

Activité S2PC.8 : Protection et de déprotection en chimie organique.

Principe général de la protection/déprotection d'une fonction organique

Si un substrat présente plusieurs fonctions chimiques, un réactif donné peut éventuellement réagir avec plusieurs d'entre elles. Si la sélectivité de la réaction est trop faible ou nulle, il faut « masquer » les fonctions que le chimiste ne souhaite pas modifier : on effectue une protection.

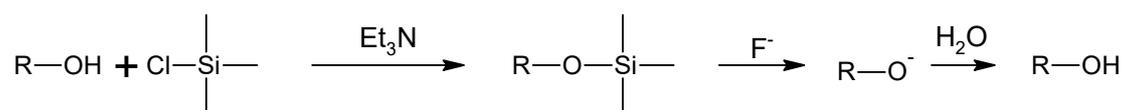
Par la suite, il faut reformer les fonctions « masquées » : on effectue une déprotection.

Les deux réactions chimiques de protection et de déprotection doivent être sélectives, quantitatives et les conditions expérimentales nécessaires à leur réalisation ne doivent pas affecter le substrat.

Protection/déprotection des alcools en éther silylé

Les groupes silyle utilisés pour former des éthers de silyle sont le triméthylsilyle ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3 = \text{TMS}$), le tertibutyldiphénylsilyle ($\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 = \text{TBDPS}$), le tertibutyldiméthylsilyle ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 = \text{TBS}$) et le triisopropylsilyle ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3 = \text{TIPS}$).

L'une des méthodes les plus usuelles pour protéger un alcool par un groupe silylé consiste à utiliser $\text{R}_3\text{Si}-\text{Cl}$ plus une base azotée (triéthylamine, pyridine, imidazole) qui capte le proton de la fonction alcool ; la déprotection se fait par addition d'ion fluorure F^- suivie d'une hydrolyse :



La réaction peut se faire dans de nombreux solvants. Dans le DMF, elle est en générale très rapide, en revanche elle l'est moins dans des solvants tels que le THF ou le dichlorométhane.

Par ailleurs, il est à noter que les triflates ($\text{R}_3\text{Si}-\text{O}-\text{Tf}$ où $-\text{Tf} = -\text{SO}_2-\text{CF}_3$ sulfonate de trifluorométhyle) sont plus réactifs, en générale, que les dérivés chlorés correspondant ($\text{R}_3\text{Si}-\text{Cl}$).

La protection résiste : aux bases, à H^- , aux oxydants, à RMgX , à $[\text{H}_2]$ catalytique

La protection NE résiste PAS : à H^+ ou à F^- (présent dans $n\text{-Bu}_4\text{N}^+$, F^- ou le réactif TASF)

L'avantage de cette méthode réside dans la protection sélective des alcools (I^{aire} , II^{aire} et III^{aire}) en fonction de l'encombrement sur le silicium. Plus le silicium a un environnement volumineux et plus la réaction sera sélective en faveur des alcools les moins encombrés. Ainsi un groupe TMS protégera plus facilement un alcool primaire (dégagé) qu'un tertiaire (très encombré).

La déprotection peut aussi être sélective, pour deux éthers silylés identiques, il est plus facile de déprotéger celui qui est le moins encombré.

Analyse de deux synthèses de la Kinamycin F issu du site « synarchive.com »

Donner l'équation bilan des réactions de protection en utilisant pour le substrat une notation allégée ne figurant que la fonction protégée, mais en précisant la structure complète du groupe protecteur.

1°) Synthèse proposée par B. Herzon en 2010 (Annexe 1)

a°) Repérer parmi les 17 étapes proposées 2 opérations de protection de fonctions.

b°) À quelle(s) étape(s) les déprotections vont-elles avoir lieu ?

c°) Repérer l'utilisation de dérivés silylés dans 3 étapes réactionnelles qui ne sont pas de simples protections. Noter la formule semi-développée des groupes protecteurs. Écrire l'équation bilan des conversions effectuées.

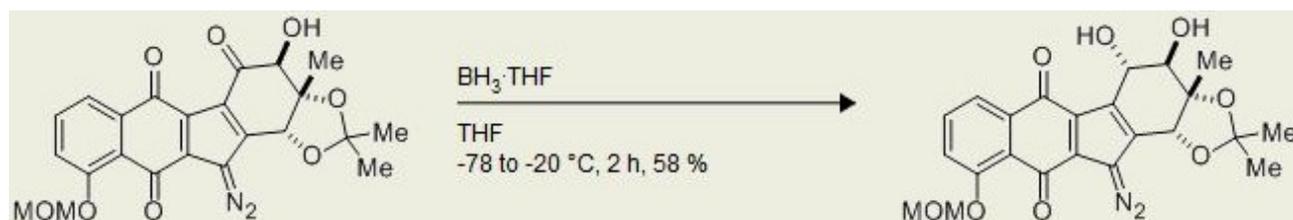
d°) Une dihydroxylation asymétrique a lieu dans la deuxième partie de la réaction. Pourquoi est-elle asymétrique ?

On s'intéresse plus particulièrement à l'étape 4 de la partie 2 de cette synthèse :



e°) Par analogie avec les chloroalcane R-Cl, de quel type de réactif est le chlorure de phénylsélénium PhSe-Cl ? Proposer un type de mécanisme pour cette réaction.

On envisage maintenant l'avant dernière étape de la synthèse :



f°) À quel type de réaction a-t-on affaire ? Qu'a-t-elle de particulier ? (2 observations)

2°) Synthèse proposée par K.C. Nicolaou en 2007 (Annexe 2)

a°) Dans la première partie de la synthèse, repérer une étape de protection de fonction.

Donner son équation bilan.

Cette protection est-elle stable en milieu acide ?

Repérer ensuite dans la troisième partie de la synthèse, où et comment cette protection va être modifiée. Proposer une justification.

b°) Dans la deuxième partie de la synthèse, on part d'une molécule initialement déjà protégée. Quelle fonction le groupe protecteur masque-t-il ? Donner l'équation bilan de ce type de protection.

c°) Toujours dans cette deuxième partie de la synthèse, repérer une seconde protection de fonction.

d°) Dans la troisième partie de la synthèse, repérer la protection d'une fonction voisine de celle envisagée à la question précédente. Pourquoi n'utilise-t-on pas la même méthode qu'au c°) ?