

LC33 = Utiliser les groupes protecteurs en stratégie de synthèse

- N° 13 Réactivité des acides + amine - sélectivité, AA, RMN, OF.
- 1) Comprendre l'intérêt des avantages GP (rdnt, X, vert, cont, ...)
- 2) Connaître les caract. d'1 bon GP ds le cadre d'1 synthèse
- 3) lim  $\rightarrow$  Synthèse rétro-synth. - Après = Stratégie syn. + rétro-synth. TP = Protecto amine de Ala

15) Synthèse de l'aspartame = Ab1  $\rightarrow$  D sélectif car plus amine/Acides -  
 Ds synthèse multistage  $\rightarrow$  GP incompatible ac cond. (rx simult. anée ou non voulue)  $\rightarrow$  Stratégie de synthèse (X sélectivité) -  
 Si rx  $\phi$  sélect  $\rightarrow$  GP puis on les retire ( $\Rightarrow$  2 étapes on+) - GP sélectifs + rx quantitative ac la parer.

II) Position du protecto

Exemple: Oxytocine = hormone protéique naturelle Vignaud 1953 (ANISS)  
 1) Structure (p 652)  $\rightarrow$  3 séquence d'AA de l'AA de l'ordre (N-term  $\rightarrow$  C-term) (structure Taire)  $\rightarrow$  Rie des AA de bon ordre (N-term  $\rightarrow$  C-term)  
 Ici low-gly et si  $\phi$  sélect: Gly-gly, low-low, Gly-gly, low-low, Gly-gly. (DS-1)

2) Principe de la protecto  
 1 AA = RCOOH (E+) et Amine (Nu-)  $\Rightarrow$  low, Gly ortho-gly (p 652) (Sans compter polycond.)  $\Rightarrow$  LSS TT.  $\rightarrow$  essayer réact Amine de low et RCOOH de Gly.

TE: 1 GP ne reste  $\phi$  ds TT final  $\Rightarrow$  II faut o'insérer sélectivement et le départer  $\Rightarrow$  caractéristiq.

2) Caractéristiques de la protecto

Déf: GP  $\rightarrow$  introduction des rest à partir d'1 N-jc X primaire sa réactivité -  
 Ab: 2 étapes  $\Rightarrow$  1 acide, 1 rdnt  $\Rightarrow$  Rx quantitative -  
 1) Exemple ac rdnt -  
 2) Exemple ac rdnt -  
 3) Exemple ac rdnt -  
 4) Exemple ac rdnt -  
 5) Exemple ac rdnt -  
 6) Exemple ac rdnt -  
 7) Exemple ac rdnt -  
 8) Exemple ac rdnt -  
 9) Exemple ac rdnt -  
 10) Exemple ac rdnt -  
 11) Exemple ac rdnt -  
 12) Exemple ac rdnt -  
 13) Exemple ac rdnt -  
 14) Exemple ac rdnt -  
 15) Exemple ac rdnt -  
 16) Exemple ac rdnt -  
 17) Exemple ac rdnt -  
 18) Exemple ac rdnt -  
 19) Exemple ac rdnt -  
 20) Exemple ac rdnt -  
 21) Exemple ac rdnt -  
 22) Exemple ac rdnt -  
 23) Exemple ac rdnt -  
 24) Exemple ac rdnt -  
 25) Exemple ac rdnt -  
 26) Exemple ac rdnt -  
 27) Exemple ac rdnt -  
 28) Exemple ac rdnt -  
 29) Exemple ac rdnt -  
 30) Exemple ac rdnt -  
 31) Exemple ac rdnt -  
 32) Exemple ac rdnt -  
 33) Exemple ac rdnt -  
 34) Exemple ac rdnt -  
 35) Exemple ac rdnt -  
 36) Exemple ac rdnt -  
 37) Exemple ac rdnt -  
 38) Exemple ac rdnt -  
 39) Exemple ac rdnt -  
 40) Exemple ac rdnt -  
 41) Exemple ac rdnt -  
 42) Exemple ac rdnt -  
 43) Exemple ac rdnt -  
 44) Exemple ac rdnt -  
 45) Exemple ac rdnt -  
 46) Exemple ac rdnt -  
 47) Exemple ac rdnt -  
 48) Exemple ac rdnt -  
 49) Exemple ac rdnt -  
 50) Exemple ac rdnt -  
 51) Exemple ac rdnt -  
 52) Exemple ac rdnt -  
 53) Exemple ac rdnt -  
 54) Exemple ac rdnt -  
 55) Exemple ac rdnt -  
 56) Exemple ac rdnt -  
 57) Exemple ac rdnt -  
 58) Exemple ac rdnt -  
 59) Exemple ac rdnt -  
 60) Exemple ac rdnt -  
 61) Exemple ac rdnt -  
 62) Exemple ac rdnt -  
 63) Exemple ac rdnt -  
 64) Exemple ac rdnt -  
 65) Exemple ac rdnt -  
 66) Exemple ac rdnt -  
 67) Exemple ac rdnt -  
 68) Exemple ac rdnt -  
 69) Exemple ac rdnt -  
 70) Exemple ac rdnt -  
 71) Exemple ac rdnt -  
 72) Exemple ac rdnt -  
 73) Exemple ac rdnt -  
 74) Exemple ac rdnt -  
 75) Exemple ac rdnt -  
 76) Exemple ac rdnt -  
 77) Exemple ac rdnt -  
 78) Exemple ac rdnt -  
 79) Exemple ac rdnt -  
 80) Exemple ac rdnt -  
 81) Exemple ac rdnt -  
 82) Exemple ac rdnt -  
 83) Exemple ac rdnt -  
 84) Exemple ac rdnt -  
 85) Exemple ac rdnt -  
 86) Exemple ac rdnt -  
 87) Exemple ac rdnt -  
 88) Exemple ac rdnt -  
 89) Exemple ac rdnt -  
 90) Exemple ac rdnt -  
 91) Exemple ac rdnt -  
 92) Exemple ac rdnt -  
 93) Exemple ac rdnt -  
 94) Exemple ac rdnt -  
 95) Exemple ac rdnt -  
 96) Exemple ac rdnt -  
 97) Exemple ac rdnt -  
 98) Exemple ac rdnt -  
 99) Exemple ac rdnt -  
 100) Exemple ac rdnt -

TE: On a de les critères de base. Maintenant reste à trouver le "bon" GP par la bonne jco à partir de sa réactivité.

III) Protection des acides carbox

But = marquer E+ / BV  $\Rightarrow$  si substituant TT donneur, (BV)  $\rightarrow$  Exemple: OMe + TT dans q OH  $\Rightarrow$  eden relation p 229  
 Exemple de protecto / entérification (K) p 401

1) En fonction de l'ester

- 1) Marquer E+ au calcul rdnt si M=0, 16 (prot+dep.) et 80% per reste  $\Rightarrow$  M=0, 76 x 98.
- 2) Calcul rdnt si M=0, 16 (prot+dep.) et 80% per reste  $\Rightarrow$  M=0, 76 x 98.
- 3) Bilan prot + départ quantitative -

TE: On  $\rightarrow$  se rdnt?

2) Optimisation

Protecto = utiliser de quasi déplacer la Rx (Sol, Iop 683) ou anhydride d'ester + DMAP  $\Rightarrow$  mieux!  
 1) Protecto ac Boc  $\rightarrow$  DMAP M=0, 99 green p 584 (R) p 158  
 2) DMAP = agent de couplage  $\Rightarrow$  M  $\uparrow$   
 Reste à savoir si départ. quantitative?  $\Rightarrow$  1) départ (98%) ds H<sub>2</sub>O - omega  $\oplus$  Rupture d'éq (TT gaz)  $\Rightarrow$  OK.

TE: Maintenant q'on a protégé l'acide c. voyons l'amine.

III) Protection des amines

Marquer Nu -  $\rightarrow$  Ajout gpm<sup>-</sup> électro attracteur  $\rightarrow$  E(BV).

1) En fonction de l'amide

1) Protecto / départ ac le gpm<sup>-</sup> phthalimide Botany p 10-137  
 2) Exemple bilan + moca - Départ ac hydrazine (R) p 489  
 Ce GP  $\phi$  adapté ici car sensible aux Nu<sup>-</sup> (amine de Gly)  
 3) Bilan: GP choisit être stable ds les conditio opé.

TE: II faut de l'autre GP par l'amine.

2) En fonction du carbamate

Déf: + 1) Exemple bilan. (K) p 522 = Protecto ac Cbz + (A) 3-mécanine  
 Prot + départ on milieu acide HBr (R) p 138.  
 Mais acide détruit jco carboxyle  $\Rightarrow$  II faut GP  $\perp$ , ie réactive séparant  $\rightarrow$  Départ de Cbz / H<sub>2</sub>, Pd/C  
 2) Bilan départ (K) p 155.

11) Bilan caract + problématique + Tableau GP (réactivité / jco + GP) (C) - GP peu coûteux aussi + SST facile à éliminer +

2) Introduire autre stéréogène  $\rightarrow$  Ajout D  
 3) Protéger alcool (Acétal, éther, éthers silylés, ...) et C=O (acétal) ou X verte  $\rightarrow$  Privilégier activateurs de jco à protecto