

Chapitre O5 : Protection de fonction en chimie organique

Table des matières

I	Généralités sur la protection	2
	I.1 Problématique	2
	I.2 Définition	2
	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

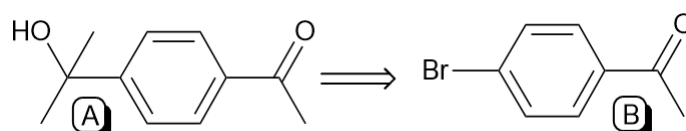
Introduction

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 que se passe-t-il quand le produit obtenu majoritairement n'est pas le produit voulu ? On peut donc également vouloir 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.

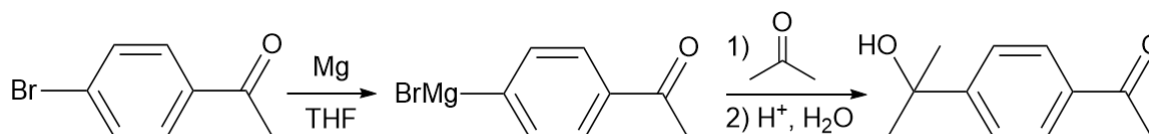
I Généralités sur la protection

I.1 Problématique

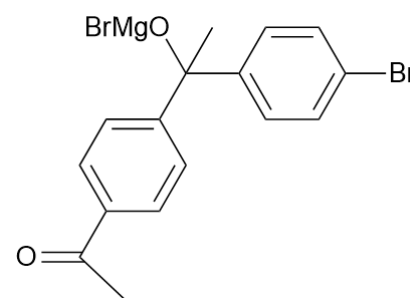
Etudions la rétrosynthèse suivante : on souhaite obtenir la molécule ci-dessous, nommée A à partir de la 4-bromoacétophénone.



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, représenté ci-contre. 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...

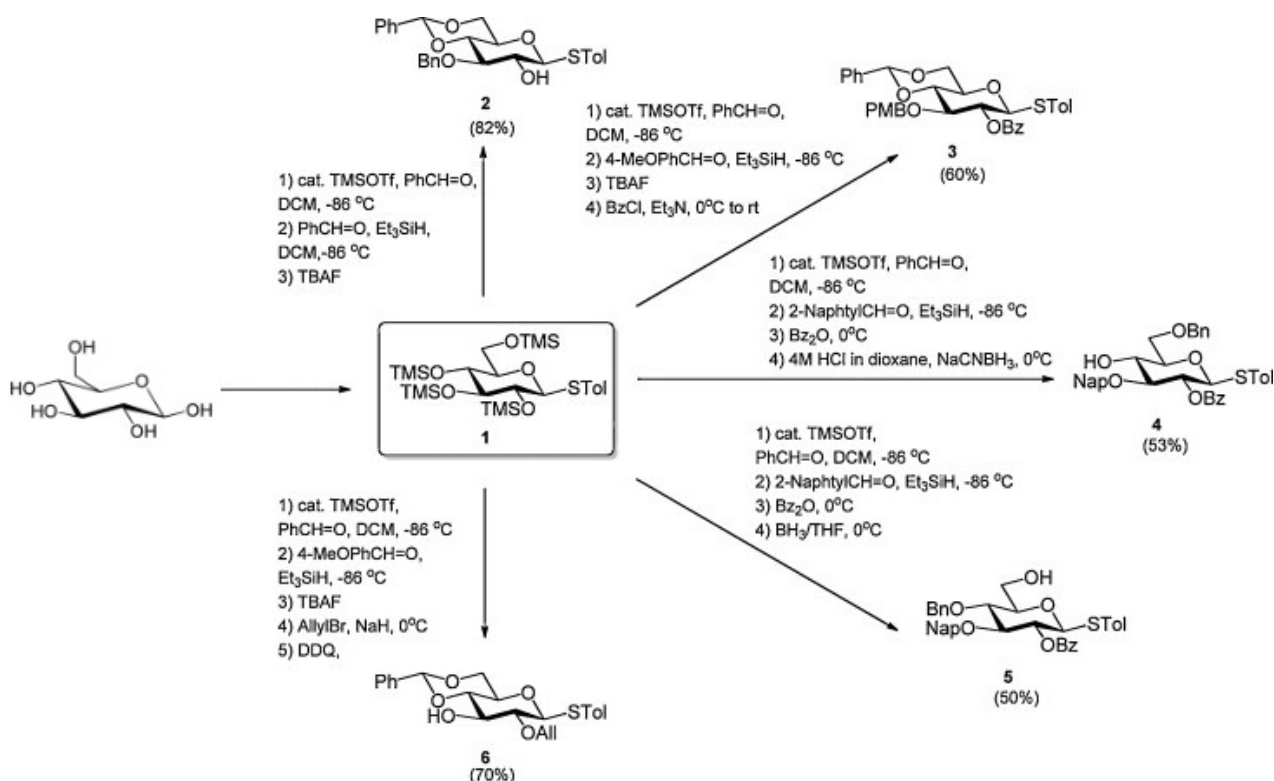
Définition: Groupements orthogonaux

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 :



Remarque

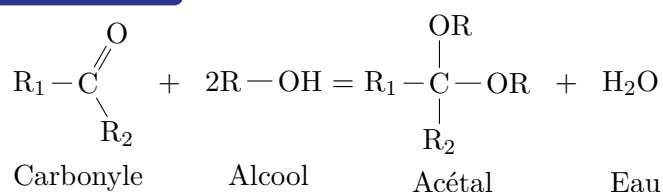
Remarquons que les rendements dans ces déprotections ne sont pas terribles (en même temps il y a simultanément plusieurs étapes de déprotection). Cela reste peu handicapant car cette étape est souvent le point de départ de la synthèse et le sucre ne coûte pas très cher.

II Protection des cétones et aldéhydes sous forme d'acétal

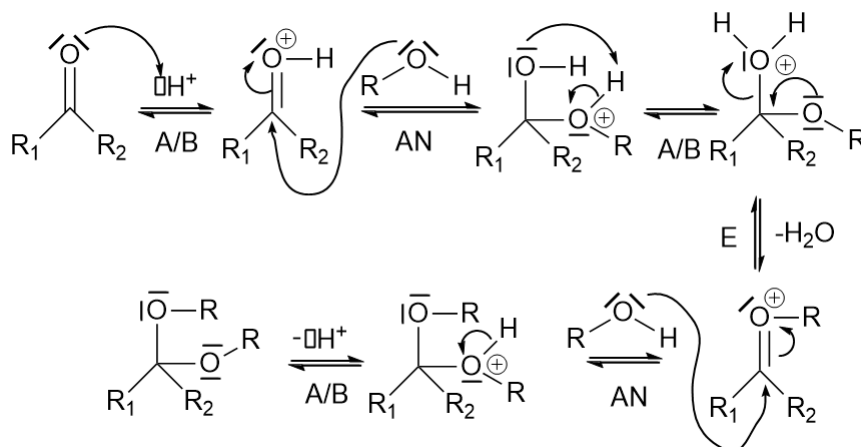
↳ Pour s'entraîner: Exercices 1 et 2

II.1 Protection et déprotection

Bilan: Protection par acétalisation

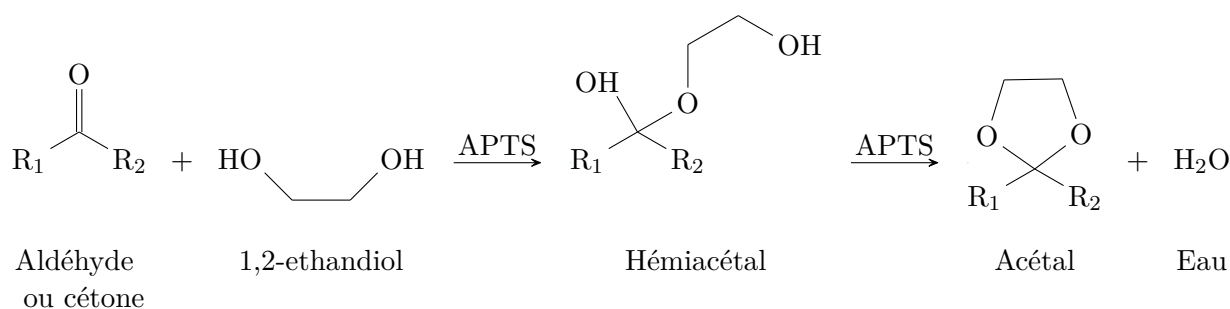


Mécanisme: Acétalisation



Remarques

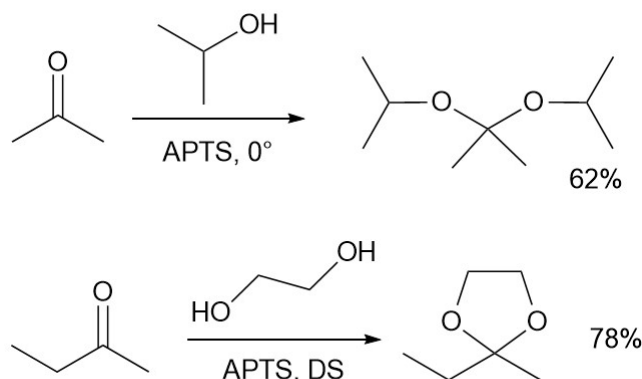
- Le mécanisme montre la formation d'un intermédiaire caractéristique : l'hémiacétal, lorsque un seul alcool a été additionné.
- On peut utiliser un diol :



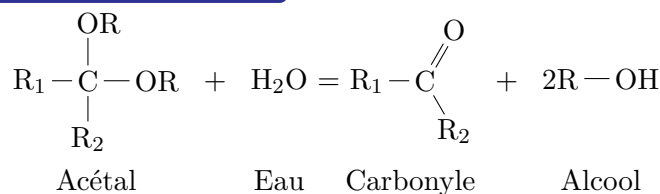
- L'acétalisation est catalysée en milieu acide. On utilise généralement un acide organique comme l'acide paratoluène sulfonique (APTS).

- L'acétalisation est une réaction généralement sous contrôle thermodynamique, comme l'estérification. 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.
- Il n'y a pas de S_N2 dans le mécanisme car lors de l'élimination de l'eau, le carbocation est stabilisé par mésomérie (directement intégrée au mécanisme).

Exemple



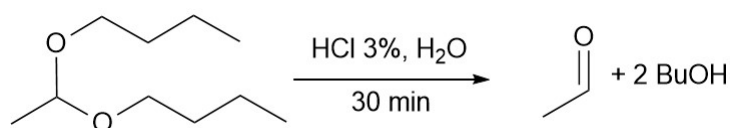
Bilan: Déprotection : Hydrolyse de l'acétal



Mécanisme: Hydrolyse de l'acétal

C'est le mécanisme inverse de la protection.

Exemple

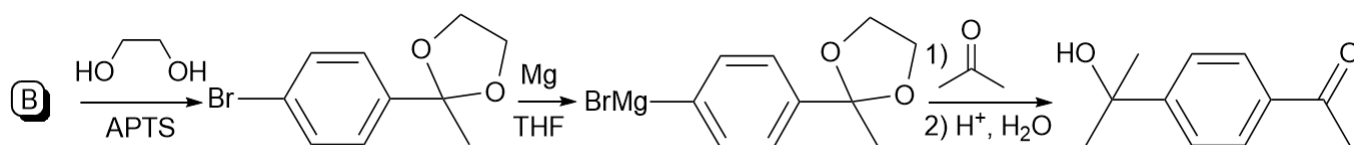


Propriété: Stabilité

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

Exemple

On peut donc revenir sur l'exemple du début et voir en quoi la protection permet de résoudre la problématique posée :



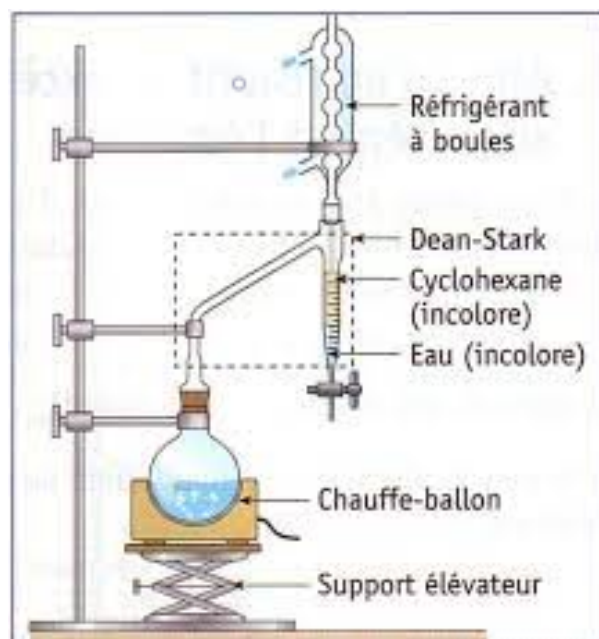
On voit au passage que l'hydrolyse acide suite à l'addition de l'organomagnésien peut suffire à déprotéger l'acétal. On peut même parfois réaliser plusieurs déprotections en une étape !

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 ci-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 sous-tirer 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.

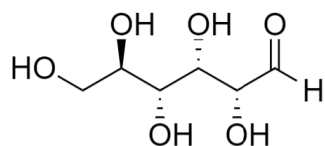
II.3 Acétalisation dans la nature

Définition: Sucre

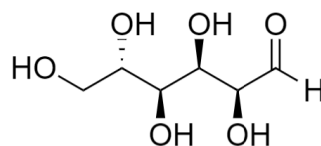
Les sucres sont des molécules avec de nombreux groupements hydroxyles dont la terminaison est en *-ose*. On les nomme également carbohydrates.

Exemple

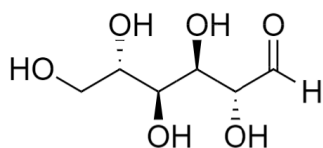
On trouve par exemple le fructose, le saccharose ou le glucose. Pourtant, dû au fait des nombreuses isoméries possibles, chaque sucre possède de nombreux isomères. Par exemple, on donne ci-dessous le D-glucose et trois stéréoisomères :



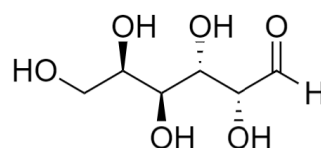
(c) Le D-Glucose



(d) Le L-Glucose



(e) Le D-Mannose



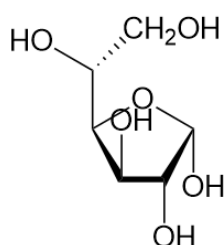
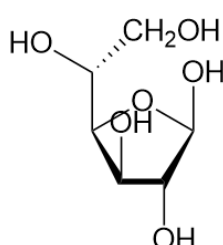
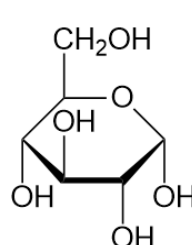
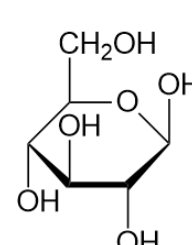
(f) Le D-Galactose

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 renversable, 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-glucofuranose(b) β -D-glucofuranose(c) α -D-glucofuranose(d) β -D-glucofuranose

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-glucofuranose	β -D-glucofuranose	α -D-glucofuranose	β -D-glucofuranose
Proportion	< 0,25%	$\simeq 0$	$\simeq 0$	$\simeq 36\%$	$\simeq 64\%$

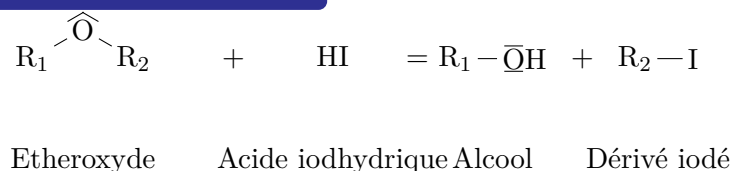
☞ Pour s'entraîner: Exercice 4

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.

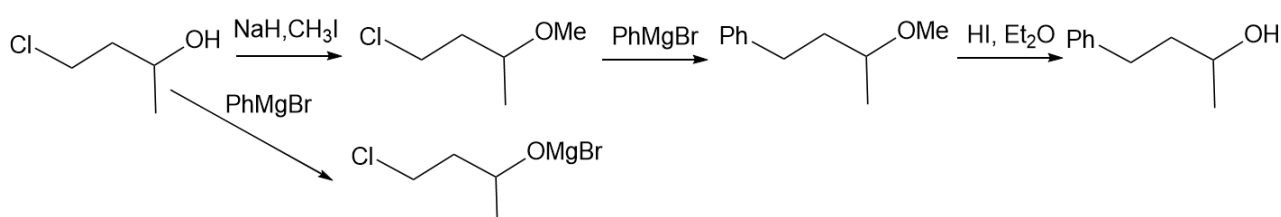
Bilan: Déprotection par hydrolyse de l'éther



Propriété: Stabilité

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

Exemple

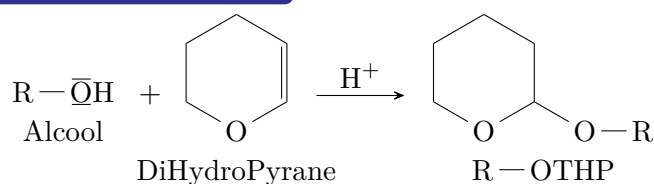


Remarque

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

Schéma réactionnel: Protection par le DHP



Mécanisme: Protection par le DHP

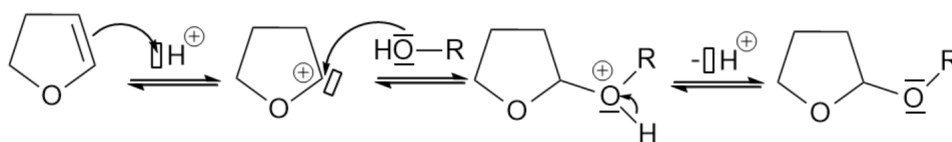
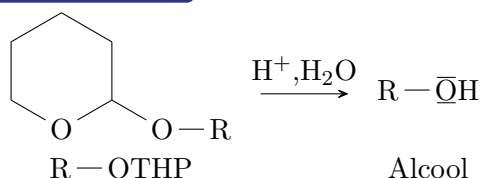


Schéma réactionnel: Déprotection du THP



Remarque

Le mécanisme est similaire à l'hydrolyse d'un acétal en milieu acide.

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).

✎ *Pour s'entraîner: Exercice 8*

Conclusion

La protection est un demi-échec. En effet, il s'agit toujours d'ajouter des étapes dans une synthèse alors que chaque étape a un coût et fait diminuer le rendement. Mais sans ça on rentre chez nous. De manière plus générale, protéger et activer sont deux concepts clés dans la stratégie de synthèse, c'est-à-dire le choix et l'ordre des étapes afin de minimiser les problèmes et de maximiser le rendement. Par exemple : déprotéger plusieurs fonctions en une étape ou encore créer une fonction gênante sur la fin de la synthèse plutôt qu'au début pour éviter d'avoir à la protéger.