

# Approche documentaire : « Protection et déprotection du groupe hydroxyle »

*Avertissement : ce document donne des éléments de réponse aux questions posées dans le « Travail demandé » mais n'est pas un corrigé détaillé. M'envoyer un mail pour toute demande d'explication complémentaire.*

## Protection par formation d'éthers alkylés

### 1) Déprotection du groupe benzylique « OBn »

Grâce aux informations fournies, on peut écrire les équations des trois réactions de déprotection proposées et identifier les situations d'oxydoréduction grâce aux nombres d'oxydation.

a)  $R - CH_2 - O - CH_2 - Ph + H - Br = R - CH_2 - OH + Ph - CH_2 - Br$  : aucun n.o. ne change...

b)  $R - CH_2 - O - CH_2 - Ph + 2Na + NH_3(\ell) = R - CH_2 - O^-, Na^+ + Ph - CH_3 + NH_2^-, Na^+$  :

l'atome C passe de -I dans le groupe benzylique à -III dans le toluène : il a donc subi une **réduction** (le réducteur est le sodium dont le n.o. passe de 0 à +I pour deux atomes).

*Une hydrolyse acide ultérieure convertit l'alcoolate en alcool.*

c)  $R - CH_2 - O - CH_2 - Ph + H_2 = R - CH_2 - OH + Ph - CH_3$  : ici aussi, l'atome C passe de -I dans le groupe benzylique à -III dans le toluène : il a donc subi une **réduction** (le réducteur est le dihydrogène, le n.o. de chaque H passe de 0 à +I dans l'alcool et le toluène).

## Protection par formation d'éthers silylés

### 2) Synthèse de la lactone de Prelog-Djerassi

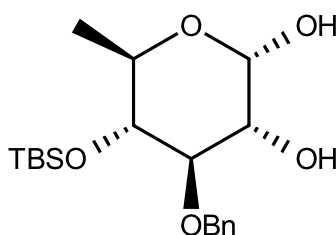
La deuxième étape de la synthèse est une **oxydation** d'alcool secondaire en cétone. L'oxydant est ici  $CrO_3$ , un oxydant puissant (chrome à son n.o. maximal : +VI). La fonction alcool primaire serait également oxydée, en aldéhyde ou acide carboxylique suivant les conditions. La protection sélective de cette fonction en OTBDMS empêche cette oxydation.

Pour déprotéger, on utilise par exemple  $Bu_4N^+, F^-$ .

### 3) Synthèse de l'éverninomicine par Nicolaou

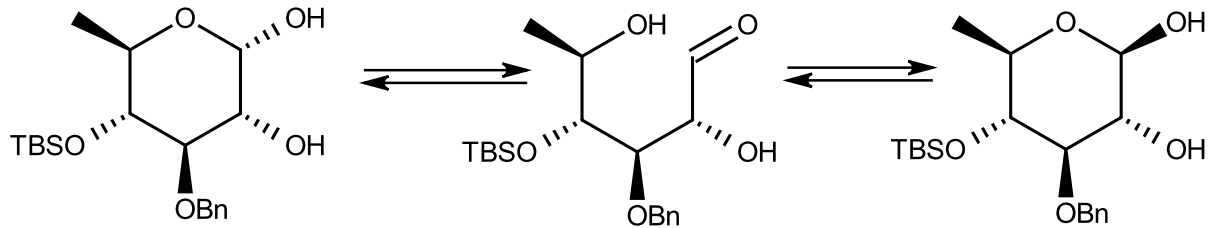
a) Le OH à côté de la liaison double doit pouvoir être déprotonné sélectivement pour le transformer en OBn par méthode de Williamson. C'est donc lui qui a le  $pK_a$  le plus bas.

b)  $OsO_4$  oxyde les alcènes en diols de manière **syn**. La face inférieure étant la moins encombrée (de l'autre côté du OBn), on devrait obtenir :



On reconnaît dans cette molécule une fonction hémiacétal intramoléculaire, qui conduit à

l'équilibre suivant (revoir la mutarotation du glucose) :



À cause de sa très haute toxicité, on utilise  $\text{OsO}_4$  en quantité catalytique, en association avec un co-oxydant.

c) Le but est visiblement de disposer du groupe OH qui se retrouve non protégé en fin de séquence. Il fallait donc protéger celui-ci par un éther silylé afin de pouvoir le déprotéger sélectivement grâce aux ions fluorure.

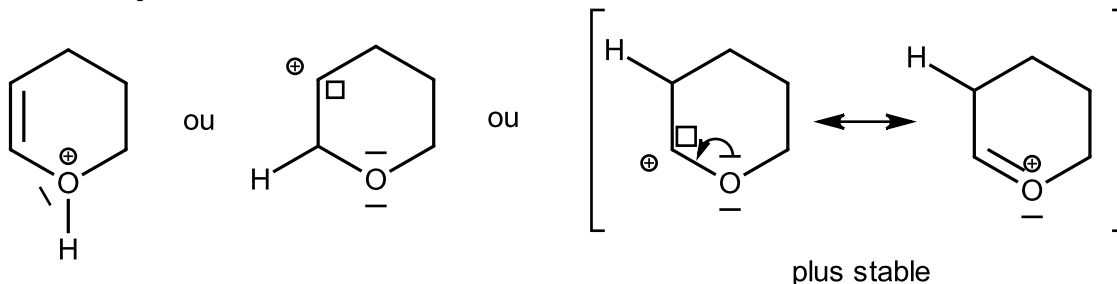
On utilise tout d'abord la différence de  $\text{p}K_a$  pour protéger le premier OH en OBn. Ceci permet de protéger ensuite **uniquement la fonction voulue sous forme d'éther silylé**.

On peut alors réaliser le diol, puis protéger ensemble les deux OH sous forme d'éther d'alkyle.

## Protection par formation d'acétals

### 4) Protonation du DHP

Le DHP peut se protoner sur un doublet non liant de O ou bien sur le doublet pi de la fonction alcène. On peut donc obtenir les trois cations suivants :



Ce dernier carbocation est stabilisé par mésomérie et se forme donc plus vite (postulat de Hammond applicable a priori).

### 5) Mécanisme de déprotection du THP

*Il s'agit du mécanisme classique de rétroacétalisation, déjà vu à de nombreuses occasions !*

### 6) Problème de stéréochimie

La formation de THP conduit à l'apparition d'un atome de carbone asymétrique (celui de la fonction acétal), qui peut être de configuration absolue *R* ou *S*. Il se forme donc deux produits P1 et P2 lorsqu'on protège avec le DHP :

P1 = alcool avec THP de configuration *R* et P2 = alcool avec THP de configuration *S*.

Si l'alcool de départ était chiral, alors P1 et P2 sont diastéréo-isomères et ont donc des propriétés différentes. Cela peut poser des problèmes par la suite car ils risquent de se séparer, d'avoir des méthodes de purification différentes, voire de ne pas se déprotéger aussi facilement l'un que l'autre...

## 7) Synthèse de la prostaglandine par Corey

L'idée principale est de **connecter une chaîne carbonée à 5 atomes de carbone** à l'atome C de la fonction ester intramoléculaire (*qu'on appelle une lactone*) et d'ouvrir cette fonction. On peut pour cela utiliser un **organomagnésien** à 5 atomes de carbone.

Sans la protection des groupes OH, l'utilisation d'organomagnésiens serait impossible (les magnésiens, bases très fortes, déprotonnent les alcools...).

*Des opérations complémentaires permettront ensuite d'obtenir la fonction alcène et la fonction acide carboxylique en bout de chaîne.*

## 8) Protections par acétalisation...

On rappelle qu'on protège classiquement les groupes carbonyles (aldéhydes ou cétones) par action de l'éthane-1,2-diol (ou 1,3-diol). Ceci conduit à un acétal cyclique.

La *protection* se réalise classiquement dans un montage de Dean-Stark, en ajoutant de l'APTS comme catalyseur, et du toluène comme solvant pour entraîner l'eau au fur et à mesure de sa formation.

La déprotection se réalise par une hydrolyse acide prolongée avec une solution aqueuse d'acide sulfurique (concentration de l'acide et durée d'hydrolyse à adapter selon les cas).

Symétriquement, cette séquence peut servir aussi à protéger un diol 1,2 ou un diol 1,3 par de l'acétone.