

Cours S2PC.7 : Protection de groupes caractéristiques et stratégie de synthèse

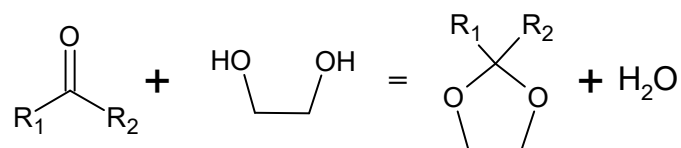
Groupe protecteur

Protection des carbonyles

Du fait de leur faible réactivité, et du caractère réversible de leur réaction de formation, les acétals sont utilisés comme groupe protecteur des composés carbonylés.

En particulier l'utilisation d'un diol comme l'éthan-1,2-diol (glycol) permet de former un acétal cyclique, la réaction est alors thermodynamiquement plus favorable.

Ce type de composé est stable en milieu neutre ou basique, ils sont relativement inertes lors des réactions d'addition nucléophile et les réductions :

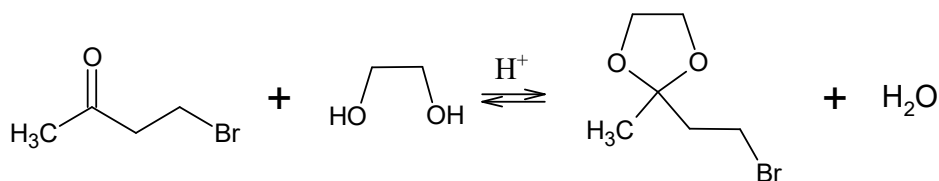


Les conditions opératoires sont :

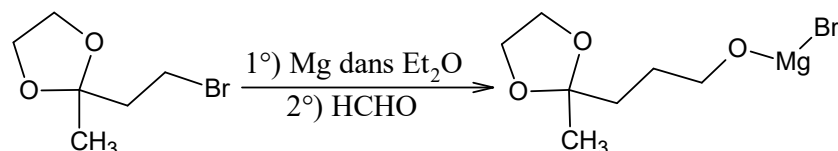
- solvant toluène ;
- catalyseur : APTS ;
- montage Dean-Starck.

La séquence réactionnelle suivante illustre l'utilisation d'un groupe protecteur pour le groupe carbonyle dans une synthèse magnésienne d'alcool.

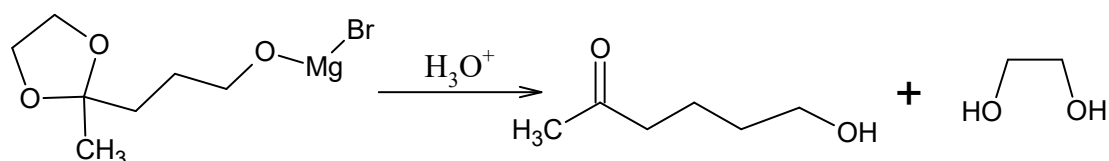
- Protection :



- Formation du magnésien et addition avec le méthanal :

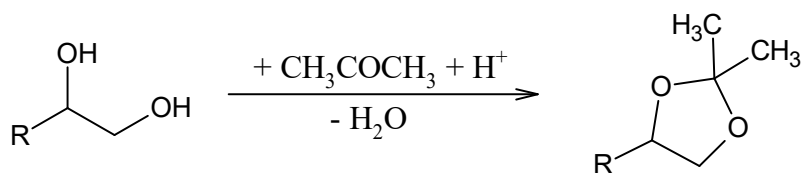


- Hydrolyse et déprotection du groupe carbonyle :



Protection des diols

La même procédure permet de protéger les diols par formation d'un acétal avec la propanone :

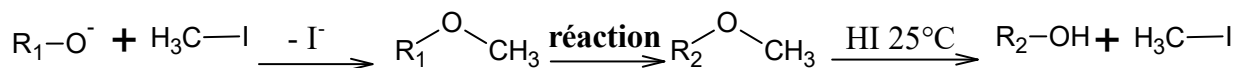


La déprotection se fait aussi par hydrolyse en milieu acide.

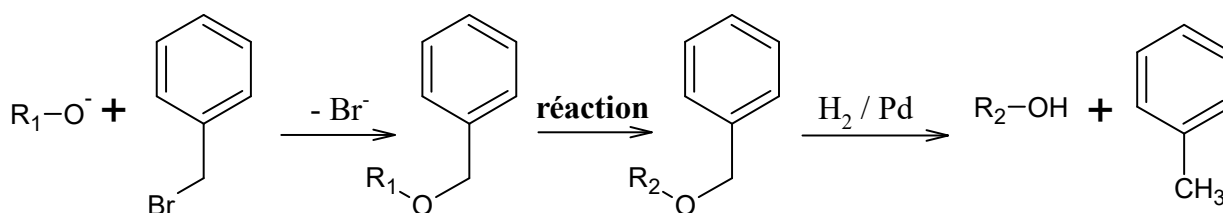
Protection des alcools

- Les alcools peuvent être protégés en formant des éther-oxydes méthylique (stable en milieu neutre ou basique) ; on peut faire une synthèse de Williamson (mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$) pour former l'éther-oxyde qui est le groupe protecteur ;

la déprotection a lieu à l'aide de l'acide iodhydrique HI à température ambiante, ou bien en chauffant en présence d'acide bromhydrique HBr (mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$).



- Une autre protection très utilisée consiste à former un éther-oxyde de type benzylique ROCH_2Ph (stable en milieu acide, neutre ou basique) ; la protection est une réaction de substitution nucléophile classique (mécanisme $\text{S}_{\text{N}}1$ dans ce cas car IR carbocation stabilisé par mésomérie) ; la déprotection peut se faire par hydrogénolyse (action du $\text{H}_2(\text{g})$ en catalyse hétérogène sur Pd) sans avoir besoin d'un milieu acide (sélectivité).



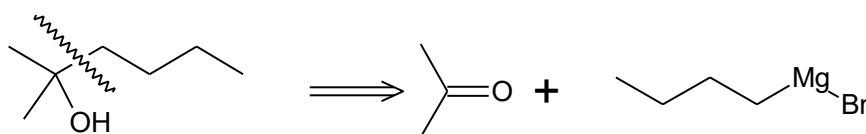
On peut aussi déprotéger à l'aide d'un acide de Lewis comme BCl_3 ou de l'acide iodhydrique HI.

Analyse rétrosynthétique

Le développement de stratégies de synthèse se fait en général par une analyse rétrosynthétique de la molécule-cible. Dans une rétrosynthèse, il s'agit d'imaginer des déconnexions du squelette de la molécule-cible pour la simplifier, conduisant à des intermédiaires-clés appelés synthons.

L'agencement de ces synthons, lors de la synthèse, se fera par transformations de groupements fonctionnels et la création de nouveaux liens. Ainsi, dans une analyse rétrosynthétique, on fera généralement des déconnexions autour des groupements fonctionnels.

Si on souhaite appliquer cela à la molécule de 2-méthylhexan-2-ol dans le cas d'une addition nucléophile d'un organomagnésien mixte, un exemple de rétrosynthèse s'écrit ainsi :



La propanone et le bromure de pentylmagnésium sont les deux synthons de cette synthèse.