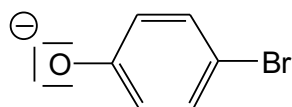


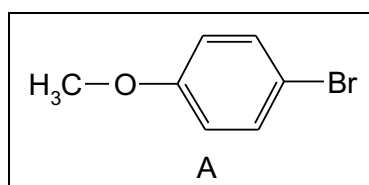
Corrigé exercice 26

PROTECTION DE GROUPES HYDROXYLE

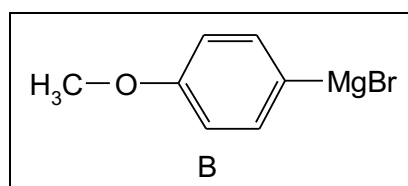
1) Les deux étapes conduisant à A constituent une séquence de **Williamson**. Les ions HO^- sont capables de déprotonner le groupe OH, en raison de l'acidité particulière de la fonction phénol (la charge négative est délocalisée dans l'ion phénolate). On obtient l'ion 4-bromophénolate :



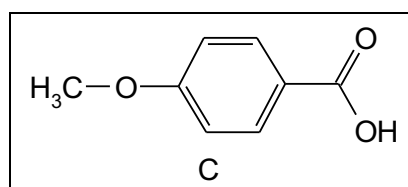
Cet ion est un bon nucléophile, capable de substituer l'ion iodure de CH_3I selon un mécanisme $\text{S}_\text{N}2$. On obtient A :



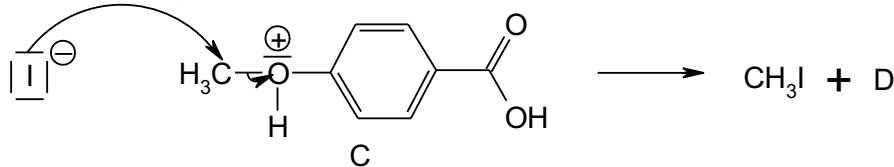
En solution dans l'éther anhydre et en présence de copeaux de magnésium, on synthétise l'organomagnésien B (la fonction éther-oxyde est insensible aux organomagnésiens) :



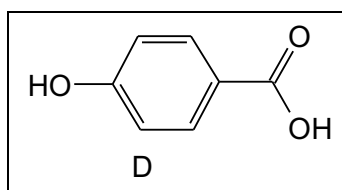
L'addition nucléophile d'un organomagnésien sur CO_2 conduit à la fonction carboxylate... qui se protonne ensuite en acide carboxylique lors de l'hydrolyse acide :



La dernière étape consiste à régénérer la fonction phénol. HI est en effet un acide très fort, qui protonne l'oxygène de l'éther-oxyde. Le bon nucléophile I^- peut alors substituer le phénol selon un mécanisme $\text{S}_\text{N}2$:



D est l'acide 4-hydroxybenzoïque, comme cela était mentionné dans l'énoncé :



Le passage par l'éther méthylique a eu pour objectif de **protéger le groupe hydroxyle**. En effet, sa présence était incompatible avec celle d'un organomagnésien. Ceux-ci étant des bases très fortes, ils auraient été immédiatement détruits en captant les H^+ des fonctions phénol des molécules voisines. **Un organomagnésien est incompatible avec tout acide, même très faible.**

2) Il s'agit de transformer une fonction alcool en éther benzylique. La séquence classique pour cela est a priori une séquence de Williamson : déprotonation avec NaH en milieu anhydre, puis substitution nucléophile sur le chlorure de benzyle PhCH_2Cl .

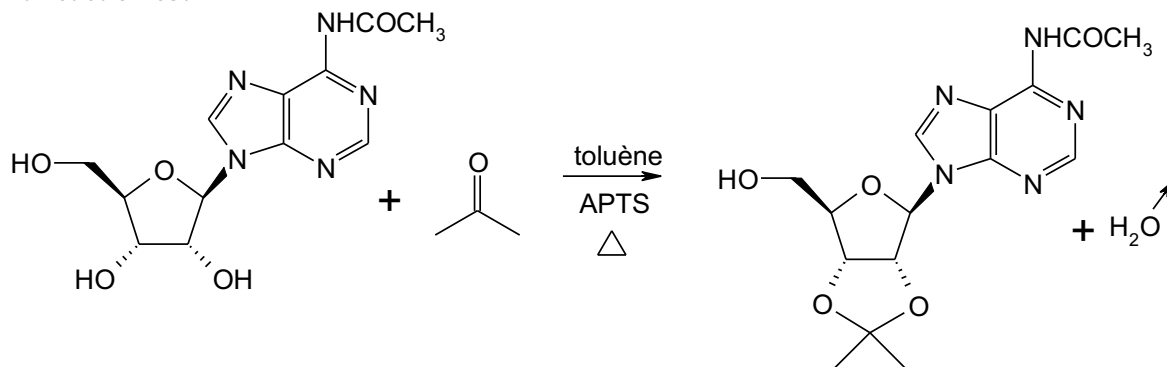
Le problème ici est que NaH **déprotonnerait indistinctement les trois groupes OH de la molécule**. On ne pourrait donc pas contrôler que l'éther se forme à la position voulue.

Il faut donc **protéger préalablement les deux groupes OH que l'on veut garder intacts**. La méthode usuelle pour protéger un diol est l'**acétalisation** avec de l'acétone (propanone).

a) On introduit la N-acétyladénosine dans un appareillage de Dean-Stark, avec un équivalent d'acétone ; on ajoute du toluène pour l'entraînement de l'eau et une pointe de spatule d'APTS (catalyseur acide).

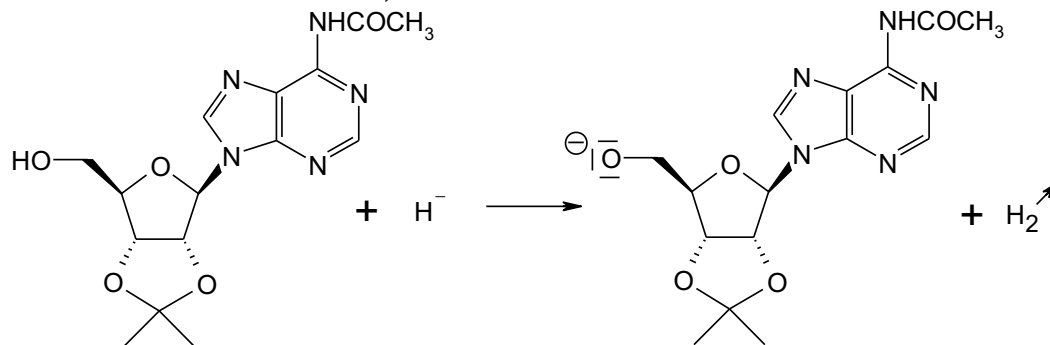
On porte au reflux jusqu'à récupération du volume d'eau théorique.

La réaction est :

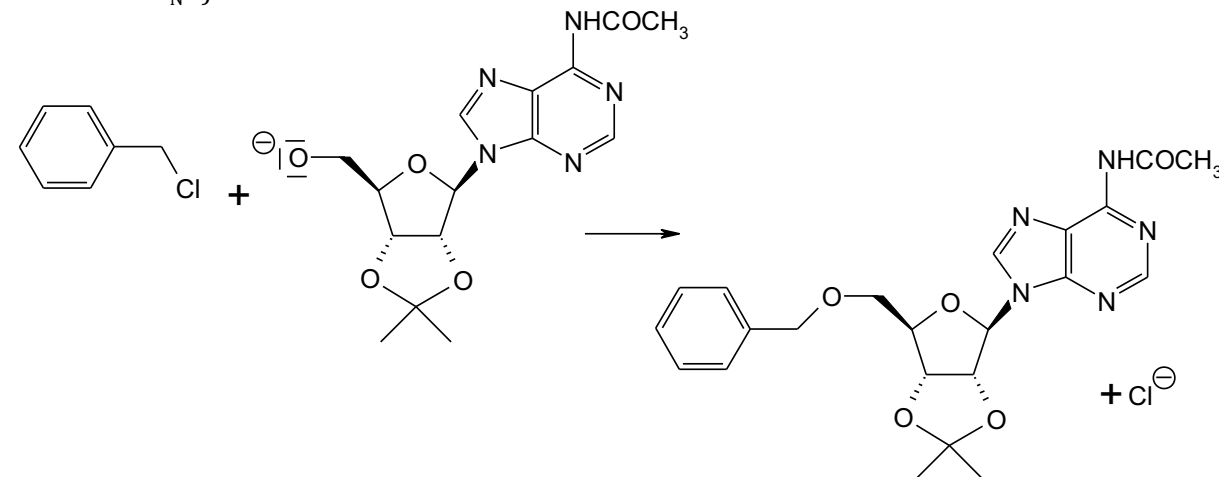


Remarque : Ce sont bien ces deux groupes OH qui s'acétalisent, car ils sont très proches (ils sont en *cis* du cycle et distants d'un seul carbone ; l'autre groupe OH est trop éloigné, notamment car il est situé en *trans*).

b) On introduit alors un équivalent d'hydruide de sodium dans la solution précédente. La fonction acétal est insensible aux bases, on obtient donc bien l'alcoolate voulu :



c) On introduit un équivalent de chlorure de benzyle. On obtient alors l'éther benzylique (par mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$) :



d) Il reste alors à déprotéger la fonction acétal, pour régénérer le diol. Il faut pour cela réaliser une **hydrolyse acide prudente**. On peut chauffer à reflux dans une solution aqueuse **diluée** d'acide chlorhydrique (il ne faut pas de solution trop concentrée d'acide, pour éviter d'hydrolyser l'éther benzylique et la fonction amide).

