

Dr Oleg Melnyk
Institut de Biologie de Lille
1 rue du Pr Calmette 59021 Lille

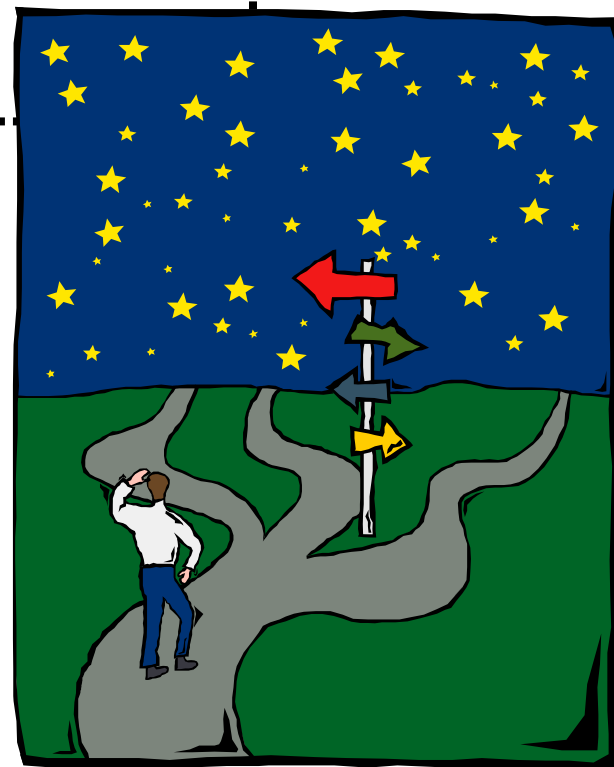
Oleg.melnyk@ibl.fr
<http://www.ibl.fr>

Protection en chimie organique

« Protective groups in organic synthesis »
Second Edition

Theodora W. Greene, Peter G.M. Wuts
John Wiley & Sons, New York

tables décisionnelles



Protection en chimie organique

« On n'a pas toujours besoin de gp protecteurs pour protéger... »



Groupements protecteurs

Plan

1- Généralités sur la protection

2- Fonctions

a- amine

b- alcools

c- carbonyle

d- acides carboxyliques

1- Généralités sur la protection

Se passer des groupements protecteurs

- Gp protecteurs, solution de facilité mais...
- 2 étapes (baisse de rendt, temps), coût (atom economy?)

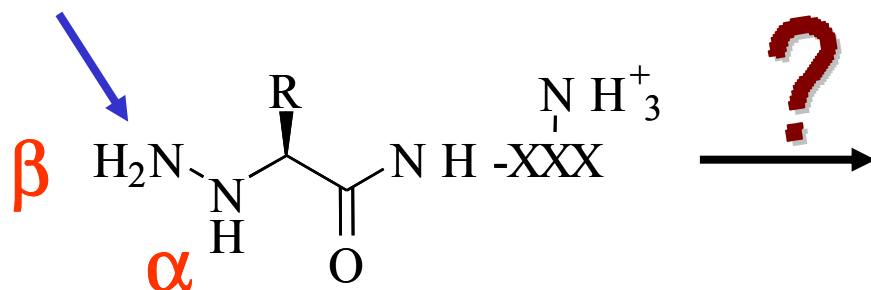
- exploiter au maximum la chimiosélectivité (régiosélectivité) des réactions (la favoriser par le choix de conditions expérimentales adaptées), les phénomènes d'encombrement...
- exploiter au maximum les propriétés de la molécule
- ordre des réactions

Se passer des groupements protecteurs

Exploiter au maximum la chimiosélectivité des réactions

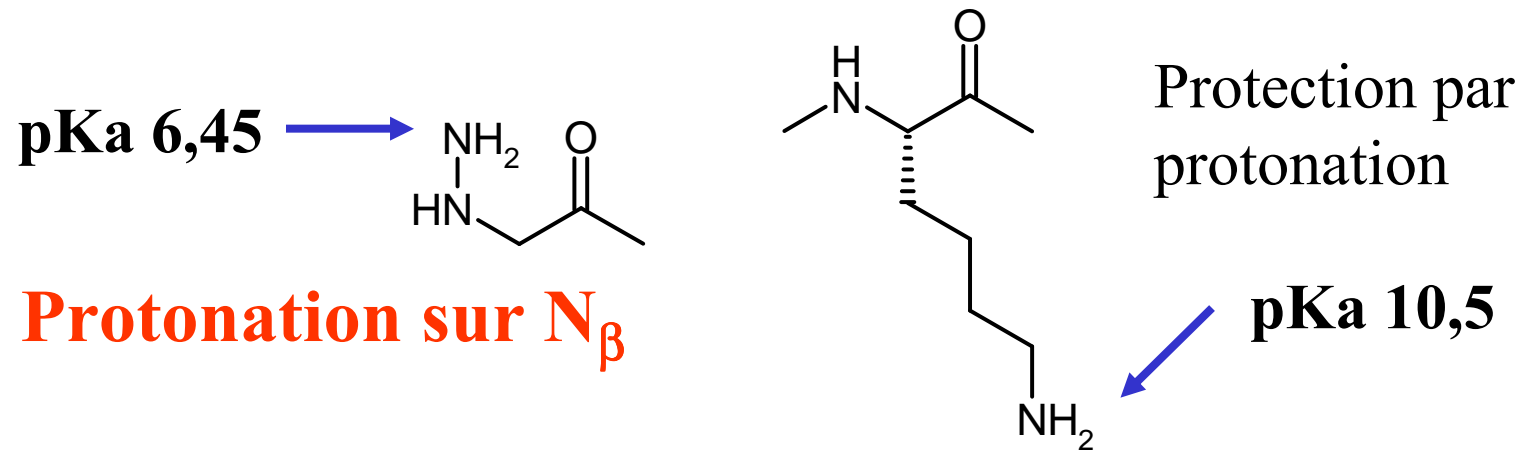
Souvent élégant quand c'est possible...

acyler

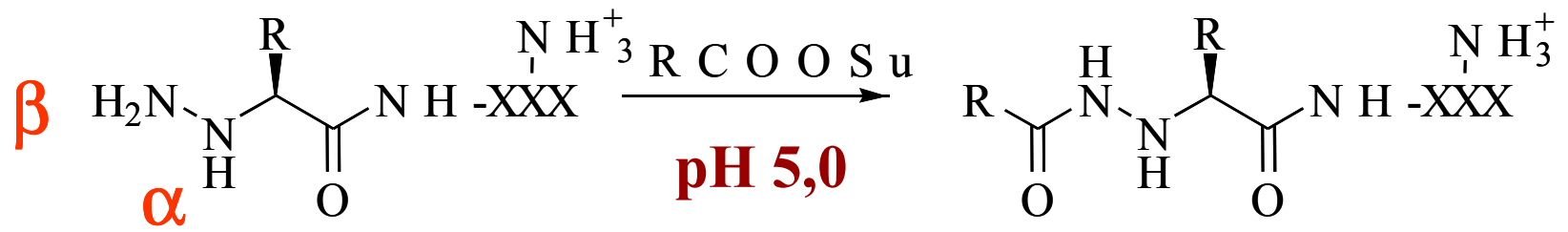


X: Amino acids

Se passer des groupements protecteurs

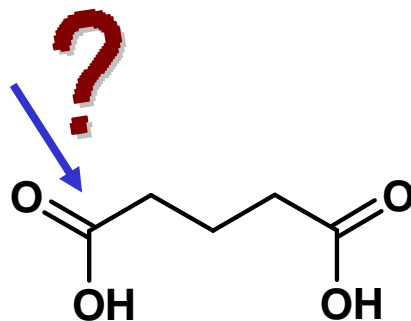


Se passer des groupements protecteurs

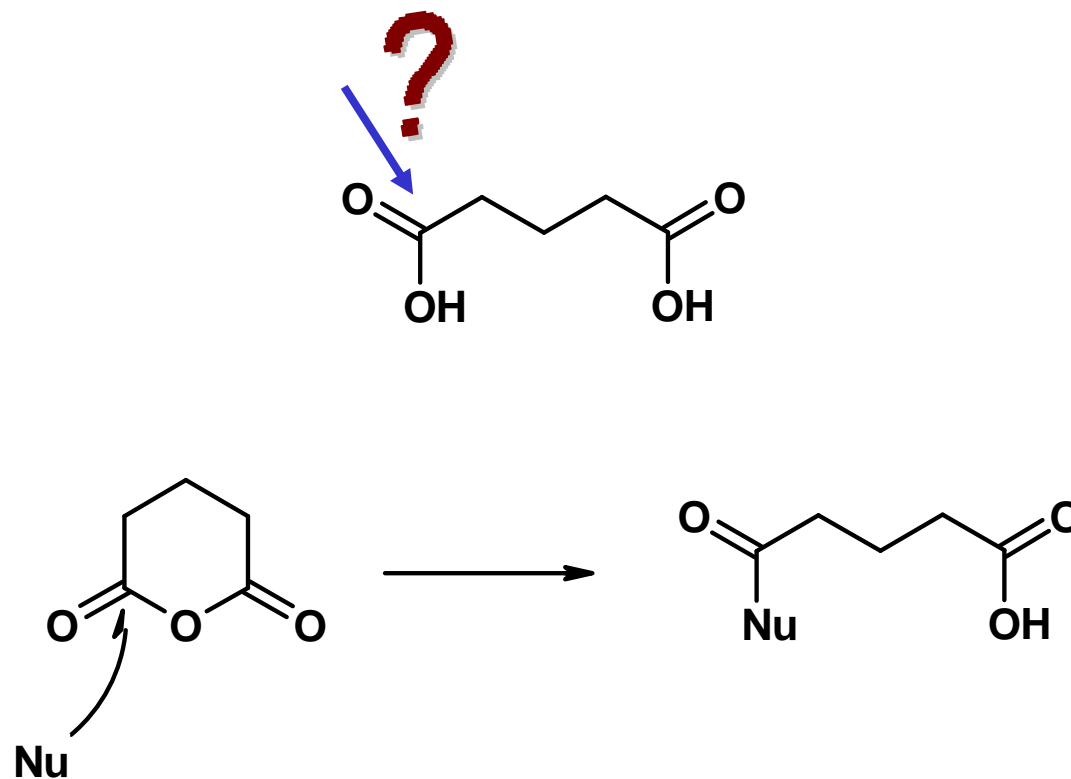


X: Amino acids

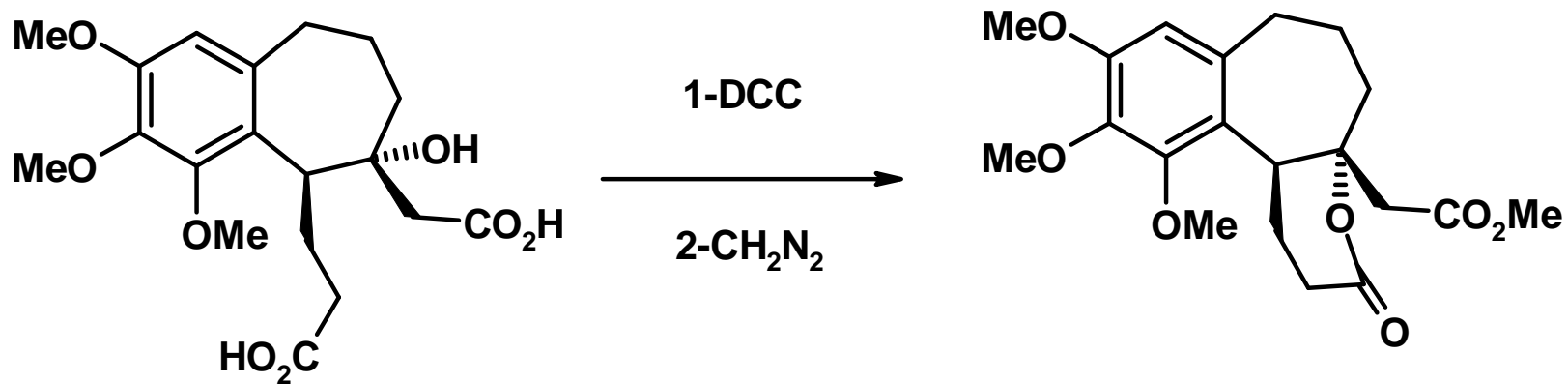
Se passer des groupements protecteurs



Se passer des groupements protecteurs



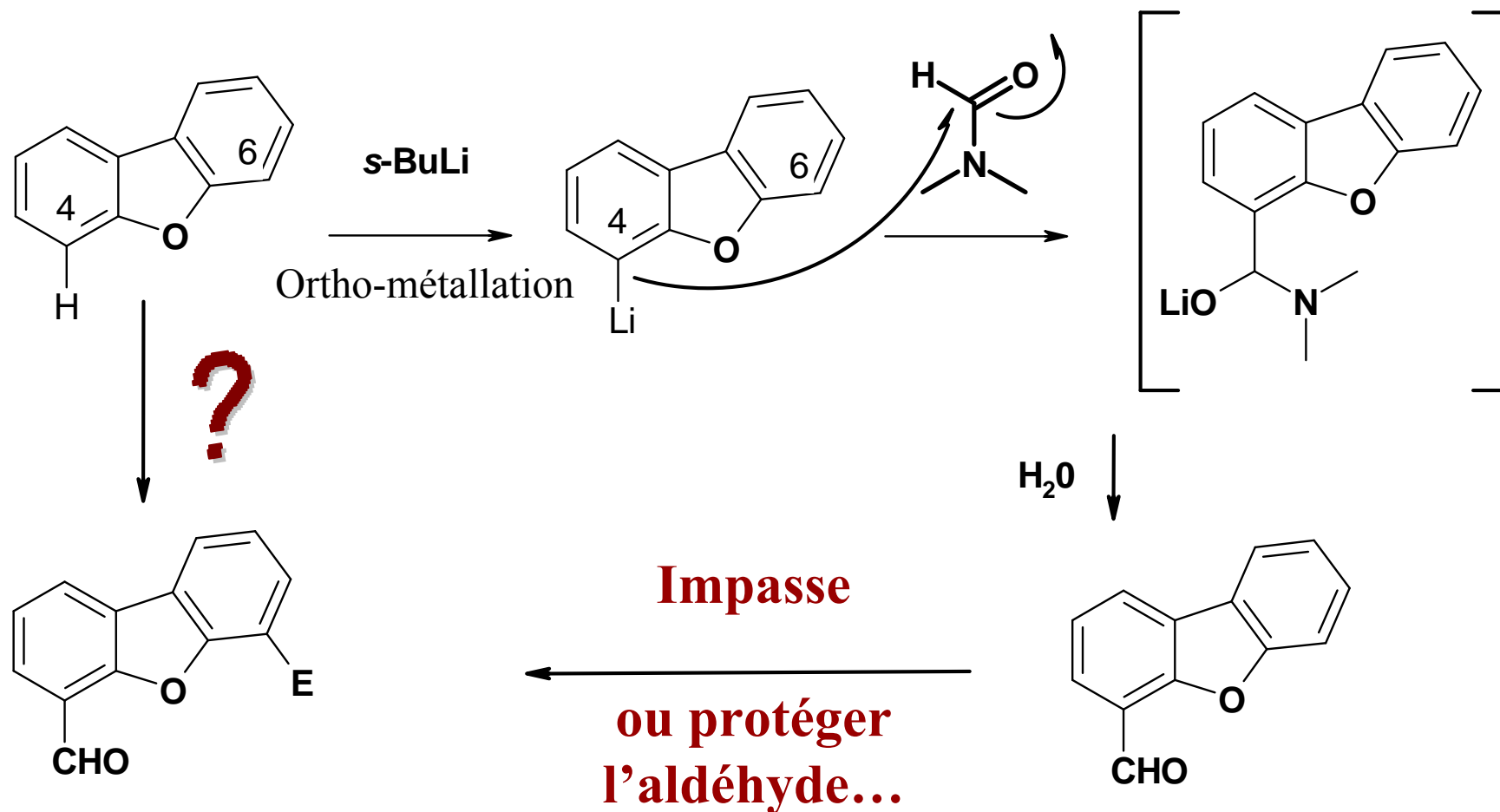
Se passer des groupements protecteurs



Van Tamelen et al. Tetrahedron 14, 8 (1961)

Se passer des groupements protecteurs

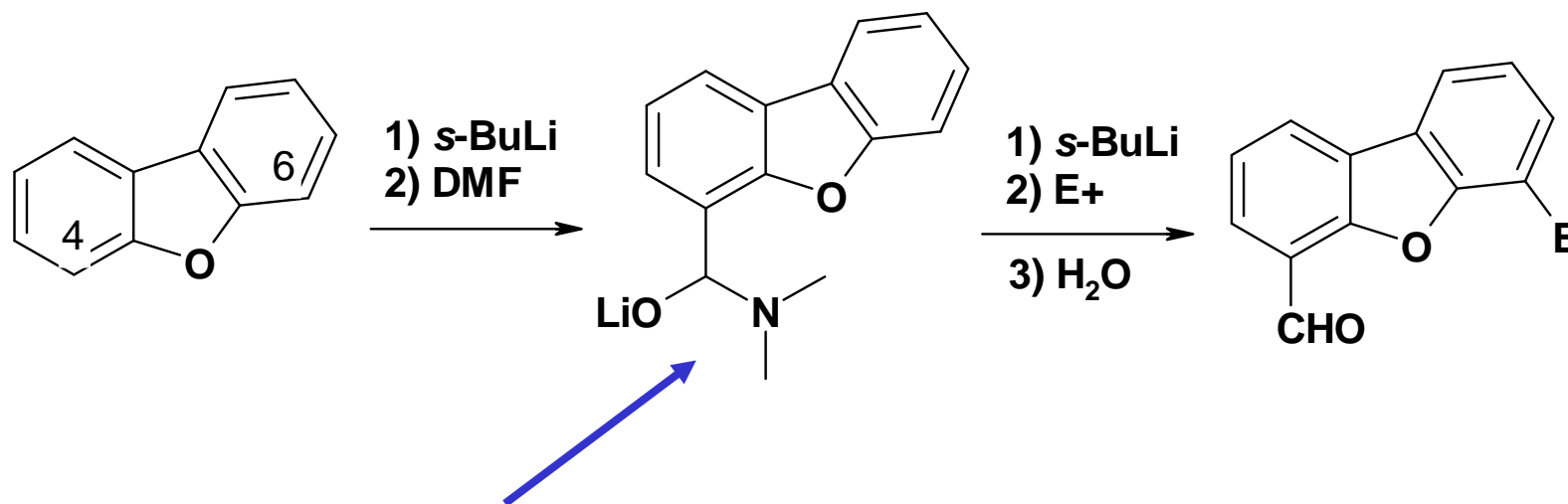
Exploiter au maximum les propriétés de la molécule



Se passer des groupements protecteurs

Exploiter au maximum les propriétés de la molécule

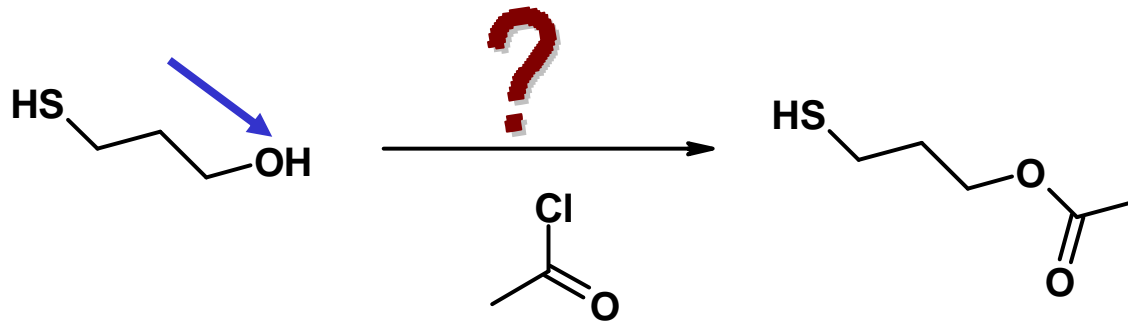
2 ortho-métabolations séquentielles



C'est un gp protecteur *in situ* de la fonction aldéhyde

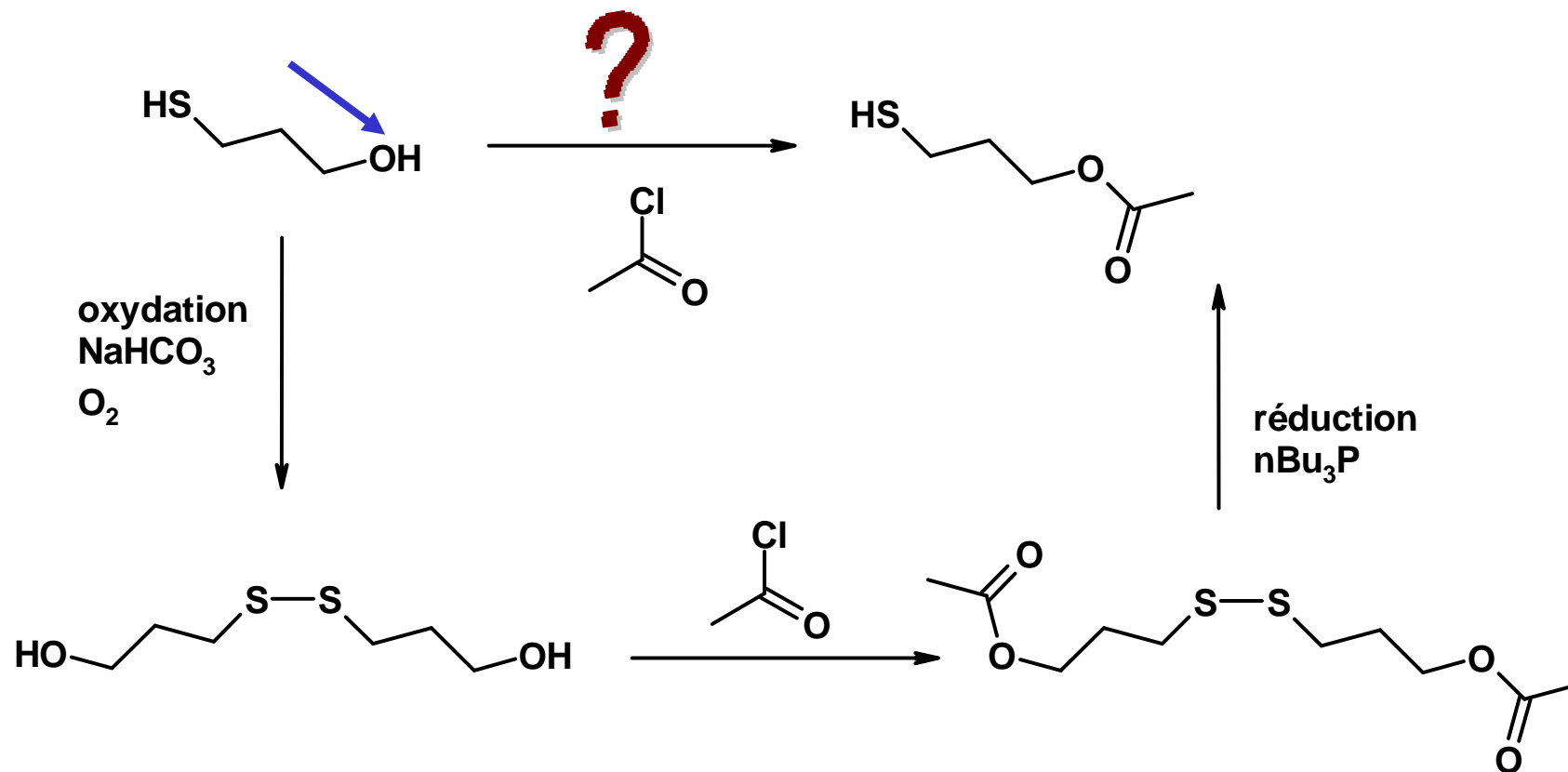
Se passer des groupements protecteurs

Exploiter au maximum les propriétés de la molécule



Se passer des groupements protecteurs

Exploiter au maximum les propriétés de la molécule

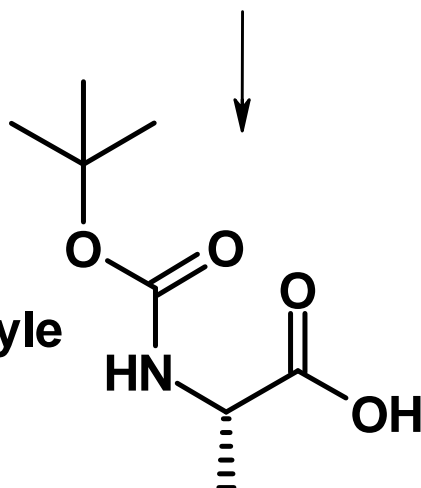


Atom economy

Exploiter au maximum les propriétés de la molécule

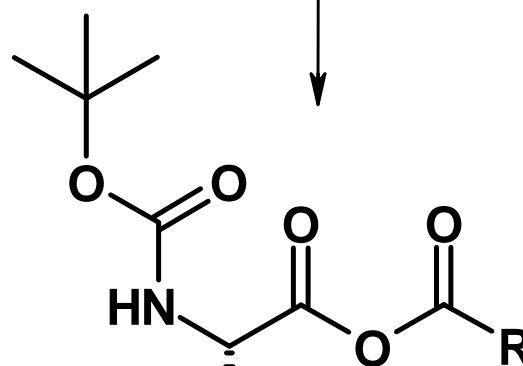


tert-butyloxycarbonyle



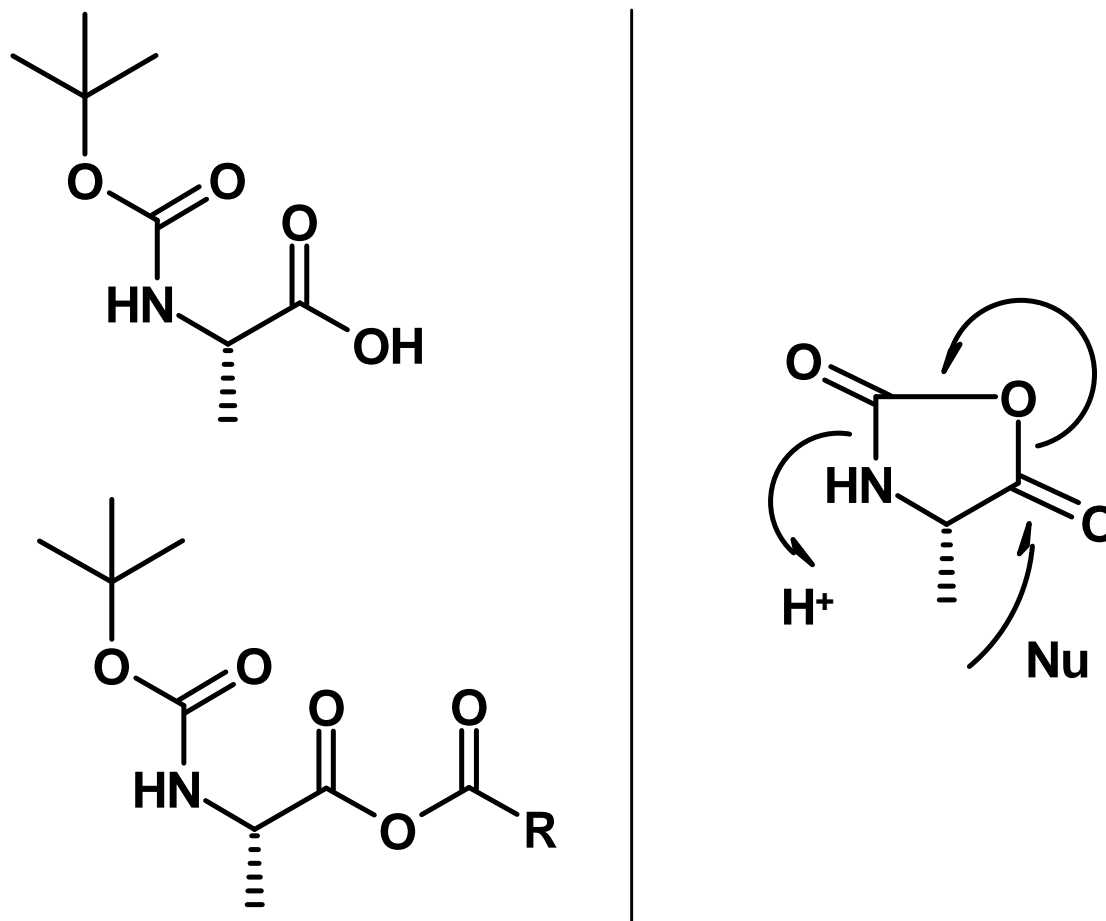
2) Déprotection

Anhydride mixte



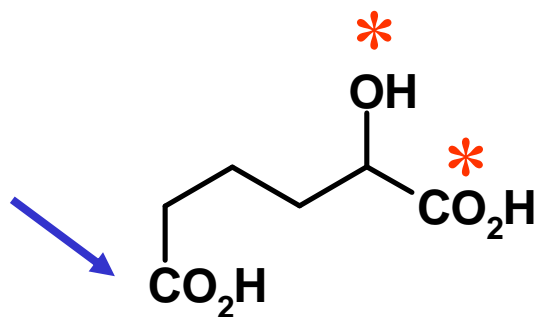
1) R-NH₂

Exploiter au maximum les propriétés de la molécule

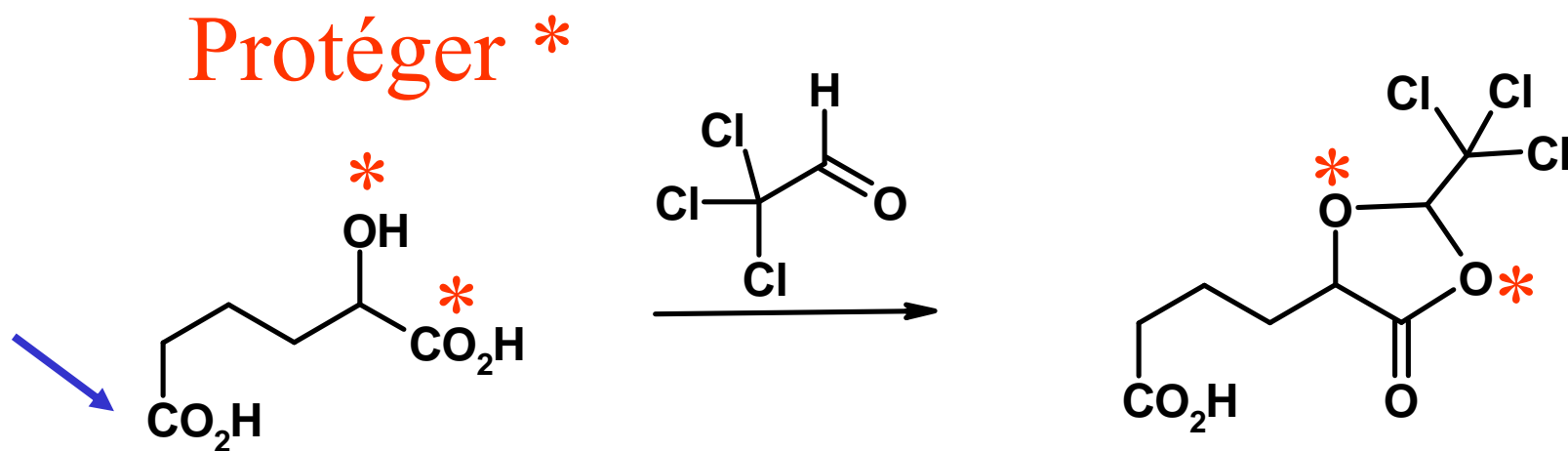


Exploiter au maximum les propriétés de la molécule

Protéger *



Exploiter au maximum les propriétés de la molécule



Qu'est ce qu'un gp protecteur?

- faire réagir **un site** dans un composé multifonctionnel
- masquer temporairement **les autres**

Spécifications (à moduler)

Le groupement doit réagir sélectivement avec de bons rendt

Le dérivé protégé doit donner: ?

un solide cristallin (purification par recristallisation)

hydrophile ou hydrophobe selon les critères de solubilité

hydrophile ou hydrophobe selon les critères de purification

(cas Tr-ON)

insoluble (supports solides)

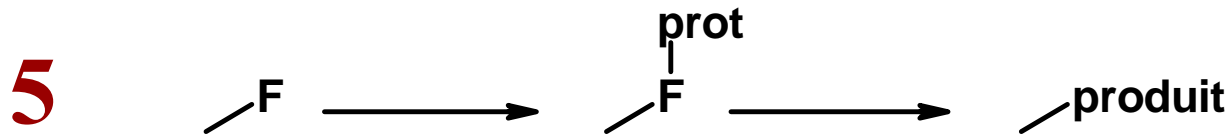
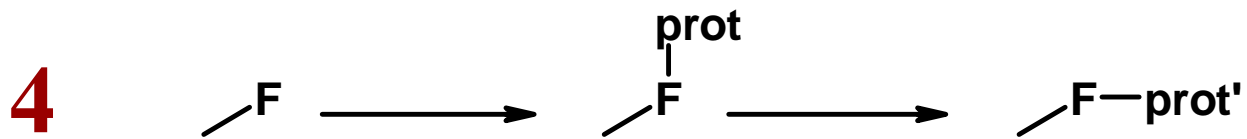
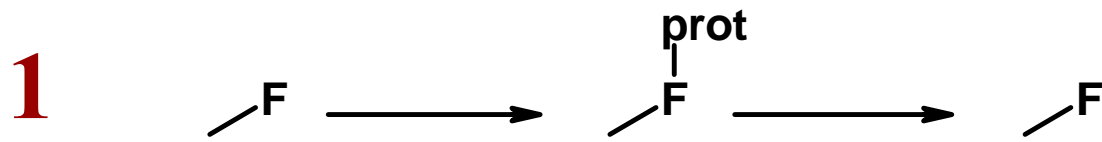
Ne doit pas (si possible) générer des centres de chiralité

Ne doit pas amener de sites réactionnels

Stabilité lors des réactions suivantes

Doit s'enlever facilement avec des réactifs non toxiques sélectifs

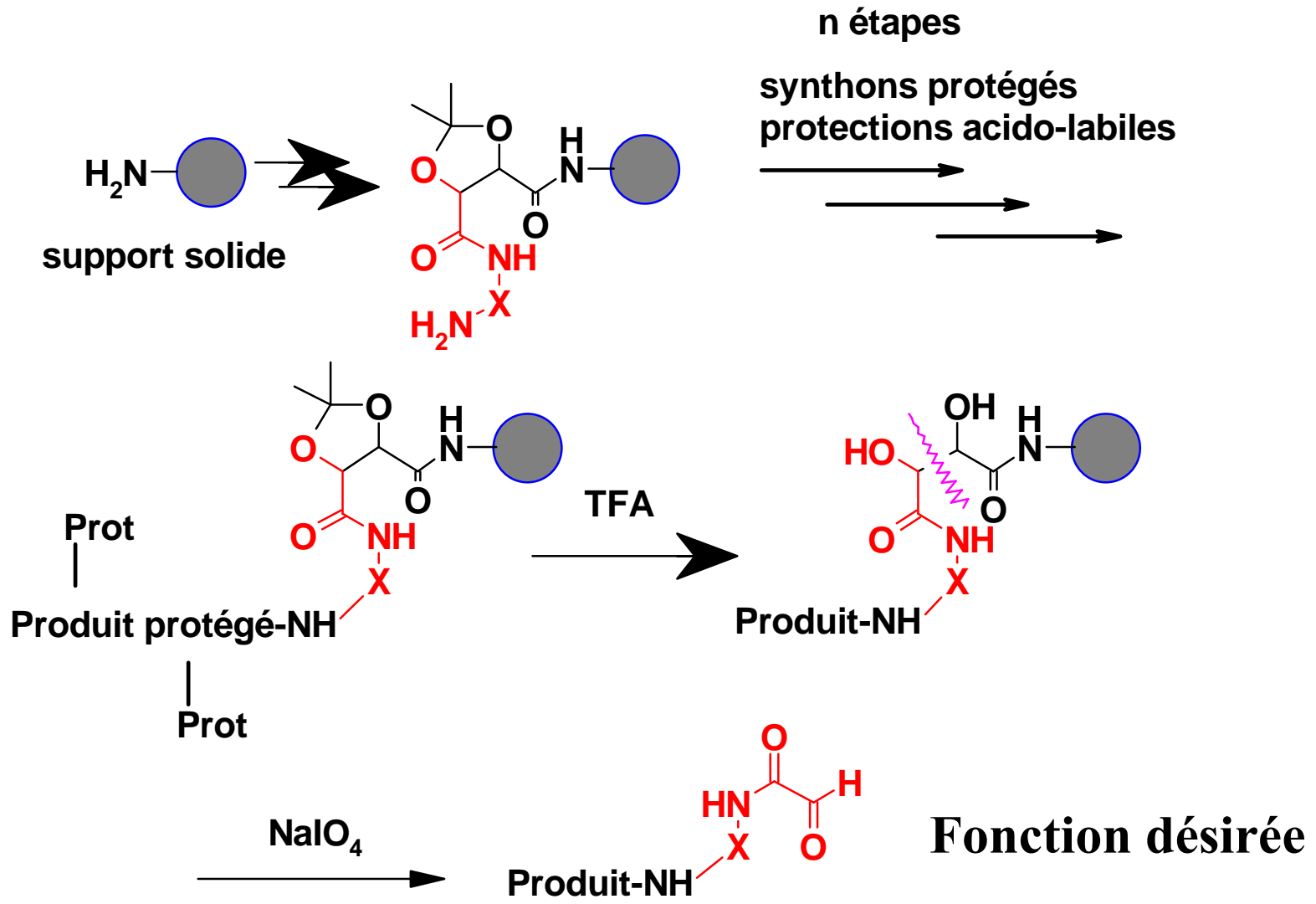
Qu'est ce qu'un gp protecteur?



Etc...

Qu'est ce qu'un gp protecteur?

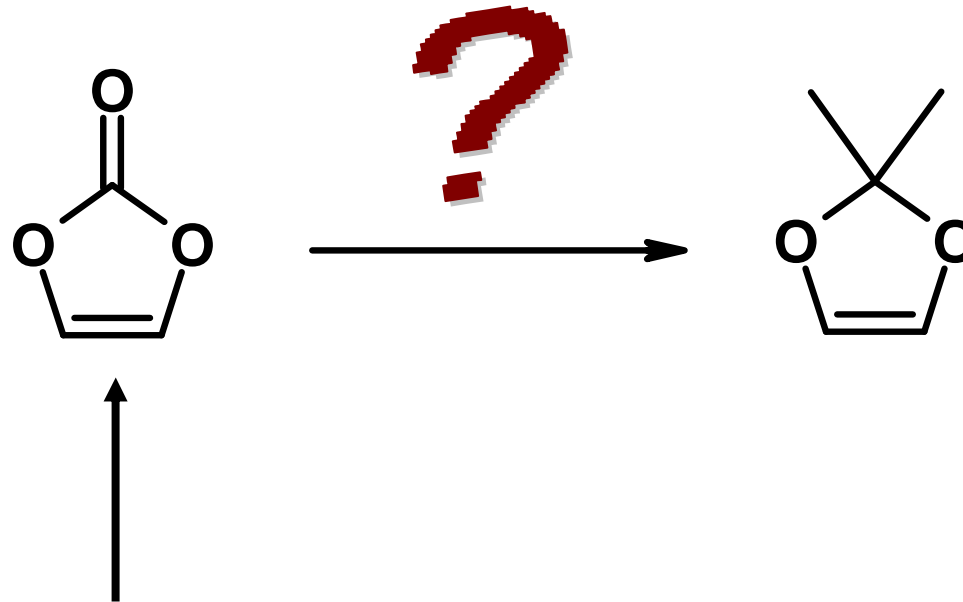
Cas 2



X bras espaceur

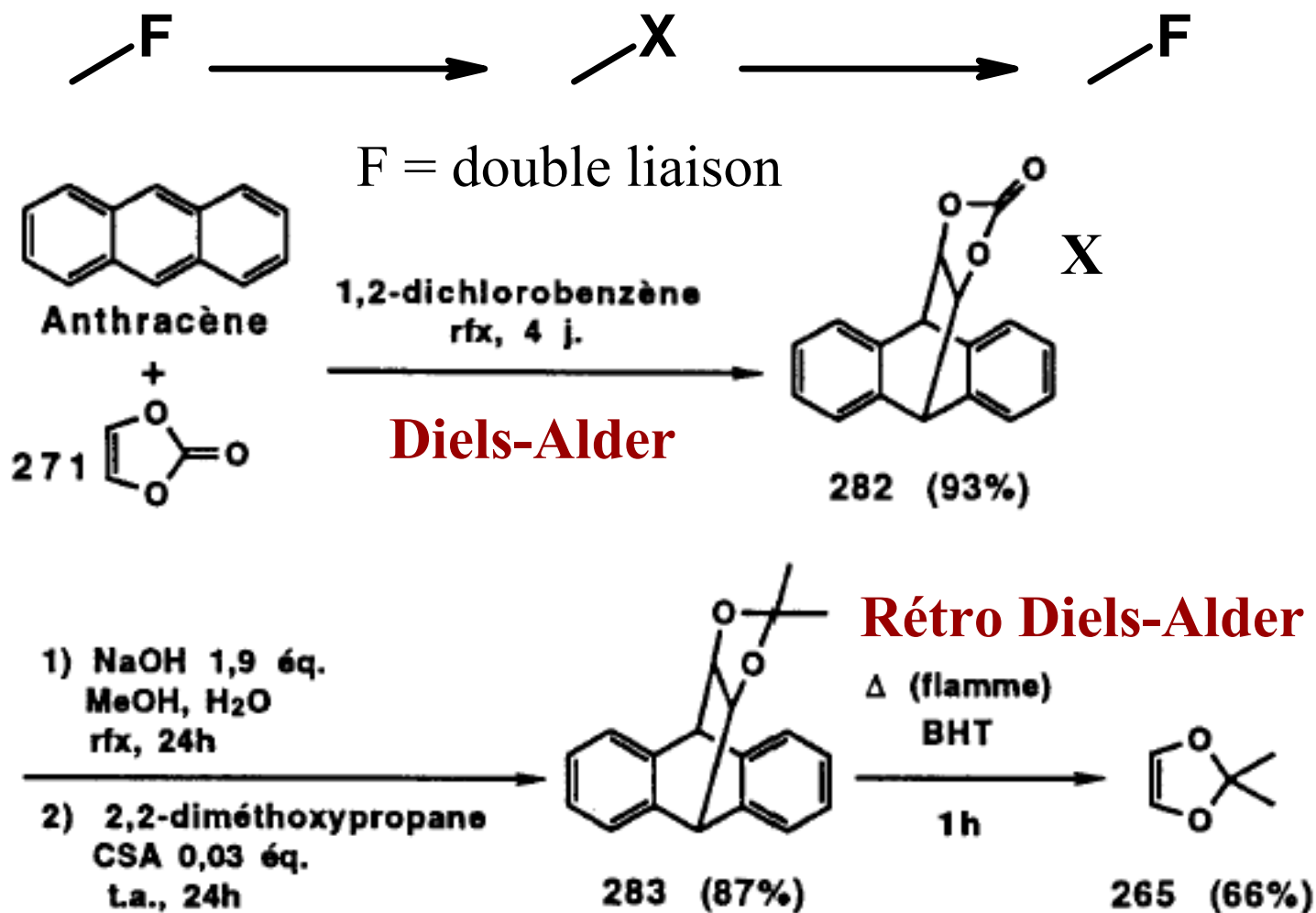
Qu'est ce qu'un gp protecteur?

Cas 3

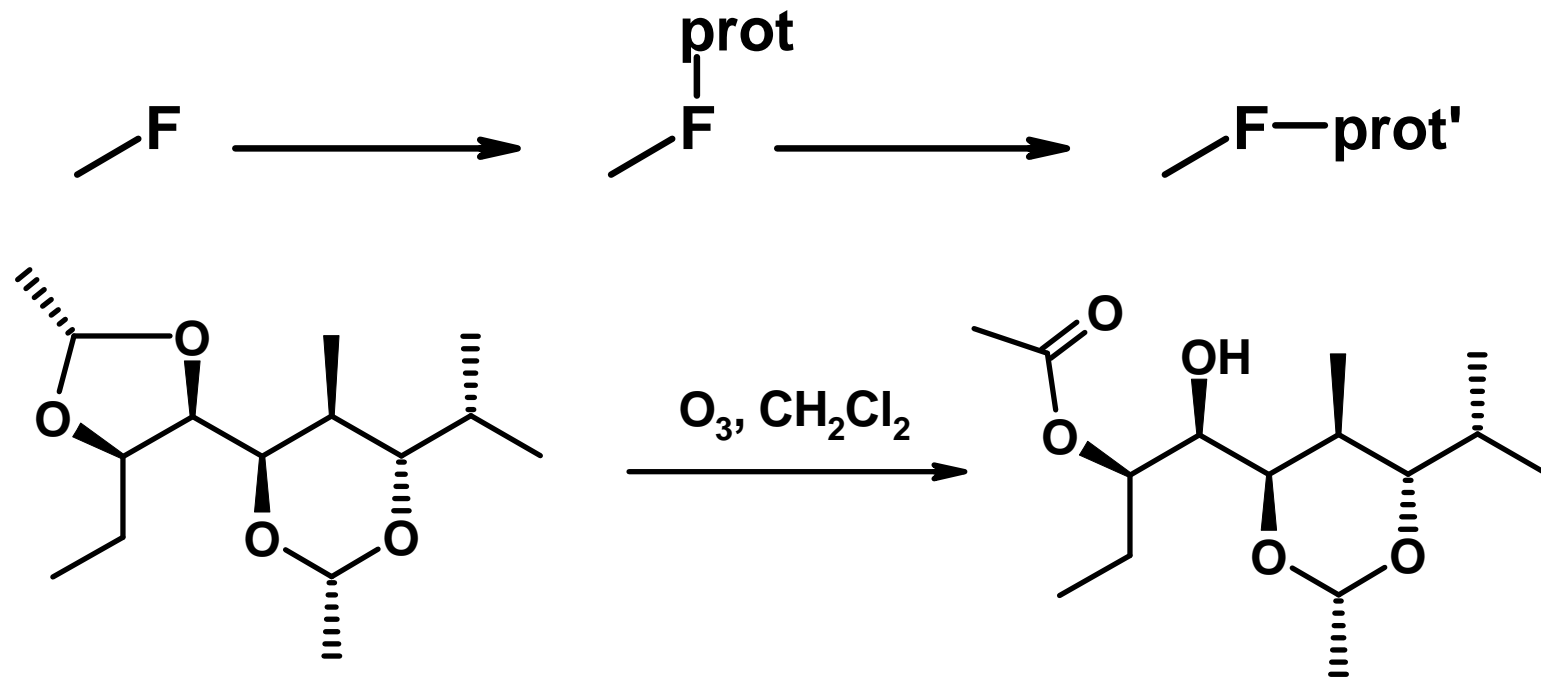


Double liaison à masquer

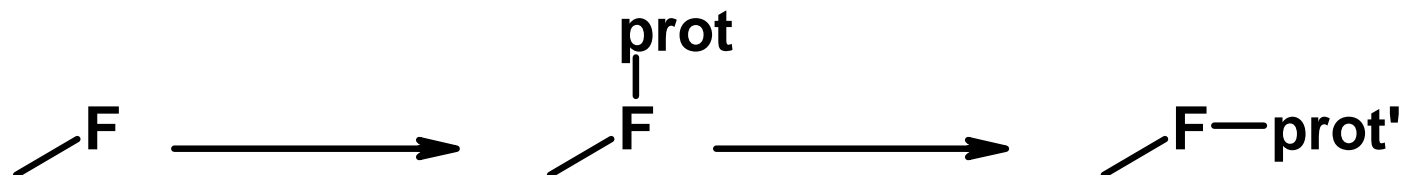
Qu'est ce qu'un gp protecteur? Cas 3



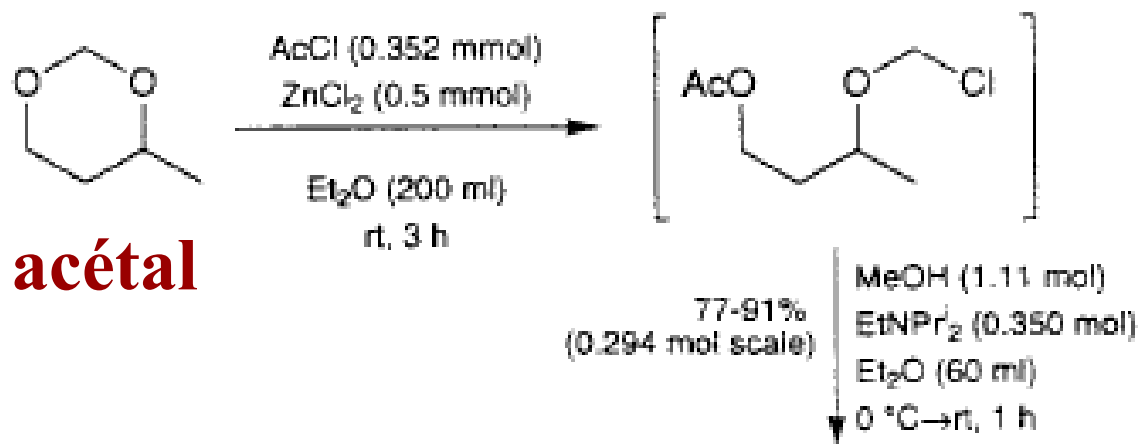
Qu'est ce qu'un gp protecteur? Cas 4



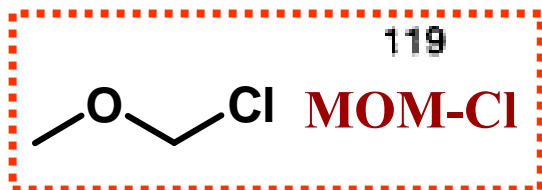
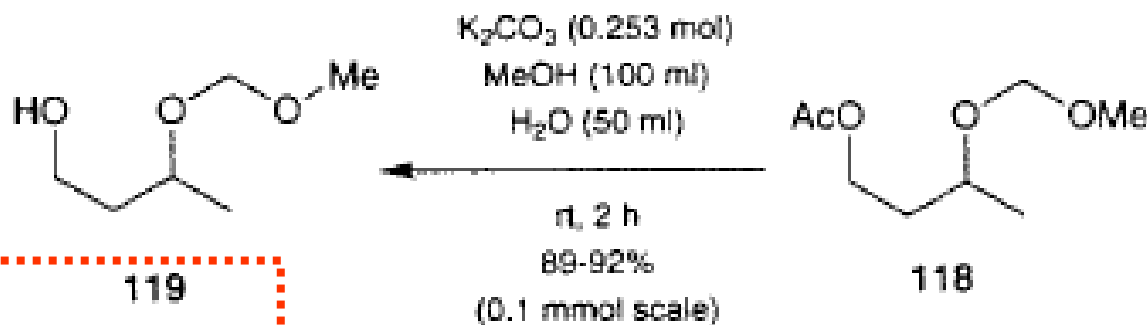
Qu'est ce qu'un gp protecteur? Cas 4



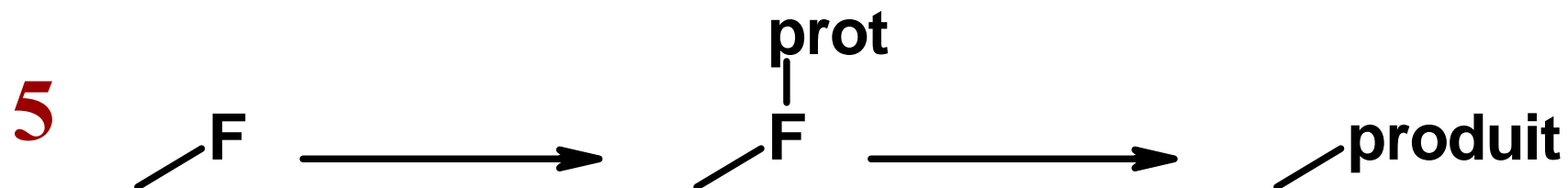
Méthylene acétal



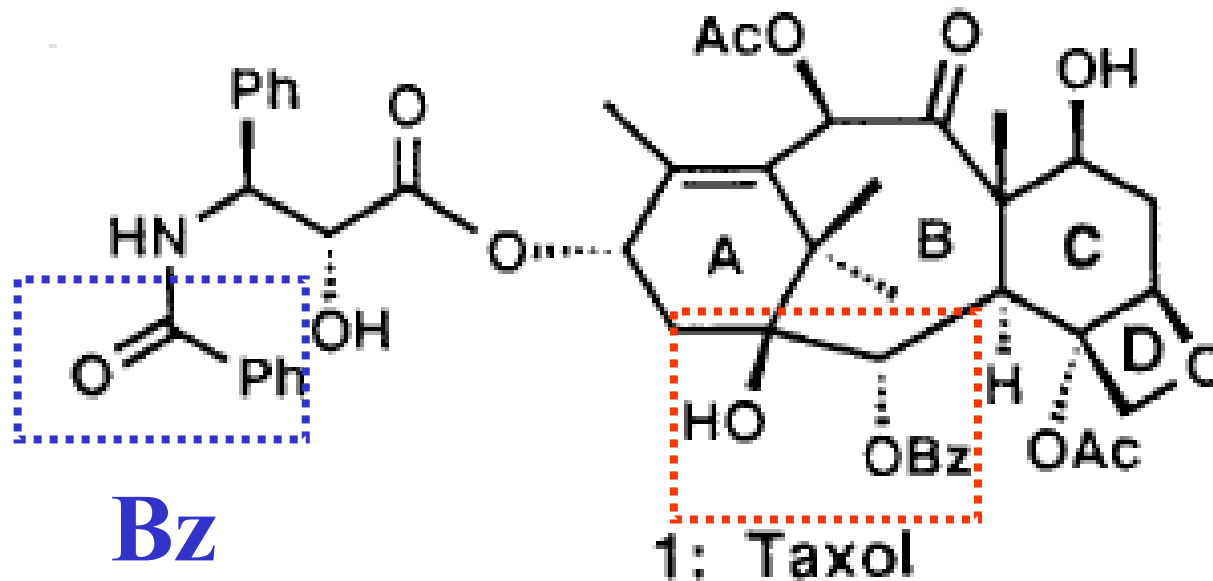
MOM



Qu'est ce qu'un gp protecteur?



Qu'est ce qu'un gp protecteur? Cas 5

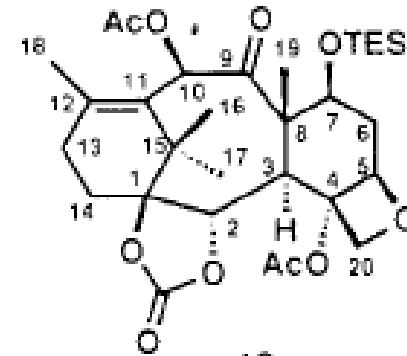


Bz
benzoyle

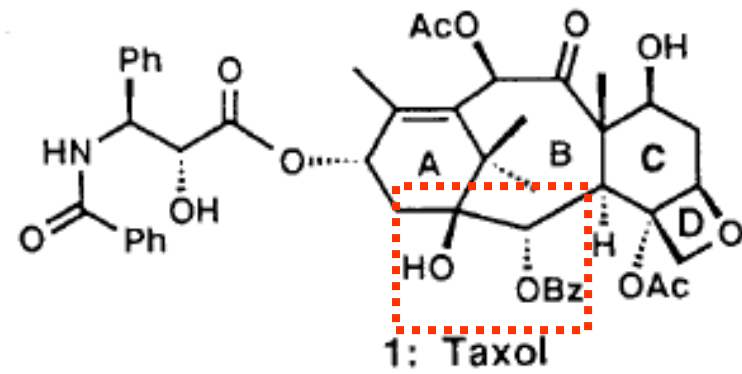
Total synthesis of taxol

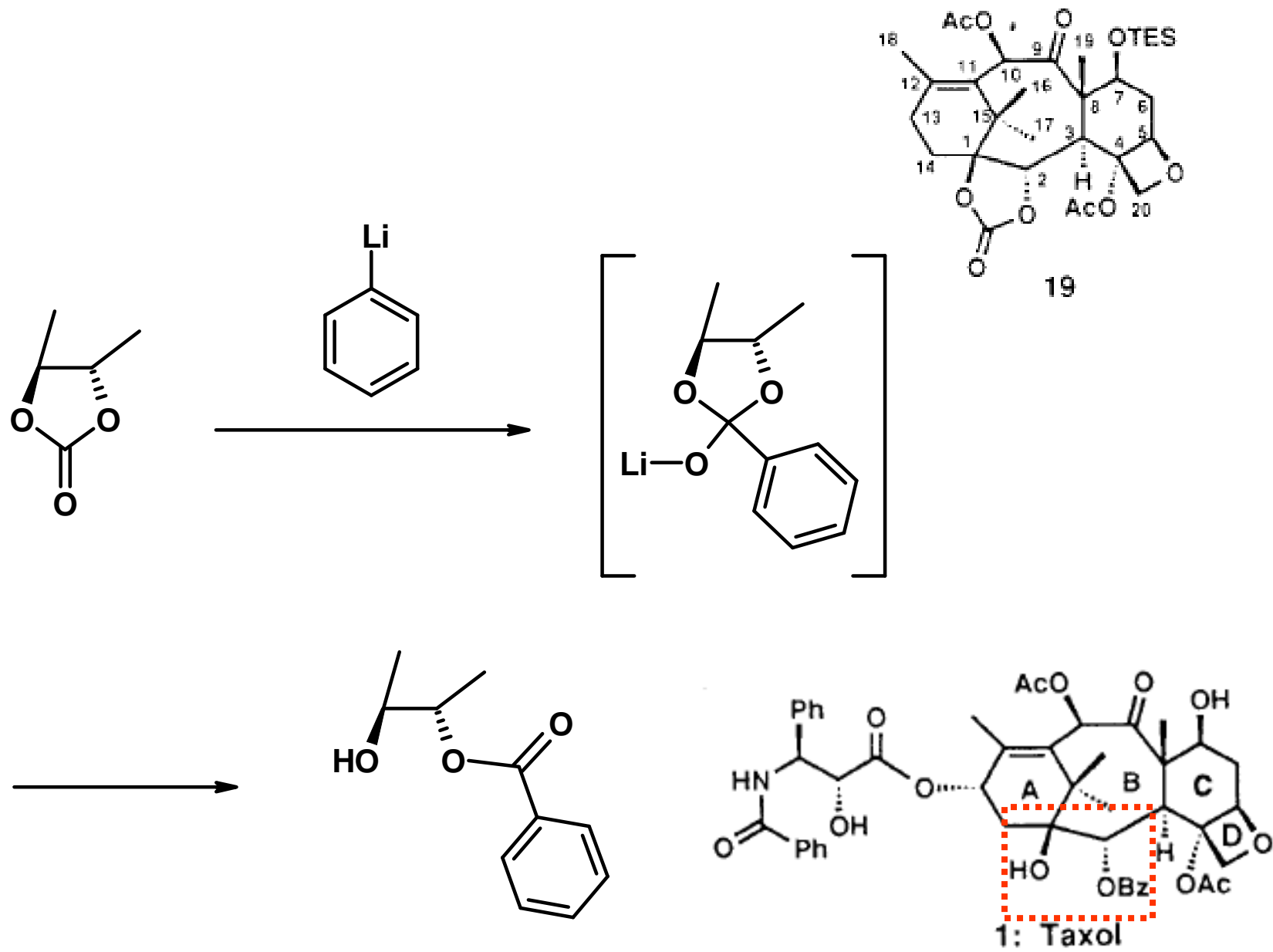
K. C. Nicolaou^{*†}, Z. Yang^{*}, J. J. Liu^{*}, H. Ueno^{*},
P. G. Nantermet^{*}, R. K. Guy^{*}, C. F. Claiborne^{*},
J. Renaud^{*}, E. A. Couladouros^{*}, K. Paulvannan^{*}
& E. J. Sorensen^{*†}

NATURE · VOL 367 · 17 FEBRUARY 1994



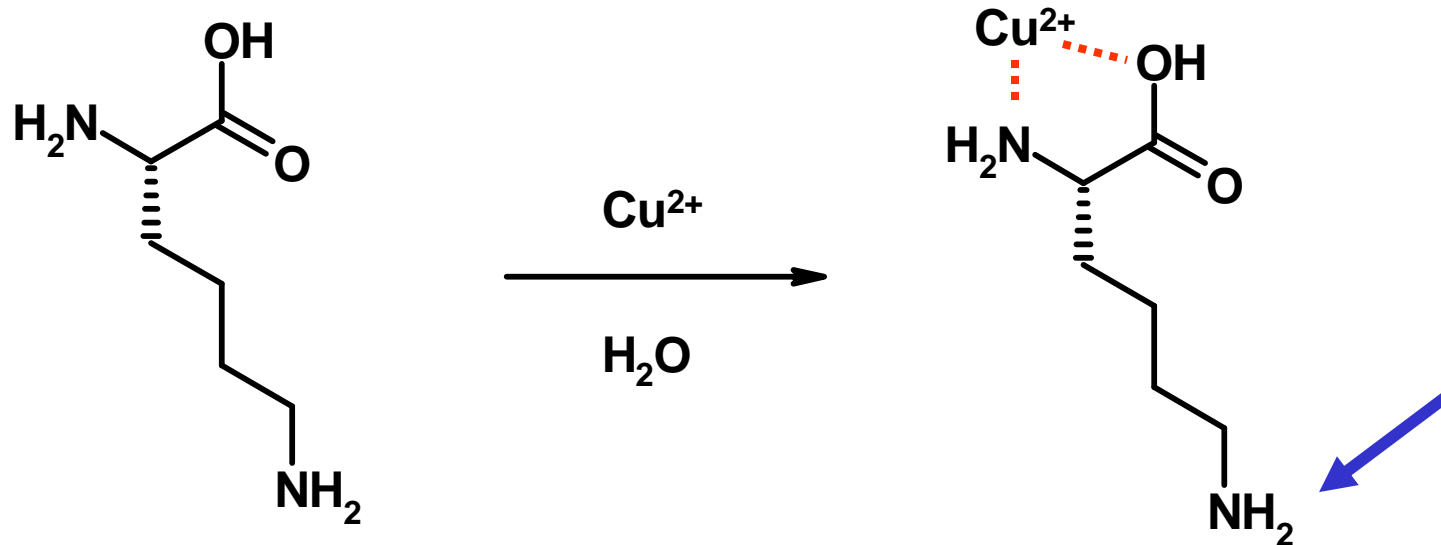
19





Qu'est ce qu'un gp protecteur?

Dérivés *N*-métal



Enlevé EDTA

2- Fonctions

a- amine

Protection des amines

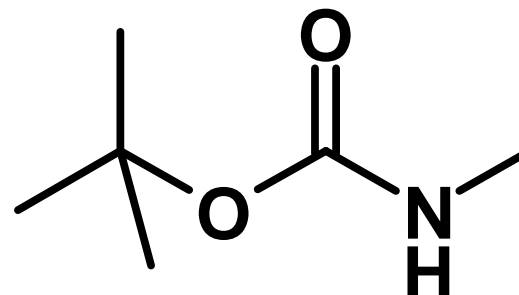
Famille des carbamates

tert-butyloxycarbonyl et analogues

acido labile (acide trifluoroacétique TFA dans CH_2Cl_2)

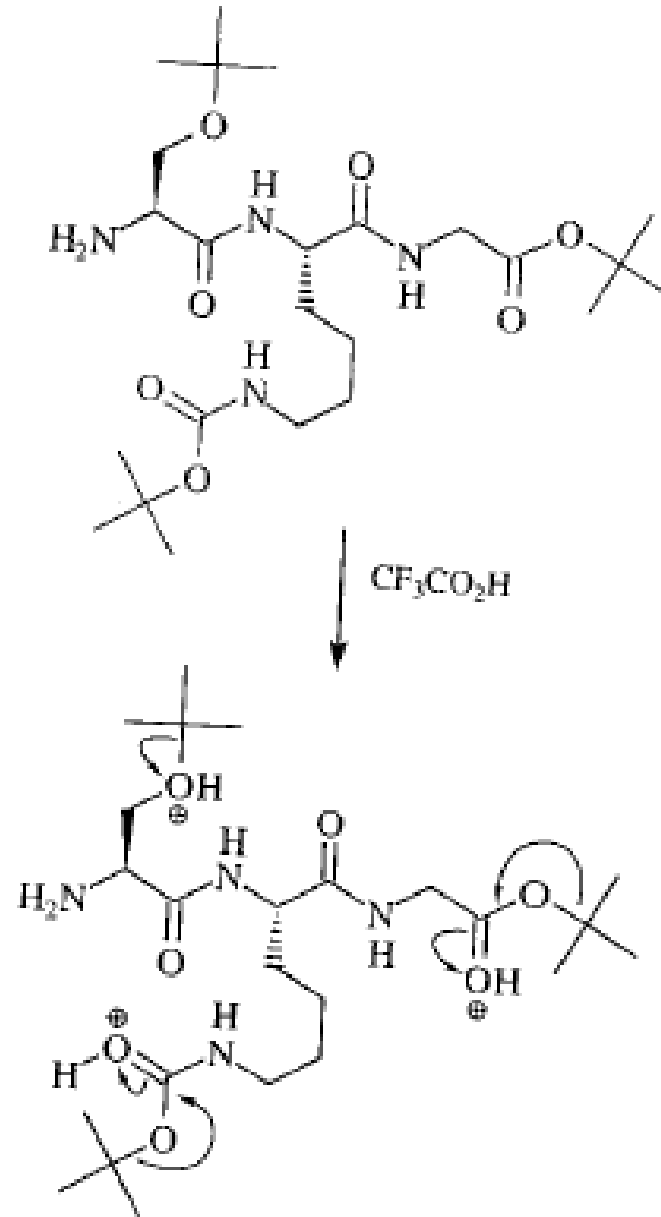
scavenger (PhSH) : cation t-Bu^+

stable pipéridine



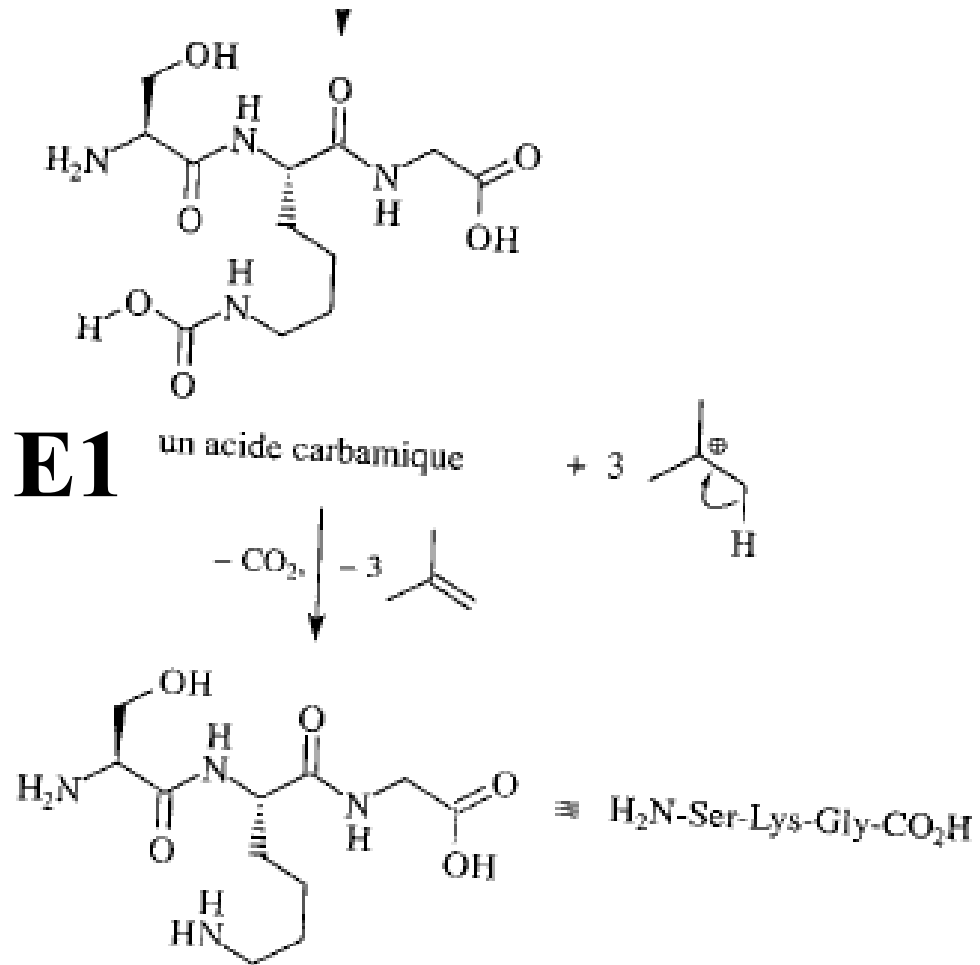
Mécanisme

Elimination E1

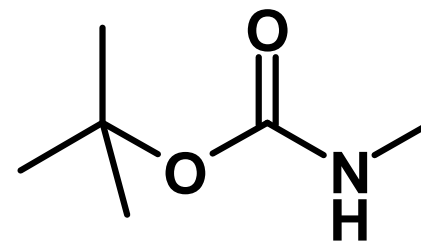
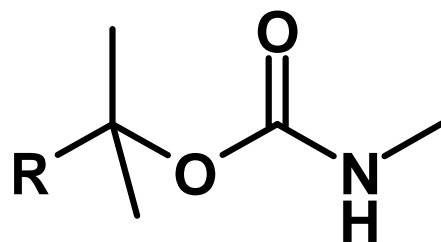


Mécanisme

Elimination E1



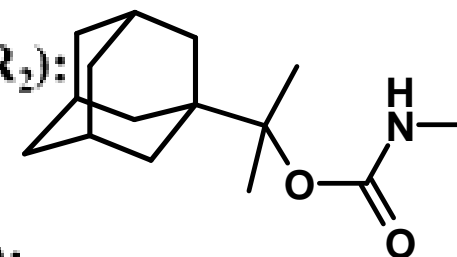
S'adapter...



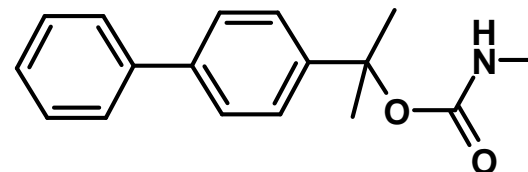
Notion de famille de Gp

Boc

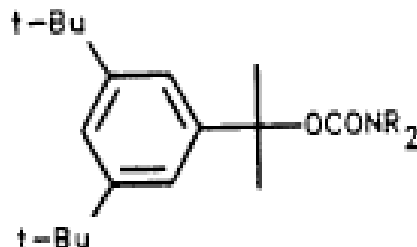
10. 1-(1-Adamantyl)-1-methylethyl Carbamate (Adpoc-NR₂):
 $(\text{adamantyl})\text{C}(\text{Me})_2\text{OC}(\text{O})\text{NR}_2$



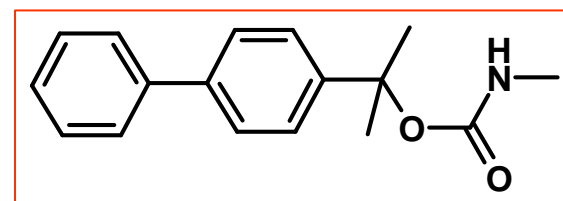
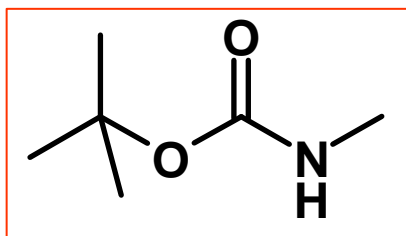
14. 1-Methyl-1-(4-biphenyl)ethyl Carbamate (Bpoc-NR₂):
 $p\text{-PhC}_6\text{H}_4\text{C}(\text{Me})_2\text{OC}(\text{O})\text{NR}_2$ (Chart 8)



15. 1-(3,5-Di-*t*-butylphenyl)-1-methylethyl Carbamate (*t*-Bumeoc-NR₂):



S'adapter...

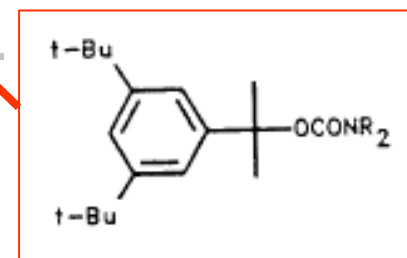
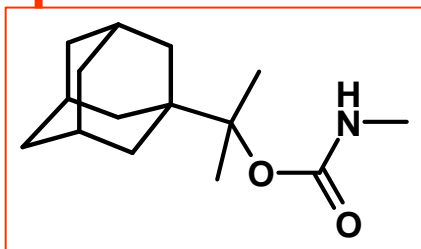


Comparison of Cleavage Rates for Various Carbamate Protective Groups

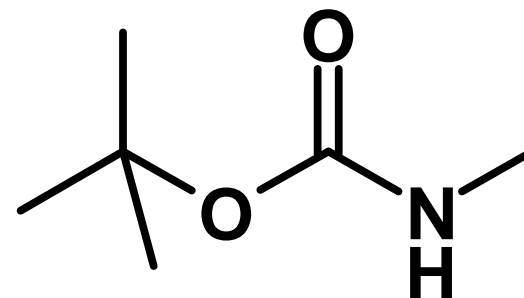
Group	k_{rel}^a	k_{rel}^b
BOC	1	1
Adpoc ^d	2400	600
Bpoc ^e	2800	2000
<i>t</i> -Bumeoc	4000	8000

^a80% AcOH/H₂O

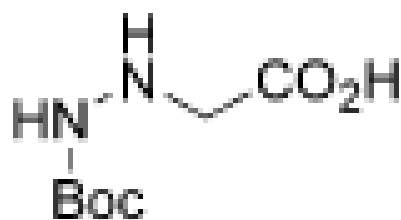
^bAcOH/HCO₂H/H₂O (7:1:2)



Environnement attention...

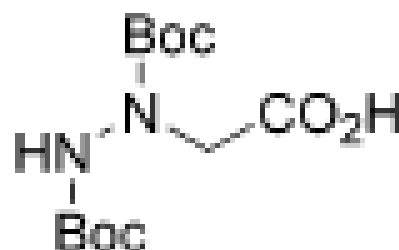


Stable
pipéridine



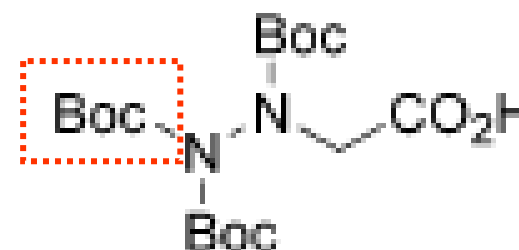
1

Stable
pipéridine



2

Sensible pipéridine
contrairement aux
règles habituelles de
réactivité



3

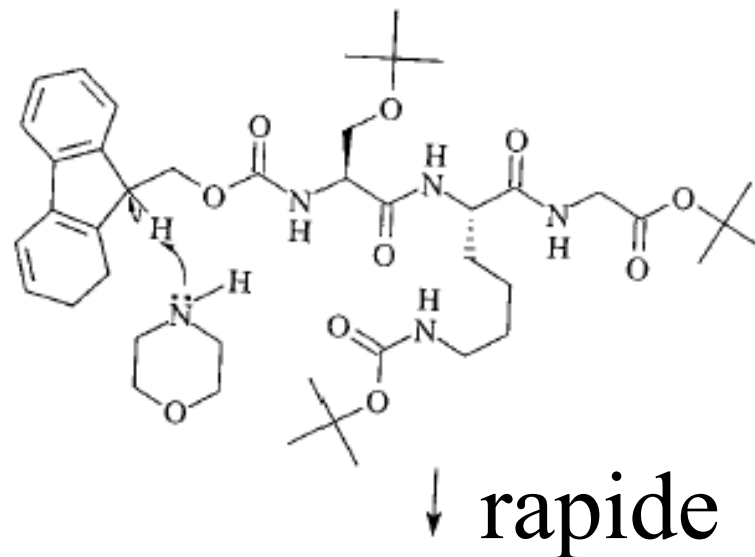
Protection des amines

Famille des carbamates

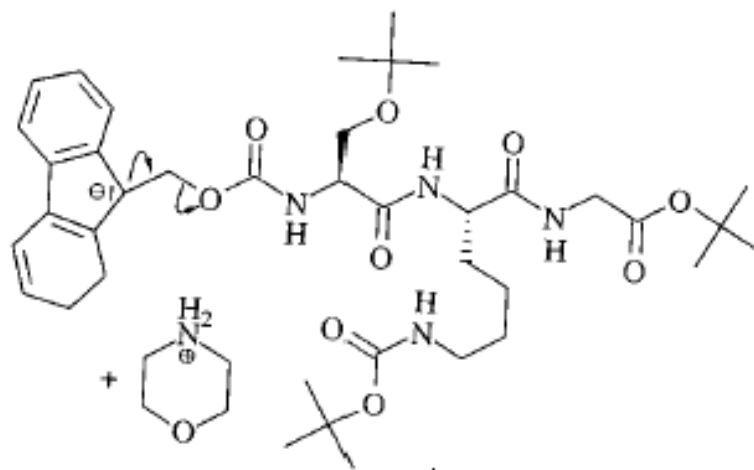
9-fluorenylméthyl

base (pipéridine)

orthogonal Boc



Élimination E1_{cb}



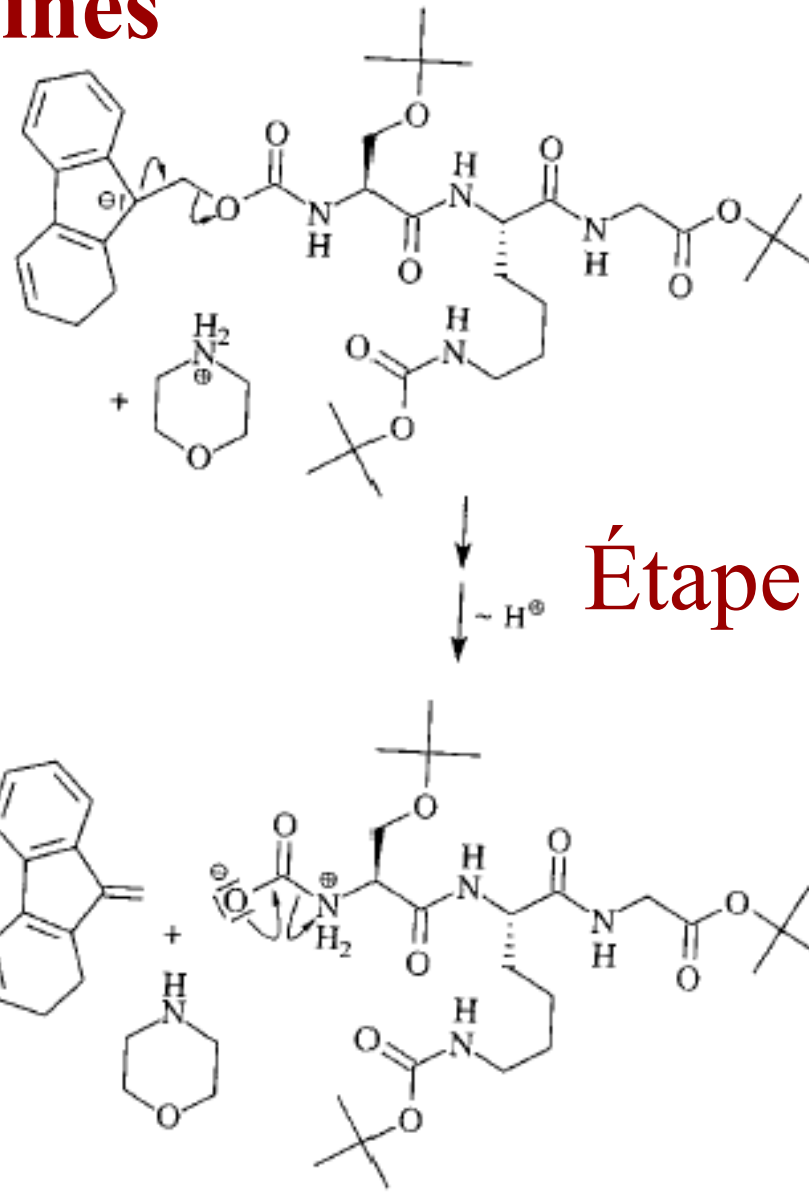
Protection des amines

Famille des carbamates

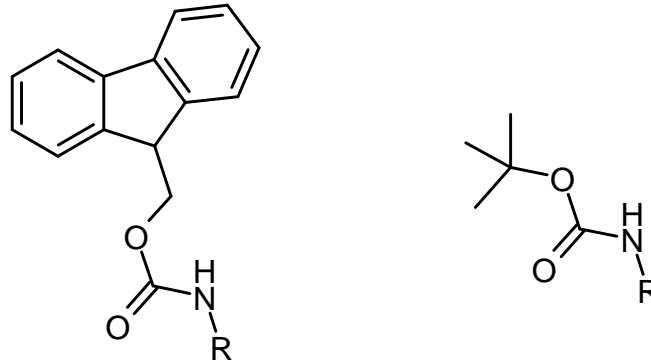
9-fluorenylmethyl

base (pipéridine)

orthogonal Boc



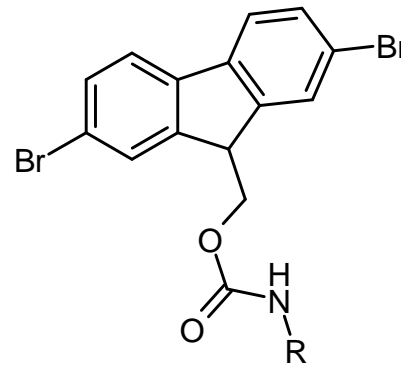
1) Formule développée des groupements Fmoc et Boc servant à protéger les fonctions amine :



Donner pour chaque groupement le mécanisme de déprotection (déprotection en présence de pipéridine pour Fmoc et d'acide trifluoroacétique pour Boc). Pour le groupement Fmoc, qu'elle est l'étape lente du processus de déprotection ?

2) Définir la notion d'orthogonalité des groupements protecteurs.

3) Contrairement au groupement Fmoc, ce dérivé bromé du groupement Fmoc est labile en présence de pyridine. Donner une explication sachant que pK_a pyridine = 5,3 et pK_a pipéridine = 11,1.

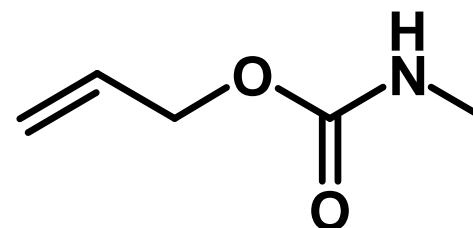
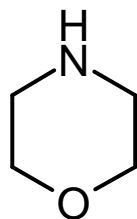
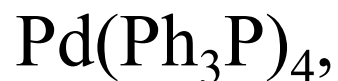


2004

Protection des amines

Famille des carbamates

allylcarbamate

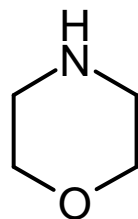


orthogonal Boc

orthogonal Fmoc



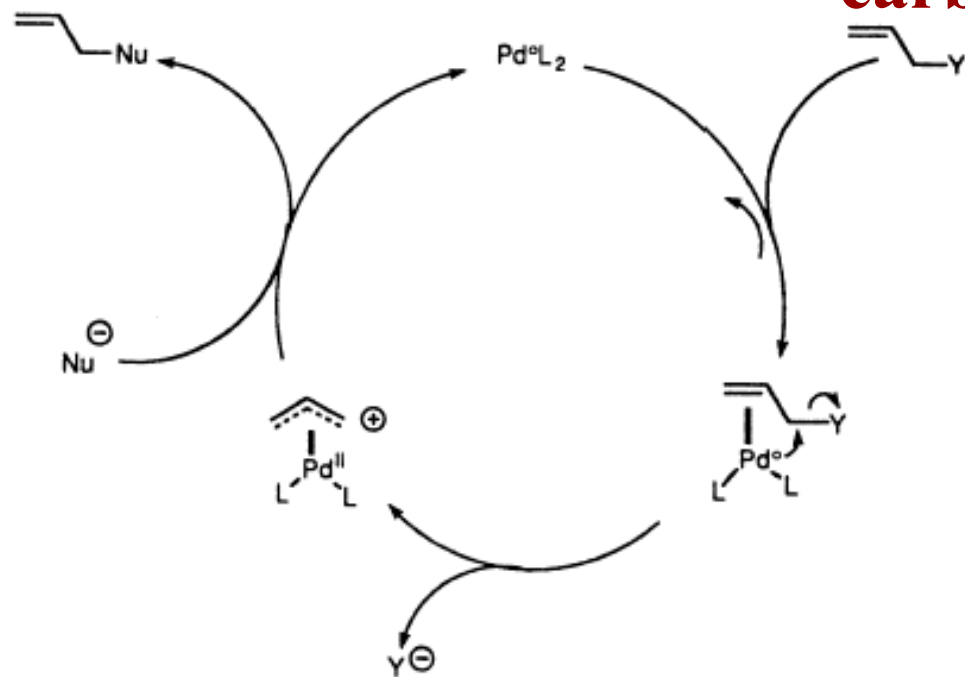
X = O, NH, S



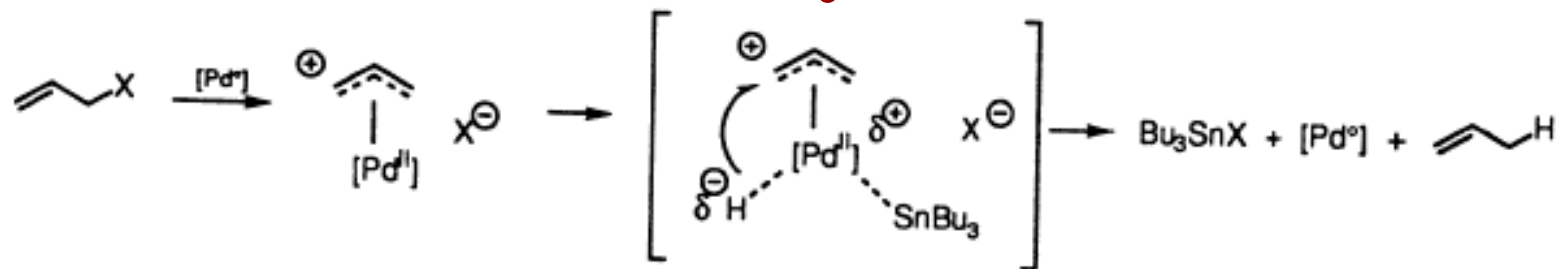
nucléophile

Protection des amines

Famille des carbamates



syn



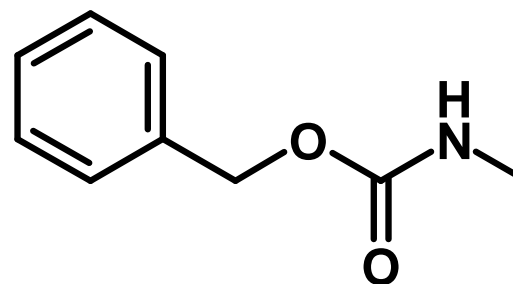
Protection des amines

Famille des carbamates

Benzylcarbamate (CBz)

$H_2/Pd-C$

résistant TFA
(orthogonal Boc),
enlevé HF liq.

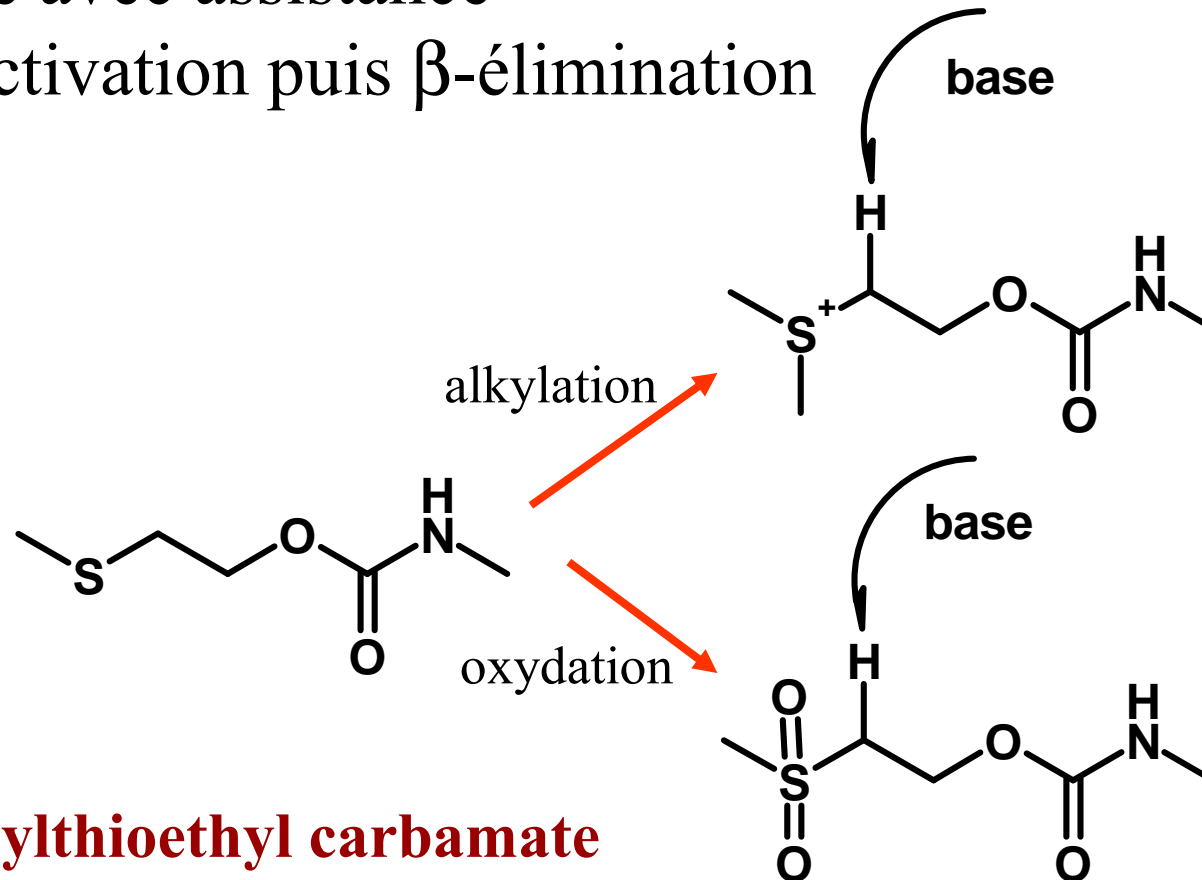


Protection des amines

Famille des carbamates

Coupure avec assistance

activation puis β -élimination



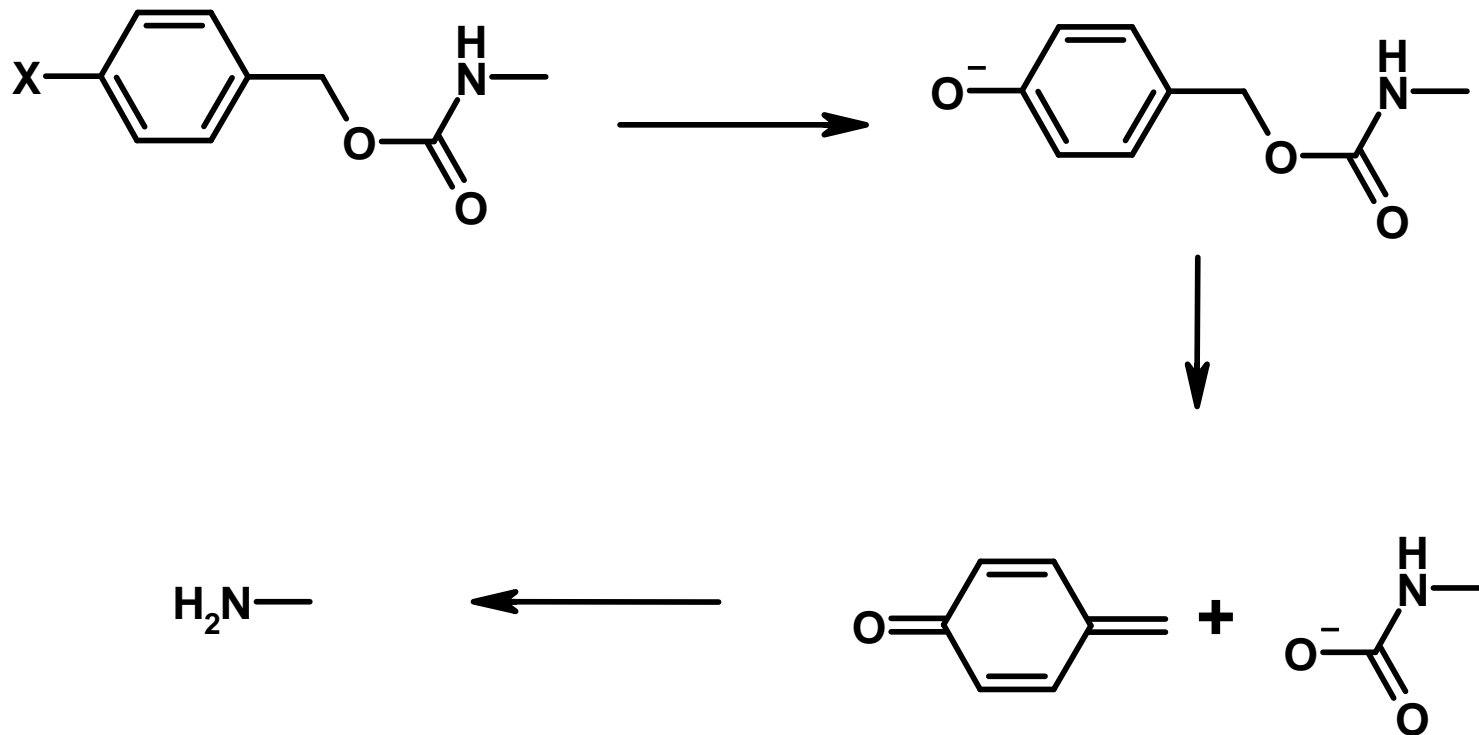
2-methylthioethyl carbamate

Protection des amines

Famille des carbamates

Coupure avec assistance

activation puis élimination 1,6

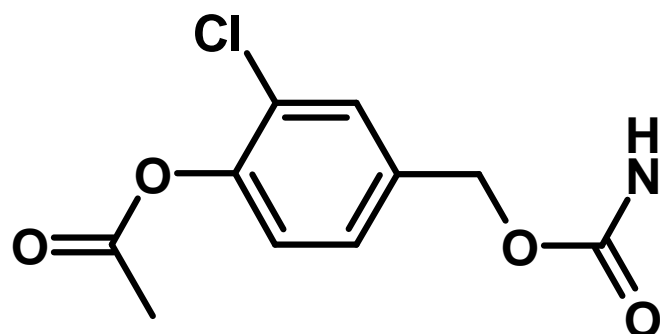


Protection des amines

Famille des carbamates

Coupure avec assistance

activation puis élimination 1,6



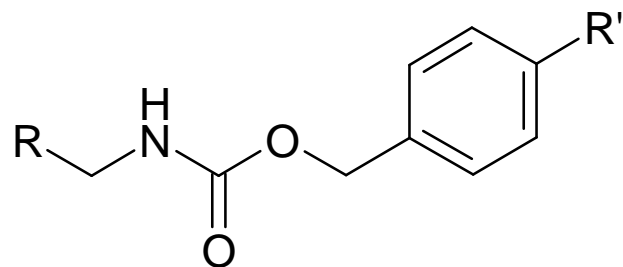
-0.1 N NaOH 10 min

- mais aussi H₂, Pd-C

- flexibilité dans les synthèses

2005

Le groupement benzyloxycarbonyle ci-dessous avec $R' = H$ est un groupement protecteur des amines primaires ou secondaires.



$R' = H,$
 $R' = OMe$
 $R' = NO_2$

Proposez un mécanisme de déprotection en milieu acide fort.

a) Quelle espèce hautement réactive est générée lors de ce processus? Quel réactif proposez-vous pour piéger cette espèce et ainsi minimiser les réactions secondaires ?

b) Le groupement p-méthoxybenzylcarbamate ($R' = OMe$) est nettement plus sensible aux acides que le groupement benzyloxycarbonyle. A l'inverse, le groupement p-nitrobenzylcarbamate est nettement plus stable aux acides que le groupement benzyloxycarbonyle.

Proposez une explication sur la base du mécanisme de déprotection du groupement benzyloxycarbonyle. Justifiez et détaillez clairement votre réponse.

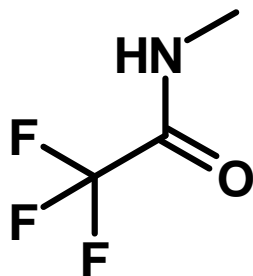
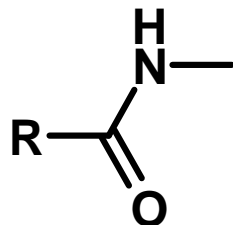
d) Le groupement *p*-méthoxybenzylcarbamate est enlevé en présence d'acide trifluoroacétique à 50% dans le dichlorométhane. Le groupement *tert*-butyloxycarbonyle est-il stable dans ces conditions ? Même question pour le groupement benzyloxycarbonyle.

e) La réduction du groupe NO_2 du groupement *p*-nitrobenzylcarbamate en NH_2 conduit à un intermédiaire instable qui se décompose pour donner l'amine libre RCH_2NH_2 . Expliquer. Quels sont les sous-produits de cette décomposition ?

Protection des amines

Famille des amides simples

hydrolyse acide ou basique

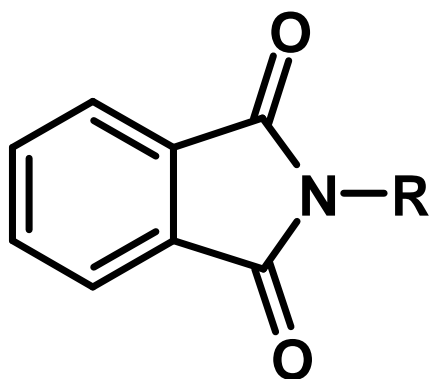


K_2CO_3 ou Na_2CO_3 , MeOH, rt
(compatible avec un ester méthylique)
 NH_3 , MeOH

Protection des amines

Famille des imides

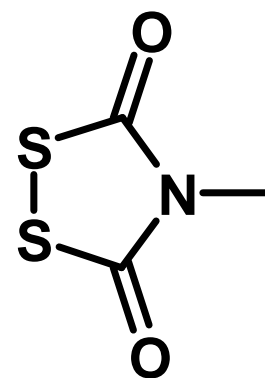
N-phtalimide



Hydrazine, EtOH

N-dithiasuccinimide

Dts



Enlevé avec un thiol et une base : HOCH₂CH₂SH, Et₃N

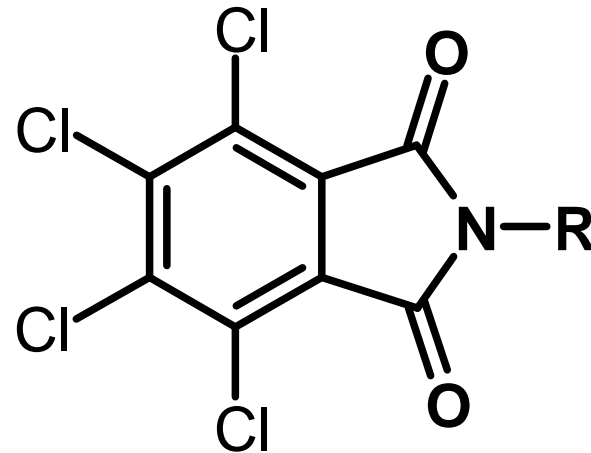
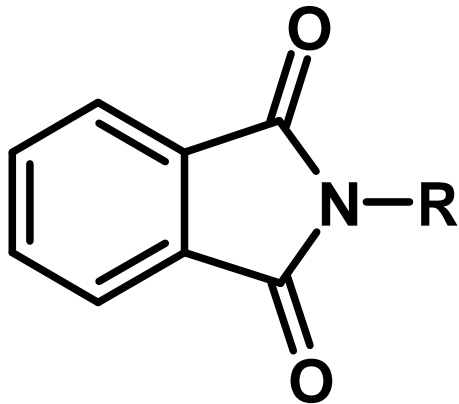
Stable en milieu acide fort (-Boc)

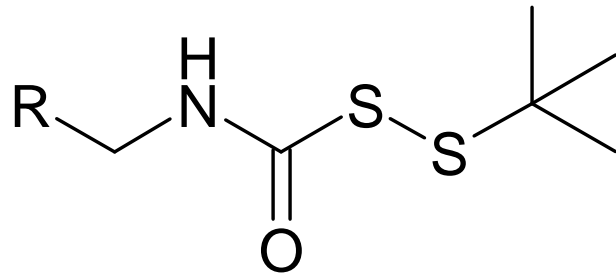
NaHCO₃

hν

2004

Le groupement tetrachlorophthaloyle est beaucoup plus sensible aux nucléophiles azotés (comme par ex. l'hydrazine) que le groupement phthaloyle. Expliquer.





tert-butyl dithiocarbamate

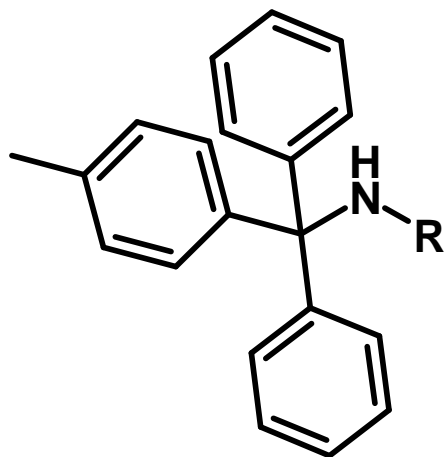
Le groupement *tert*-butyl dithiocarbamate décrit ci-dessus permet de protéger les fonctions amine primaires ou secondaires.

En vous basant sur le principe du groupement *N*-dithiasuccinimide :

- proposez un réactif pour enlever le groupement *tert*-butyl dithiocarbamate,
- proposez un mécanisme de déprotection,
- expliquez pourquoi le groupement méthyl dithiocarbamate est beaucoup plus sensible à la déprotection que le groupement *tert*-butyl dithiocarbamate

Protection des amines

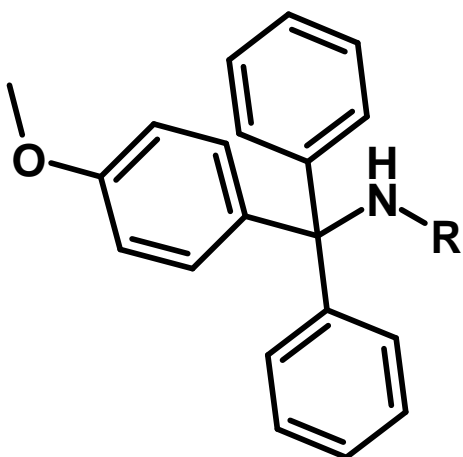
Famille des trityles



Méthyltrityle MMt

Formation : MMt-Cl, Et₃N

**déprotection : 1% CF₃CO₂H dans CH₂Cl₂
orthogonal BOC**



déprotection : 3% CCl₃CO₂H dans CH₂Cl₂

**modification oligonucléotides
en phase solide**

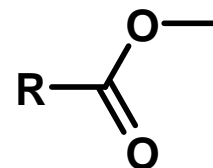
2- Fonctions

a- amine

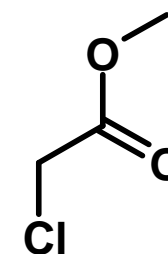
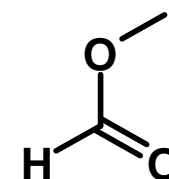
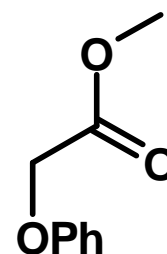
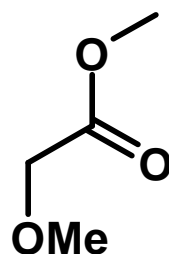
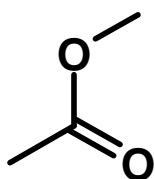
b- alcools

Protection des alcools

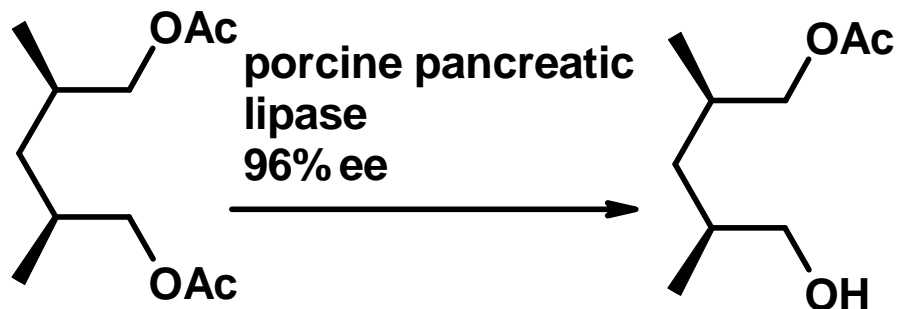
Famille des esters



Sensibilité aux nucléo.



K_2CO_3 , MeOH, 1h
50% NH_3 , MeOH, 20°C, 1h
enzymes (lipases), résolution

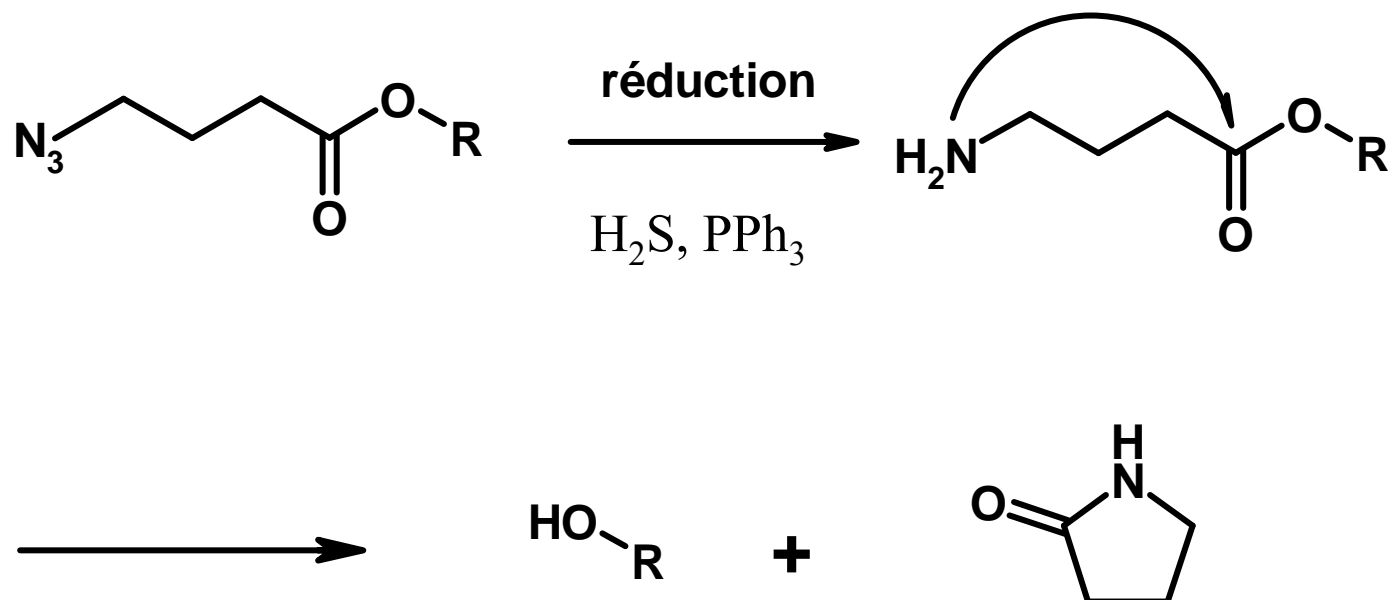


LCB-Laboratoire de Chimie des
Biomolécules

Protection des alcools

Famille des esters

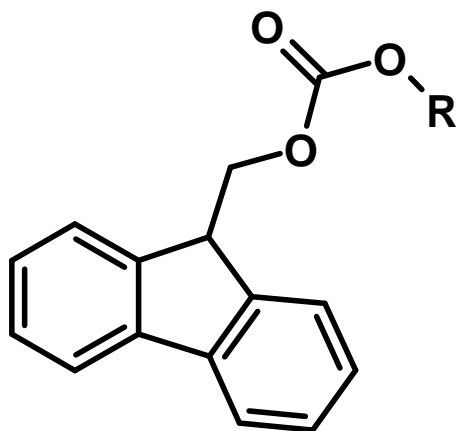
assistance (nucléophile généré intramoléculairement)



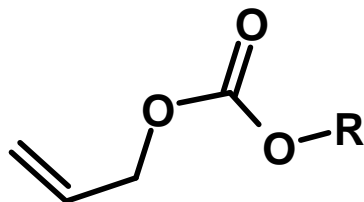
Protection des alcools

Famille des carbonates

analogie avec les amines



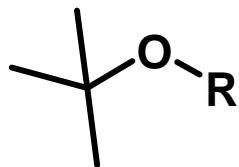
déprotection pipéridine
ou Et_3N , pyridine ($t_{1/2} = 20$ min)



$\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, Bu_3SnH

Protection des alcools

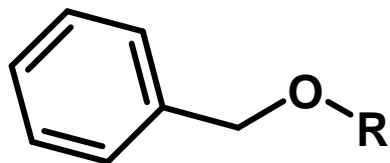
Famille des éthers



tert-butyl (t-Bu)

formation : isobutylène, H_2SO_4

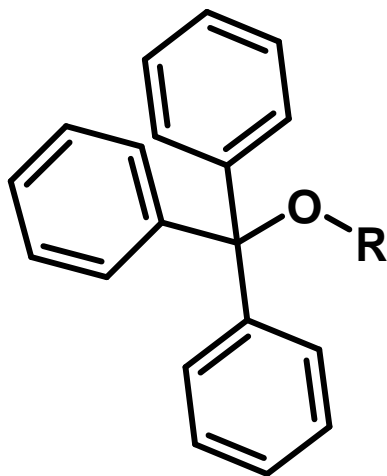
déprotection : CF_3CO_2H



benzyl (Bn)

formation : Bn-Cl, KOH

déprotection : H_2 , Pd-C, EtOH



triphenylmethyl (Tr)

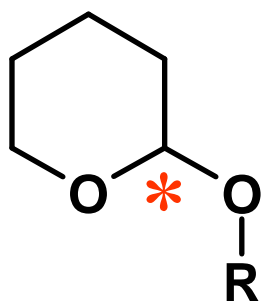
formation : Tr-Cl, base

Alcools secondaires << primaires

déprotection : AcOH, 50°C ou TFA ou H_2 Pd-C

Protection des alcools

Famille des éthers



tetrahydropyranyl THP

formation : dihydropyran, TsOH, CH_2Cl_2

déprotection : AcOH, THF, H_2O

très stable aux réactifs non acides

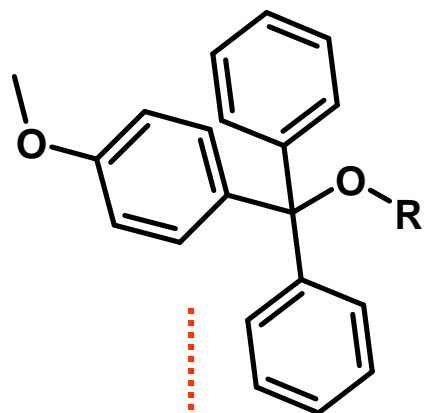
Formation d'un centre asymétrique, mais pas cher, facile à installer et à enlever...

Protection des alcools

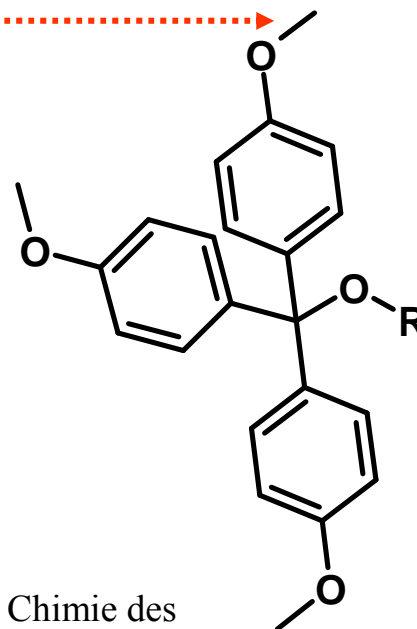
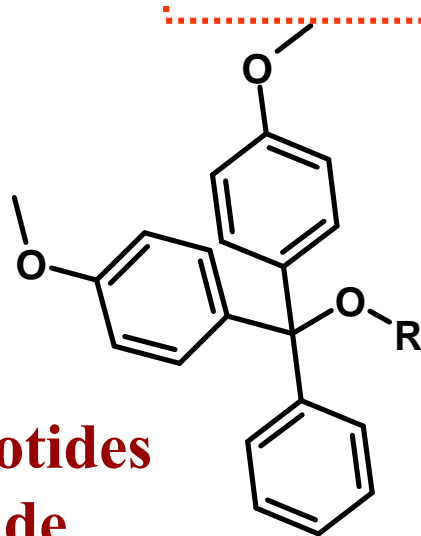
Famille des éthers

déprotection : 3% $\text{CCl}_3\text{CO}_2\text{H}$ dans CH_2Cl_2
ou $\text{CH}_3\text{NO}_2/\text{MeOH}$

totallement stable NH_3 concentré



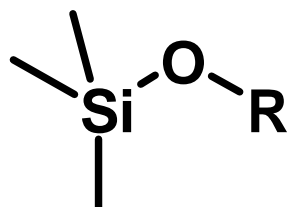
Facilité de déprotection



**Synthèse
d'oligonucléotides
en phase solide
Trityl-On/Off**

Protection des alcools

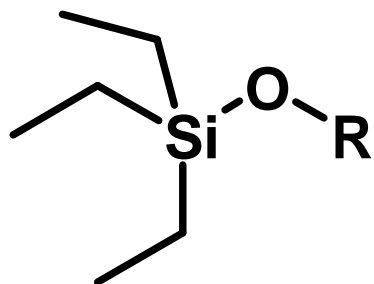
Famille des éthers de silyle



triméthylsilyle TMS

formation : Me_3SiCl , Et_3N

déprotection : acide citrique, MeOH, 10 min



triéthylsilyle TES

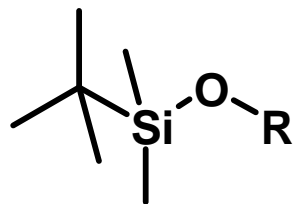
> 10-100 en stabilité comparé au TMS

pour l'hydrolyse acide

tous : $\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{F}^-$, THF

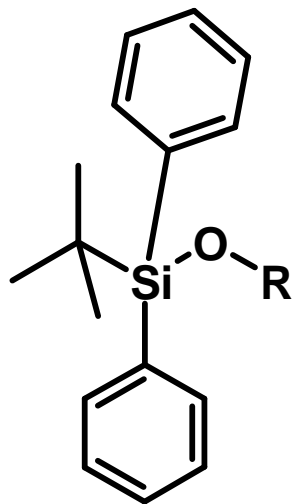
Protection des alcools

Famille des éthers de silyle



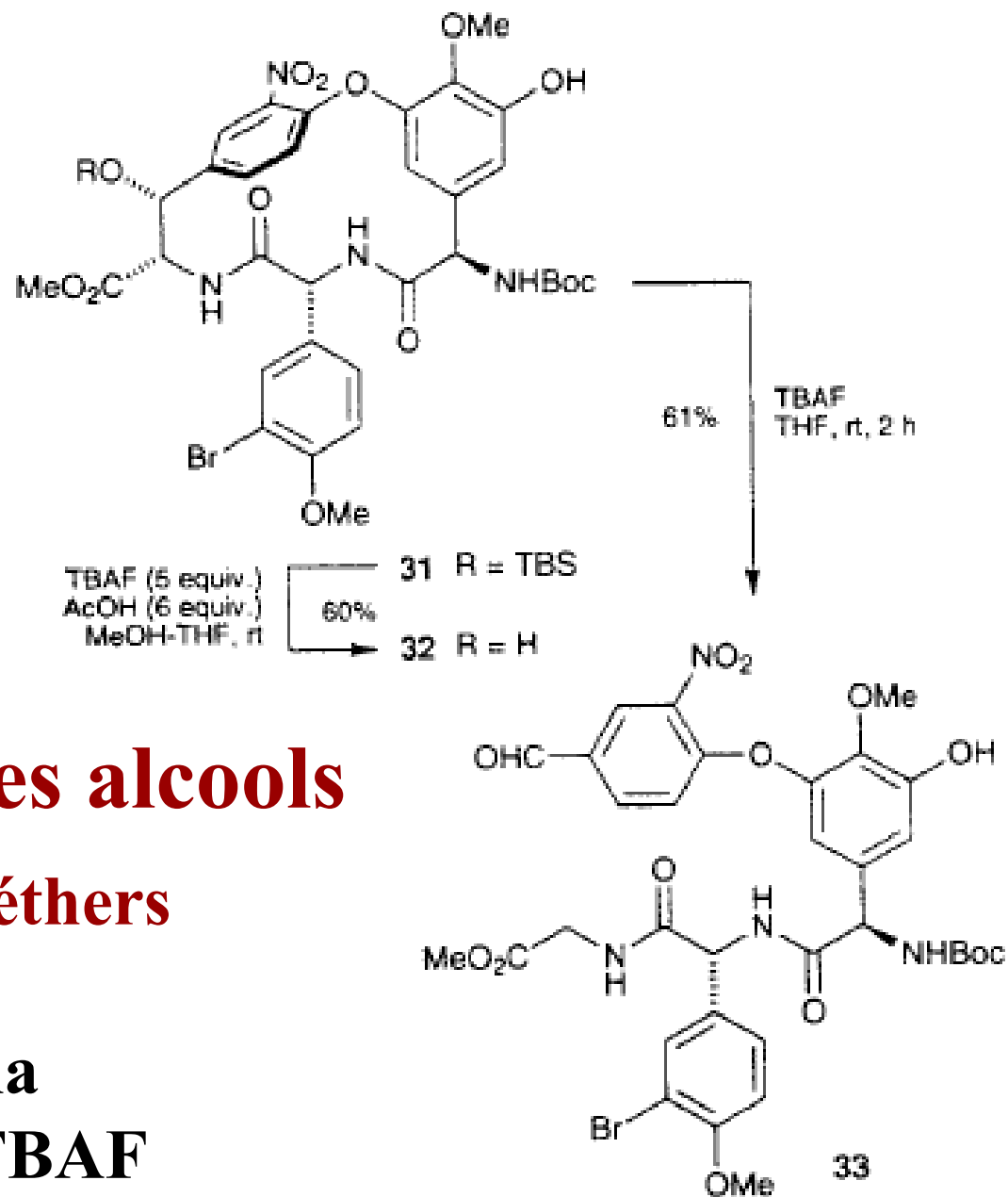
t-butyldimethylsilyl TBDMS
formation : TBDMSCl, imidazole
> 10000 en stabilité comparé au TMS
pour l'hydrolyse acide

régiosélectivité:
encombrement
primaire >> secondaire



t-butyldiphenylsilyl TBDPS
formation : TBDPSCI, imidazole
> 100 en stabilité comparé au TBDMS
pour l'hydrolyse acide

tous : $\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{F}^-$, THF **TBAF**

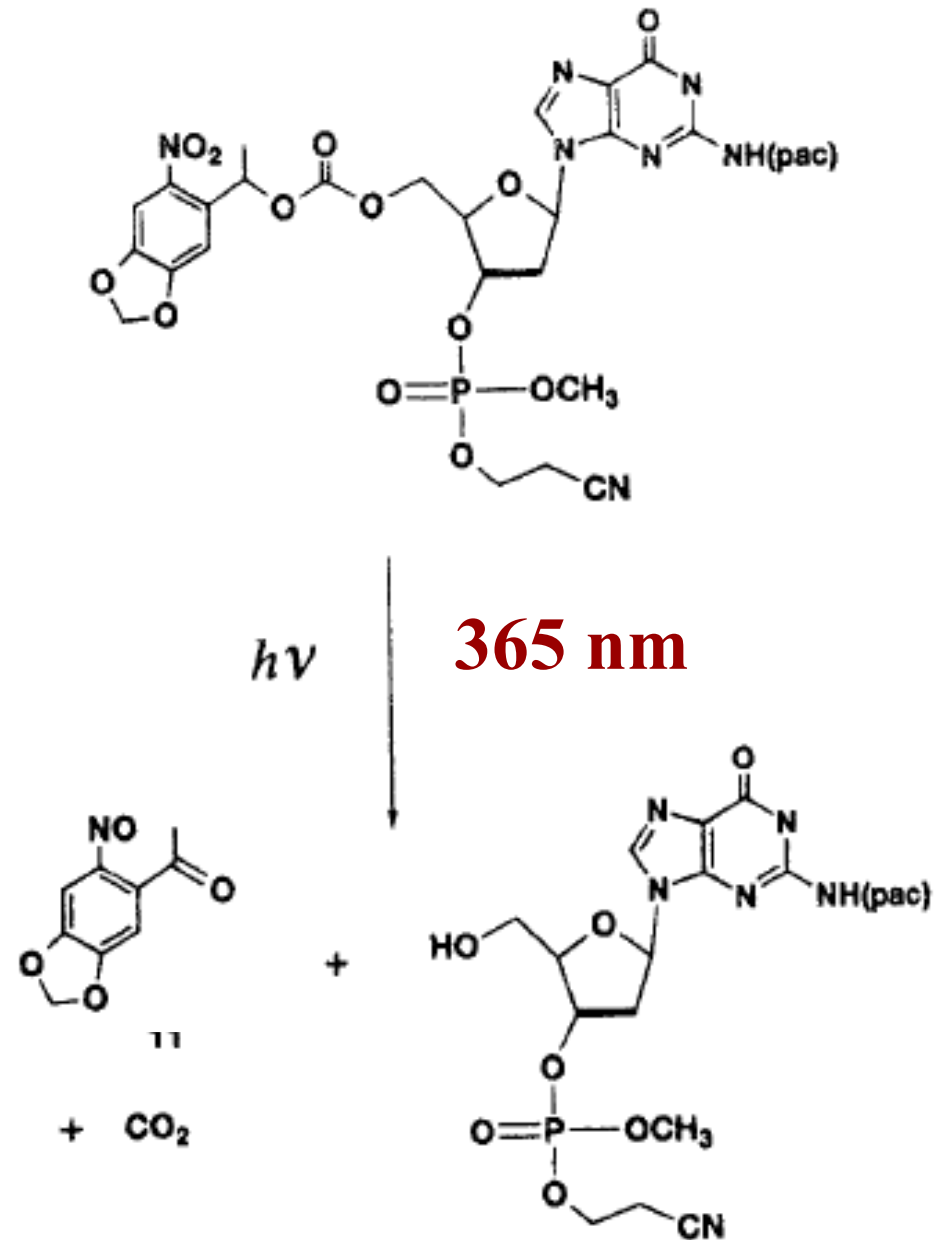


Protection des alcools

Famille des éthers
de silyle

Attention à la
basicité de TBAF

Protection des alcools Gp photolabiles

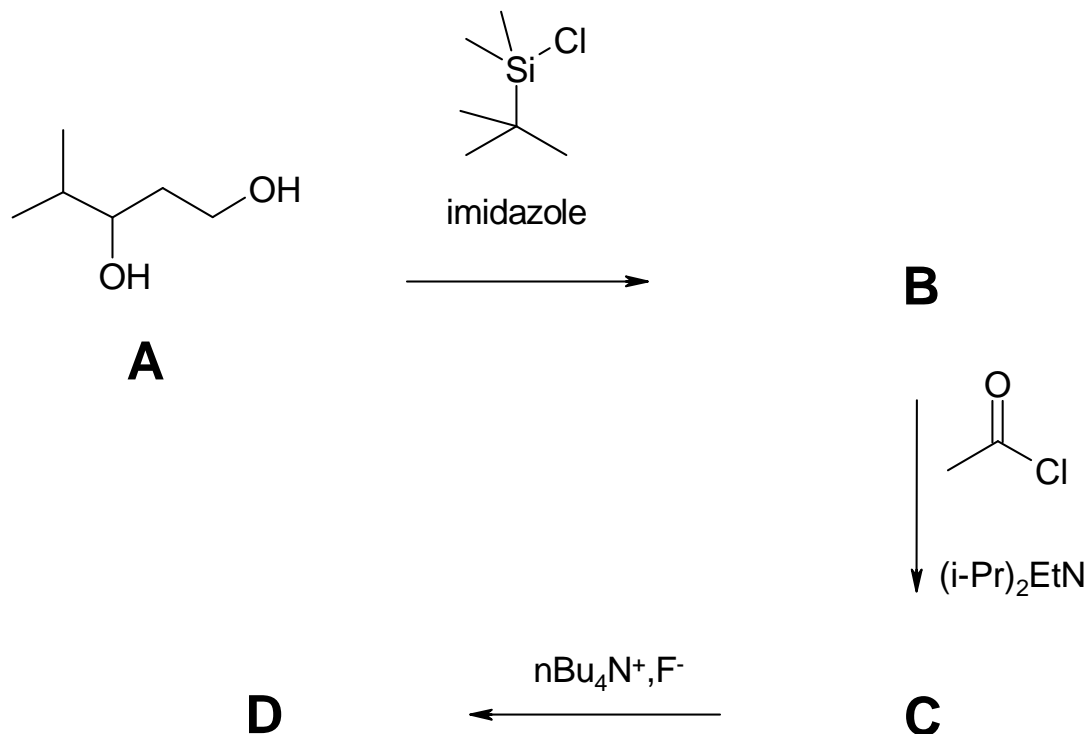


a) Compléter le schéma ci-dessous en justifiant clairement la structure du produit B.

b) Indiquer les carbones asymétriques contenus dans le produit D.

c) Quel réactif proposez-vous pour convertir D (mélange racémique) en A (mélange racémique).

d) En restant général, quel réactif proposez-vous pour convertir D (mélange racémique) en A (un seul énantiomère) ?



Plan

1- Généralités sur la protection

2- Fonctions

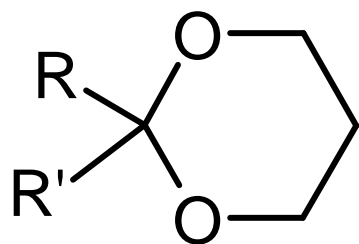
a- amine

b- alcools (diols)

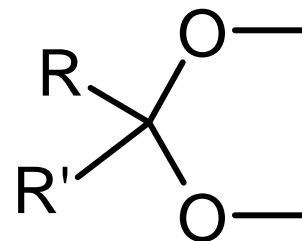
c- carbonyle

Carbonyle

Acétals/ cétales cycliques



dioxane



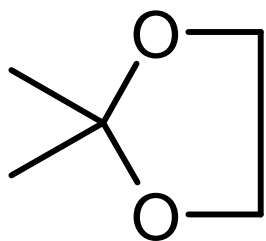
dioxolane

Formation : $\text{HOCH}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{OH} > \text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH} > \text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

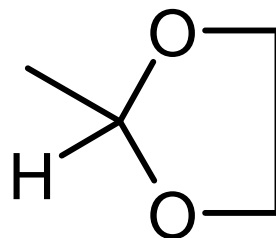
Carbonyle

Acétal/ cétal cycliques

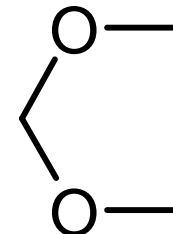
Hydrolyse catalysée HCl (dioxolane/HCl : 1/1)



50.000



5.000



1

**Méthylène
acétal**

Plan

1- Généralités sur la protection

2- Fonctions

a- amine

b- alcools (diols)

c- carbonyle

d- acides carboxyliques

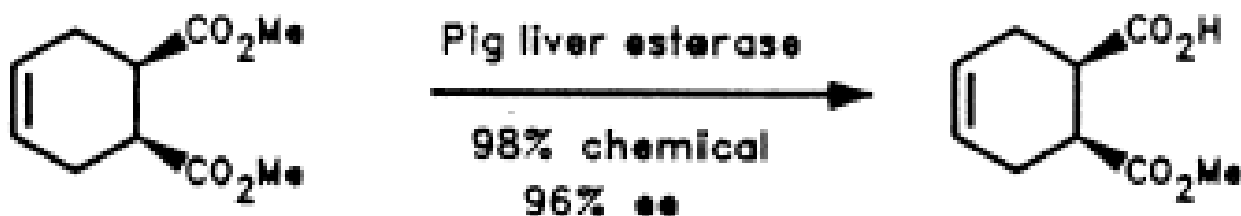
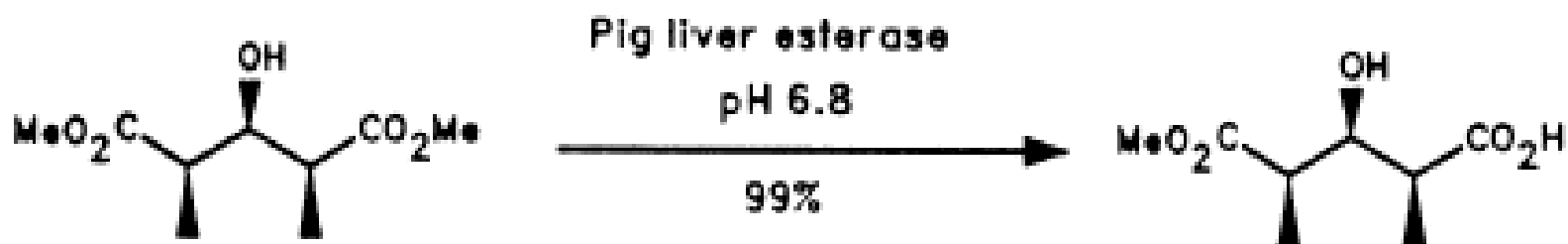
Acides carboxyliques

Esters

Esters méthyliques RCO_2Me

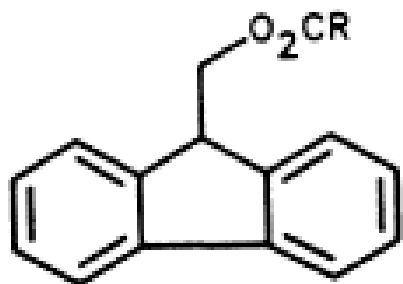
Saponification NaOH , LiOH

Mais aussi déprotection enzymatique

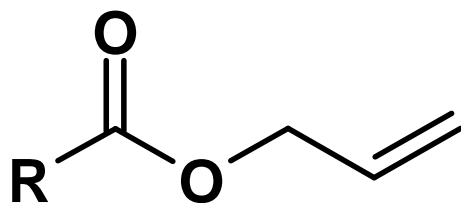


Acides carboxyliques

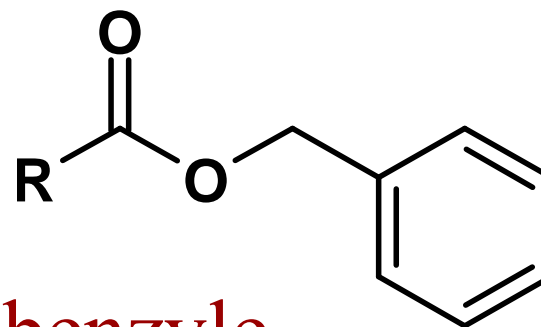
Esters



9-fluorenylméthyle



allyle

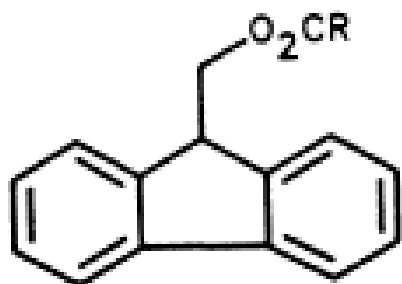


benzyle

tert-butyle

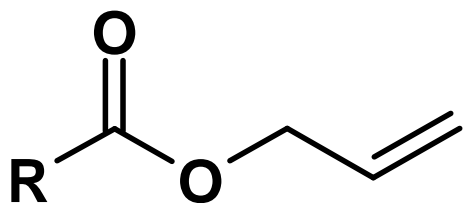
Acides carboxyliques

Esters



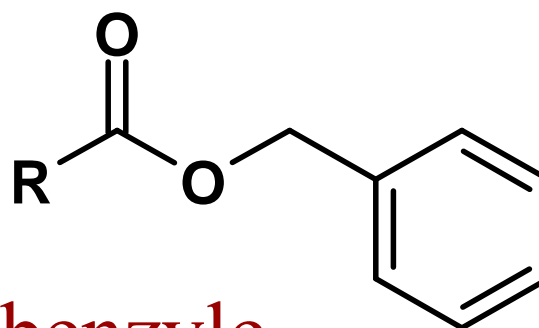
9-fluorenylméthyle

Déprot : pipéridine (E1_{cb})



allyle

Pd(Ph₃P)₄, morpholine
Intermédiaire π -allyle du
palladium (II)



benzyle

Pd/C, H₂

Acides carboxyliques



Très sensibles à l'hydrolyse

Esters de silyle

