

IUT ROBERT SCHUMAN - DEPARTEMENT CHIMIE

IUT	Robert Schuman	
Institut universitaire de technologie		
Université de Strasbourg		

Les Groupements Protecteurs

pour les alcools, amines et carbonyles



IUT ROBERT
SCHUMAN

2021-2022

Sommaire

Abréviations	3
I. Les alcools	7
1. <u>Formation d'un éther alkylé</u>	
Méthylique (Me).....	8
Méthoxyméthylique (MOM).....	8
Tétrahydropyranylique (THP).....	9
<i>tertio</i> -Butylique (tBu).....	10
Benzylique (Bn).....	11
<i>para</i> -Méthoxybenzylique (PMB).....	12
Tritylique (Tr).....	13
2. <u>Formation d'un éther silylé</u>	
Triméthylsilylique (TMS).....	14
Triisopropylsilylique (TIPS).....	15
<i>tertio</i> -Butyldiméthylsilylique (TBDMS).....	16
<i>tertio</i> -Butyldiphénylsilylique (TBDPS).....	16
3. <u>Formation d'un ester</u>	
Acétyle (Ac).....	17
Trichloroacétyle (TCA).....	18
Pivaloyle (Piv).....	19
Benzoyle (Bz).....	19
4. <u>Protection de 1,2- et 1,3-diols</u>	
Acétonides.....	20
Benzylidène acétal.....	21
5. <u>Protection des phénols sous forme d'éthers</u>	
Méthylique (Me).....	22
Benzylique (Bn).....	23
<i>tertio</i> -Butyldiméthylsilylique (TBDMS).....	23
II. Les amines	25
1. <u>Formation d'un carbamate</u>	
Méthyloxycarbonyle (Moc).....	26
Fluorénylméthoxycarbonyle (Fmoc).....	27
<i>tertio</i> -Butyloxycarbonyle (Boc).....	28

Allyloxycarbonyle (Alloc).....	29
Benzyloxycarbonyle (Cbz).....	30

2. Formation d'un amide

Acétyle (Ac).....	31
Trifluoroacétyle (TFA).....	31
Benzoyle (Bz).....	32

3. Formation d'une alkylamine

Benzyle (Bn).....	33
<i>para</i> -Méthoxybenzyle (PMB).....	33
Trityle (Tr).....	34

4. Formation d'un sulfonamide

Tosyle (Ts).....	35
------------------	----

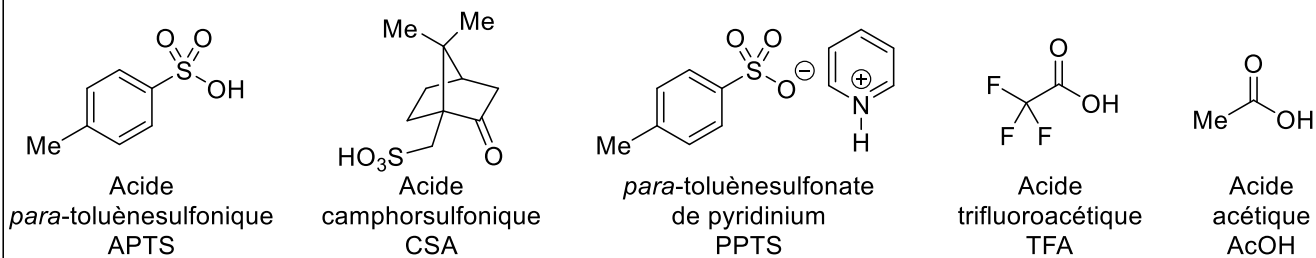
III. Les carbonyles..... 37

Formation d'un diméthylacétal.....	38
Formation d'un 1,3-dioxane.....	39
Formation d'un 1,3-dioxolane.....	40

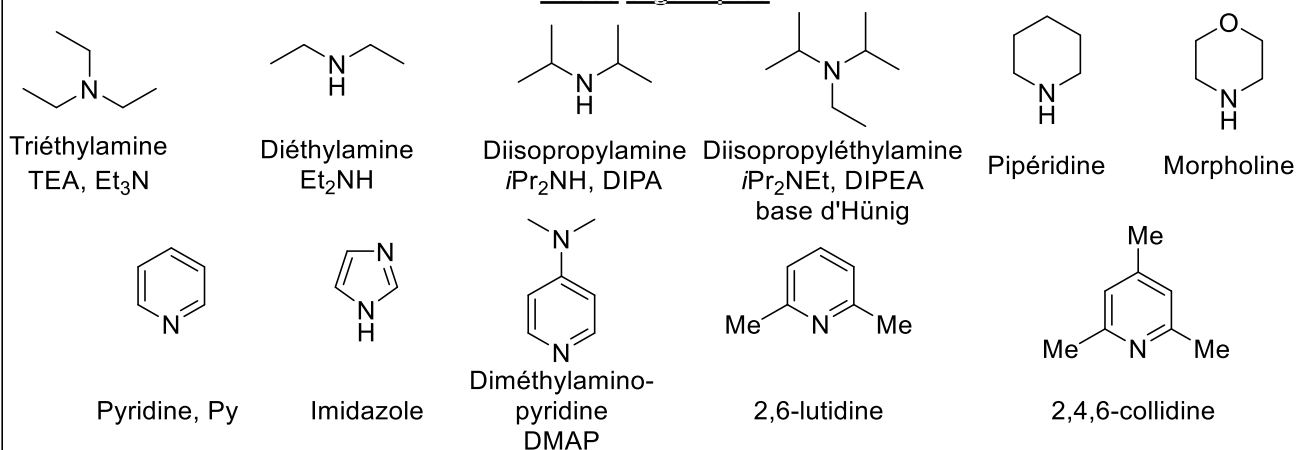
Abréviations

°C : degré Celsius	TEA : triéthylamine
Ac : acétyle	Tf : trifluorométhanesulfonate ou triflate
ACN : acétonitrile	TFA : acide trifluoroacétique ou trifluoroacétate en tant que substituant
Alloc : allyloxycarbonyle	THF : tétrahydrofurane
APTS : acide <i>para</i> -toluène sulfonique	THP : tétrahydropyranyle
atm : atmosphère	TIPS : triisopropylsilyle
B : base	TMS : triméthylsilyle
Boc : <i>tertio</i> -butoxycarbonyle	Ts : tosyle
Bu : butyle	Tr : trityle
Bn : benzyle	
Bz : benzoyle	
cat. : catalyseur	
Cbz : benzyloxycarbonyle	
CSA : acide camphorsulfonique	
DDQ : dichlorodicyanoquinone	
DHP : dihydropyrane	
DIPA : diisopropylamine	
DMAP : diméthylaminopyridine	
DME : diméthoxyéthane	
DMF : diméthylformamide	
DMP : 2,2-diméthoxypropane	
eq : équivalent	
Et : éthyle	
Fmoc : fluorénylméthoxycarbonyle	
DCM : dichlorométhane	
h : heure	
HMDS : hexaméthylidisilazide	
<i>i</i> Pr : isopropyle	
M : molaire	
Me : méthyle	
min : minute	
Moc : méthoxycarbonyle	
MOM : méthoxyméthyle	
Nu : nucléophile	
<i>p</i> : para	
Ph : phényle	
Piv : pivaloyle	
PMB : <i>para</i> -méthoxybenzyle	
PPTS : <i>para</i> -toluènesulfonate de pyridinium	
SET : single electron transfert	
Suc : succinimide	
T.A. : température ambiante	
TBAF : fluorure de tétrabutylammonium	
TBDMS ou TBS : <i>tertio</i> -butyldiméthylsilyle	
TBDPS ou TPS : <i>tertio</i> -butyldiphénylsilyle	
<i>t</i> Bu : <i>tertio</i> -butyle	
TCA : trichloroacétyle	

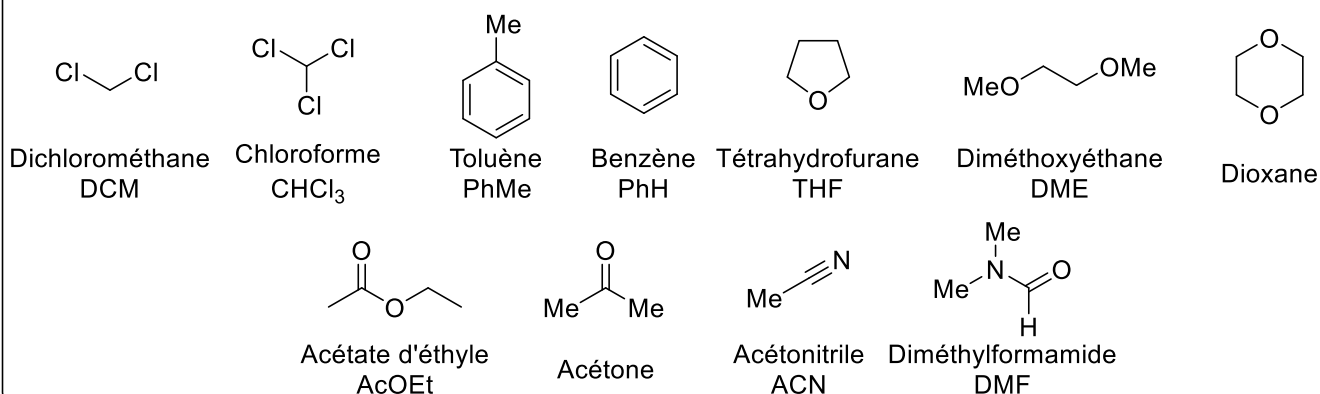
Acides organiques



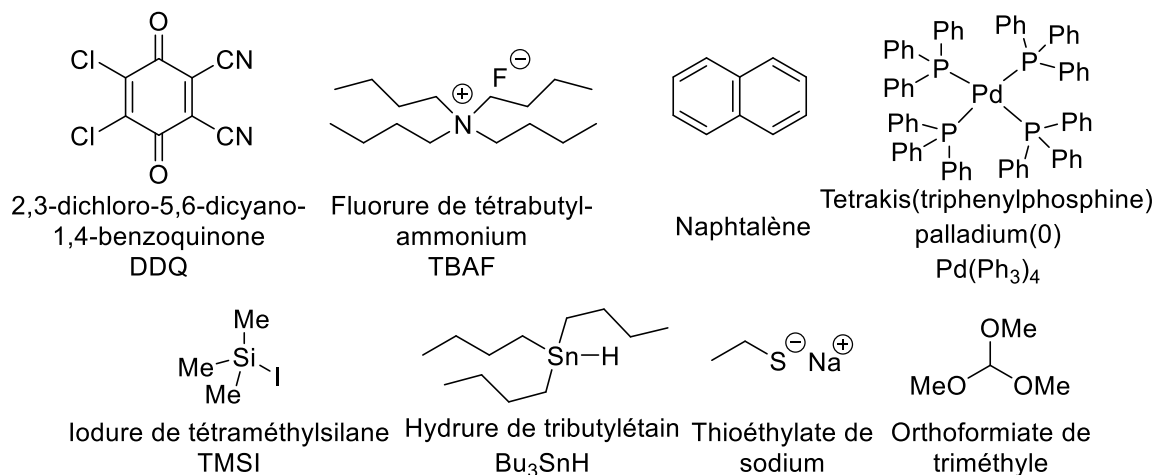
Bases organiques



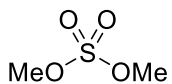
Solvants



Réactifs



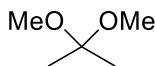
Réactifs de protection



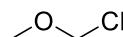
Diméthylsulfate



Iodométhane



2,2-diméthoxypropane
DMP



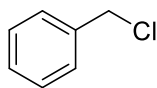
Chlorure de méthyl-
oxyméthyle
MOMCl



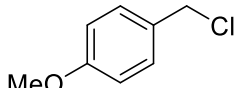
Chlorure d'acétyle
AcCl



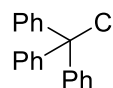
Dihydropyrane
DHP



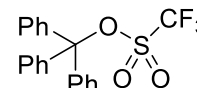
Chlorure de
benzyle
BnCl



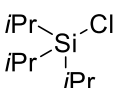
chlorure de *para*-
méthoxybenzyle
PMBCl



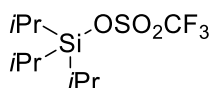
Chlorure de trityle
TrCl



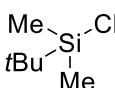
Trifluorométhane
sulfonate de trityle
TrOTf



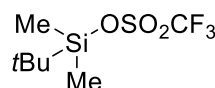
Chlorure de tri-
isopropylsilyle
TIPSCl



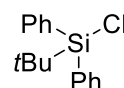
Trifluorométhane
sulfonate de tri-
isopropylsilyle
TIPSOTf



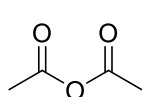
Chlorure de *tertio*-
butyldiméthylsilyle
TBDMSCl



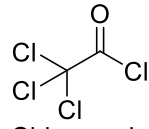
Trifluorométhane
sulfonate de *tertio*-
butyldiméthylsilyle
TBDMSOTf



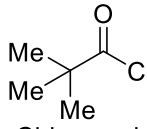
Chlorure de *tertio*-
butyldiphénylsilyle
TBDPSCl



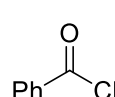
Anhydride acétique
Ac₂O



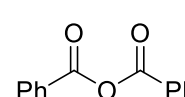
Chlorure de
trichloroacétyle
TCACl



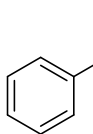
Chlorure de
triméthylacétyle
PivCl



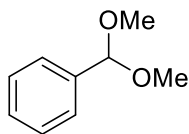
Clorure de
benzoyle
BzCl



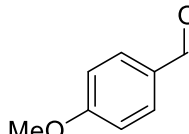
Anhydride benzoïque
Bz₂O



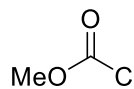
Benzaldéhyde



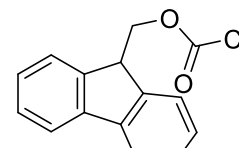
Benzaldéhyde
diméthylacétal



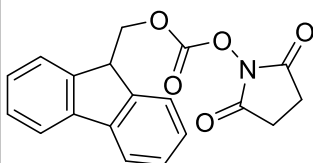
para-méthoxy-
benzaldéhyde



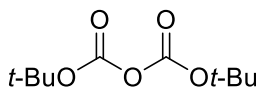
chlorure de
méthoxycarbonyle
MocCl



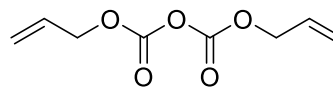
Chlorure de fluorényl-
méthoxycarbonyle
FmocCl



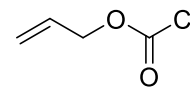
N-(9-Fluorénylméthoxy-
carbonyloxy)succinimide
FmocOSu



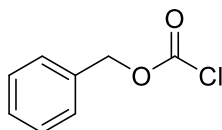
Dicarbonate de
di-*tertio*-butyle
Boc₂O



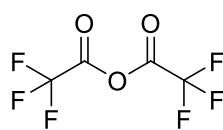
Dicarbonate de
di-allyle
Alloc₂O



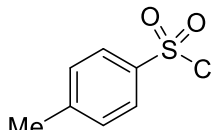
Chlorure d'allyloxy-
carbonyle
AllocCl



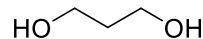
Chlorure de benzyl-
oxycarbonyle
CbzCl



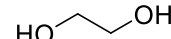
Anhydride tri-
fluoroacétique
TFA₂O



Chlorure de tosylé
TsCl



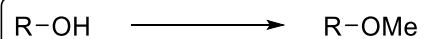
Propane-1,3-diol



Ethylène
glycol

I. Les alcools

I. 1. Formation d'un éther alkylé



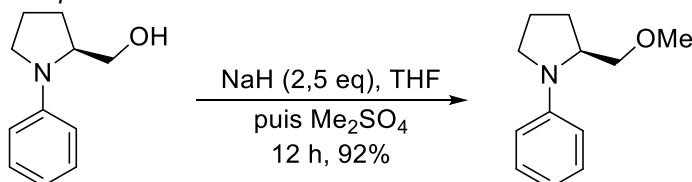
Me = méthyle = -CH₃

Groupe protecteur introduit en condition basique (moyenne à forte) et clivé en milieu acide faible anhydre.

Formation :

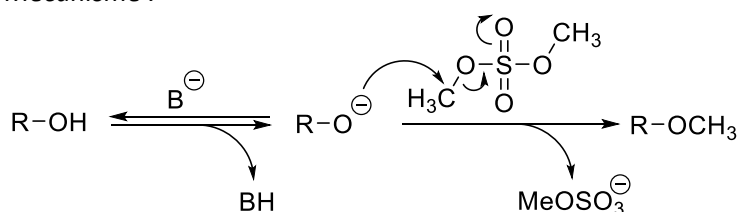
- MeI, NaH, THF
- Me₂SO₄, base (NaH, NaOH, KOH...), solvant (THF, H₂O...)

Exemple :



Tetrahedron: Asymmetry, 2006, 17, 942–951

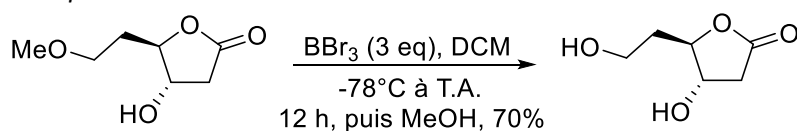
Mécanisme :



Déprotection :

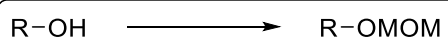
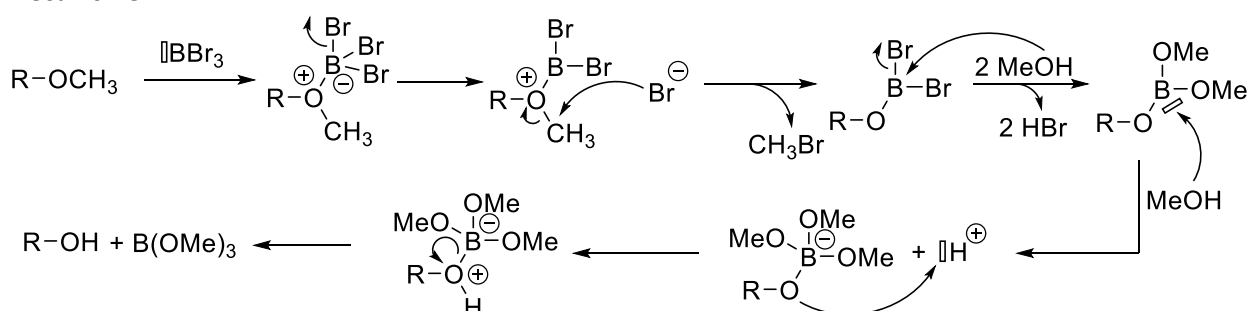
- BBr₃, DCM, -78°C à T.A.
- Me₃SiI, CHCl₃, T.A., 6h (peut être sélectif des alcools primaires)

Exemple :



J. Org. Chem. 2013, 78, 6609-6621

Mécanisme :



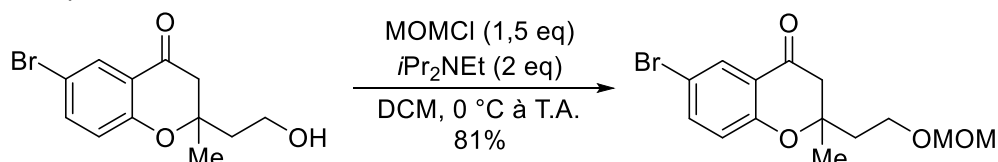
MOM = méthoxyméthyle = -CH₂OCH₃

Groupe protecteur introduit en milieu basique très faible et clivé en milieu acide faible.

Formation :

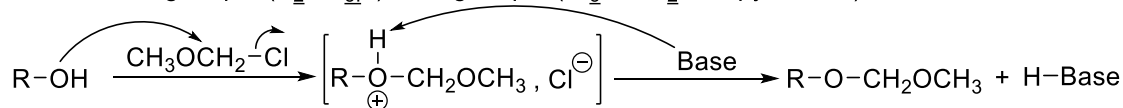
- MOMCl, *i*Pr₂NEt, 0 à 25 °C, 8 h
- MOMCl, *i*Pr₂NEt, NaI, DME, reflux (fonctionne sur les alcools tertiaires)
- CH₂(OMe)₂, DCM, APTS, 25°C, 4 h (ne fonctionne pas sur les alcool tertiaire)

Exemple :

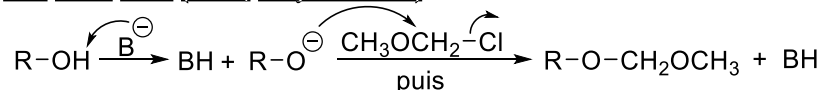


J. Med. Chem. 2014, 57, 878-902

Mécanisme :

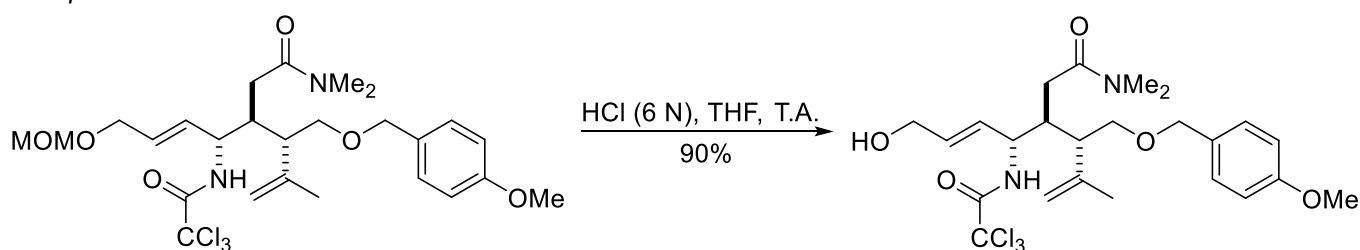
Avec une base inorganique (K₂CO₃...) ou organique (Et₃N, iPr₂NEt, pyridine...) faible :

Avec une base forte (NaH, butyllithium...) :

**Déprotection :**

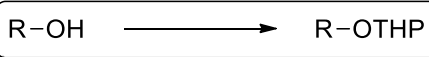
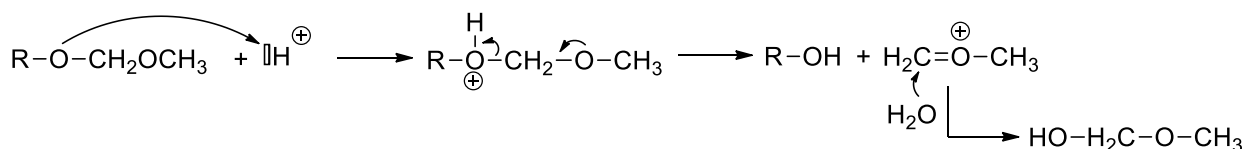
- HCl (dilué), THF, 50 °C, 6-8 h
- TFA (dilué), DCM, T.A.
- AcCl, MeOH, T.A. (production de HCl "in-situ" ; conditions ne touchant pas le OPMB)

Exemple :



Org. Lett., 2010, 12, 5756-5759

Mécanisme :



THP = tétrahydropyranyle =



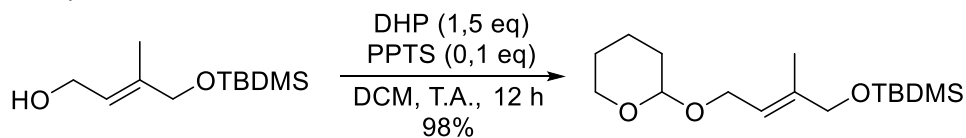
Groupe protecteur apportant un centre asymétrique à la molécule. La formation possible de diastéréoisomères peut compliquer l'interprétation spectrale (en particulier la RMN). Par contre, il reste très utilisé car le DHP est peu cher. De plus, son introduction et son retrait sont simple à mettre en œuvre.

Groupe protecteur formé en milieu acide faible anhydre et clivé en milieu acide faible en présence d'alcool ou d'eau.

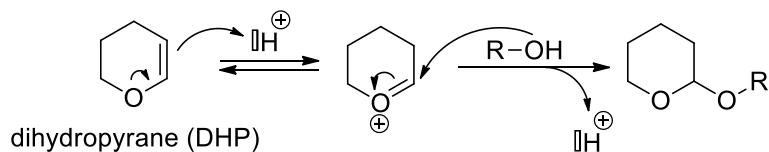
Formation :

- Dihydropyrane (DHP), APTS ou PPTS, DCM, 20 °C, 90 min

Exemple :

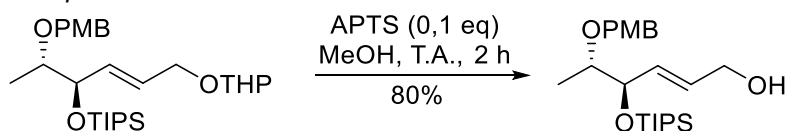
J. Org. Chem. **2014**, 79, 9170-9178

Mécanisme :

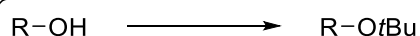
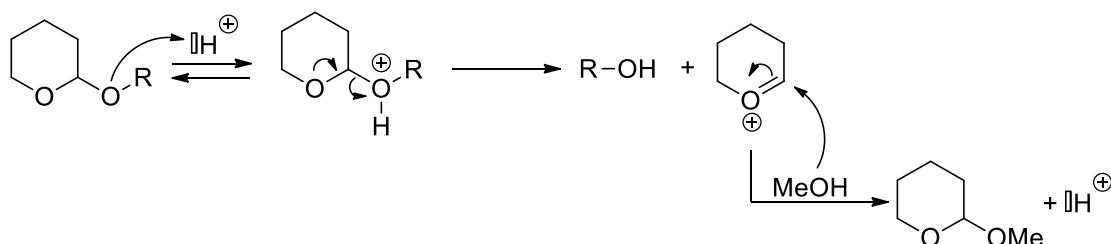
**Déprotection :**

- APTS ou PPTS, MeOH ou EtOH, T.A., 1 h
- AcOH/THF/H₂O (4/2/1), 45 °C, 4 h

Exemple :

Org. Biomol. Chem., **2014**, 12, 7127-7135

Mécanisme :

*t*Bu = *tertio*-butyle = -C(CH₃)₃

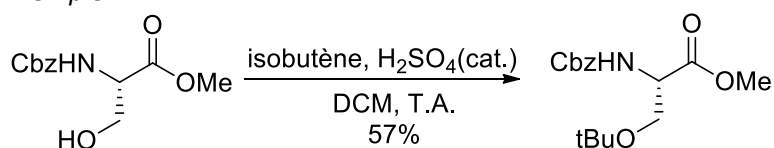
Il est sélectif des alcools primaires face aux tertiaires et aux secondaires.

Groupement protecteur introduit en milieu acide faible et clivé en milieu acide fort.

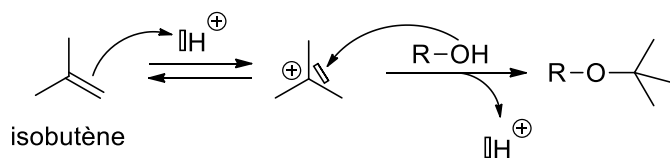
Formation :

- Isobutène, BF₃.Et₂O ou H₂SO₄, DCM

Exemple :

Bioorg. Med. Chem. Lett., **2014**, 24, 4486-4489

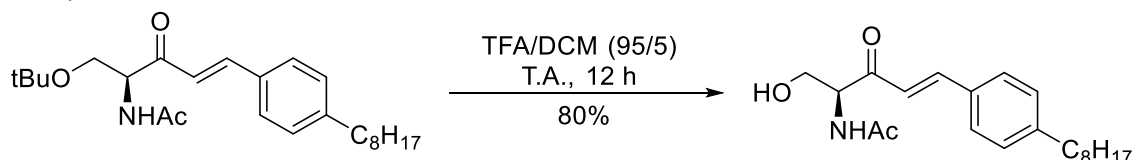
Mécanisme :



Déprotection :

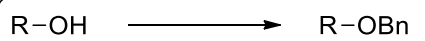
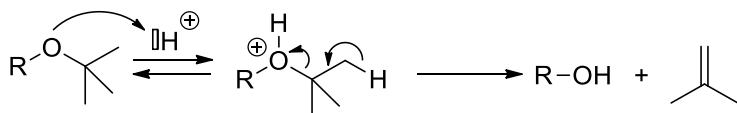
- TFA anhydre, 0 à 20 °C, 16 h
- HBr(48%)/AcOH, 20 °C, 30 min

Exemple :



Bioorg. Med. Chem., 2014, 22, 5506–5512

Mécanisme :



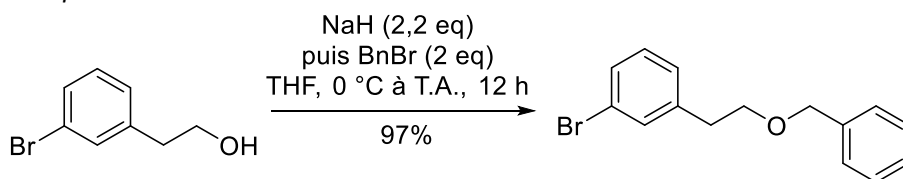
Bn = benzyle = $-CH_2-Ph = -CH_2-C_6H_5$

Un des groupements protecteurs d'alcool les plus utilisés car il peut être déprotégé par hydrogénolyse. Groupement protecteur introduit en milieu basique et clivé en milieu réducteur (hydrogène ou métallique).

Formation :

- BnBr, NaH, THF, 20 °C, 3 h
- BnCl, KOH(s), toluène, reflux

Exemple :



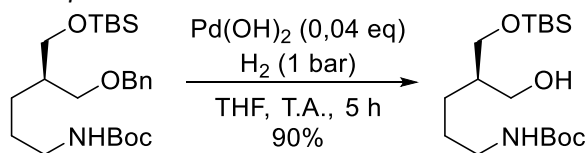
Bioorg. Med. Chem. Lett., 2014, 24, 4171–4175

Mécanisme : voir formation du OMOM

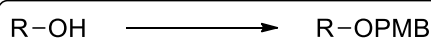
Déprotection :

- H₂, Pd/C, EtOH ou AcOEt, T.A.
- Li ou Na, NH₃, THF/EtOH (ne réduit pas les doubles liaisons isolées)
- Me₃SiI, DCM, 25 °C, 1 h

Exemple :

Tetrahedron **2014**, 70, 8129-8141

Mécanisme : voir cours chimie organique

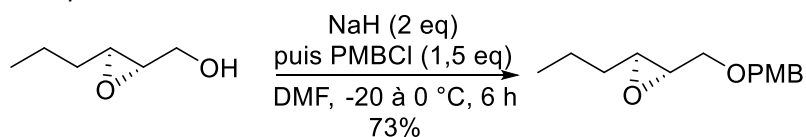
PMB = *para*-méthoxybenzyle = $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{pOCH}_3$

Groupe protecteur introduit en milieu basique et clivé principalement en milieu oxydant ou par hydrogénélyse.

Formation :

- *p*-MeOBnCl, NaH, THF (conditions utilisées pour les alcools peu encombrés)
- *p*-MeOBnBr, THF, KHMDS, TEA, -78°C à T.A., 3 h (conditions utilisées pour les alcools encombrés)

Exemple :

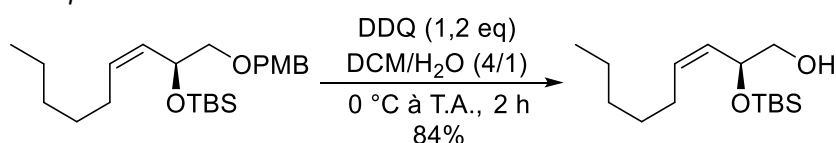
Org. Lett. **2014**, 16, 4408-4411

Mécanisme : voir formation OMOM

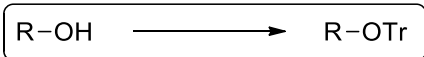
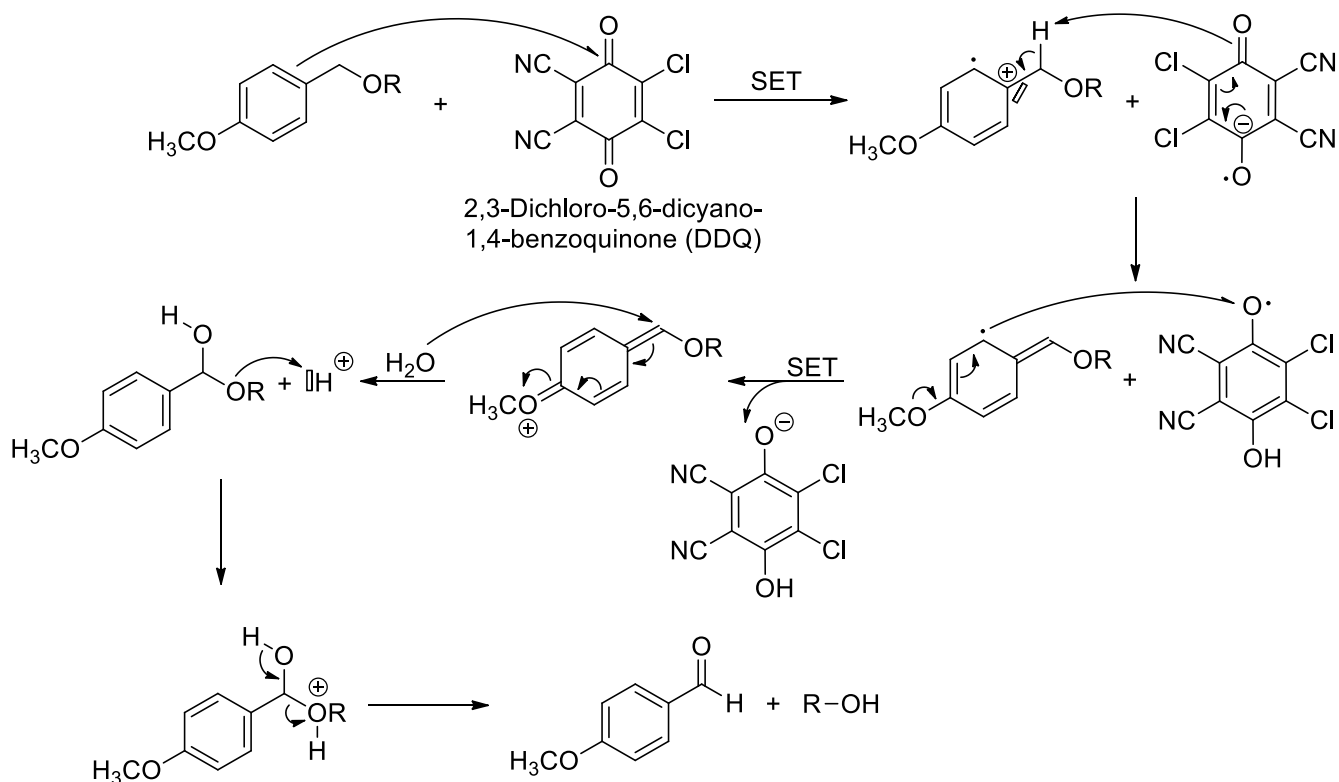
Déprotection :

- DDQ, DCM/ H_2O , T.A., 1 h (les MOM, THP, TBS et Bn sont stables si la réaction est faite à T.A.)
- H_2 , Pd/C, MeOH
- TFA ou TMSI, DCM ou CHCl_3 , T.A., 1 h.
- HCl, EtOH, reflux

Exemple :

J. Am. Chem. Soc. **2014**, 136, 8556-8559

Mécanisme :

Tr = trityle = $-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$

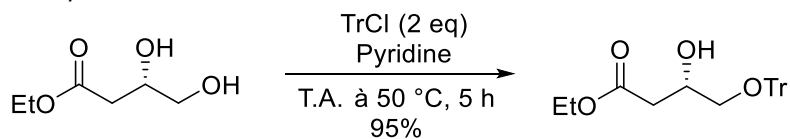
Excellente sélectivité pour les alcools primaires par rapport aux secondaires et tertiaire.

Groupement protecteur introduit en milieu basique faible et clivé en milieu acide faible ou par hydrogénéolyse.

Formation :

- TrCl, base (DMAP, pyridine, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$...), DMF, 25 à 80 °C, 12 h
- TrOTf, 2,6-lutidine, DCM, 0 °C

Exemple :

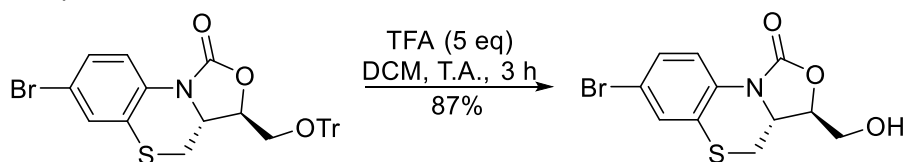


Mécanisme : voir formation OMOM

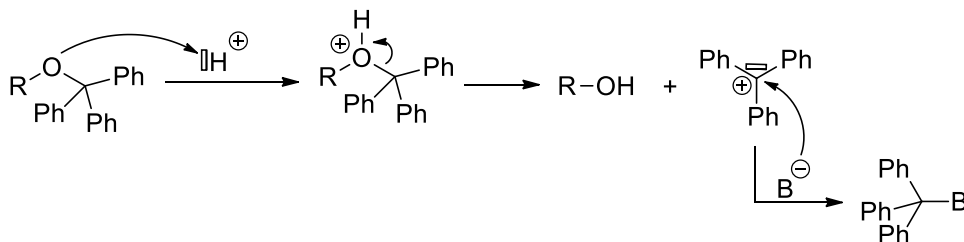
Déprotection :

- TFA, DCM, T.A., 5 h
- APTS, MeOH, T.A., 5 h
- H_2 , Pd/C, EtOH, T.A., 12 h

Exemple :

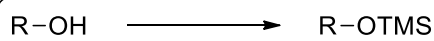
*J. Med. Chem.* **2014**, 57, 7770-7791

Mécanisme :



I. 2. Formation d'un éther silylé

Les éthers silylés sont les groupements protecteurs les plus utilisés pour la fonction hydroxyle, car en changeant la taille des substituants sur le silicium on fait varier les conditions de déprotection. De plus, ils sont clivables par les ions fluorures, ce qui en font un groupement protecteur orthogonal (clivable dans des conditions différentes des autres groupements présents sur la molécule).

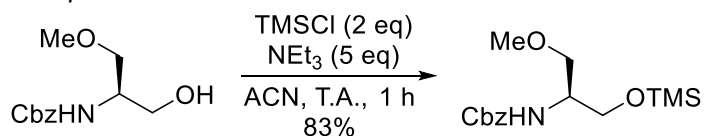
TMS = triméthylsilyle = $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$

Groupement protecteur introduit en milieu basique faible et clivé en milieu acide faible ou en présence de fluorure.

Formation :

- Me_3SiCl , Et_3N , THF, 25°C
- TMSOTf, CH_3CN , pyridine (conditions utilisées pour des molécules très sensibles)

Exemple :

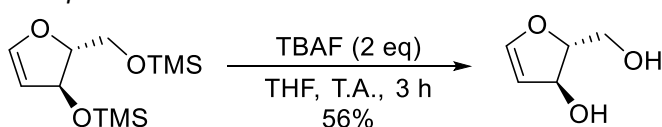
*Tetrahedron*, **2013**, 69, 6404-6408

Mécanisme : voir formation OMOM

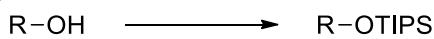
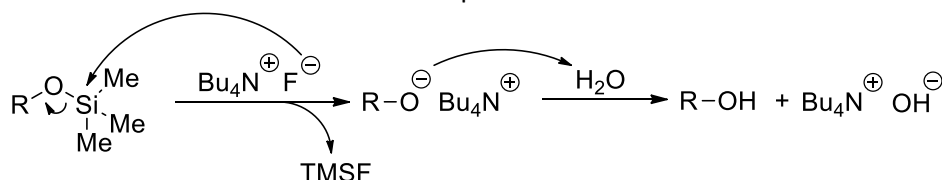
Déprotection :

- TBAF (fluorure de tétrabutylammonium, Bu_4NF), THF
- acide (APTS, PPTS, citrique...), MeOH ou EtOH, 20°C , 10 min

Exemple :

*J. Org. Chem.* **2014**, 79, 3221-3227

Mécanisme : Le silicium est très fluorophile



TIPS = tri-*isopropyl*silyle = -Si(*i*Pr)₃

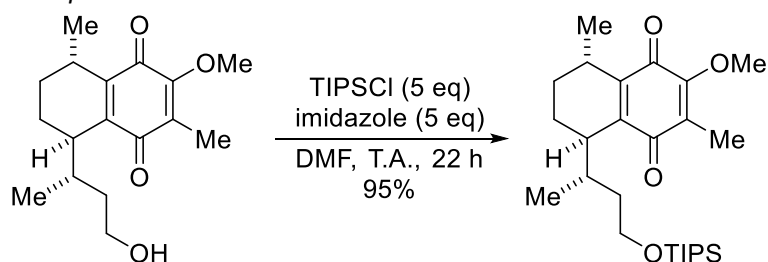
Sélectif des alcools primaires par rapport aux secondaires et tertiaires. Plus stable que le TBS et le TPS en milieu acide, mais moins stable en milieu basique.

Groupe protecteur introduit en milieu basique faible et clivé en milieu acide ou en présence de fluorure.

Formation :

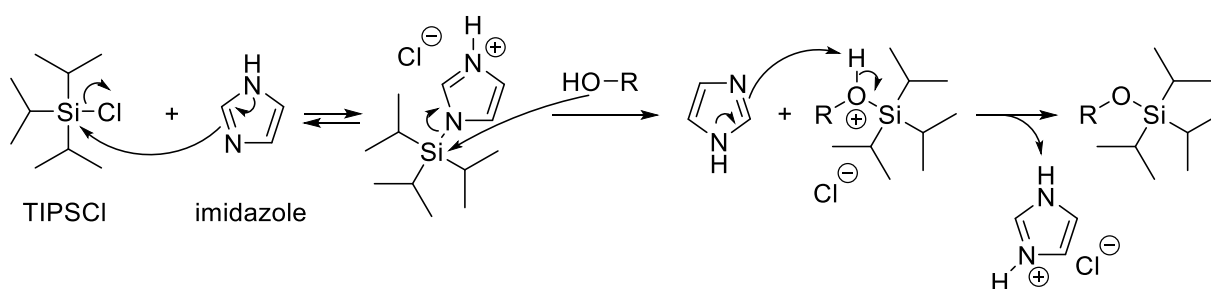
- TIPSCI, imidazole, DMF
- TIPSOTf, Et₃N, DCM, 0 °C à T.A., 3 h

Exemple :



Org. Lett. 2014, 16, 4276-4279

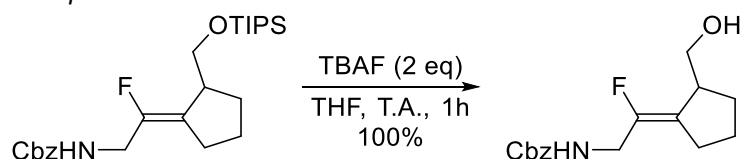
Mécanisme :



Déprotection :

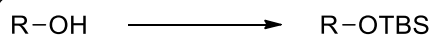
- TBAF, THF
- TFA (acide trifluoroacétique), THF, T.A., 2 h
- Pyridine.HF, THF, T.A., 16 h

Exemple :



Tetrahedron Letters, 2014, 55, 6248-6251

Mécanisme : voir déprotection du OTMS



TBS = TBDMS = *tertio*-butyldiméthylsilyle = $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$

Le groupement protecteur d'hydroxyle le plus utilisé car il est facilement introduit et clivé dans des conditions où la plupart des autres groupements protecteurs sont stables. Il est 10^4 plus stable que le TMS et très stable dans des conditions basiques mais sensible aux conditions acides. De plus, il est sélectif des alcools primaires face aux secondaires.

Groupement protecteur introduit en milieu basique faible et clivé en milieu acide ou en présence de fluorure.

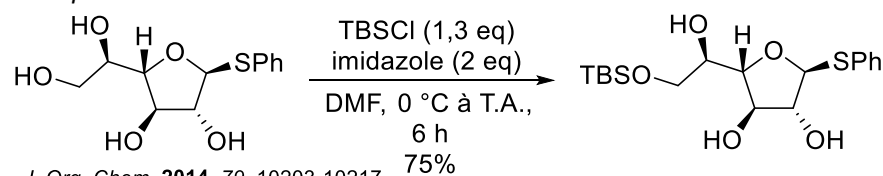
Formation :

- TBSCl, imidazole, DMF, T.A., 12 h (les thiols, les amines et les acides carboxyliques ne sont pas silylés dans ces conditions)

- TBSCl, DMAP, Et_3N , DMF, T.A., 12 h (conditions utilisées pour silyler sélectivement un alcool primaire face un à secondaire)

- TBSOTf, DCM, base (lutidine, Et_3N , DIPA...), 0-25 °C (méthode la plus efficace, à -78 °C elle peut être sélective entre plusieurs alcools secondaires)

Exemple :



J. Org. Chem. **2014**, *79*, 10203-10217

Mécanisme : voir formation du OTIPS

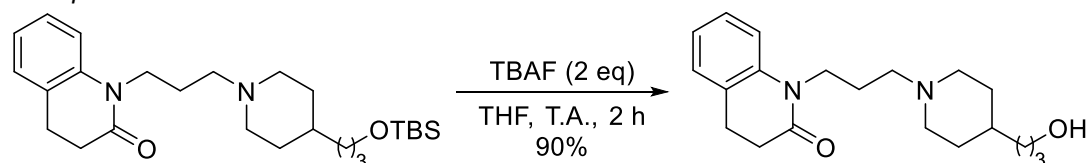
Déprotection :

- TBAF, THF, 25 °C, 1h

- $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, DCM, THF (en présence de *p*-méthoxysalicylaldéhyde, il y a génération de HF qui accélère la réaction)

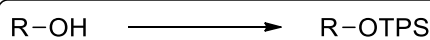
- HF.pyridine, THF, 25 °C (conditions sélectives des alcools primaires face aux secondaires)

Exemple :



J. Med. Chem. **2014**, *57*, 9065-9077

Mécanisme : voir déprotection du OTMS



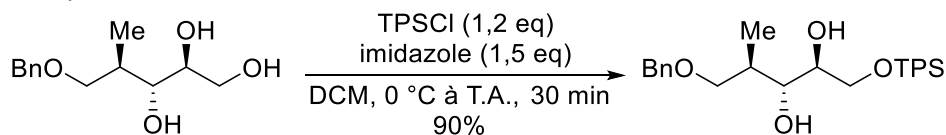
TPS = TBDPS = *tertio*-butyldiphénylsilyle = $-\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)(\text{C}_6\text{H}_5)_2$

Le TBDPS est considéré comme 100 fois plus stable que le TBDMS envers des conditions acides. Il peut être conservé lors de la déprotection d'un TBDMS, Tr ou THP en conditions acides. Par contre, il est plus instable vis-à-vis de conditions basiques. Sélectif des alcools primaires par rapport aux secondaires et tertiaires.

Groupement protecteur introduit en milieu basique faible et clivé en milieu acide ou en présence de fluorure.

Formation :

- TPSCI, imidazole, DMF, T.A.
- TPSCI, DMAP, pyridine ou Et₃N, DCM (très sélectif des alcools primaires)

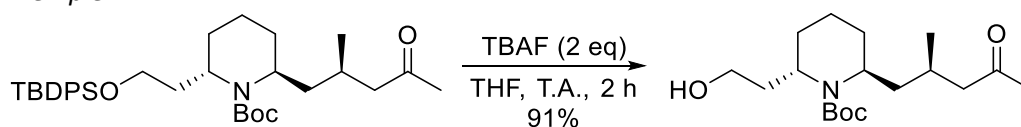
Exemple :

Eur. J. Org. Chem., **2014**, 5063–5070

Mécanisme : voir formation du OTIPS

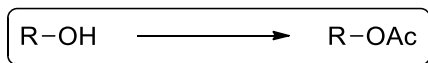
Déprotection :

- TBAF, THF, 25 °C, 1-5 h
- HF.pyridine, THF, 25 °C
- BF₃.Et₂O, DCM, THF (en présence de *p*-méthoxysalicylaldehyde, il y a génération de HF qui accélère la réaction)

Exemple :

J. Am. Chem. Soc., **2014**, 136, 9743–9753

Mécanisme : voir déprotection du OTMS

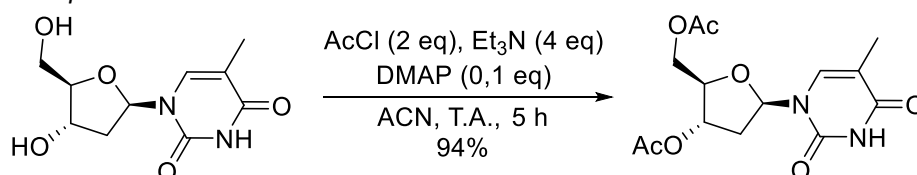
I. 3. Formation d'un ester

Ac = acétyle = -C(O)CH₃

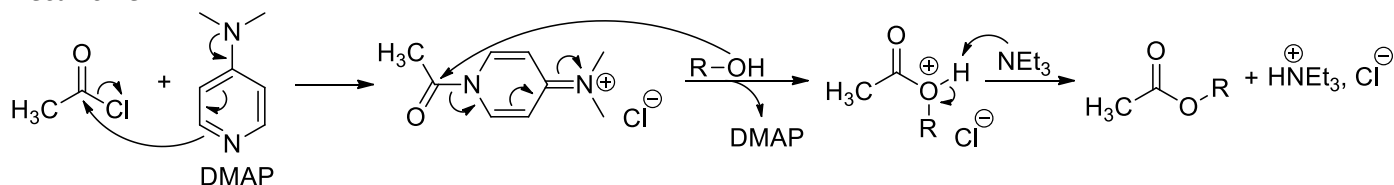
Groupement protecteur introduit en milieu basique faible et clivé en milieu basique faible.

Formation :

- Ac₂O, pyridine, T.A., 12 h (ne fonctionne pas sur les alcools tertiaires)
- Ac₂O ou AcCl, pyridine, DMAP, T.A. à 80 °C, 1-40 h (fonctionne sur les alcools tertiaires)
- AcCl, collidine, DCM (conditions sélectives des alcools primaires et secondaires)

Exemple :

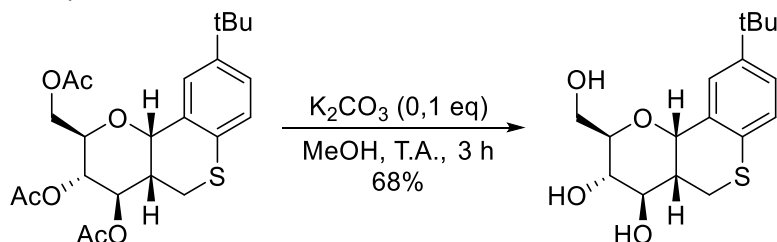
Eur. J. Med. Chem., **2014**, 76, 98-109

Mécanisme :

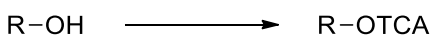
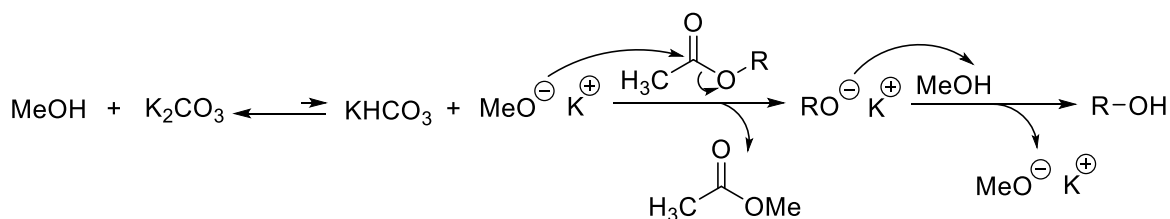
Déprotection :

- K_2CO_3 , MeOH/H₂O, T.A., 1 h
- MeONa, MeOH, T.A., 1 h

Exemple :

*Eur. J. Med. Chem.*, 2014, 87, 197-202

Mécanisme :

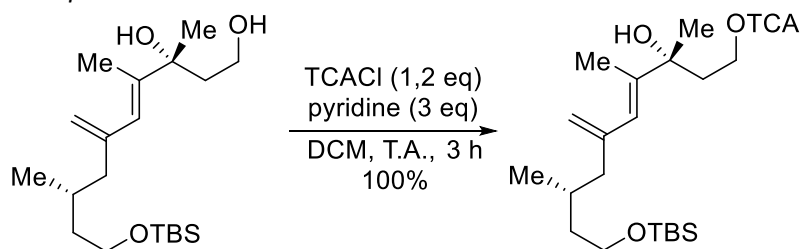
TCA = trichloroacéthyle = $-C(O)CCl_3$

Groupement protecteur introduit en milieu basique faible et clivé en milieu basique faible.

Formation :

- TCACl, pyridine, DMF ou DCM, 20°C

Exemple :

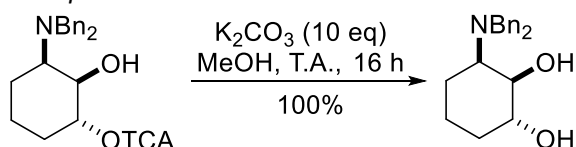
*J. Org. Chem.* 2013, 78, 2213-2247

Mécanisme : voir formation du OMOM

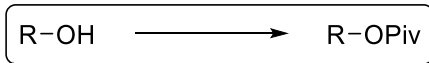
Déprotection :

- Pyridine, MeOH, THF, T.A., 2 h
- MeONa, MeOH, T.A., 8 h
- NaOH ou NaHCO₃, EtOH, T.A., 5 h

Exemple :

*Org. Biomol. Chem.*, 2008, 6, 3751-3761

Mécanisme : voir déprotection OAc



Piv = pivaloyle = $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$

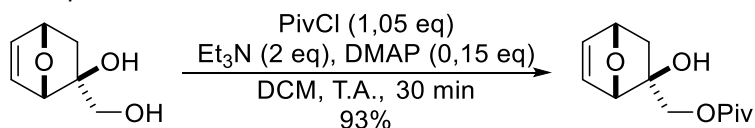
Groupe protecteur très sélectif des alcools primaires.

Groupe protecteur introduit en milieu basique faible et clivé en milieu basique faible.

Formation :

- PivCl, pyridine, T.A., 5 h
- PivCl, Et₃N, DMAP, DCM, T.A., 1 h

Exemple :



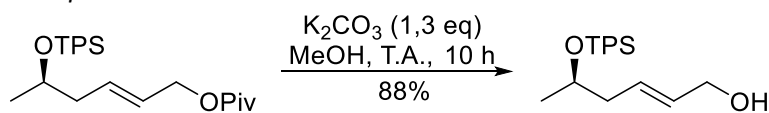
Org. Lett. 2014, 16, 2854-2857

Mécanisme : voir formation du OAc

Déprotection :

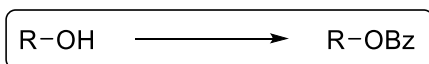
- Base (KOH, K₂CO₃, MeONa), MeOH

Exemple :



Helv. Chim. Acta 2013, 96, 266-274

Mécanisme : voir déprotection OAc



Bz = benzoyle = $\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$

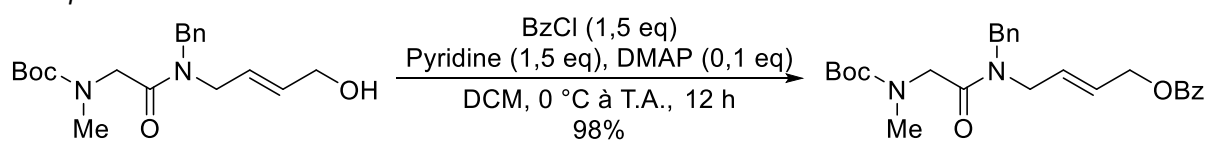
Ester le plus utilisé pour la protection des alcools. Il est moins facilement hydrolysé que les acétates.

Groupe protecteur introduit en milieu basique faible et clivé en milieu basique faible.

Formation :

- BzCl ou Bz₂O, pyridine, 0 °C à T.A.
- BzCl, pyridine, DMAP, DCM, T.A., 12 h

Exemple :



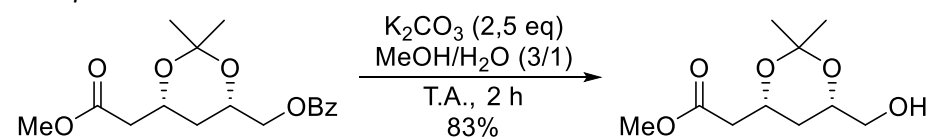
Eur. J. Org. Chem. 2014, 1695-1707

Mécanisme : voir formation du OAc

Déprotection :

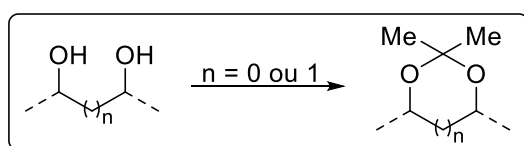
- base (NaOH, K₂CO₃, MeONa...), MeOH, T.A. à reflux, 1-20 h

Exemple :



Tetrahedron **2014**, *70*, 5794-5799

Mécanisme : voir déprotection OAc

I. 4. Protection de 1,2- et 1,3-diols

diméthylcétal ou acétonide

Protection la plus utilisée pour les 1,2- et 1,3-diols. La vitesse de réaction est plus grande pour les 1,2-diols ce qui permet de les protéger sélectivement.

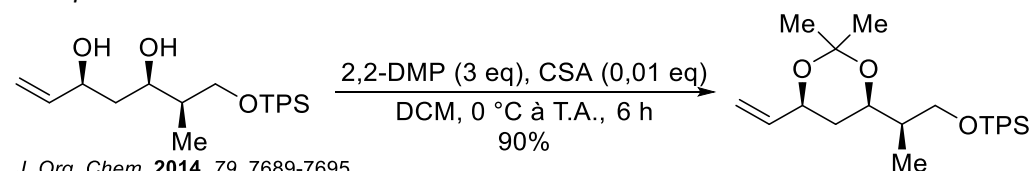
Groupe protecteur introduit en milieu acide faible anhydre et clivé en milieu acide faible aqueux.

Formation :

- Acétone, APTS ou PPTS, T.A., 12 h

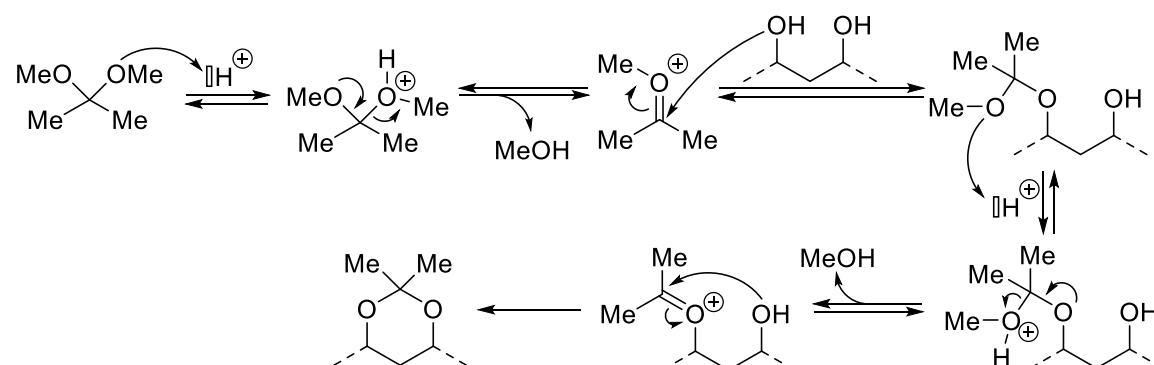
- 2,2-diméthoxypropane, APTS, DCM ou DMF, T.A., 12 h

Exemple :



J. Org. Chem. **2014**, *79*, 7689-7695

Mécanisme :

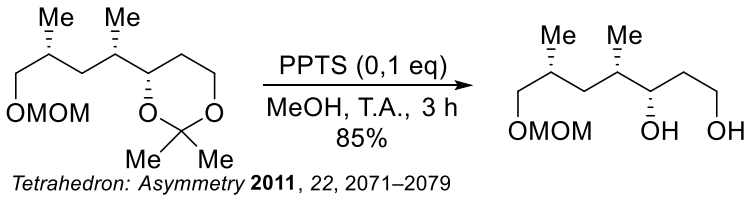


Déprotection : les 1,3-dioxanes (cycle à 6) sont plus difficile à déprotéger que les 1,3-dioxolane (cycle à 5).

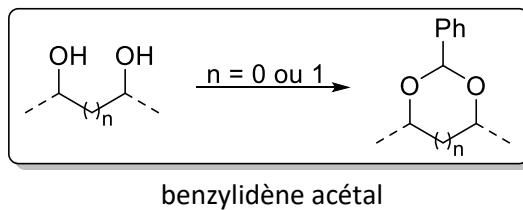
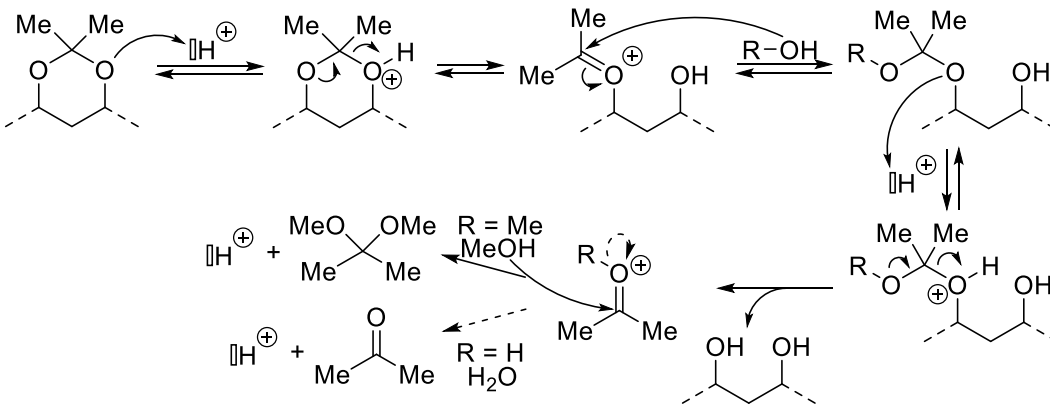
- HCl_(aq), AcOEt, T.A., 3 h

- MeOH, APTS ou PPTS, 1-24 h, T.A. à reflux

Exemple :



Mécanisme :



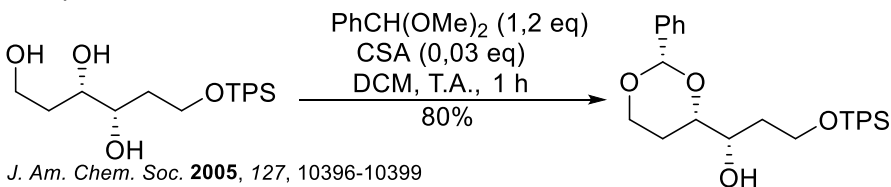
Sélectif des 1,3-diols par rapport aux 1,2-diols. Peut être déprotégé par hydrogénéolyse.

Groupe protecteur introduit en milieu acide faible anhydre et clivé en milieu acide faible aqueux ou par hydrogénéolyse.

Formation :

- PhCHO, APTS, toluène, reflux
- PhCH(OMe)₂, acide (APTS, PPTS ou CSA), DCM, T.A.

Exemple :

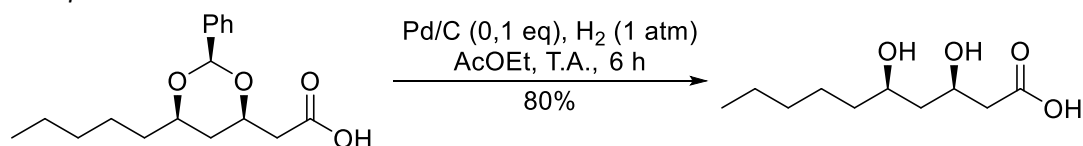


Mécanisme : voir formation des acétonides

Déprotection :

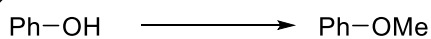
- H₂, Pd/C, MeOH, T.A., 3 h
- HCl_(aq) ou CSA, MeOH
- AcOH/H₂O, 80 °C, 1 h

Exemple :

Tetrahedron: Asymmetry **2012**, 23, 381–387

Mécanisme : voir cours chimie organique

I. 5. Protection des phénols sous forme d'éthers

Me = méthyle = -CH₃

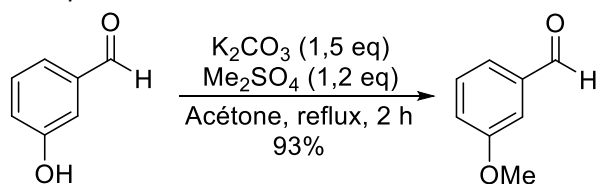
Le pKa d'un phénol étant plus faible que celui d'un alcool aliphatique, une base faible suffit pour le déprotomer.

Groupement protecteur introduit en milieu basique faible anhydre et clivé en milieu acide.

Formation :

- MeI, K₂CO₃, acétone, reflux, 6 h
- Me₂SO₄, NaOH, EtOH, reflux, 3 h

Exemple :

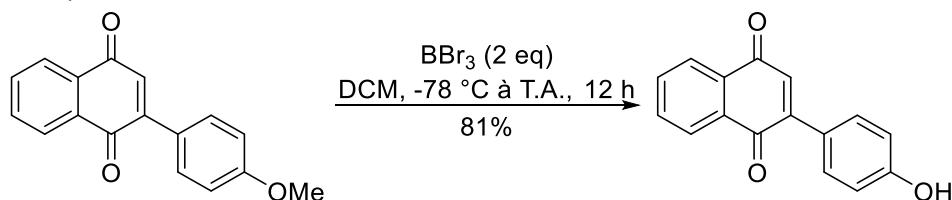
Tetrahedron: Asymmetry **2014**, 25, 578–582

Mécanisme : voir formation des R-OMe

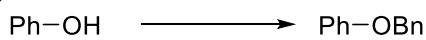
Déprotection :

- BBr₃, DCM, 0 °C à T.A., 5 h
- EtSNa, DMF, reflux, 5 h
- HBr(48%)/AcOH, reflux, 5 h

Exemple :

J. Org. Chem., **2014**, 79, 8607-8613

Mécanisme : voir déprotection du R-OMe



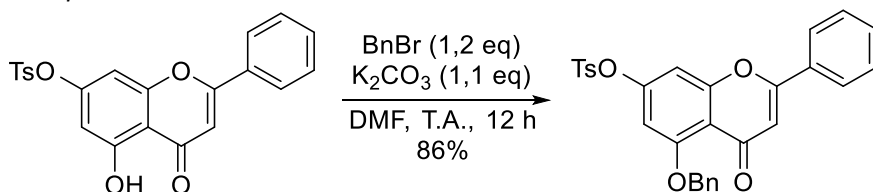
Bn = benzyle = $-\text{CH}_2\text{-Ph} = -\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$

Groupe protecteur introduit en milieu basique faible anhydre et clivé en milieu acide ou par hydrogénéolyse.

Formation :

- BnBr, K_2CO_3 , acétone ou DMF
- BnCl, NaI, NaHCO_3 , ACN

Exemple :



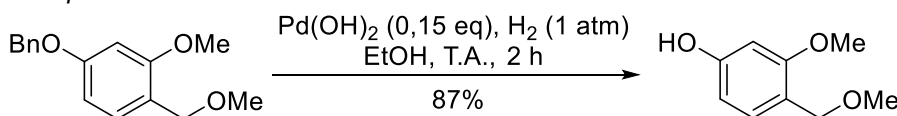
Bioorg. Med. Chem., 2014, 22, 3146–3158

Mécanisme : voir formation des R-OMe

Déprotection :

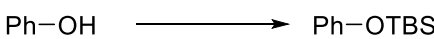
- H_2 , Pd/C, MeOH ou AcOEt
- BBr_3 , DCM, T.A., 5 h

Exemple :



Bioorg. Med. Chem., 2014, 22, 6071–6088

Mécanisme : voir cours chimie organique



TBS = TBDMS = *tertio*-butyldiméthylsilyle = $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$

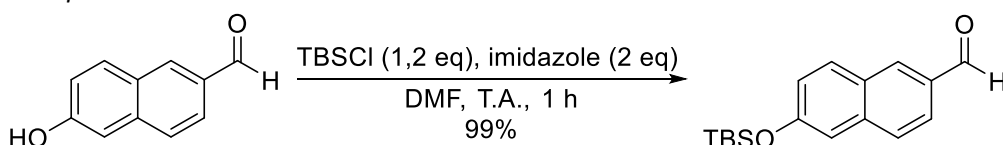
Les Ph-OTBS sont plus stable vis-à-vis de conditions acides que le R-OTBS, mais moins stables qu'eux en conditions basiques.

Groupe protecteur introduit en milieu basique anhydre et clivé en milieu acide et basique faible.

Formation :

- TBSCl, imidazole, DMF ou DCM, T.A., 3 h

Exemple :



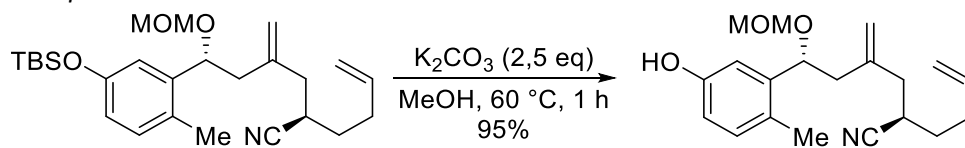
Bioorg. Med. Chem., 2014, 22, 3654–3669

Mécanisme : voir formation R-OTIPS

Déprotection :

- TBAF, THF, 0 °C, 1 h
- K₂CO₃, MeOH
- BF₃.Et₂O, DCM, T.A., 8 h

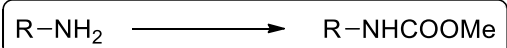
Exemple :



Org. Lett. **2014**, 16, 4928-4931

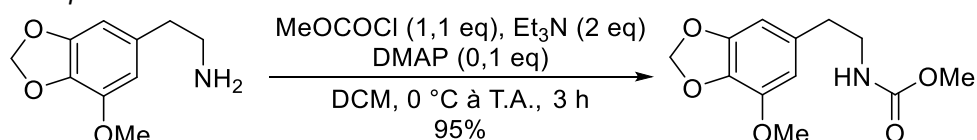
Mécanisme : voir déprotection de R-OTMS et R-OAc

II. Les amines

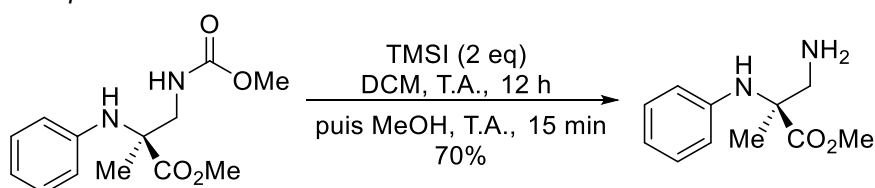
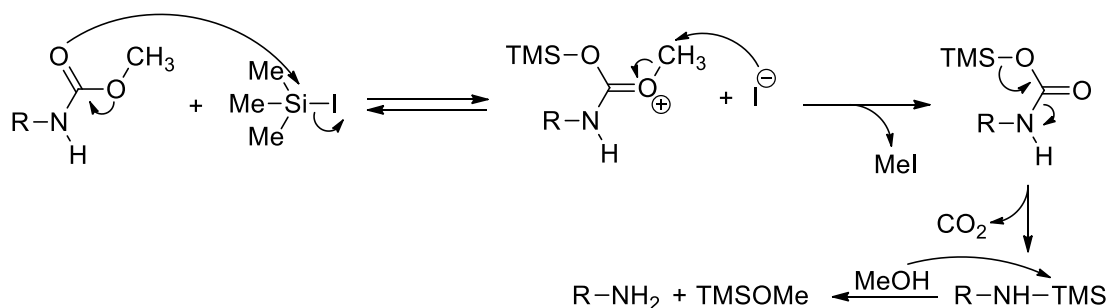
II. 1. Formation d'un carbamate

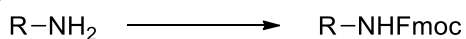
Méthoxyloxycarbonyle (Moc, abréviation peu utilisée)

Groupement protecteur introduit en milieu basique anhydre et clivé en milieu acide.

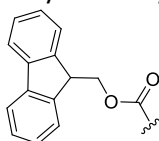
Formation :- MeOCOCl, base (K₂CO₃, Et₃N, pyridine...), DCM ou CHCl₃, T.A. à reflux, 1 à 12h*Exemple :**Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 965–971*Mécanisme :* voir formation de R-OAc**Déprotection :**

- TMSI, DCM
- HCl_(aq), MeOH, reflux

Exemple :*Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 6831–6839*Mécanisme :*



Fmoc = fluorénylméthoxycarbonyle =



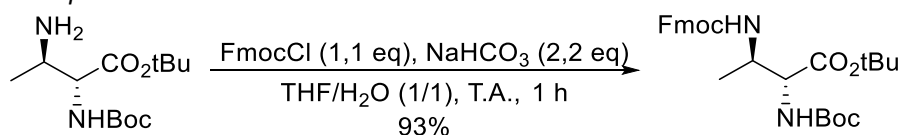
Groupe protecteur très utilisé en synthèse peptidique pour protéger de manière durable la fonction amine et fonctionnaliser du côté de l'acide carboxylique. Il n'est pas clivé en milieux acides, ni en condition réductrice. Par contre, l'azote est facilement déprotégé par une base organique faible en condition anhydre.

Groupe protecteur introduit et clivé en milieu basique.

Formation :

- FmocCl, NaHCO₃, dioxane ou THF / H₂O
- FmocOSu, *i*Pr₂NEt, DCM, T.A., 12 h

Exemple :



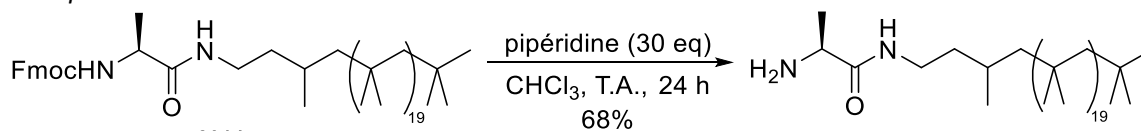
J. Org. Chem. **2013**, 78, 12662-12670

Mécanisme : voir formation de R-OAc

Déprotection :

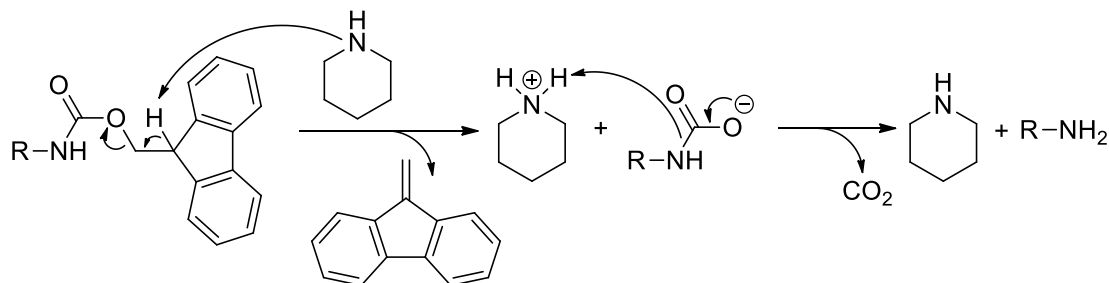
- DMF ou DCM ou CHCl₃, pipéridine ou morpholine, T.A., 12 h

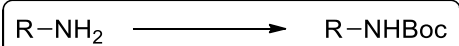
Exemple :



J. Am. Chem. Soc. **2014**, 136, 3919-3927

Mécanisme :





Boc = *tertio*-butoxycarbonyle = $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$

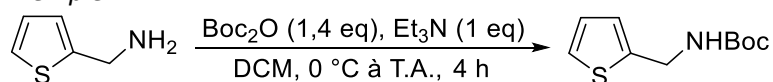
C'est le groupement protecteur le plus utilisé pour protéger une amine. Il est orthogonal au Fmoc et est très utilisé lors de synthèses peptidiques. Il est inerte en condition nucléophile mais sensible au milieu basique fort. Il est clivé en milieu acide.

Groupement protecteur introduit en milieu basique et clivé en milieu acide.

Formation :

- Boc_2O , Et_3N ou pyridine, DMF ou THF ou DCM, T.A. à 60 °C, 1-12 h

Exemple :



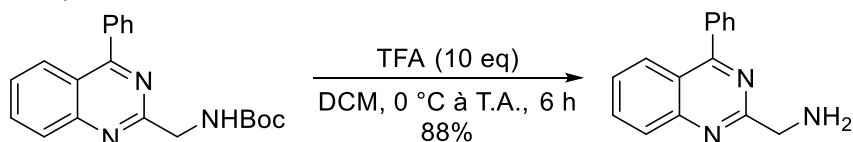
Chem. Eur. J. **2014**, 20, 3800 – 3805

Mécanisme : voir formation de R-OAc

Déprotection :

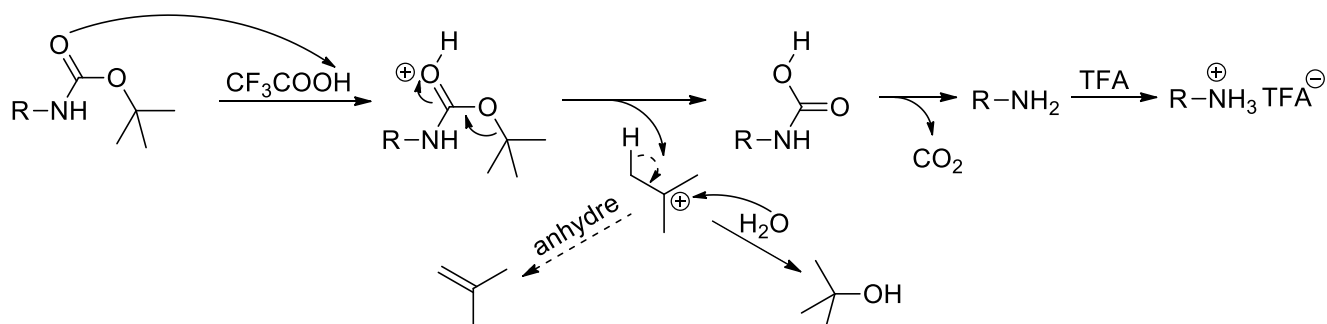
- TFA, DCM, T.A., 1-12 h
- $\text{HCl}_{(\text{aq})}$, dioxane/DCM, T.A., 2 h

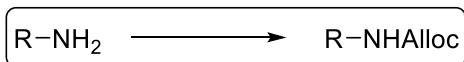
Exemple :



Tetrahedron Letters, **2015**, 56, 101–104

Mécanisme :





Alloc = allyloxycarbonyle = $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

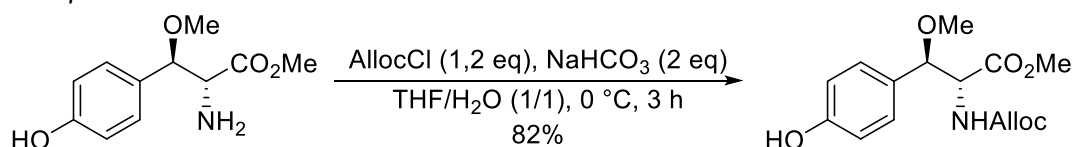
Très fréquemment utilisé car il peut être déprotégé de manière orthogonale, en présence du Pd(0) et d'un nucléophile permettant le piégeage du groupement allyle.

Groupement protecteur introduit en milieu basique et clivé par réaction catalysée au palladium en milieu basique.

Formation :

- AllocCl, pyridine ou Et_3N , DCM
- Alloc₂O, K_2CO_3 , dioxane ou THF/ H_2O , 1 h

Exemple :



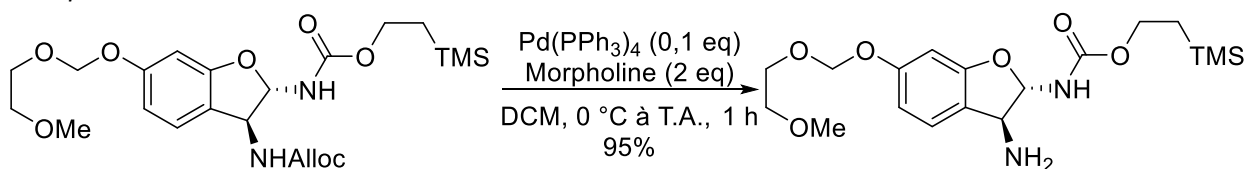
J. Am. Chem. Soc. **2014**, 136, 6754-6762

Mécanisme : voir formation de R-OAc

Déprotection :

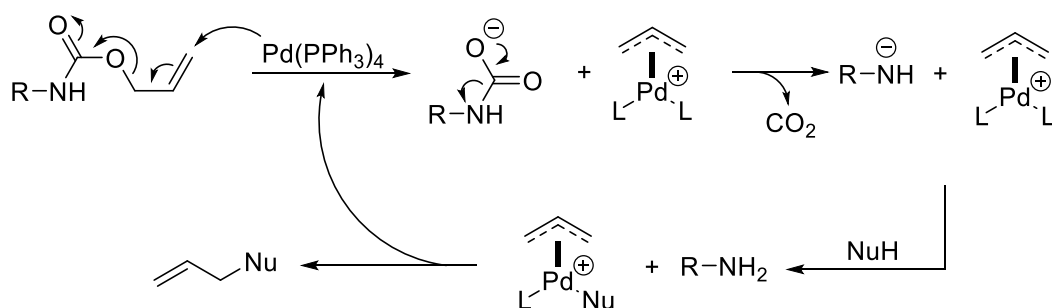
- Pd(PPh_3)₄, Bu_3SnH ou PhSiH_3 ou $\text{MeNH}\cdot\text{BH}_3$ ou amine (morpholine, Et_2NH), THF ou DMF

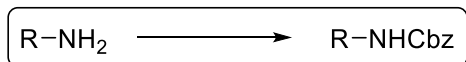
Exemple :



Eur. J. Org. Chem. **2014**, 1151-1156

Mécanisme :





Cbz = benzyloxycarbone = $-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$

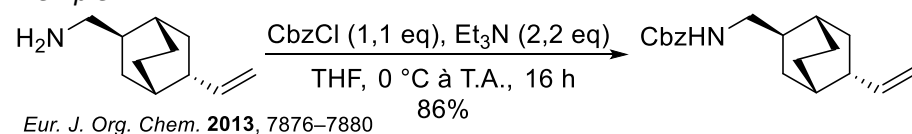
Très utilisé pour protéger une amine car il peut être enlevé par hydrogénolyse.

Groupement protecteur introduit en milieu basique et clivé en milieu basique fort ou par hydrogénolyse.

Formation :

- CbzCl, base (Et_3N , $i\text{Pr}_2\text{NEt}$), DCM ou THF, T.A., 12 h
- CbzCl, $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ ou $\text{K}_2\text{CO}_{3(\text{aq})}$, THF ou dioxane, T.A., 12 h

Exemple :

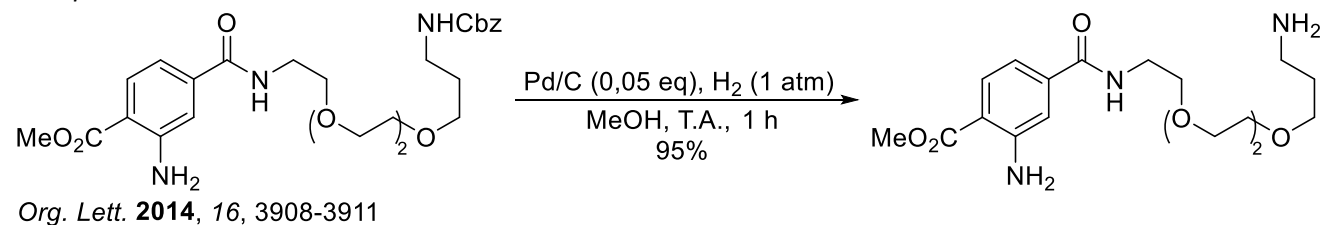


Mécanisme : voir formation de R-OAc

Déprotection :

- H_2 , Pd/C, MeOH ou AcOEt
- KOH (40%), MeOH, reflux

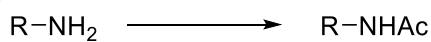
Exemple :



Mécanisme : voir cours chimie organique

II. 2. Formation d'un amide

Les amides sont très stables, pour les hydrolyser il faut généralement des conditions acides ou basiques fortes.



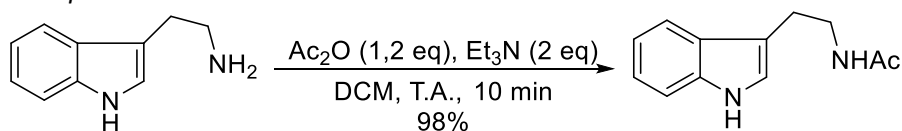
Ac = acétyle = $-\text{CO}-\text{CH}_3$

Groupe protecteur introduit en milieu basique et clivé en milieu acide ou basique fort.

Formation :

- Ac_2O , base (Et_3N , pyridine, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$), DCM, T.A., 12 h
- AcCl , pyridine, DCM, T.A., 12 h

Exemple :



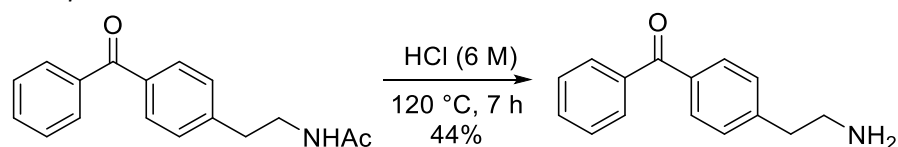
Eur. J. Med. Chem. **2014**, 78, 375-382

Mécanisme : voir formation de R-OAc

Déprotection :

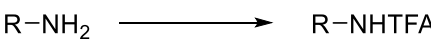
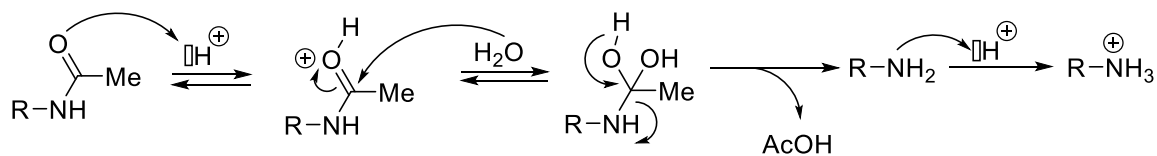
- HCl (2-6 M), reflux
- KOH (20-30%), MeOH , reflux

Exemple :



Eur. J. Org. Chem. **2013**, 2428-2433

Mécanisme :



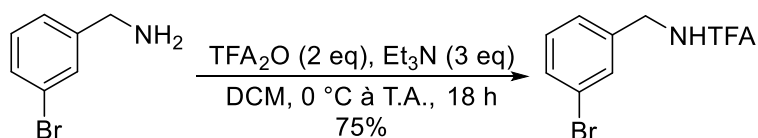
TFA = trifluoroacétyle = $-\text{CO}-\text{CF}_3$

Groupe protecteur introduit en milieu basique et clivé en milieu acide ou basique.

Formation :

- TFA_2O , pyridine ou Et_3N , DCM, T.A.

Exemple :

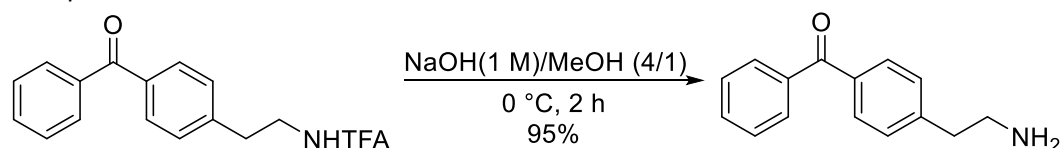
J. Org. Chem. **2014**, 79, 2854-2863

Mécanisme : voir formation de R-OAc

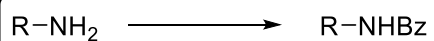
Déprotection :

- K_2CO_3 ou NaOH , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$, T.A.
- HCl , MeOH , 65°C , 24 h

Exemple :

Eur. J. Org. Chem. **2013**, 2428-2433

Mécanisme : voir déprotection R-NHAc et R-OAc

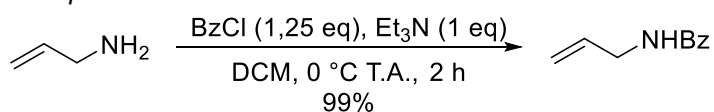
Bz = benzoyle = $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$

Groupement protecteur introduit en milieu basique et clivé en milieu acide.

Formation :

- BzCl , pyridine ou Et_3N ou $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, DCM , T.A.

Exemple :

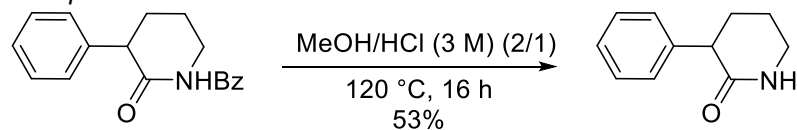
J. Org. Chem. **2014**, 79, 10284-10295

Mécanisme : voir formation de R-OAc

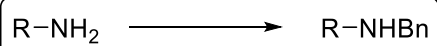
Déprotection :

- HCl (6 M), reflux
- HBr/AcOH , T.A., 72 h

Exemple :

Eur. J. Org. Chem. **2013**, 4979-4985

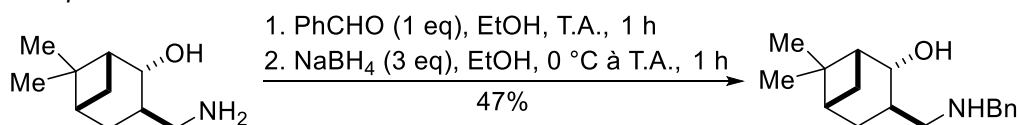
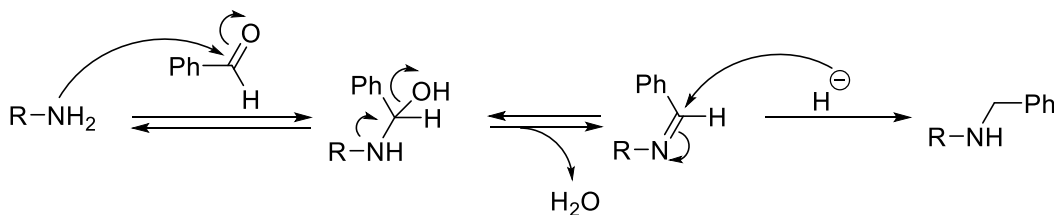
Mécanisme : voir déprotection de R-NHAc

II. 3. Formation d'une alkylamineBn = benzyle = $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$

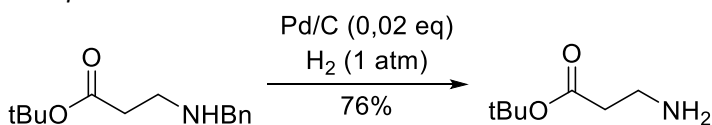
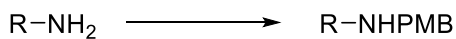
Groupement protecteur introduit en milieu basique et clivé par hydrogénolyse.

Formation :

- BnBr, Et₃N, ACN (risque de di-alkylation sur amine primaire)
- PhCHO, NaBH₃CN, EtOH
- BnCl, KOH_(s), toluène, reflux (risque de di-alkylation sur amine primaire)

Exemple :*Tetrahedron: Asymmetry*, **2014**, 25, 1138–1145**Mécanisme :****Déprotection :**

- H₂, Pd/C, MeOH

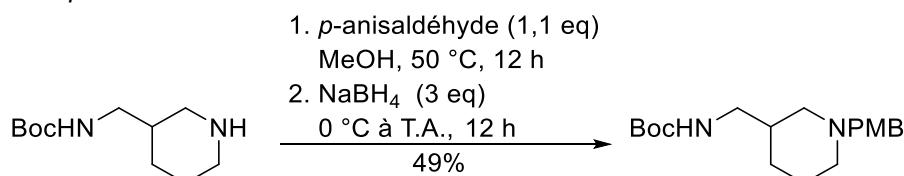
Exemple :*Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1809–1818**Mécanisme :** voir cours chimie organiquePMB = *para*-méthoxybenzyle = $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-p-\text{OCH}_3$

Groupement protecteur introduit en milieu basique et clivé principalement en milieu oxydant et par hydrogénolyse.

Formation :

- *p*-MeOBnBr, K₂CO₃ ou TEA, DMF ou DCM (risque de di-alkylation sur amine primaire)
- *p*-MeOPhCHO, MeOH puis NaBH₄

Exemple :



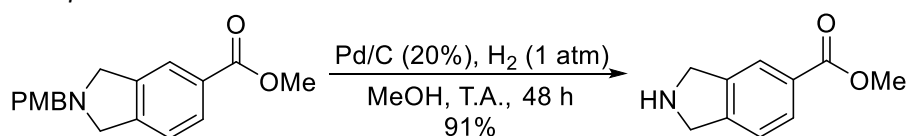
Eur. J. Med. Chem., 2013, 70, 315-325

Mécanisme : voir formation du R-NHBn

Déprotection :

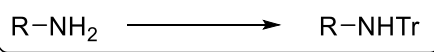
- DDQ, DCM/H₂O, T.A., 1 h (les MOM, THP, TBS et Bn sont stables si la réaction est faite à T.A.)
- H₂, Pd/C, MeOH

Exemple :



J. Med. Chem. 2013, 56, 7201-7211

Mécanisme : voir déprotection de R-OPMB



Tr = trityle = -C(C₆H₅)₃

Excellente sélectivité pour les amines primaires par rapport aux secondaires et tertiaire.

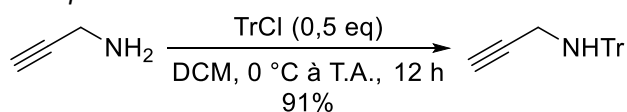
Groupe protecteur introduit en milieu basique faible et clivé en milieu acide faible ou par hydrogénolyse.

Groupe protecteur introduit en milieu basique et clivé en conditions acides.

Formation :

- Ph₃CCl, base (DMAP, pyridine, *i*Pr₂NEt...), DMF, 25 °C, 12 h
- TrOTf, 2,6-lutidine, DCM, 0 °C

Exemple :



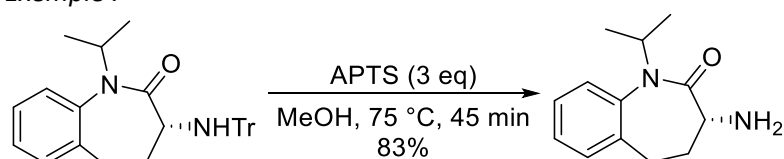
Org. Lett., 2011, 13, 1382-1385

Mécanisme : voir formation R-OMOM

Déprotection :

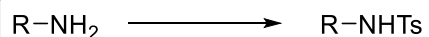
- HCl_(aq), acétone, T.A., 3 h
- APTS, MeOH, 70 °C, 12 h
- AcOH, H₂O, reflux, 8 h

Exemple :



Org. Biomol. Chem., 2012, 10, 9474-9480

Mécanisme : voir déprotection R-OTr

II. 4. Formation d'une tosylamineTs = tosyl = $-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-p\text{CH}_3$

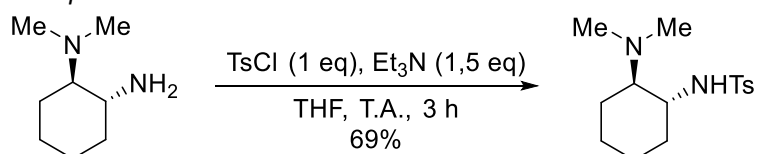
Une des protections les plus stables de la fonction amine.

Groupe protecteur introduit en milieu basique et clivé dans des conditions acides forts ou réductrices métalliques.

Formation :

- TsCl, Et₃N, pyridine, DCM

Exemple :



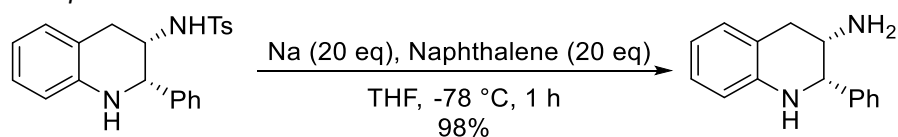
Org. Lett. **2014**, 16, 4256-4259

Mécanisme : voir formation OMOM

Déprotection :

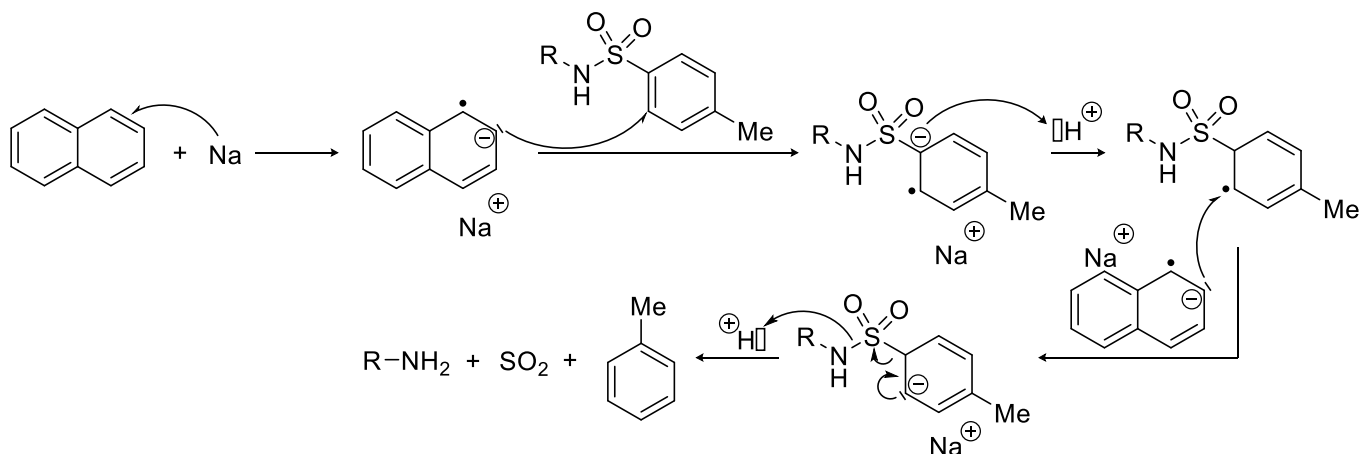
- HBr(48%)/AcOH, 70 °C, 8 h
- Naphthaléniure de sodium, DME ou THF, -78 °C
- Li/NH₃, THF, -78 °C

Exemple :

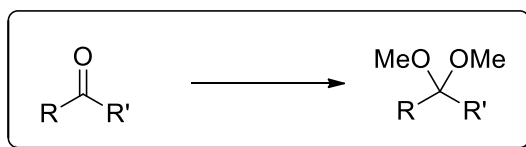


Org. Lett., **2014**, 16, 2680–2683

Mécanisme :



III. Les carbonyles



diméthylacétal

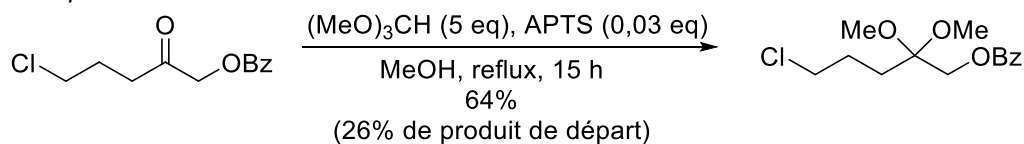
Très simple à former en éliminant l'eau formée pendant la réaction.

Groupement protecteur introduit et clivé en milieu acide faible.

Formation :

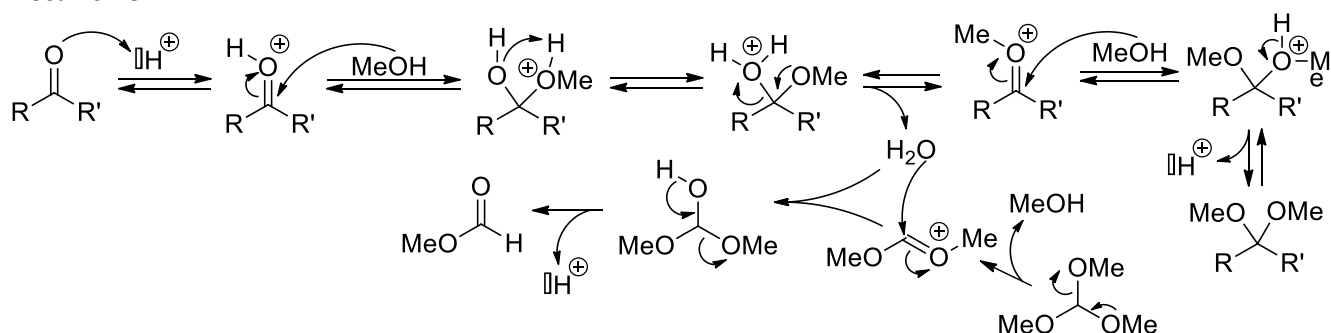
- MeOH, HCl_(g), 2 min
- MeOH, PPTS, reflux, 3 h
- (MeO)₃CH, MeOH, APTS, reflux, 2 h

Exemple :



Tetrahedron, 2014, 70, 6554-6560

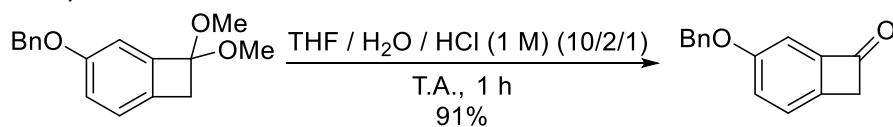
Mécanisme :



Déprotection :

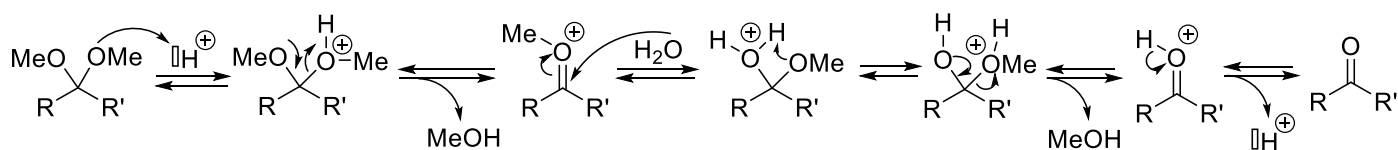
- APTS ou PPTS, acétone
- AcOH, H₂O
- TFA, MeOH, H₂O, T.A., 1 h 30

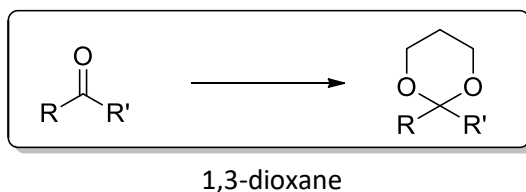
Exemple :



ACS Med. Chem. Lett. 2013, 4, 551-555

Mécanisme :





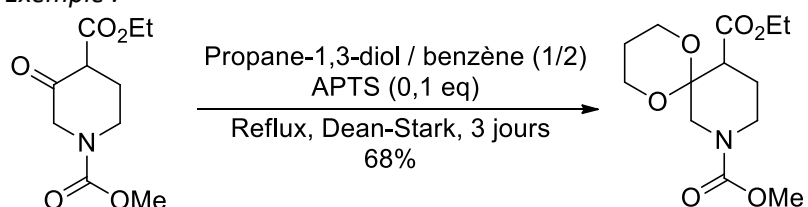
Plus stable que le 1,3-dioxolane.

Groupe protecteur introduit en milieu acide et clivé en milieu acide fort.

Formation :

-propane-1,3-diol ou 2,2-diméthoxypropane, APTS, toluène, reflux, 6 h

Exemple :



J. Med. Chem. **2014**, 57, 6060-6082

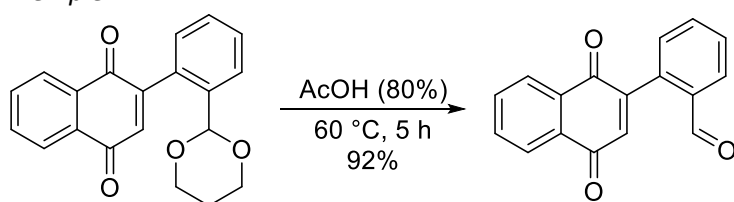
Mécanisme : voir formation du diméthylacétal

Déprotection :

-HCl, THF, reflux

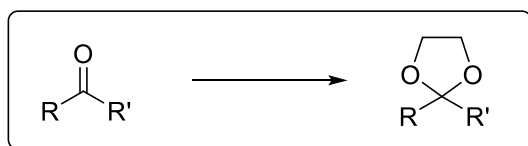
-AcOH/H₂O, reflux

Exemple :



ACS Med. Chem. Lett. **2014**, 5, 777-781

Mécanisme : voir déprotection du diméthylacétal



1,3-dioxolane

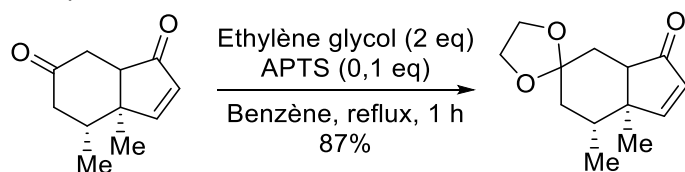
Plus facile à cliver que le 1,3-dioxane.

Groupe protecteur introduit et clivé en milieu acide.

Formation :

- Ethylène glycol, APTS, toluène, reflux, 6 h

Exemple :



Org. Lett. **2014**, 16, 4252-4255

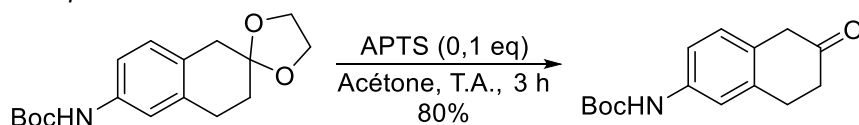
Mécanisme : voir formation du diméthylacétal

Déprotection :

- Acétone, H₂O, APTS ou PPTS, reflux

- HCl (1 M), THF ou MeOH, T.A., 20 h

Exemple :



J. Org. Chem. **2014**, 79, 7822-7830

Mécanisme : voir déprotection du diméthylacétal (l'acétone permet de piéger l'éthylène glycol libéré).