire dans le Kocienski (p. 533)).

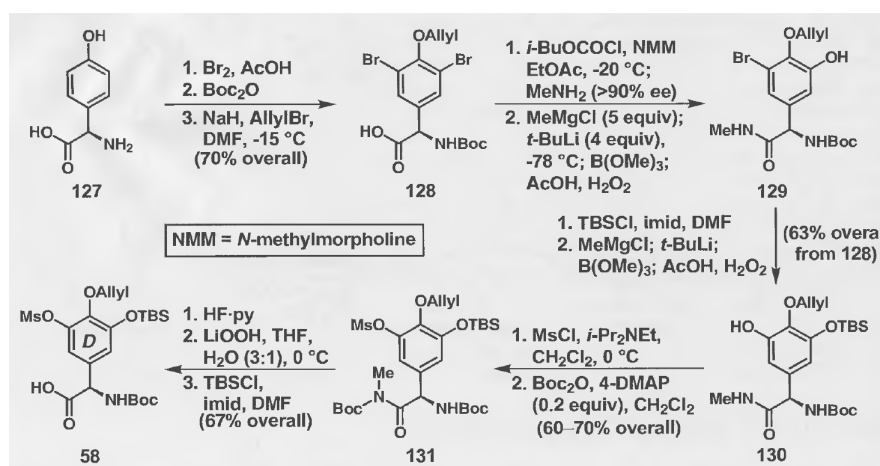


(a) Réaction de FmocCl avec une amine primaire.

(b) Réaction de Boc<sub>2</sub>O avec une amine primaire.

## C/ Exemple – Synthèse totale utilisant de nombreuses réactions de protection

| Exemple – Extrait de la synthèse de la vancomycine (Nicolaou II (p. 282)).



Sur cet exemple, on peut observer un grand nombre de réactions de protection. Tout d'abord, sur l'étape 127 → 128, l'amine primaire est protégée par Boc<sub>2</sub>O (et non Fmoc car on ajoute une base forte, NaH, dans l'étape qui suit). Puis, le phénol est protégé par une réaction de Williamson en éther. Ensuite, lors de l'étape 129 → 130, le phénol est protégé à l'aide de TBSCl. Cette étape permet de discriminer les deux alcools du cycle aromatique pour de futures réactions. Enfin, lors de l'étape 131 → 58, l'amide est protégé par Boc<sub>2</sub>O.

Cependant, cet extrait de synthèse pointe un inconvénient majeur de l'utilisation de réactions de protection et de déprotection en stratégie de synthèse. Sur les 5 étapes représentées, seules 2 sont intéressantes pour la synthèse.

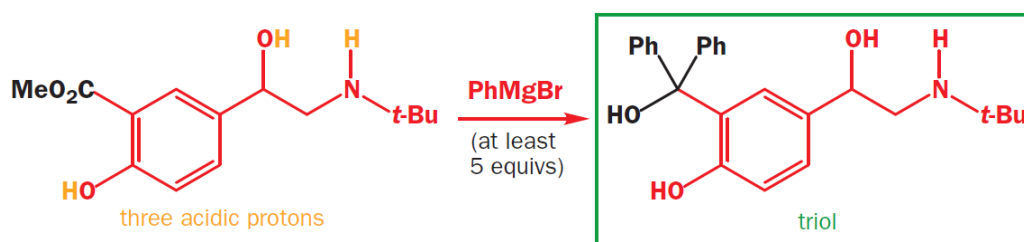
## III - Limites

## A/ Inconvénients des réactions de protection

- Les réactions de protection et de déprotection sont des étapes de synthèse **supplémentaires**. Elles peuvent représenter du **temps et de l'argent perdus** (coût des produits, chauffage, purifications, ...);
- **Rendement** : S'il n'est pas égal à 100%, on perd de la quantité de matière de la molécule finale;
- **Economie d'atomes** (principe de la chimie verte cherchant à maximiser le nombre d'atomes impliqués qui sont effectivement présents dans la molécule finale) : On perd une quantité non négligeable d'atomes dans les réactifs utilisés pour protéger le substrat d'intérêt.

## B/ Exemple – Réaction où l'utilisation de groupements protecteurs n'est pas nécessaire

| **Exemple** – Extrait de la synthèse du salbutamol (Clayden (p.636)).



Pour cette étape de synthèse, on souhaite alkyler un carbone électrophile en  $\alpha$  de l'aromatique à l'aide d'un organomagnésien. Cependant, il existe 3 protons acides sur la molécule avec lesquels l'organomagnésien réagirait plus vite. Mais, puisque le réactif PhMgBr est peu cher, qu'effectuer 6 étapes de protection/déprotection serait trop coûteux et que les positions acides sont reprotonées par l'hydrolyse acide de l'organomagnésien, il est plus astucieux d'ajouter l'organomagnésien en large excès pour conduire au produit d'intérêt.

## Conclusion

Kocienski "Les réactions de protection sont comme les impôts : ce ne sont pas une doctrine mais un expédient."

On pourrait reformuler cette citation par "Les réactions de protection ne sont pas une contrainte, mais si on peut s'en passer c'est mieux."

## Memento – Groupements protecteurs

### Groupements protecteurs des alcools ROH

Conditions de protection	Groupement protégé	Déprotection	Niveau
<i>Protection en éthers.</i>			
MeX, base (pour les phénols)	ROMe	BBr <sub>3</sub> ou 1) TMSI, 2) HCl	*
BnX, base	ROBn	Hydrogénation ou réduction de Birch (Na/NH <sub>3(l)</sub> )	**
PMBX, base	ROPMB	DDQ	***
<i>Protection en éthers silylés.</i>			
TMSX, base	ROTMS	Hydrolyse acide	*
TBDMS (ou TBS), base	ROTBS		*
Ac <sub>2</sub> O ou AcCl, APTS (estérification)	ROAc	Saponification	*
Dihydropyrane	ROTHP	Hydrolyse acide	**
<i>Protection en acétals.</i>			
MOMCl, base	ROMOM	Hydrolyse acide	*
Acétone, APTS	Hémiacétal	Hydrolyse acide	*

### Groupements protecteurs des amines RNH<sub>2</sub>

Conditions de protection	Groupement protégé	Déprotection	Niveau
<i>Protection en carbamate.</i>			
FmocCl	NFmocRH	Conditions basiques	**
Boc <sub>2</sub> O	NBocRH	Conditions acides	**
CbzCl	NCbzRH	Hydroboromation ou hydrogénation	**
Anhydride phtalique	Phtalimide	Hydrazine	**
BnBr	RNBn <sub>2</sub>	Hydrogénation ou réduction de Birch	***

Ac <sub>2</sub> O ou AcCl, APTS (amidification)	NROAcH	Hydrolyse acide	★
---	--------	-----------------	---

## Groupements protecteurs des carbonyles R(CO)R'

Conditions de protection	Groupement protégé	Déprotection	Niveau
Diol vicinal, APTS (acétalisation)	Acétal	Hydrolyse acide	★
Dithiol vicinal, APTS (thioacétalisation)	Thioacétal	Sels de mercure	★★★
TMSCN	(RR'(CN))COTMS	Hydrolyse acide	★★