

Chapitre O6 : Protection de fonction en chimie organique

Table des matières

I	Généralités sur la protection	2
	I.1 Problématique	2
	I.2 Définition	3
	I.3 Caractéristiques d'un groupement protecteur	3
II	Protection des cétones et aldéhydes sous forme d'acétal	4
	II.1 Protection et déprotection	4
	II.2 Utilisation d'un appareil de Dean-Stark	6
	II.3 Acétalisation dans la nature	6
III	Protection du groupe alcool	7
	III.1 Sous forme d'étheroxyde	7
	III.2 Protection sous forme d'acétal par le DHP	8
IV	Protection des acides carboxyliques	9

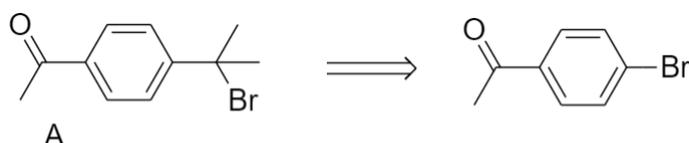
Introduction

On a vu dans le chapitre précédent comment on pouvait activer une fonction, c'est-à-dire augmenter la vitesse de réaction de la fonction. On a vu que la cinétique en chimie organique est souvent source de sélectivité et que donc jouer sur la réactivité d'une fonction permet en effet de jouer sur la vitesse d'obtention d'un produit mais aussi et surtout sur le rendement d'obtention de ce produit. La stratégie appliquée est d'alors accélérer le mécanisme associé au produit voulu. Mais on peut également ralentir voire empêcher les étapes non souhaitées en inhibant la réactivité de la fonction qui entraîne la réaction non voulue. C'est ce qu'on appelle la protection de fonction en chimie organique.

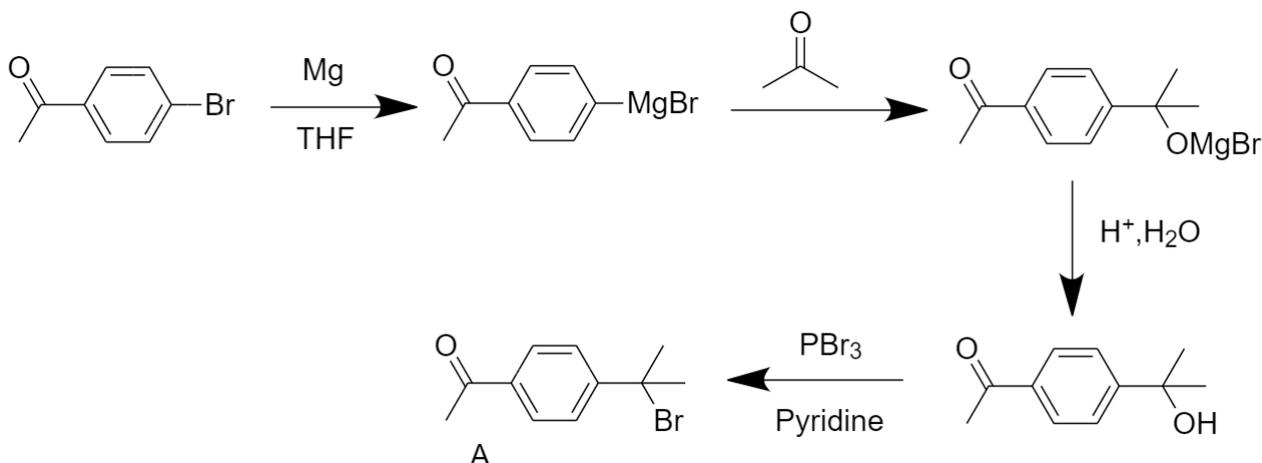
I Généralités sur la protection

I.1 Problématique

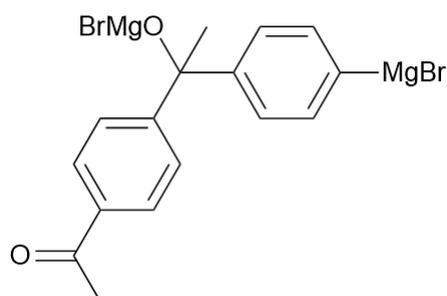
Posons la synthèse suivante : on souhaite obtenir la molécule ci-dessous, nommée A à partir de la 4-bromoacétophénone.



On propose la synthèse suivante :



Analysons la synthèse proposée. Elle repose en grande partie sur la réaction d'addition d'un organomagnésien sur une cétone. On sait en effet que les organomagnésiens sont très réactifs en présence des cétones. Mais on observe que sur la molécule de départ, il y a déjà une cétone. Ainsi, on peut parfaitement envisager la formation du produit de l'addition sur cette cétone :



Or on constate que dans la séquence proposée, la cétone qui est déjà présente sur la molécule va forcément réagir en premier. Ainsi, la séquence proposée n'a aucune chance d'aboutir ! Il faut donc faire quelque chose avec cette cétone : la protéger.

I.2 Définition

Définition: Protection & Déprotection

Protéger une fonction, c'est lui faire subir une interconversion de fonction afin de supprimer la réactivité gênante. Il faut ensuite pouvoir retrouver la fonction initiale : c'est la déprotection.

La protection repose sur une molécule qui va réagir sur la fonction à protéger : c'est le groupement protecteur (GP). Une protection s'accompagne toujours d'une déprotection.

Propriété

Un bon groupement protecteur c'est :

- Un groupement facile à mettre et à enlever. C'est-à-dire que les rendements des étapes de protection et de déprotection doivent avoisiner les 100%.
- C'est un groupement inerte lors des étapes où il est nécessaire, c'est à dire avant la déprotection.
- Dans certaines synthèses, un groupement protecteur peut avoir un autre rôle en même temps : auxiliaire chiral par exemple.

I.3 Caractéristiques d'un groupement protecteur

Il est important de connaître les conditions de stabilité et de déprotection des groupements protecteurs. De manière générale, un GP est stable dans toute condition qui ne le déprotège pas. Les conditions que l'on peut croiser sont des conditions oxydantes/réductrices et acide/basiques. Évidemment, il est possible d'observer des gradations dans ces conditions : conditions acides dures, acides douces...

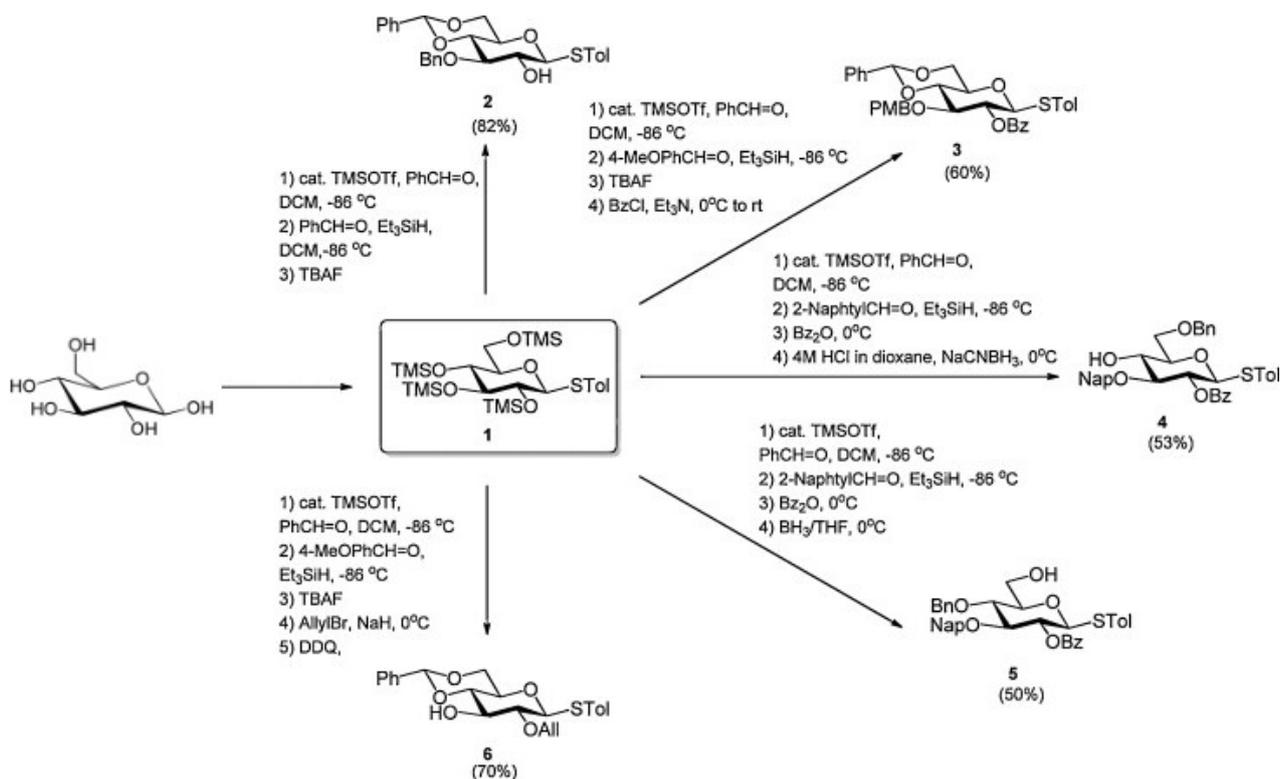
Définition: Groupements orthogonaux

Deux groupements protecteurs dont les conditions de déprotection sont différentes sont dits orthogonaux.

Cela permet, quand il y a plusieurs fois la même fonction et qu'on ne veut pas toutes les faire réagir en même temps de sélectionner quelle fonction réagit à quelle étape en la déprotégeant au préalable.

Exemple

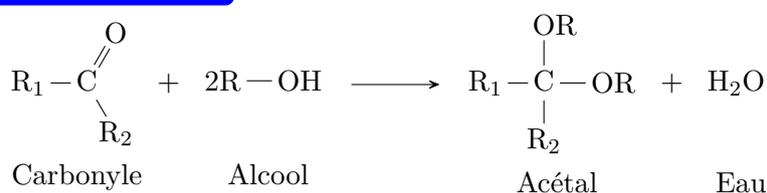
De nombreuses synthèses mettent en jeu des sucres comme le glucose. Pourtant, si ceux-ci sont très intéressants d'un point de vue de leur chiralité, la multiplication des fonctions alcools rend la sélectivité de la synthèse difficile. Malgré tout, des chercheurs ont réussi à proposer des voies de synthèses permettant de protéger différemment les fonctions alcools pour pouvoir ne faire réagir que la fonction voulue :



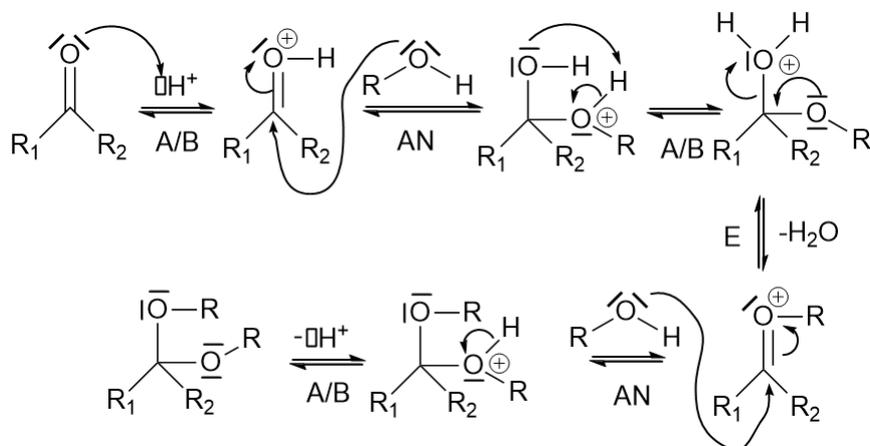
II Protection des cétones et aldéhydes sous forme d'acétal

II.1 Protection et déprotection

Bilan: Protection par acétalisation

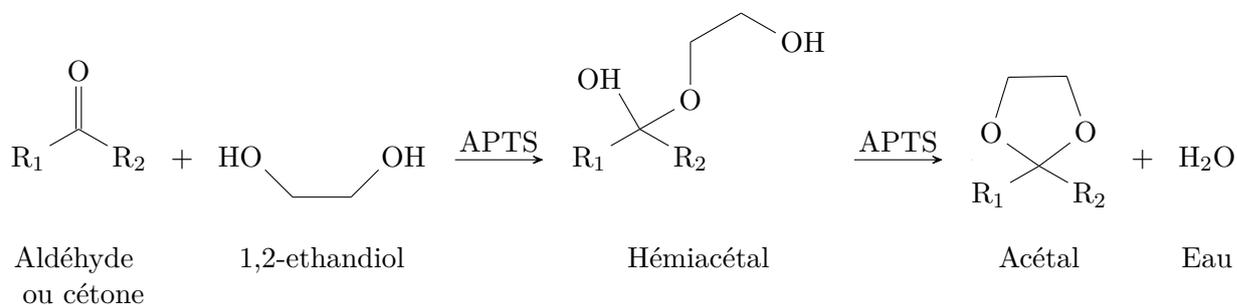


Mécanisme: Acétalisation



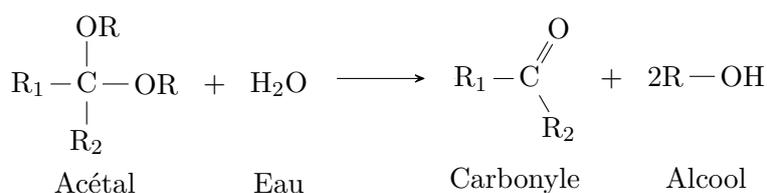
Remarques

- Le mécanisme montre la formation d'un intermédiaire caractéristique : l'hémiacétal, lorsque un seul alcool a été additionné.
- On peut utiliser un diol :



- L'acétalisation est catalysée en milieu acide. On utilise généralement un acide organique comme l'acide paratoluène sulfonique (APTS).
- L'acétalisation est une réaction généralement sous contrôle thermodynamique, comme l'esté- rification. C'est-à-dire que chaque étape du mécanisme est équilibrée. On peut donc déplacer l'équilibre par l'ajout d'un large excès d'alcool.

Bilan: Déprotection : Hydrolyse de l'acétal



Mécanisme: Hydrolyse de l'acétal

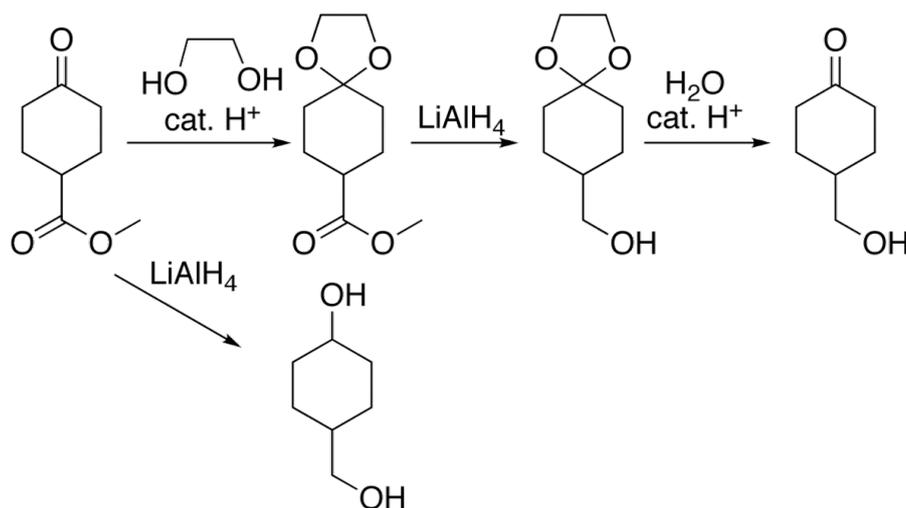
C'est le mécanisme inverse de la protection.

Propriété: Stabilité

L'hydrolyse se déroule en milieu acide. Ainsi les acétals et cétals sont stables en milieu basique, oxydant et réducteur.

Exemple

Un séquence protection/déprotection est illustrée par l'exemple suivant :

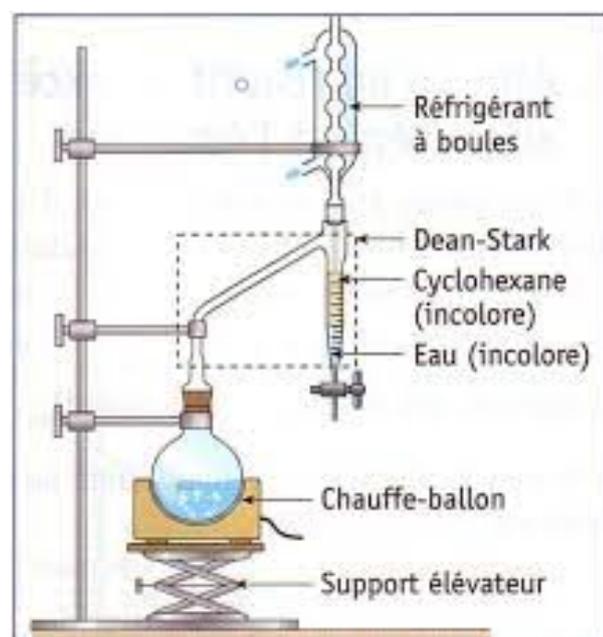


II.2 Utilisation d'un appareil de Dean-Stark

Afin d'augmenter le rendement de l'acétalisation ou de la cétylisation, on peut utiliser un appareil de Dean-Stark comme montré sur la figure-contre. Il faut utiliser un solvant organique qui vérifie les propriétés suivantes :

- Dans lequel l'eau n'est pas miscible.
- Qui est moins dense que l'eau.

Alors, en s'évaporant au cours du reflux, le solvant organique, par exemple le cyclohexane, emmènera un peu d'eau avec lui. Il se recondense dans la partie de droite et se sépare alors de l'eau. Ce cycle recommence encore et encore pendant le reflux. Ainsi la partie gauche, le réacteur, est appauvri en cyclohexane et en eau au cours du reflux. Dans le réservoir à droite, l'eau et le cyclohexane se séparent. Comme le cyclohexane est moins dense que l'eau, il est surnageant. Ainsi, lorsque le réservoir est rempli, c'est du cyclohexane pur qui retombe dans le réacteur. On peut enfin soustraire l'eau avec le robinet pour l'enlever définitivement du montage. Cela permet donc d'éliminer l'eau lors de réactions comme l'acétalisation ou l'estérification. Ainsi, le rendement est augmenté car l'équilibre thermodynamique est déplacé en retirant un produit.



II.3 Acétalisation dans la nature

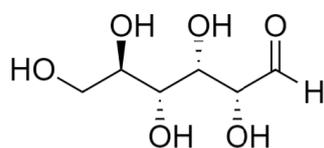
Définition: Sucre

Les sucres sont des molécules avec de nombreux groupements hydroxyles dont la terminaison est en *-ose*. On les nomme également carbohydrates.

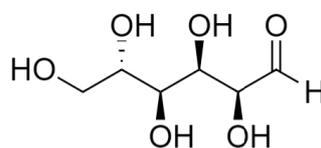
Exemple

On trouve par exemple le fructose, le saccharose ou le glucose. Pourtant, dû au fait des nombreuses isoméries possibles, chaque sucre possède de nombreux isomères. Par exemple, on donne ci-dessous le

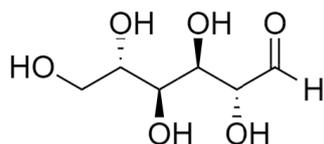
D-glucose et trois stéréoisomères :



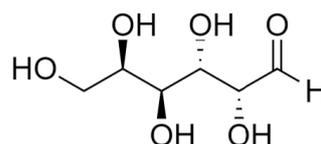
(a) Le D-Glucose



(b) Le L-Glucose



(c) Le D-Mannose



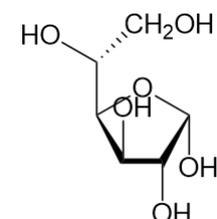
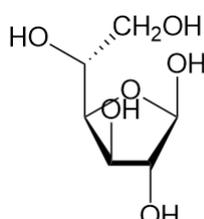
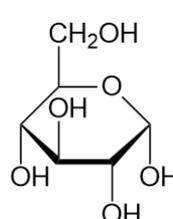
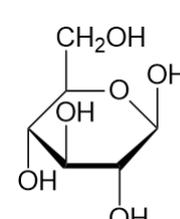
(d) Le D-Galactose

Propriété: Formes d'un sucre

Chacune des formes ouvertes proposées est en équilibre avec plusieurs formes cycliques issues de l'hémiacétalisation de la forme fermée. En effet, on constate bien la présence d'une fonction aldéhyde et d'une fonction alcool. Il y a donc un équilibre d'hémiacétalisation entre les formes ouvertes et fermées. Cet équilibre étant réversible, il est sous contrôle thermodynamique, sur des temps assez longs (quelques heures à 25°C). On obtient donc les formes ouvertes et fermées en équilibre selon leur stabilité thermodynamique.

Exemple

Voici les formes cycliques possibles à partir du D-glucose :

(a) α -D-glucopyranose(b) β -D-glucopyranose(c) α -D-glucopyranose(d) β -D-glucopyranose

Il y a donc en solution une forme ouverte, le D-glucose et quatre formes cycliques. Parmi elles, deux sont des cycles à 5, les furanoses, et deux sont des cycles à 6, les pyranoses. Les proportions en solution ont été déterminées :

Forme	D-Glucose	α -D-glucopyranose	β -D-glucopyranose	α -D-glucopyranose	β -D-glucopyranose
Proportion	< 0,25%	$\simeq 0$	$\simeq 0$	$\simeq 36\%$	$\simeq 64\%$

III Protection du groupe alcool

III.1 Sous forme d'étheroxyde

On peut protéger l'alcool sous la forme d'étheroxyde à l'aide de la synthèse de Williamson, que l'on connaît déjà. Il faut alors connaître des conditions de déprotection.

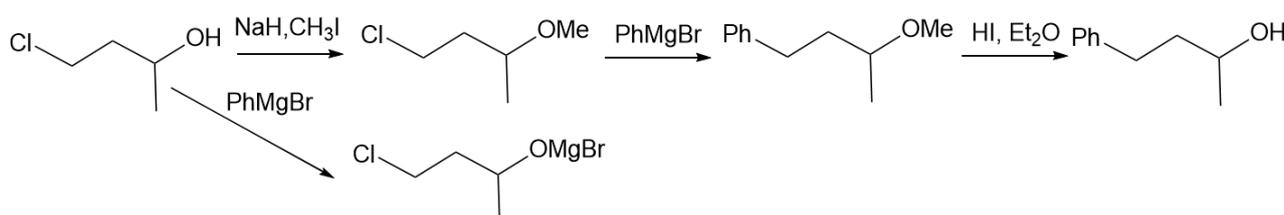
Bilan: Déprotection par hydrolyse de l'éther



Propriété: Stabilité

Le groupement etheroxyde est alors stable en milieu basique, oxydant et réducteur. Selon le groupement utilisé, il est plus ou moins stable en milieu acide.

Exemple

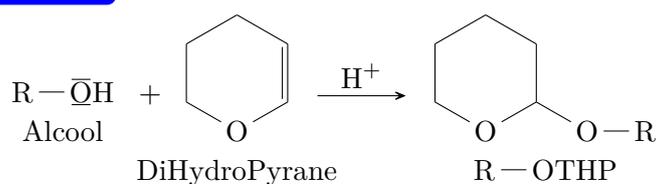


Remarque

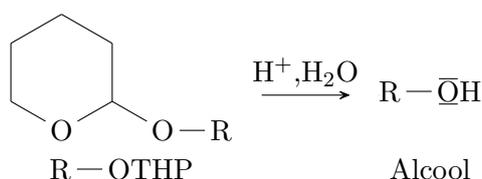
On utilise souvent soit un etheroxyde de méthyle (OMe) car il se déprotège facilement soit un éther de benzyle (OBn) car la présence du cycle lui permet d'être déprotégé par des conditions plus exotiques comme une hydrogénation catalytique (H_2 , Ni) ou par les conditions de Birch (Na(s) dans NH_3). Cela permet d'avoir des groupements protecteurs orthogonaux.

III.2 Protection sous forme d'acétal par le DHP

Bilan: Protection par le DHP



Bilan: Déprotection du THP



Propriété: Stabilité

Le groupe THP est stable en milieu basique, oxydant et réducteur.

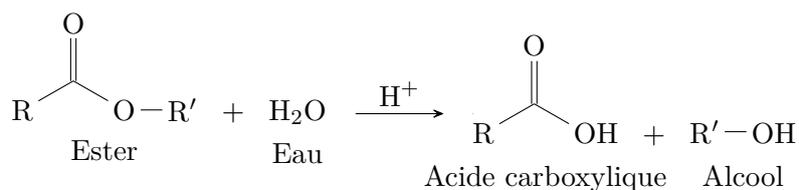
Remarque

Le réactif se nomme le DHP car il n'est pas complètement hydrogéné. Le groupement protecteur est lui le THP car il est totalement hydrogéné (tétrahydropyrane).

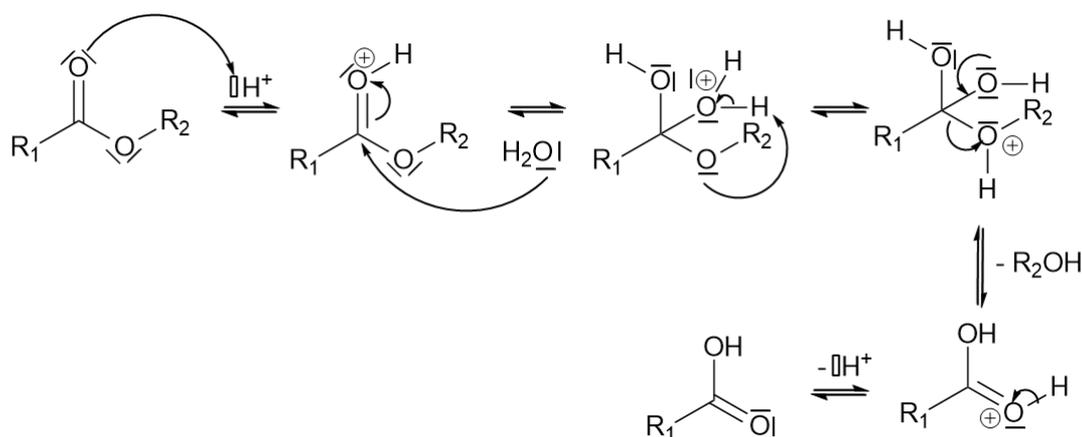
IV Protection des acides carboxyliques

On protège les acides carboxyliques sous formes d'esters le plus souvent. On peut soit faire une estérification de Fischer, soit à l'aide d'un halogénure d'acyle, tels que vus précédemment.

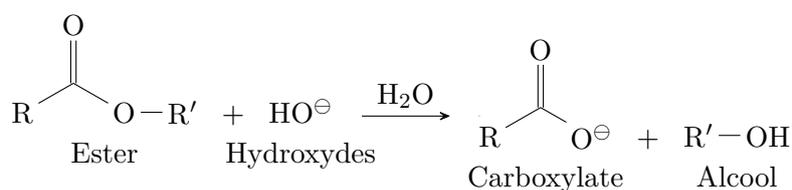
Bilan: Déprotection par hydrolyse acide



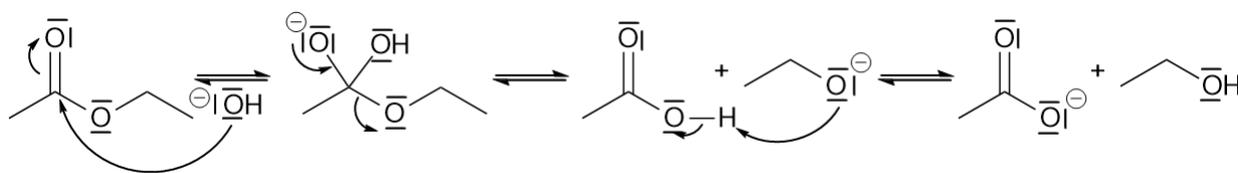
Mécanisme: Hydrolyse acide d'un ester



Bilan: Déprotection par saponification



Mécanisme: Hydrolyse acide d'un ester

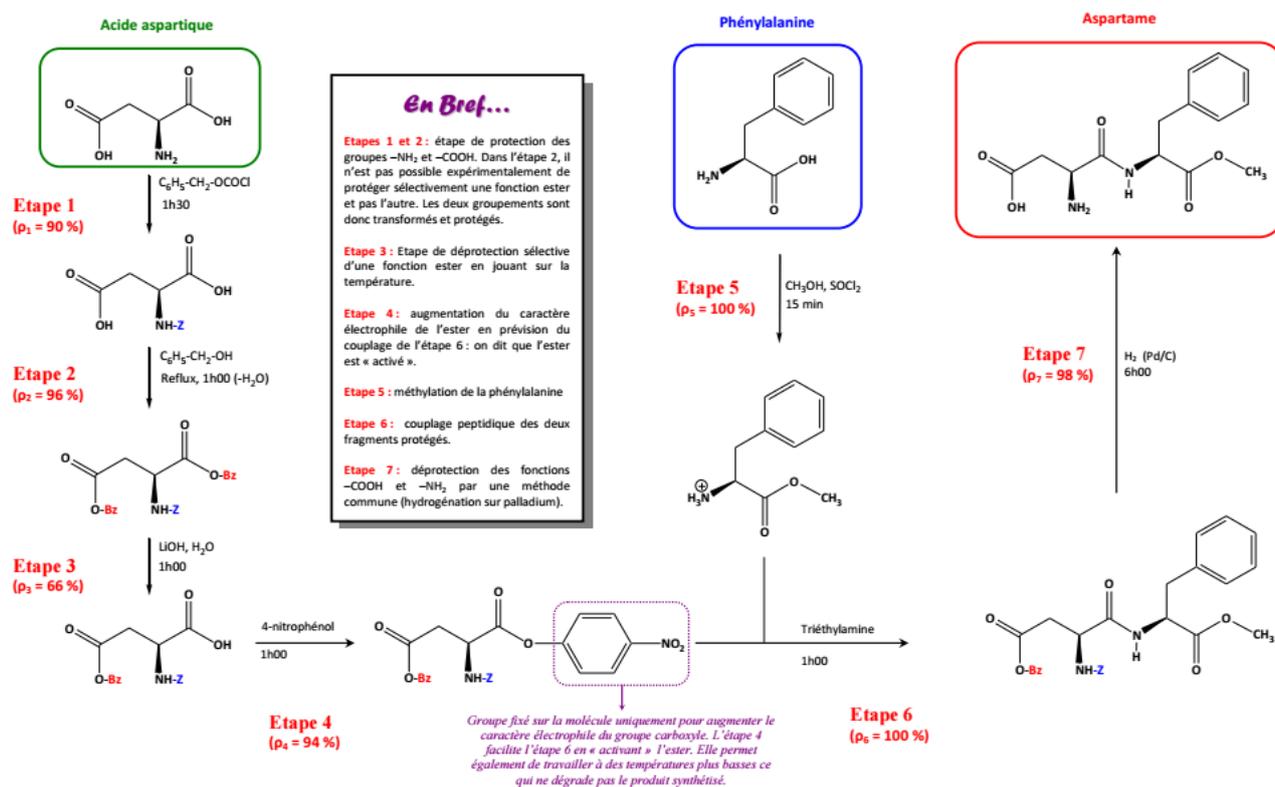


Propriété: Stabilité

Les esters sont stables en milieu oxydant et réducteur, voire en milieu légèrement acide selon les esters.

Exemple

La synthèse peptidique est un exemple très connu rassemblant à la fois des protections (fonction acide carboxylique et fonction amine) mais également des activations.



Conclusion

La protection est un demi-échec... Mais sans ça on rentre chez nous.