

Protection des fonctions en Chimie organique

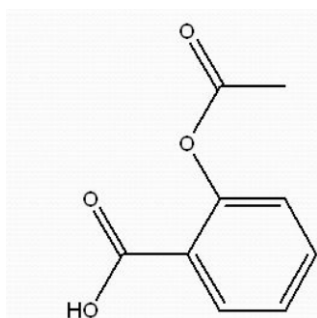
L'objectif du chimiste organicien est de réaliser des synthèses multi-étapes de molécules complexes dans le but de :

-reproduire des molécules naturelles ayant des propriétés biologiques intéressantes.

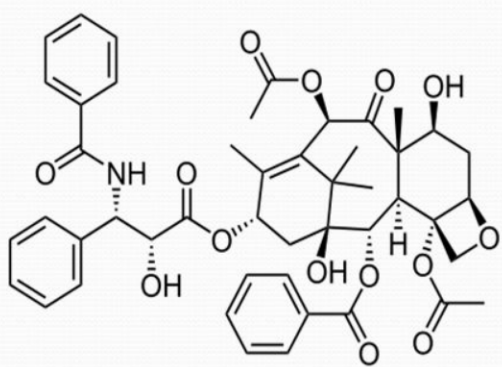
-améliorer les propriétés de ces molécules.

Le problème est que la plupart des molécules organiques sont des composés polyfonctionnels et plusieurs groupes fonctionnels peuvent être modifiés au cours d'une même réaction. Pour cela, le chimiste doit rendre la réaction sélective : l'un des groupements doit réagir préférentiellement à un autre.

Exemples :



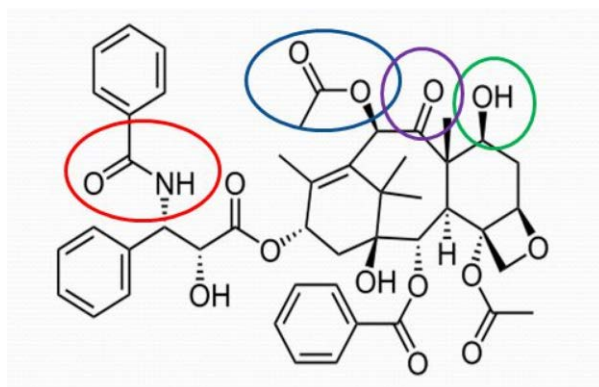
Acide acétylsalicylique



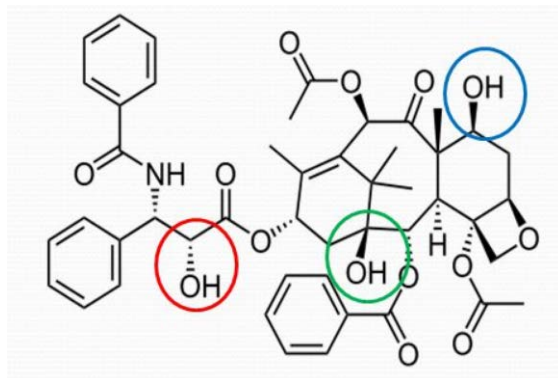
Taxol (anticancéreux)

Plusieurs objectifs doivent être visés et les conditions nécessaires réunies afin d'obtenir le produit souhaité. Plusieurs questions se posent en termes de sélectivité :

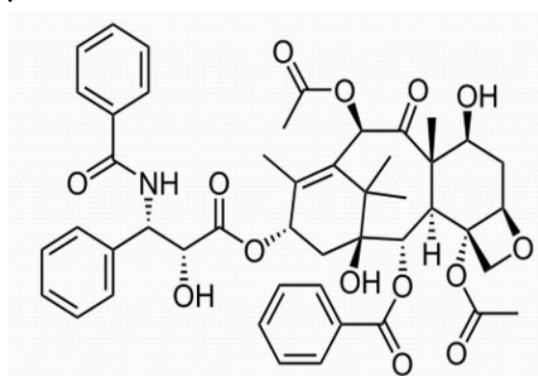
- Chimiosélectivité : quel groupement de la molécule veut-on modifier ?



- Régiosélectivité : où la réaction se fait-elle ?



- Stéréosélectivité : comment la réaction se fait-elle d'un point de vue stéréochimique ?



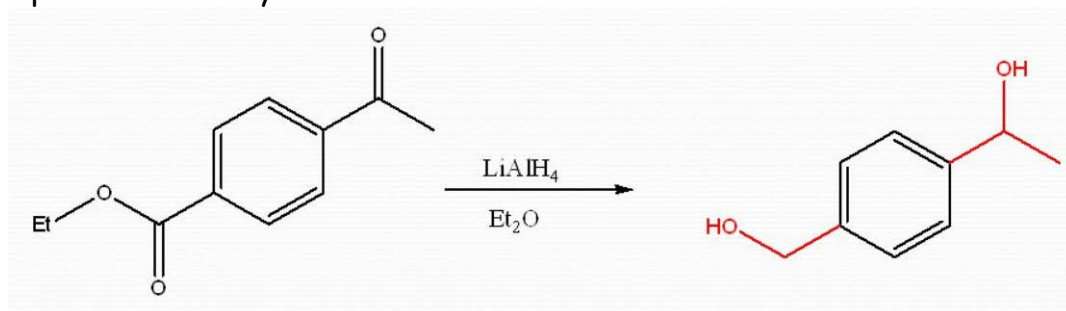
Plusieurs stratégies sont envisageables : trouver un réactif chimiosélectif et utiliser des groupements protecteurs.

I. Réactifs chimiosélectifs :

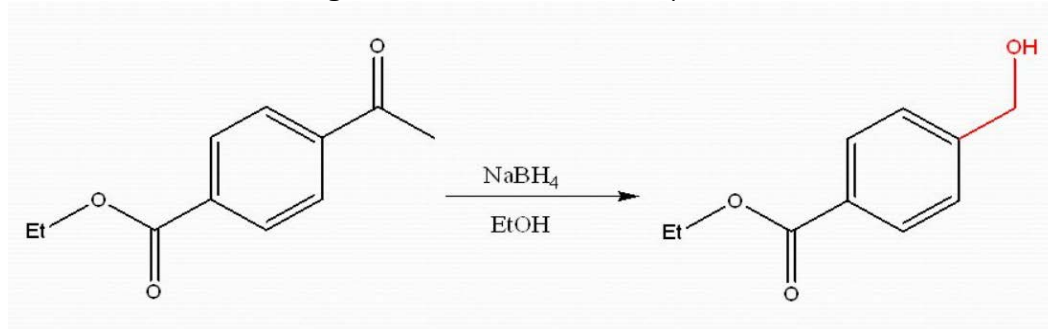
Un réactif chimiosélectif est un réactif qui ne transforme que certains groupements de la molécule polyfonctionnelle.

Exemple : la réduction des groupements carbonyles

Le groupement carbonyle ($C=O$) peut être réduit en alcool par addition nucléophile des ions hydrures H^- .



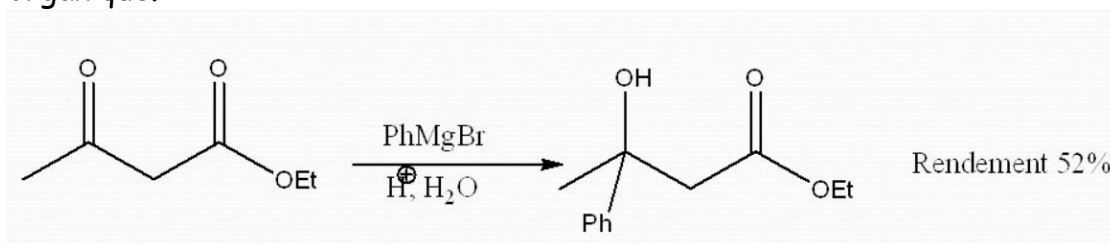
Pour réduire que le groupement carbonyle de la fonction cétone et garder celui de la fonction ester inchangé, on utilise du tétrahydroborure de sodium : NaBH_4 .



NaBH_4 est un réactif chimiosélectif.

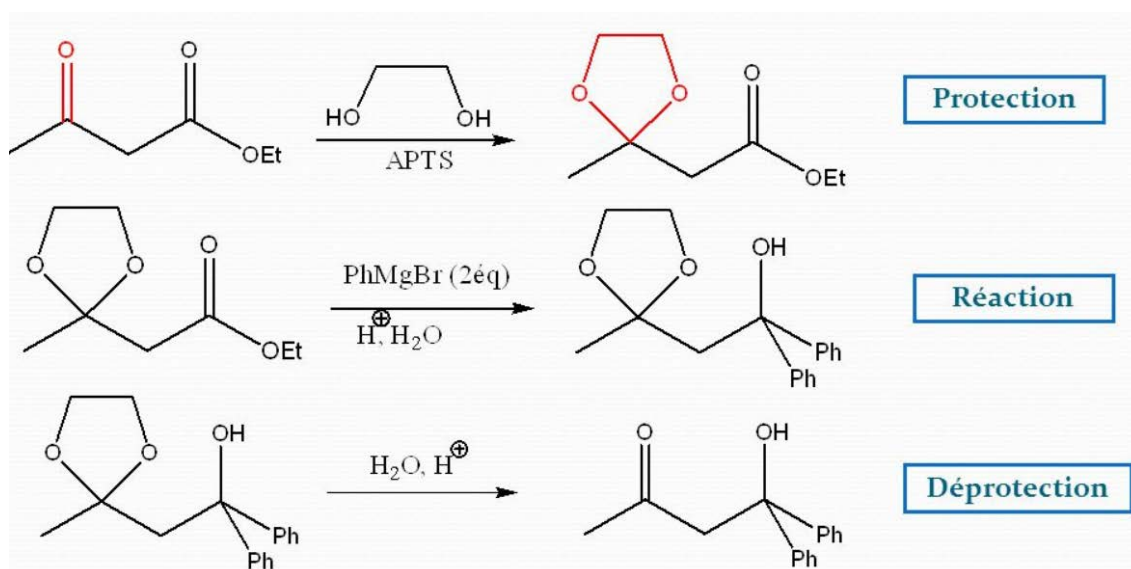
Lorsqu'il n'est pas possible de choisir des conditions pour orienter une réaction, c'est-à-dire la rendre sélective, il convient de protéger les autres fonctions pour ne faire réagir que celle qui nous intéresse.

II. Protection de fonctions : C'est une étape nécessaire en synthèse organique.



Si on veut réaliser cette addition nucléophile sur la fonction ester uniquement sans modifier la fonction cétone, la protection de cette dernière est nécessaire.

Protection du groupement carbonyle de la fonction cétone sous-forme d'acétal :



1. Caractéristiques :

Caractéristiques des groupements protecteurs :

- Les groupements protecteurs doivent être peu onéreux et peu toxiques.
- Ils doivent être stables vis-à-vis de nombreuses conditions réactionnelles et méthodes de purification.
- Ils ne doivent pas (si possible) introduire de nouveaux centres stéréochimiques.

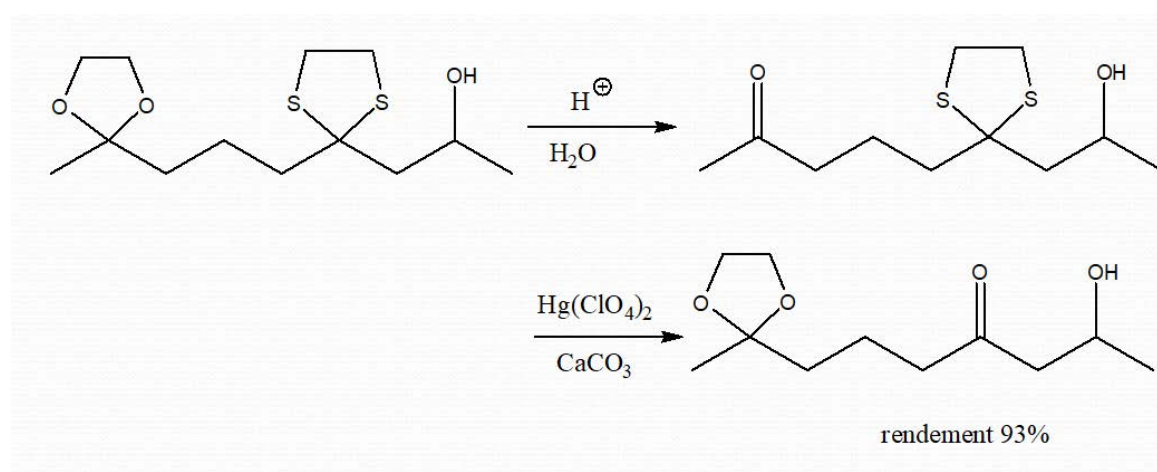
Caractéristiques des réactions de protection et de déprotection :

- Les réactions de protection et de déprotection doivent se faire avec des rendements proches de 100 %.
- Les étapes de protection et de déprotection doivent être sélectives, d'où le concept d'orthogonalité des groupements protecteurs.

Orthogonalité des groupements protecteurs :

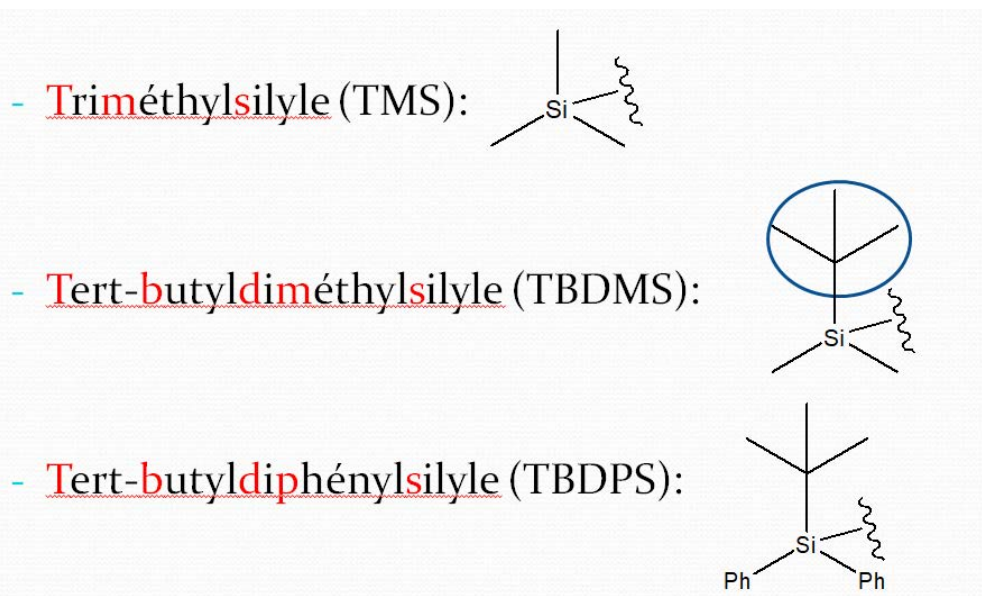
Deux groupements sont dits orthogonaux s'il est possible d'en déprotéger un sans affecter l'autre.

Exemple 1 : protection du groupement carbonyle sous forme d'acétal et de thioacétal

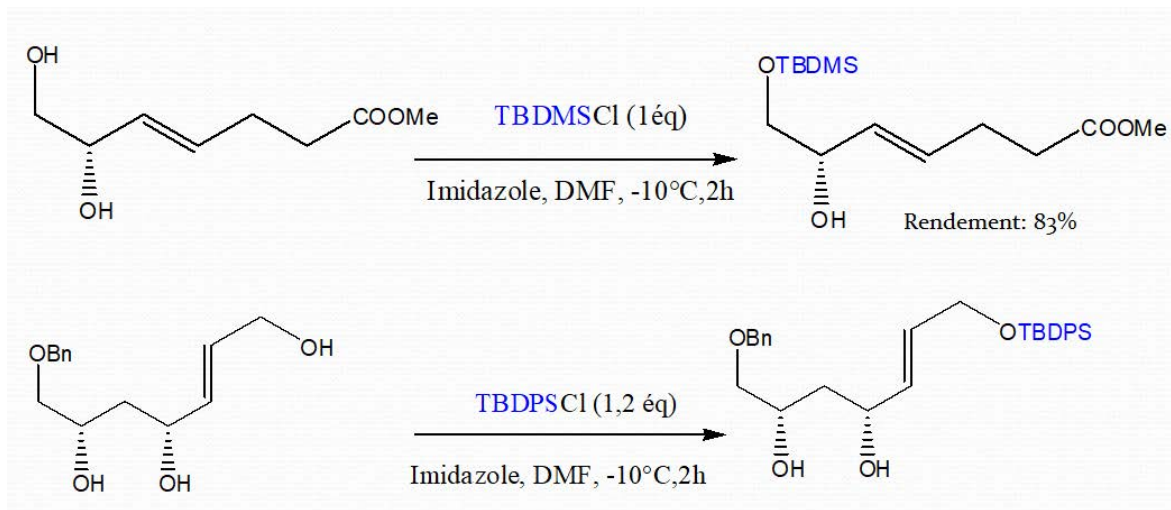


Exemple 2 : protection des alcools sous forme d'éther silylé

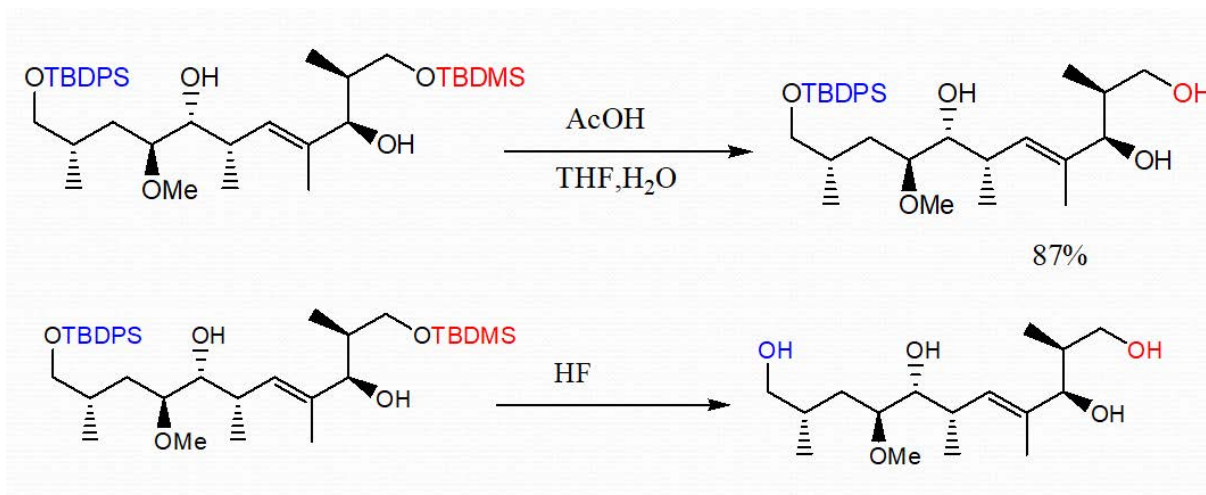
- Les différents groupements:



- La protection par les éthers silylés est sélective suivant la classe d'alcool:



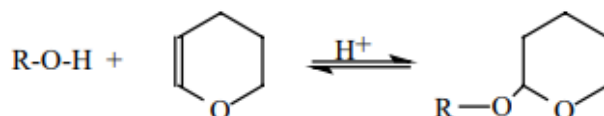
- Les éthers silylés sont des groupements protecteurs orthogonaux entre eux:



2. Protection des fonctions :

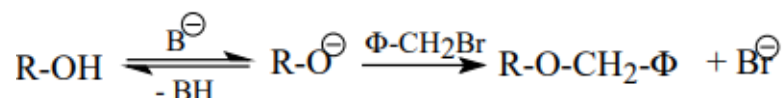
1. Fonction alcool :

- formation d'acétal avec le dihydropyrane (DHP).



L'alcool est régénéré par hydrolyse acide.

- Formation d'éther benzylique : cette réaction de protection est une réaction de substitution nucléophile classique, le meilleur solvant pour cela reste de DMF (diméthylformamide : H-CO-N(CH₃)₂)



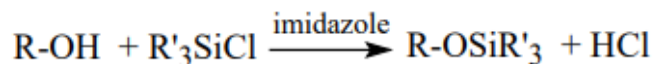
La protection résiste aux bases H-, aux oxydants (pas tous), aux radicaux (pas tous), à RMgX.

La protection ne résiste pas à H₂ catalytique, BCl₃, acides de Lewis (FeCl₃, SnCl₄).

Régénération par action de H₂ sur Pd, C : R-O-CH₂-Φ → Φ-CH₃ + R-OH

- Par silylation : l'avantage de cette méthode réside dans la protection sélective des alcools primaire, secondaire ou tertiaire en fonction de l'encombrement sur le silicium. Ainsi un groupe TMS (SiMe₃) protégera

plus facilement un alcool primaire (dégagé) qu'un alcool tertiaire (très encombré). De même, pour deux éthers silylés identiques, il est plus facile de déprotéger celui qui est le moins encombré. Plus le silicium est encombré et plus la réaction sera sélective en faveur des alcools les moins encombrés.

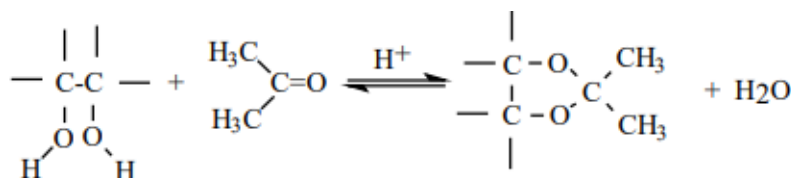


La protection résiste aux bases, H^- , oxydants, RMgX , H_2 catalytiques

Déprotection : toutes les sources de fluor sont de bons agents de déprotection (HF(aq) , $\text{n-bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$).

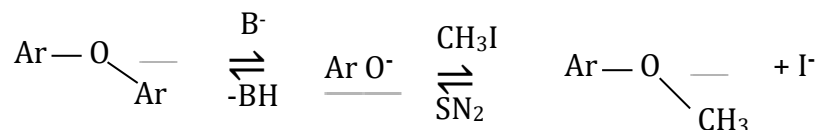
2. Fonction α -diol : formation d'acétal cyclique avec la propanone.

Un diol peut servir de groupe protecteur d'un carbonyle et donc, à l'inverse, un dérivé carbonylé peut servir de groupe protecteur d'un diol (diol-1,2 ou diol-1,3). C'est dans les deux cas, la réaction d'acétylisation qui est utilisée. La seule différence est qu'ici c'est le diol qui est considéré comme le substrat alors que dans l'exemple de protection du groupement carbonyle sous forme d'acétal c'est le dérivé carbonylé qui est le substrat.



La déprotection : le diol est régénéré par hydrolyse acide ($\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}$).

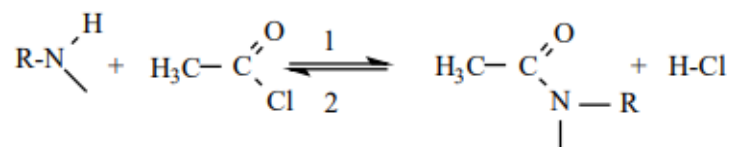
3. Fonction phénol : formation d'un éther méthylique avec CH_3I .



Le phénol est régénéré par action de l'acide iodhydrique HI concentré et à chaud.

4. Fonction amine : formation d'amide par action d'un dérivé d'acide.

Le but de protection est de transformer le groupe amine en un groupe moins réactif de manière réversible. Comme pour la formation d'un ester dans le cas des alcools, ici on forme un amide qui va ensuite être hydrolysé pour redonner l'amine de départ



Protection (sens 1 : milieu pyridine)

La protection résiste à : NaBH₄, aux oxydants, aux acides et bases modérés. Elle ne résiste pas à LiAlH₄.

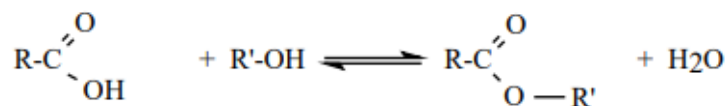
Déprotection (sens 2) : Régénération par hydrolyse basique KOH, à chaud (saponification) ou par hydrolyse acide (H₂SO₄ concentré, HCl concentré), à chaud.

5. Fonctions cétone et aldéhyde : formation d'acétal cyclique avec l'éthane-1,2-diol.



La formation de l'acétal est favorisée avec élimination d'eau, par distillation d'un hétéroazéotrope avec le toluène. Le carbonyle est régénéré par hydrolyse acide.

6. Fonction acide : formation d'ester.



Régénération de la fonction acide par saponification en milieu basique → R-COO⁻ puis hydrolyse acide.

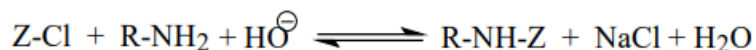
7. Les acides α-aminés :

- Protection fonction acide : estérification par Φ-CH₂OH, catalyse par APTS et emploi de Dean-Stark pour éliminer l'eau.
- Déprotection par saponification

- Protection de la fonction amine sous forme de carbamate -O-CO-NH-

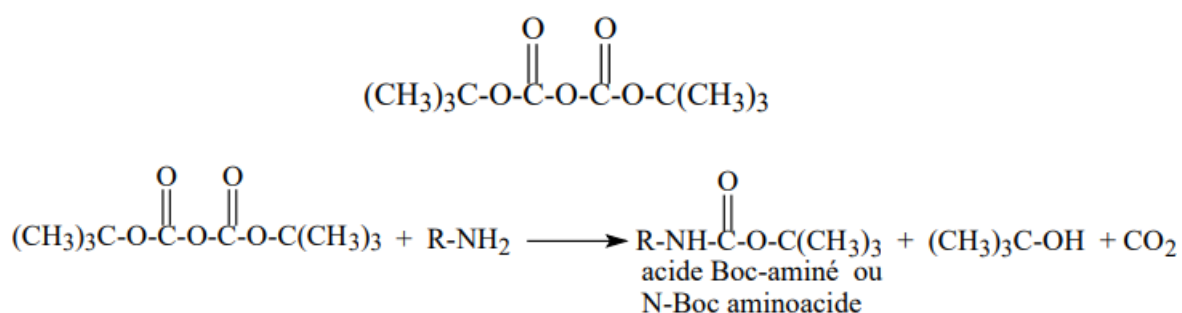
a. Par le chlorométhanoate de méthylphényl (ou chloroformiate de benzyle) :

Φ -CH₂-O-CO-Cl ou Z-Cl



Déprotection par H₂ sur Pd,C $R-NH-Z \rightarrow \Phi-CH_3 + CO_2 + R-NH_2$

b. Par le dicarbonate de bis (1,1-diméthyléthyle) (ou tertibutoxycarbonyl ou dicarbonate de ditertiobutyle) ou Boc :



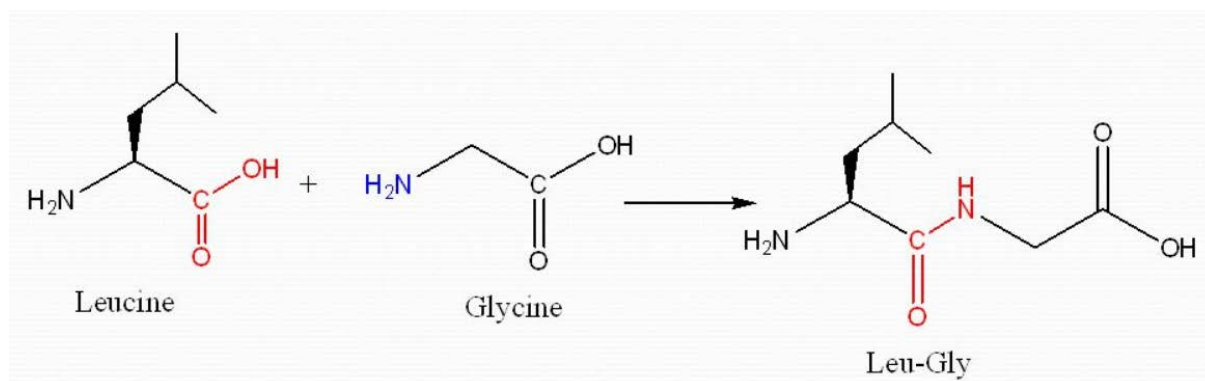
Déprotection par action de CF₃CO₂H à 25°C dans le dioxane ou CH₂Cl₂ ; formation de R-NH₂ + CO₂ + CH₂=C(CH₃)₂.

3. Application : La synthèse peptidique

Exemple de la synthèse de l'ocytocine qui est l'hormone peptidique intervenant dans le déclenchement de l'accouchement.

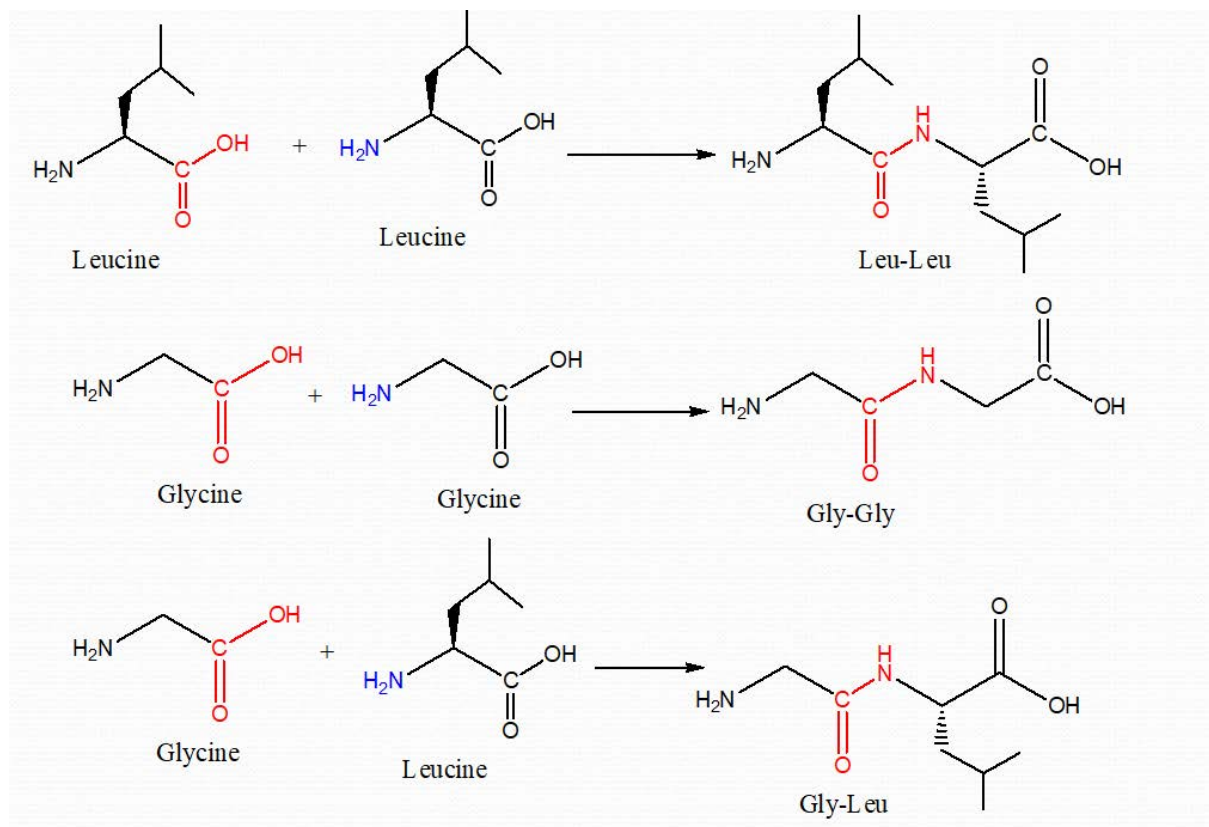
Sa structure est : H₂N-Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-CONH₂.

On s'intéresse à la première étape: la synthèse du dipeptide Leu-Gly.



Le problème qui se pose c'est que de nombreuses réactions parasites sont possibles

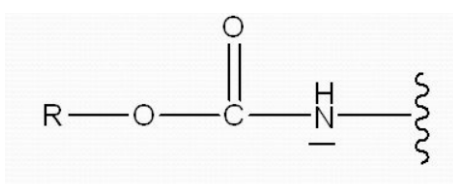
- **Autres réactions possibles:**



Il faut donc protéger la fonction amine de la leucine ainsi que la fonction acide carboxylique de la glycine afin d'inhiber leur réactivité.

Protection de la fonction amine

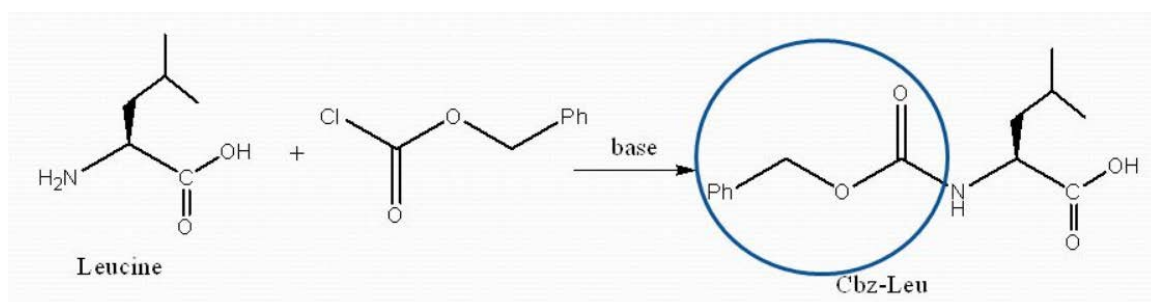
- Réactivité à masquer: nucléophilie et basicité
- La protection sous forme d'amide est à exclure car, dans l'étape de déprotection, elle risque de rompre également la liaison peptidique qu'on cherche à former.
- Les groupements protecteurs d'amines les plus utilisés sont les carbamates.



Présentation de quelques groupements protecteurs d'amine

- Le groupement benzyloxycarbonyle (noté Cbz):

- Réaction de protection:

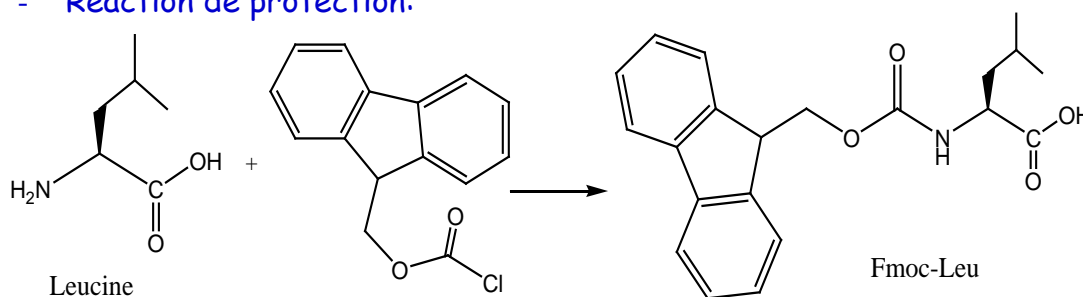


- Réaction de déprotection:

- Réaction d'hydrogénolyse: $\text{H}_2, \text{Pd/C}$
- Réduction par les métaux dissous: Na, NH_3
- Milieu acide: HBr/AcOH

Le groupement carbamate de 9-méthylfluorényl (noté Fmoc)

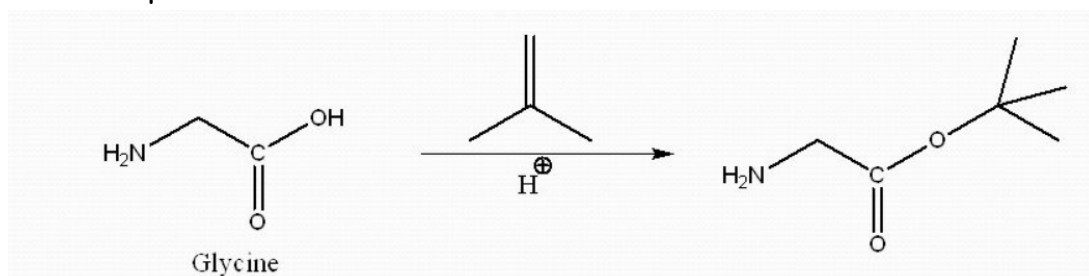
- Réaction de protection:



- Réaction de déprotection : milieu basique faible: Et_3N

Protection du groupement carboxyle

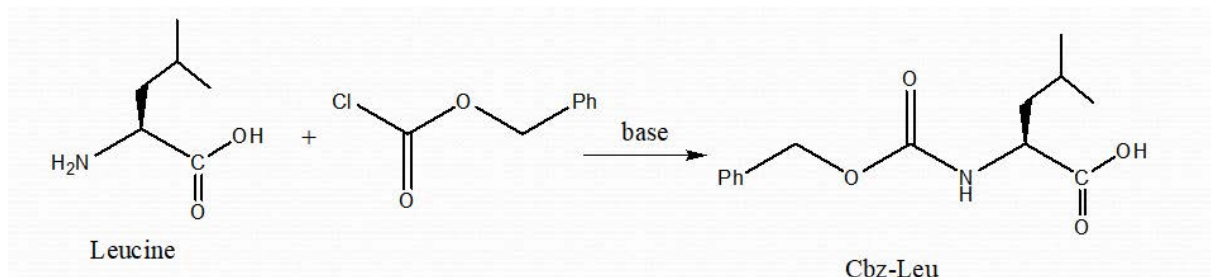
- Réactivité à masquer: électrophilie du carbone, acidité
- La protection se fait sous forme d'ester.



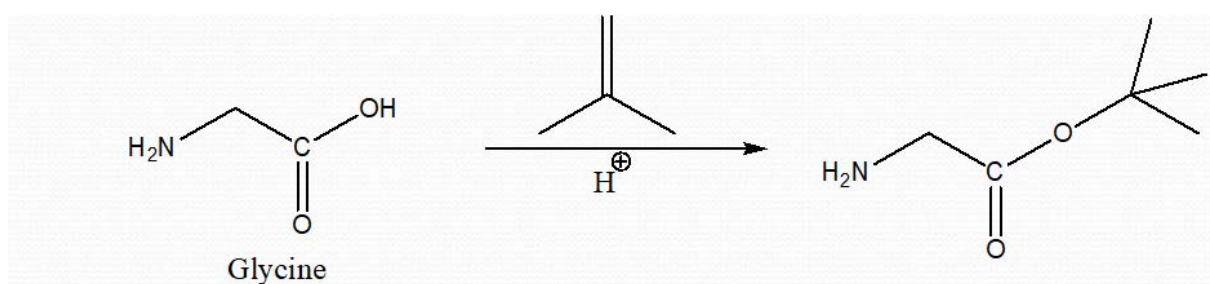
- Déprotection : en milieu acide

Séquence réactionnelle pour la synthèse du dipeptide Leu-Gly:

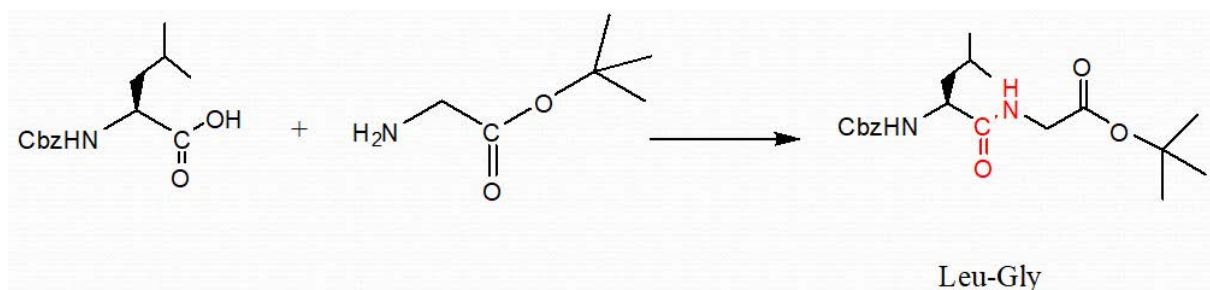
- Protection de la fonction amine de la leucine:



- Protection du groupement carboxyle de la glycine:



- Couplage des deux acides aminés



- Déprotection des différents groupements

