

# Chapitre ORG 06

## Protection et stratégie de synthèse

### Sommaire

---

#### **I. Protection de fonctions**

- I.1. Objectifs des protections-déprotections
- I.2. Protection du groupe carbonyle
- I.3. Protection du groupe hydroxyle

#### **II. Stratégie de synthèse**

- II.1. Analyse de chaîne carbonée
- II.2. Analyse fonctionnelle
- II.3. Ordre des étapes
- II.4. Résumé pour l'analyse rétrosynthétique

#### **III. Aspects environnementaux**

---

Les synthèses organiques actuellement mettent en jeu des molécules polyfonctionnelles, peuvent comporter 25 à 30 étapes et concernent des molécules de stéréochimie définie. Typiquement la molécule cible à synthétiser possède une cinquantaine d'atomes, plusieurs fonctions chimiques et quelques atomes de carbone asymétrique. La produire soulève donc plusieurs défis :

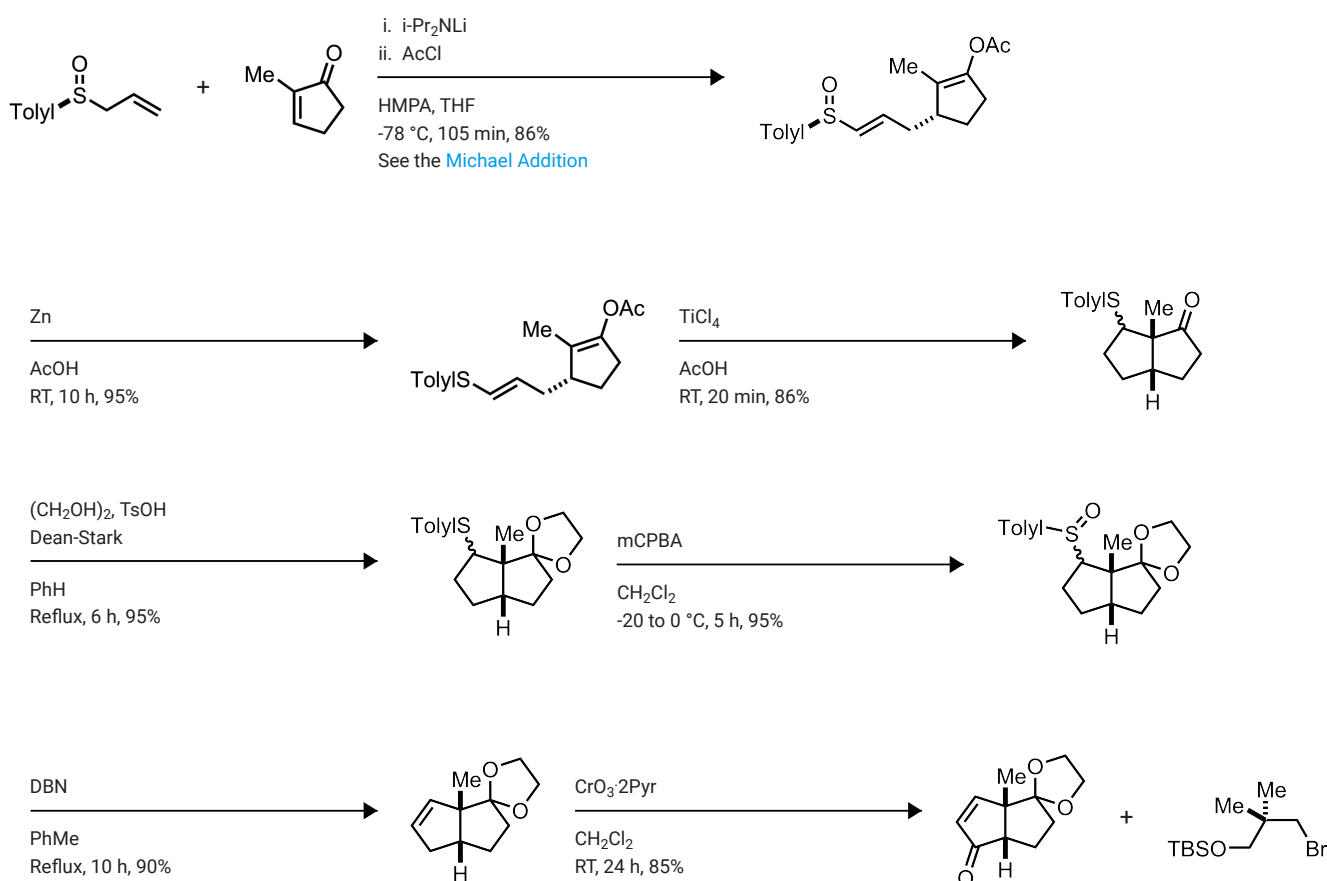
- chaque étape doit s'effectuer avec un bon rendement ;
- chaque étape doit permettre de contrôler la stéréochimie des centres stéréogènes formés ;
- lors de chaque étape il convient de limiter les réactions parasites avec les autres fonctions présentes sur la molécule.

Ce chapitre vise à fournir quelques éléments de raisonnement pour construire une stratégie de synthèse efficace.

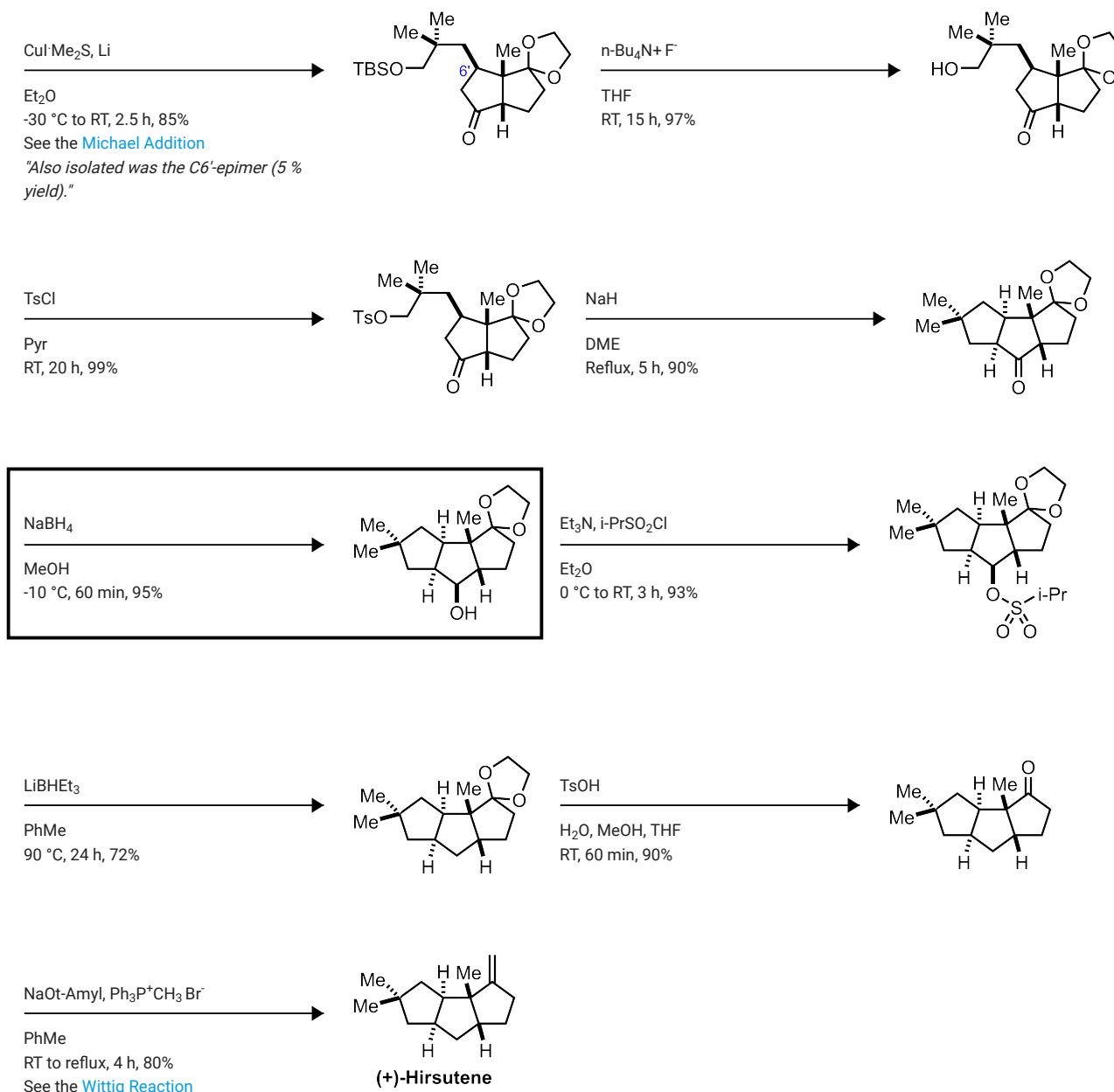
## I. Protection de fonctions

### I.1. Objectifs des protections-déprotections

Considérons la synthèse du (+)-hirsutène proposée par Duy H. Hua et ses collaborateurs<sup>1</sup>, qui met en jeu 16 étapes consécutives, dont une étape de réduction, encadrée.



1. Duy H. Hua, Gurudas Sinai-Zingde, and S. Venkataraman *Journal of the American Chemical Society* **1985** 107 (13), 4088-4090 et Duy H. Hua, S. Venkataraman, Robert A. Ostrander, Gurudas Z. Sinai, Peggy J. McCann, M. Jo Coulter, and Min Ren Xu *The Journal of Organic Chemistry* **1988** 53 (3), 507-515



Au cours d'une des étapes précédentes une fonction acétal a été formée. Si cela n'avait pas été le cas, le composé sur lequel  $\text{NaBH}_4$  réagit aurait comporté une double liaison carbone-oxygène à la place de la fonction acétal.

Il y aurait alors eu une compétition entre les deux doubles liaisons pour la réduction par  $\text{NaBH}_4$ .

**Application 1** Représenter les produits qui auraient été obtenus après la réduction.


Afin d'éviter cette réduction parasite, on masque dans un premier temps la double liaison carbone-oxygène dont on souhaite qu'elle ne réagisse pas lors de la réduction. On dit alors qu'on protège cette fonction.

 **A retenir**

Protéger une fonction consiste à la faire réagir préventivement afin de masquer sa réactivité pour une transformation ultérieure.

Une réaction de protection doit respecter deux caractéristiques principales :

- elle doit être sélective, c'est-à-dire que sur la molécule considérée, seulement la fonction à protéger doit réagir.
- elle doit être renversable, c'est-à-dire que la transformation inverse (dite alors déprotection) doit être aisée à mettre en oeuvre par une modification des conditions opératoires.

 **A retenir**

Une réaction de protection doit être sélective du groupe à protéger, et la réaction inverse dite déprotection doit être accessible expérimentalement.

Cela a conduit à développer de nombreuses stratégies de protection-déprotection pour faire face à la diversité des situations rencontrées.

## I.2. Protection du groupe carbonyle

Les doubles liaisons carbone-oxygène sont très souvent présentes dans les synthèses organiques, car l'électrophilie du carbone permet d'envisager de nombreuses réactions. En outre ce sont des liaisons présentes dans un certain nombre de composés naturels, donc de molécules cibles. Il est donc nécessaire de disposer d'une réaction de protection du groupe carbonyle.

L'acétalisation est une réaction de choix pour effectuer la protection d'un groupe carbonyle. En effet, elle est aisée à mettre en oeuvre expérimentalement, les réactifs nécessaires sont courants et peu chers, et elle est facilement renversable. De plus l'acétal obtenu résiste aux milieux oxydants, réducteurs ou basiques qui pourraient être mis en oeuvre dans les étapes ultérieures.

L'acétalisation est une réaction équilibrée, avec une équation de la forme :



Afin de faciliter la formation de l'acétal on élimine l'eau du milieu réactionnel (déplacement d'équilibre), avec un appareil de Dean-Stark par exemple. Pour effectuer la transformation (hydrolyse de l'acétal) on ajoute au contraire une grande quantité d'eau. Dans les deux cas un milieu acide est nécessaire pour catalyser la réaction.

**Application 2** Représenter le mécanisme générique d'hydrolyse d'un acétal sous catalyse acide.

 **Remarque**

*Une variation consiste à utiliser un dithiol, c'est-à-dire l'analogue soufré d'un diol.*

### 🔍 Remarque

Cette réaction peut aussi être utilisée pour protéger un diol.

## I.3. Protection du groupe hydroxyle

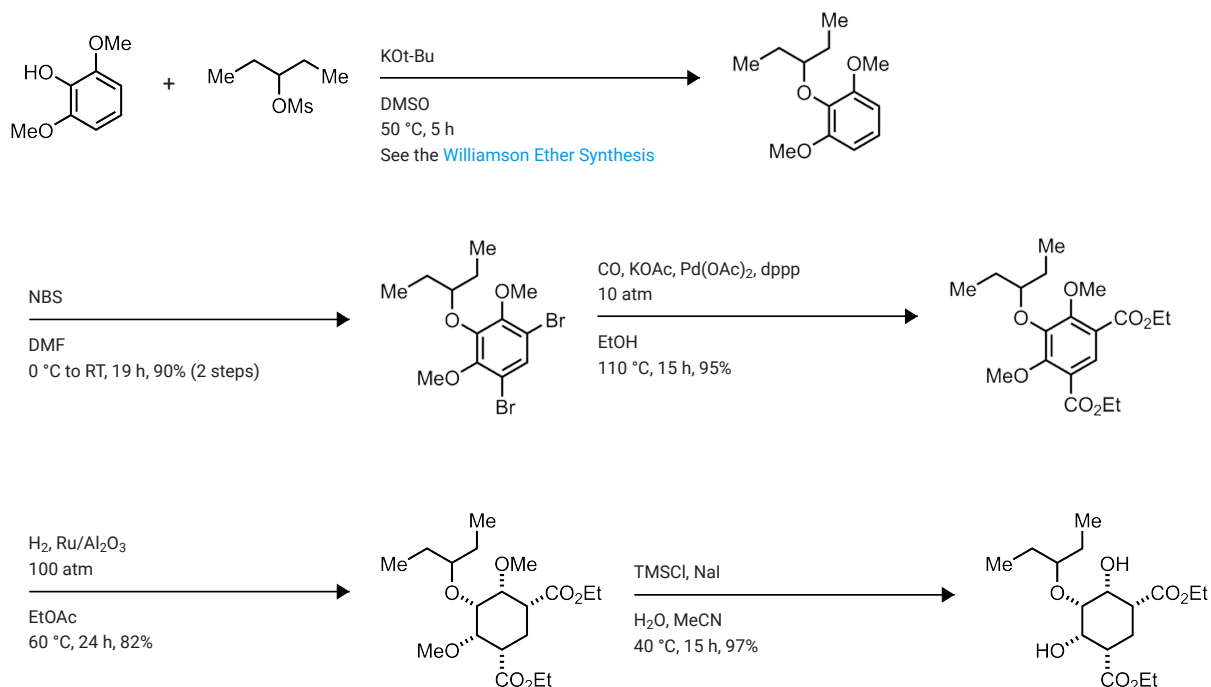
Les fonctions alcools sont également très présentes en chimie organique, comme produit d'addition nucléophile sur un composé carbonylé, ou d'une autre réaction, ou nativement présente. Un certain nombre de stratégies ont été mises en oeuvre pour protéger le groupe hydroxyle.

### 🔍 Remarque

Les conditions opératoires suivantes ne sont pas à connaître (sauf celles qui apparaissent dans d'autres chapitres). Le programme mentionne que pour le groupe hydroxyle l'attente est l'utilisation d'une banque de réactions fournie.

#### 1. Formation d'un éther oxyde :

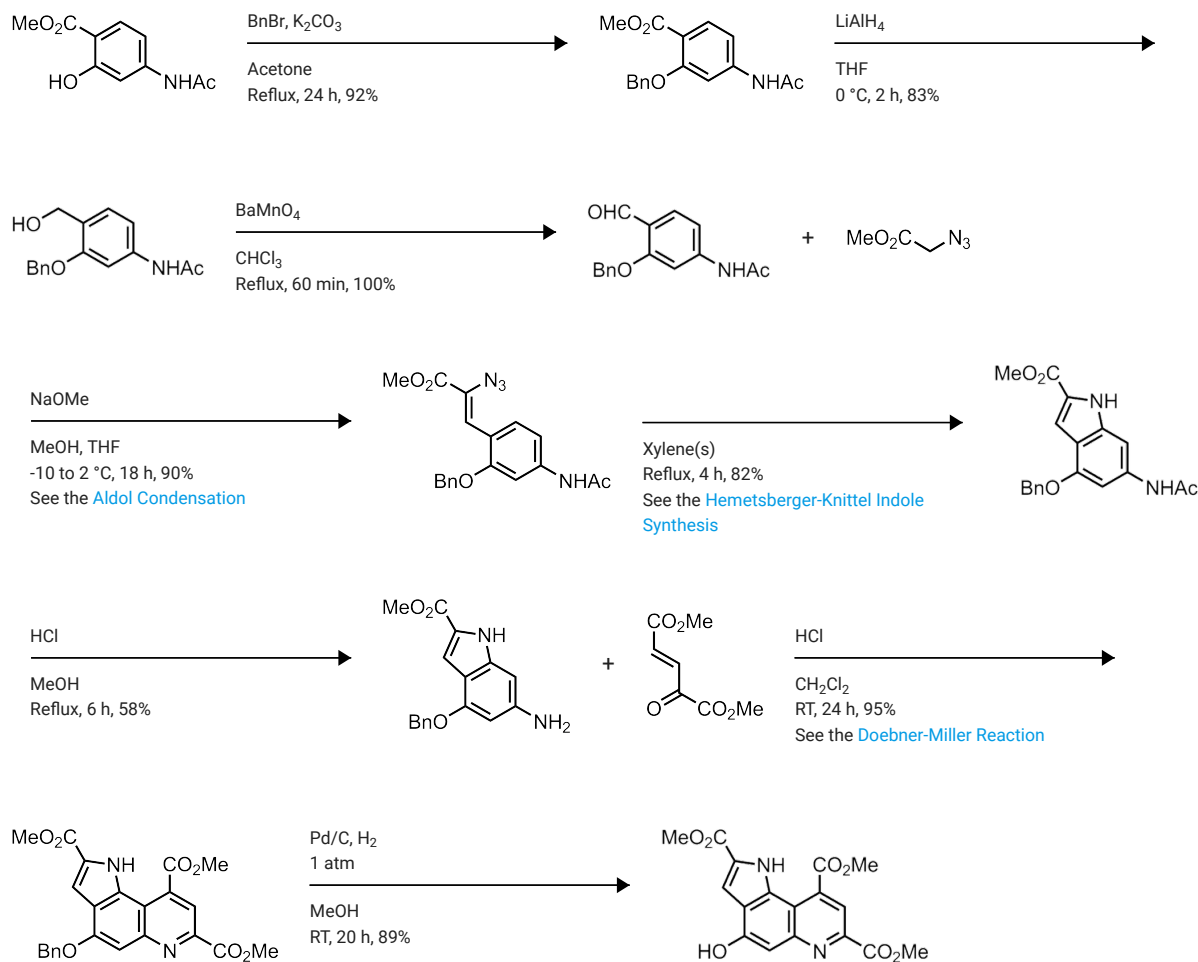
La synthèse de Williamson permet de protéger un alcool en le transformant en éther-oxyde. La déprotection s'effectue avec HI concentré par exemple, par une nouvelle substitution nucléophile après activation par l'acide, ou par d'autres réactifs plus spécifiques comme TBSCl, NaI dans l'exemple suivant (synthèse de l'Oseltamivir, médicament anti-grippal<sup>2</sup>).



La protection sous forme ROME est déjà effectuée sur le réactif de départ, la déprotection est réalisée dans la dernière étape indiquée. La protection évite une réaction de Williamson parasite dans la première étape.

2. Ulrich Zutter, Hans Iding, Paul Spurr, and Beat Wirz, *The Journal of Organic Chemistry* **2008** 73 (13), 4895-4902

Une protection plus classique à l'aide d'un éther oxyde est celle sous forme d'éther benzylique, abrégé ROBn ou ROCH<sub>2</sub>Ph. La déprotection s'effectue avec le dihydrogène H<sub>2</sub> en présence d'un catalyseur à base de palladium sur charbon Pd/C, comme sur l'exemple suivant de la synthèse de la méthoxatine, une coenzyme<sup>3</sup>.



## 2. Formation d'un éther silylé

Une autre méthode courante consiste à utiliser un analogue des éther-oxydes avec un atome de silicium, appelés éthers silylés. La protection consiste à former une liaison oxygène-silicium, très solide. Les conditions de déprotection sont donc exigeantes, avec généralement l'utilisation de l'ion fluorure, puisque les liaisons silicium-fluor sont également très fortes. Cela permet en outre que ce groupement protecteur soit efficace, puisque non réactif dans de nombreux milieux.

### Remarque

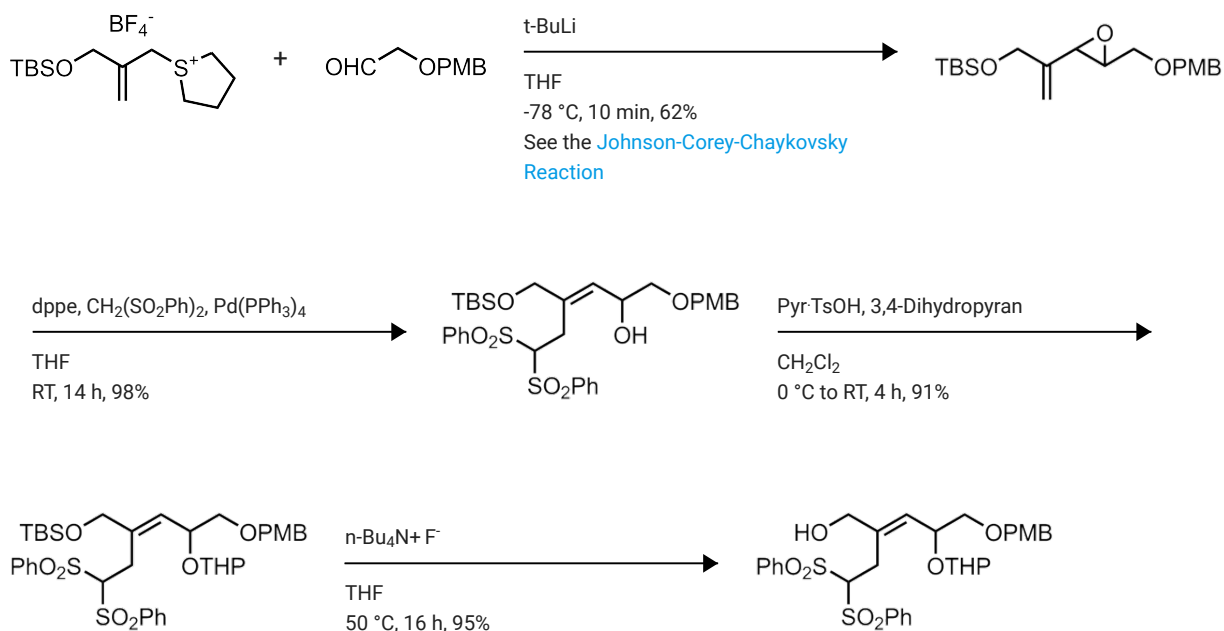
*La manipulation de l'ion fluorure est délicate, puisqu'il rompt les liaisons oxygène-silicium (comme souhaité ici), ce qui attaque le verre des récipients utilisés ! Il faut donc exceptionnellement utiliser de la verrerie en autres matériaux.*

3. A. Roderick MacKenzie, Christopher J. Moody and Charles W. Rees *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 1372-1373 et *Tetrahedron*, **1986** 42 (12) 3259-3268,

La figure suivante<sup>4</sup> montre les groupes silylés les plus utilisés, et leurs abréviations.

TMS	TES	TBS/TBDMS	TBDPS	TIPS
Trimethylsilyl ether	Triethylsilyl ether	tert-Butyldimethylsilyl ether	tert-Butyldiphenylsilyl ether	Triisopropylsilyl ether

La figure suivante montre un exemple sur la synthèse de l'ester méthylique de l'acide cristatique<sup>5</sup>, un antibiotique. Le groupe protecteur est déjà présent sur la molécule initiale, il est habituellement introduit avec TBSCl.



### Remarque

L'ion fluorure est généralement introduit avec l'ion tétrabutylammonium, ce qui permet de le solubiliser en milieu organique.

### Attention!

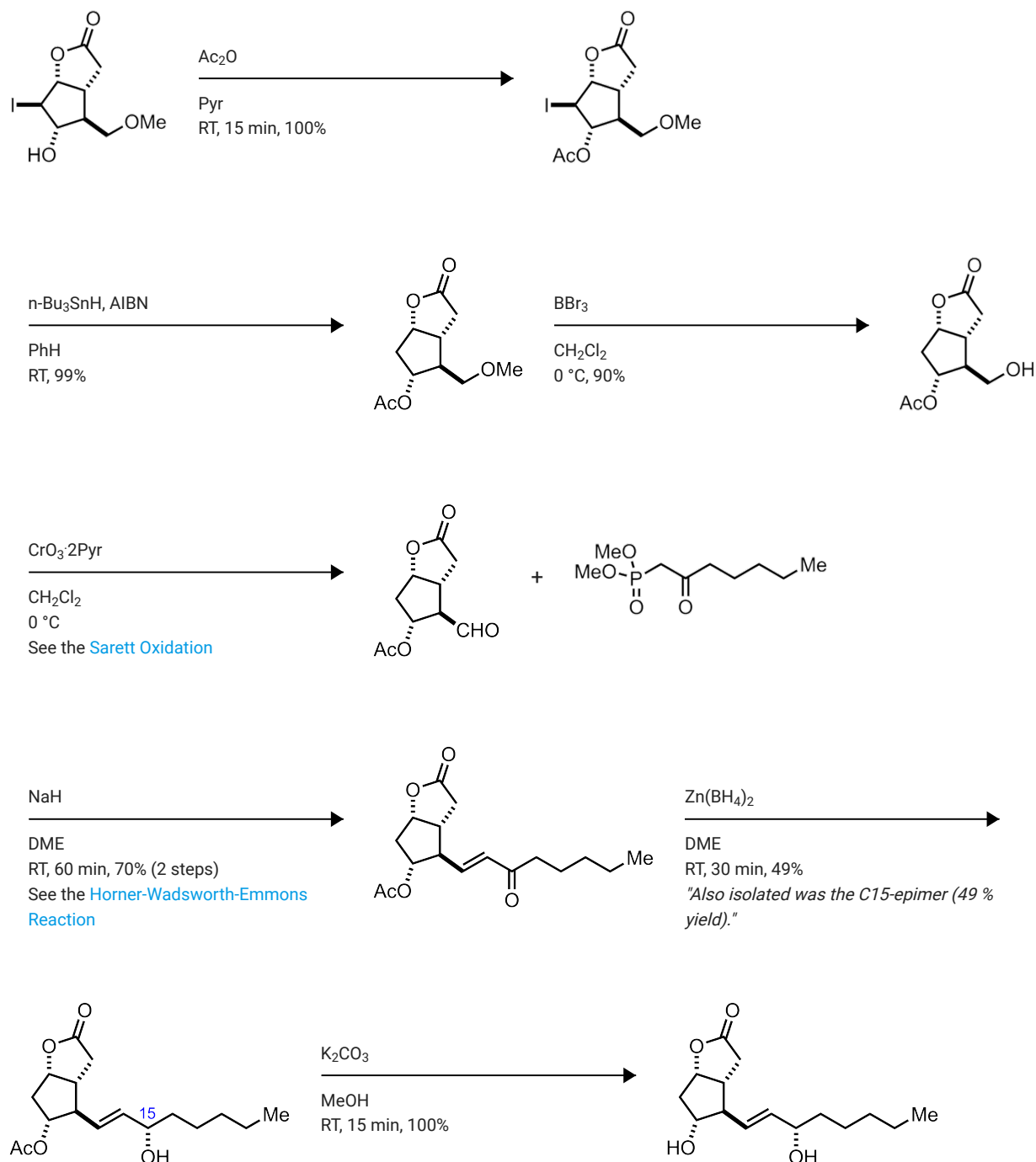
Une confusion très classique est retrouvée sur les copies ou à l'oral, entre les groupements silylés comme OTBS utilisés pour la protection, et les groupements soufrés comme OTs utilisés pour l'activation électrophile, deux concepts très différents!

4. Extraite de [https://en.wikipedia.org/wiki/Silyl\\_ether](https://en.wikipedia.org/wiki/Silyl_ether)

5. Alois Fürstner and Thomas Gastner *Organic Letters* **2000** 2 (16), 2467-2470

## 3. Formation d'un ester

Une autre méthode de protection des alcools consiste à former des esters. Cette méthode possède toutefois deux limitations, puisque la réaction de formation des esters n'est pas totale donc nécessite un déplacement d'équilibre, et que ce groupement protecteur n'est pas stable en milieu basique, ou acide aqueux. La déprotection s'effectue à l'aide d'une hydrolyse basique. Ces réactions sont détaillées dans le programme de deuxième année. L'exemple suivant est extrait de la synthèse de la prostaglandine F2 $\alpha$ <sup>6</sup>, hormone utilisée pour déclencher l'accouchement ou l'avortement. L'ester est noté OAc.

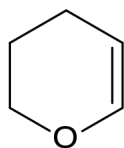


6. Elias J. Corey, Ned M. Weinshenker, Thomas K. Schaaf, and Willy Huber *J. Am. Chem. Soc.* **1969** 91 (20) 5675–5677

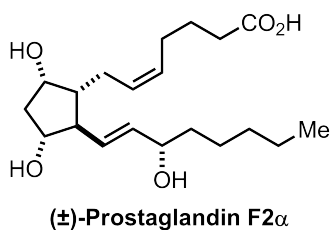
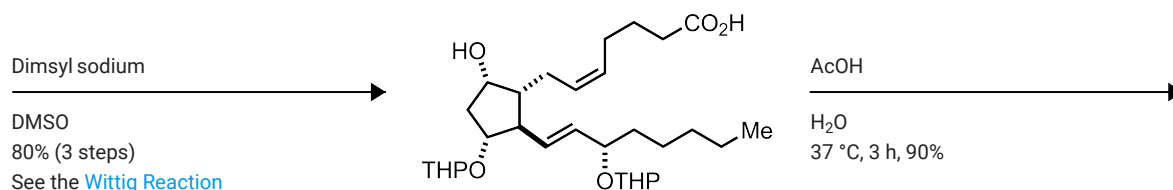
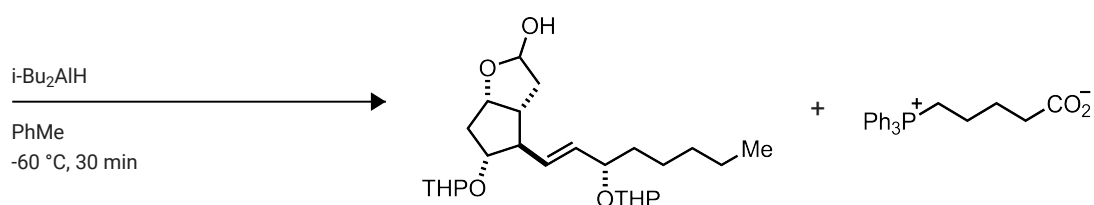
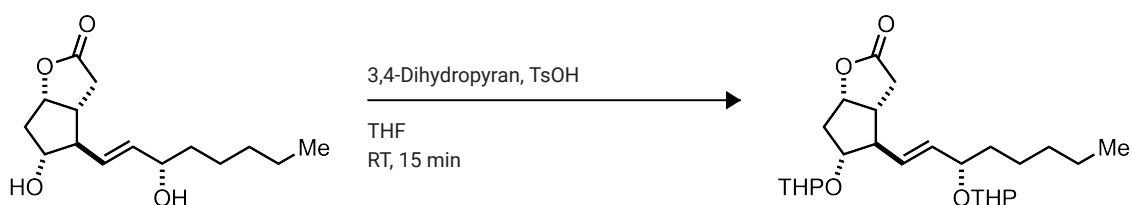


## 4. Formation d'un acétal

Dans certains cas les alcools sont protégés sous forme d'acétals obtenus par réaction de l'alcool avec le dihydropyran (DHP, représenté ci-dessous) en milieu acide, pour former le groupe OTHP.



**Application 3** Proposer un mécanisme de formation de l'acétal ROTHP par réaction entre un alcool ROH et le DHP en milieu acide. La première étape est la protonation du DHP par réaction entre un doublet de la double liaison carbone-carbone et  $H^+$ , conduisant à un carbocation sur le carbone relié à l'oxygène.



**♥ A retenir**

Il existe une grande diversité de groupements protecteurs pour le groupe hydroxyle, dont l'utilisation dépend du contexte de protection.

## II. Stratégie de synthèse

Connaissant la structure de la molécule à synthétiser, il est important de se donner des outils d'analyse pour élaborer un schéma de synthèse efficace. Les trois enjeux principaux sont :

- obtenir la chaîne carbonée souhaitée,
- obtenir les fonctions souhaitées,
- obtenir les stéréochimies souhaitées.

Ce dernier point ne sera pas détaillé ici, il utilise la stéréosélectivité des réactions, ou d'autres techniques (dédoublément, auxiliaire chiral).

### II.1. Analyse de chaîne carbonée

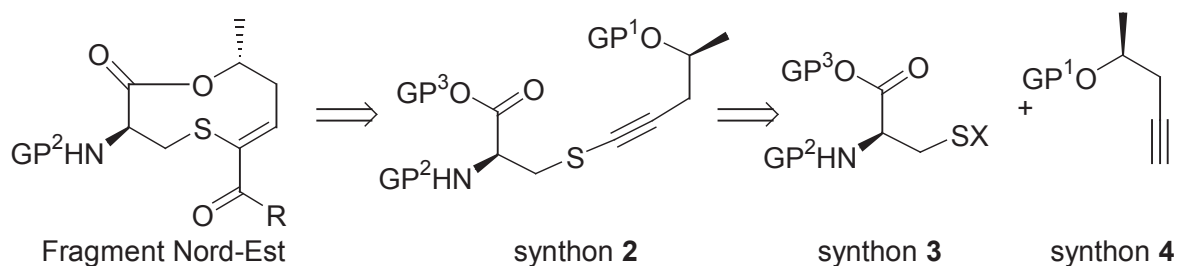
La première partie de l'analyse consiste à définir les liaisons carbone-carbone qui peuvent être créées, afin de remonter jusqu'à des réactifs commerciaux. Différentes "déconnexions" sont envisageables. Le choix final s'effectue en tenant compte de critères de sécurité, environnementaux, économiques, ...

Imaginons par exemple que nous souhaitons obtenir l'hexan-3-ol, et que nous disposions de réactifs de 4 atomes de carbone maximum. La molécule-cible est un alcool, et d'après le programme de PCSI il est possible de créer une liaison carbone-carbone en formant un alcool lors de l'addition nucléophile d'un organomagnésien mixte sur un composé carbonylé.

**Application 4** Rappeler le bilan de cette réaction sur un exemple à l'aide de formules topologiques, et mettre en évidence sur le produit la liaison carbone-carbone créée.

On constate que la liaison carbone-carbone créée fait intervenir l'atome de carbone qui porte le groupe hydroxyle. Cela guide pour la rétrosynthèse. Deux possibilités émergent donc pour la formation de l'hexan-3-ol.

Une flèche particulière est utilisée pour symboliser le processus de rétrosynthèse. Elle est parfois utilisée en début de problème de concours pour montrer les grandes étapes de la synthèse à venir. La molécule-cible est à gauche de la flèche, les réactifs qui vont y conduire, appelés synthons, à droite. La flèche est  $\Rightarrow$ . L'exemple suivant est extrait de CCINP PC 2017.



Cela signifie que dans le schéma de synthèse, le synthon **3** et le synthon **4** vont réagir pour conduire au synthon **2** (éventuellement en plusieurs étapes), qui lui-même conduira à la molécule appelée "Fragment Nord-Est" dans cette synthèse. Toutes les étapes ne sont pas nécessairement explicitées dans l'analyse rétrosynthétique, l'idée est ici de disposer d'une vue d'ensemble sur la stratégie de synthèse.

Dans l'exemple précédent, cela signifie que la stratégie consiste à former les deux synthons **3** et **4** de manière indépendante, puis de les réunir pour former le synthon **2**, alors qu'une autre stratégie aurait pu consister à ajouter morceau par morceau les éléments pour former le synthon **2** de manière linéaire.

**Application 5** Présenter avec ce formalisme les propositions de synthèse de l'hexan-3-ol.

## II.2. Analyse fonctionnelle

Le deuxième volet de l'analyse consiste à observer les différences entre fonctions chimiques sur les réactifs disponibles, et sur la molécule-cible. En s'appuyant ensuite sur les réactions qui permettent d'effectuer des conversions entre fonctions à structure carbonée identique il est possible d'imaginer une voie de synthèse.

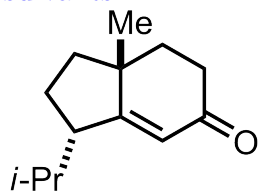
Voici quelques exemples de conversions de fonctions étudiées en PCSI.

Fonction de départ	Fonction d'arrivée	Chapitre
Halogénoalcane	Organomagnésien mixte	
Halogénoalcane	Alcool	
Alcool	Halogénoalcane	
Halogénoalcane	Alcène	
Alcool	Alcène	
Alcool primaire	Aldéhyde	
Alcool secondaire	Cétone	
Alcool primaire	Acide carboxylique	
Aldéhyde ou cétone	Alcool	
Aldéhyde ou cétone	Acétal	

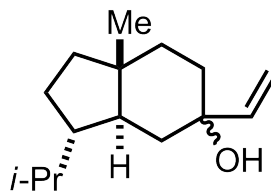
### Remarque

*Cela suppose donc de bien connaître les réactions du cours !*

**Application 6** Effectuer l'analyse de chaîne et fonctionnelle pour le réactif et le produit suivants<sup>7</sup> :



Réactif



Produit

### II.3. Ordre des étapes

Une fois la stratégie de synthèse définie, il est nécessaire de choisir judicieusement l'ordre des étapes. Considérons la synthèse du but-3-èn-2-ol à partir de la 4-hydroxybutan-2-one.

**Application 7** Représenter ces deux composés et effectuer l'analyse rétrosynthétique.

On constate des changements sur deux secteurs de la molécule :

- la transformation de la liaison double carbone-oxygène en liaison simple avec ajout d'hydrogène, soit la réduction d'une cétone en alcool.
- la transformation d'un alcool en alcène, soit une réaction d'élimination.

La réduction de la cétone en alcool s'effectue expérimentalement en une étape avec  $\text{NaBH}_4$  dans l'éthanol.

La réaction d'élimination nécessite une étape intermédiaire car HO n'est pas un bon groupe partant. Il faut donc faciliter son départ soit par une protonation, soit avec le passage par un ester sulfonique (tosylate ou mésylate).

Première proposition : réduction avant élimination

Dans ce cas après réduction on obtient deux groupes OH donc un risque de réaction parasite lors de la réaction d'élimination. Il faut alors envisager une protection intermédiaire de la fonction cétone, à l'aide d'un acétal par exemple.

7. Issu de la synthèse de l'acide rétigéranique, E. J. Corey, Manoj C. Desai, and Thomas A. Engler, *Journal of the American Chemical Society* **1985** 107 (14), 4339-4341

Deuxième proposition : élimination avant réduction

On obtient après l'élimination une énone (molécule avec une fonction alcène et une fonction cétone), qui peut être réduite en alcool avec un réducteur adapté.

La deuxième stratégie limite donc le nombre d'étapes expérimentales en supprimant les étapes de protection et déprotection, ce qui améliore le rendement.

## II.4. Résumé pour l'analyse rétrosynthétique

### A retenir

La conception d'un schéma de synthèse s'effectue à l'aide d'une analyse rétrosynthétique méthodique :

- analyse de la structure carbonée,
- analyse fonctionnelle,
- éventuellement analyse stéréochimique.

La proposition de synthèse doit minimiser le nombre d'étapes expérimentales pour maximiser le rendement global, et des étapes de protection/déprotection doivent être introduites, seulement si elles sont indispensables.

## III. Aspects environnementaux

Pour le grand public, la chimie est associée à l'industrie chimique, au danger, à la pollution, produisant ainsi une image négative de la discipline. Il est apparu nécessaire de se donner un cadre sur ce que doivent être les bonnes pratiques de la chimie. Cela a conduit au concept de "chimie verte" au début des années 1990.

Deux chimistes américains, Paul Anastas et John Warner, ont formulé douze principes qui guident la chimie verte<sup>8</sup>. Ils sont détaillés en annexe dans une infographie<sup>9</sup>. Plusieurs principes peuvent être mobilisés dans le cas de la stratégie de synthèse organique.

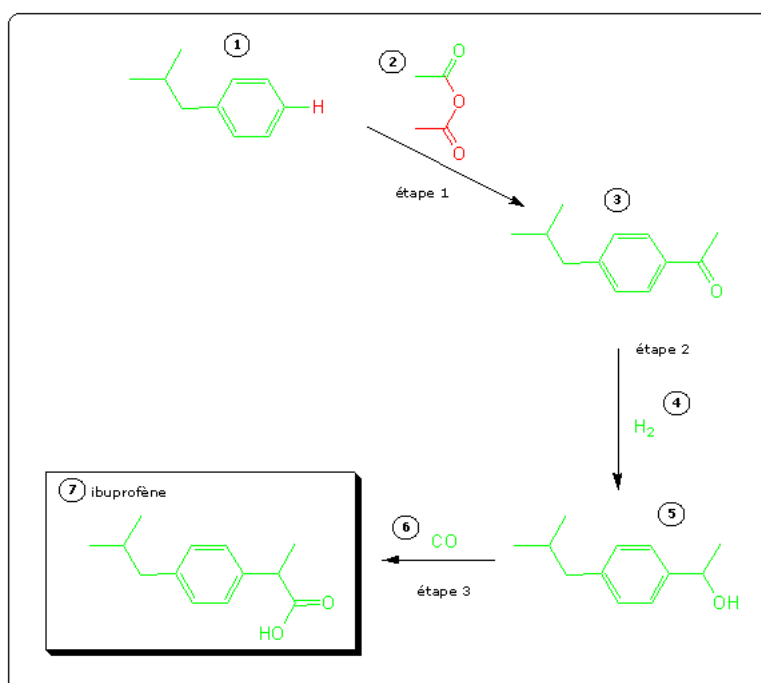
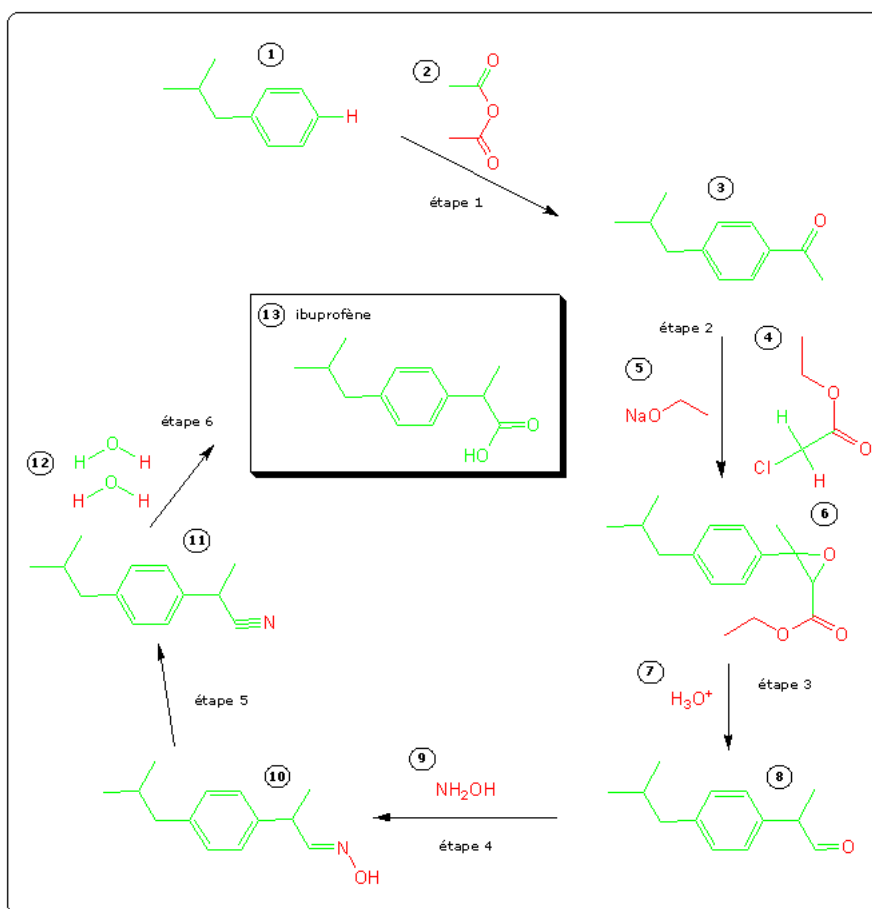
**Application 8** Sélectionner 5 principes qui vous paraissent les plus pertinents pour la conception de synthèse organique.

Par exemple les réactions de substitution génèrent nécessairement des déchets, les étapes de protection/déprotection coûtent de l'énergie, de la matière première, et génèrent des déchets.

8. Anastas, P. T. et Warner, J. C. (1998). Green chemistry : theory and practice. Oxford [England]; New York : Oxford University Press.

9. <https://www.techniques-ingenieur.fr/actualite/articles/chimie-developpement-durable-51507/>

Les deux figures suivantes<sup>10</sup> illustrent deux procédés de synthèse de l'ibuprofène, un analgésique et anti-inflammatoire courant.



La deuxième respecte bien mieux les principes de la chimie verte!

Sauf mention contraire, les images proviennent du site <https://synarchive.com>.

10. Issues de l'article <https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-organique/chimie-pharmaceutique/un-exemple-de-chimie-verte-la-synthese>