

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

La chimie fine inclut toutes sortes de molécules complexes et multifonctionnelles, leurs synthèse nécessitent généralement des enchainements multi-étapes et parfois dans des phases différentes. Les groupements fonctionnels peuvent réagir l'un sur l'autre, comme ils peuvent être compétitifs vis-à-vis d'un même réactif, donc leur la synthèse reste donc difficile à réaliser. La présence d'une cétone et d'un aldéhyde dans la même molécule représente un handicap du point de vue réactivité et sélectivité, puisqu'ils peuvent réagir pareillement ou ensemble avec les même entités nucléophiles, tel qu'un réactif de Grignard. La différence de réactivité (cétone-aldéhyde) est insuffisante pour prévoir une réaction sélective. Le même souci peut se présenter dans le cas d'amines et d'alcools en présence d'acides, de bases et de nucléophiles. De ce fait, il est donc nécessaire de passer par des étapes de **Protection/Déprotection**.

L'utilisation d'un groupement protecteur est-elle nécessaire en synthèse organique? *Non*, elle devrait être évitée si c'est possible. Cependant, en synthèse multi-étape, l'utilisation d'un ou plusieurs groupements protecteurs est difficile à éviter.¹

Le choix des groupements protecteurs convenables est une étape importante lors de l'élaboration d'une stratégie de synthèse organique et plus particulièrement pour les molécules polyfonctionnelles. Quand une réaction chimique doit être effectuée sélectivement sur une seule fonction réactive dans une molécule polyfonctionnelle, d'autres sites réactifs doivent être temporairement protégés afin d'empêcher des réactions secondaires.²

Un chimiste organicien doit prendre en considération l'effet des réactifs, des conditions réactionnelles et la réactivité des groupements fonctionnels impliqués lors de l'élaboration d'une synthèse multi-étape pour sélectionner un groupement protecteur spécifique. En effet, il doit évaluer les fonctions organiques avec tous les réactifs utilisés dans la séquence réactionnelle afin de prévoir ceux qui sont instables vis-à-vis les conditions choisies et de prévoir les protections appropriées.

L'utilisation des groupements protecteurs en synthèse organique a pris un essor important ces dernières années, en témoignant les nombreuses méthodes décrites dans la littérature consacrées à ce sujet. Les considérations environnementales et économiques ont été

1. Schelhaas, M.; Waldmann, H. *Protecting Group Strategies in Organic Synthesis*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 2056.

2. Wuts P GM, Greene TW. *Greene's Protective Group in Organic Synthesis*, 4th Ed.; John Wiley & Sons: New York. **2007**

prises en évidence pour les recherches académiques et industrielles en concevant des procédés de synthèse propres, sélectives, rentables et faciles à mettre en œuvre.³

En outre, les préoccupations environnementales courantes encouragent le développement des conditions douces « *Greener* », ainsi la contribution de la chimie organique doit servir de bien être du quotidien humain. Les principes de la chimie propre soutiennent les méthodes douces "greenness" et le développement de protocoles de synthèse qui tiennent compte d'un minimum de principes de la chimie verte comme : l'empêchement de la production des déchets (solvants organiques, réactifs additionnels)⁴ et la réduction des besoins énergétiques.⁵ L'utilisation de solvants verts et de catalyseurs recyclables sont nécessaires pour les besoins d'une synthèse propre et rentable. De ce fait, l'eau peut présenter une alternative intéressante en synthèse organique⁶ et a reçu une attention particulière dans le cadre de la **chimie verte**.

De nombreuses méthodes d'introduction et de clivage des groupements Boc, Cbz et Ts ont été décrites⁷ dans la littérature, mais les plus employées font appel à des conditions opératoires assez rudes, ceci pourrait cependant induire des problèmes de chimiosélectivité et de régénération des produits secondaires.⁸

Dans le cadre de présent travail, nous nous intéresserons au développement des méthodes éco-environnementales d'introduction et de clivage des groupements protecteurs. Nous nous intéressons à la protection/déprotection dans des conditions neutres de la fonction amine par le Boc, Cbz, Ts et l'hydroxyle phénolique par le Boc tout en utilisant l'eau comme solvant et intermédiaire réactionnel.

3. Sartori, G.; Maggi, R.; *Chem. Rev.*, **2010**, 113

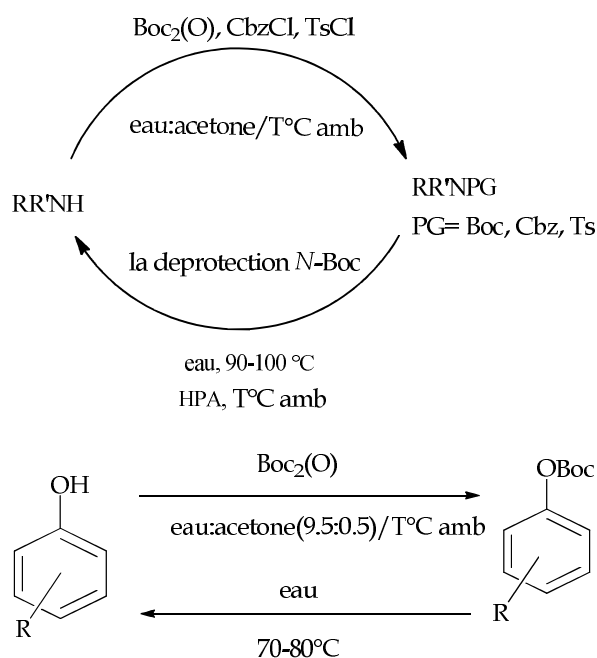
4. (a) Clark, J. H. *Green Chem.*, **1999**, 1. (b) Tundo, P.; Anastas, P.; Black, D. S.; Breen, J.; Collins, T.; Memoli, S.; Miyamoto, J.; Polyakoff, M.; Tumas, W. *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, 1207.

5. Tundo, P.; Anastas, P.; Black, D. S.; Breen, J.; Collins, T.; Memoli, S.; Miyamoto, J.; Polyakoff, M.; Tumas, W. *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, 1207.

6. (a) Grieco, P. A. *Organic Synthesis in Water*. Ed.; Blackie Academic and Professional: London, UK, **1998**. (b) Li, C. J.; Chang, T. H. *In Organic Reactions in Aqueous Media*; Wiley: New York, **1997**. (c) Marcus Lindstrom, U. *Organic Reactions in Water: Principles, Strategies and Applications*; 1st Ed., Blackwell Publishing, **2007**.

7. (a) Chen, G-H.; Pan, P.; Chen, Y.; Meng, X-B.; Li, Z-J. *Tetrahedron*. **2009**, 65, 5922; (b) Hattori, K.; Sajiki, H.; Hirota, K. *Tetrahedron*. **2000**, 56, 8433; (c) Chinni M. K.; Narasimhulu, M.; Srikanth. R. T.; Suryakiran, N.; Venkateswarlu, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 55.

8. (a) Heydari, A.; Shiroodi, R. K.; Hamadi, H.; Esfandyari, M.; Pourayoubi, M. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 5865; (b) Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 10827; (c) Tamaddon, F.; Nasiri, A.; Farokhi, S. *Catalysis Communications*. **2011**, 12, 1477.



Protection/Déprotection *N*-Boc, *N*-Cbz, *N*-Ts et *O*-Boc dans l'eau

Ce sont ces voies-là que nous allons tenter d'étudier et de généraliser.

Ce travail est subdivisé en quatre chapitres.

- Le premier chapitre sera consacré à la situation bibliographique du sujet et renferme le rôle des groupements protecteurs en synthèse organique.
- Le deuxième chapitre représente la discussion des résultats obtenus de la protection/déprotection *N*-Boc, *N*-Cbz et *N*-Ts.
- Le troisième, ce chapitre sera consacré à la création et à la mise en œuvre d'une méthode originale de la protection/déprotection *O*-Boc dans un milieu aqueux.
- Le quatrième chapitre regroupe la partie expérimentale et les annexes.

***INTRODUCTION ET CLIVAGE DES
GROUPEMENTS PROTECTEURS
SUR LES FONCTIONS
ORGANIQUES***

I. LES GROUPEMENTS PROTECTEURS

Le groupement protecteur est caractéristique d'une ou de plusieurs fonctions. Il est généralement utilisé en synthèse multi-étapes pour bloquer une fonction choisie, il doit résister aux conditions réactionnelles. Il peut également coexister avec un autre groupement orthogonal sur la même molécule, ce qui permet la protection/déprotection de façon sélective.

Un groupement protecteur devient très intéressant lorsqu'il est :

- Facile à greffer sur la fonction à protéger d'une part et facile à cliver d'autre part afin de retrouver la fonction originale avec des bons rendements.
- Stable dans les conditions de réactions ultérieures projetées.
- Orthogonale vis-à-vis des autres groupements protecteurs.
- Facile à caractériser par les méthodes d'analyse (RMN, SM, IR, etc.).
- Stable vis-à-vis les techniques de séparation et de purification comme la chromatographie.
- Le coût de la réaction de protection et de déprotection d'un groupement ne doit pas être trop élevé.
- Le produit de la déprotection doit être facile à séparer du résidu de la protection.

I-1. Protection de la fonction alcool

La fonction hydroxyle est présente dans divers composés polyfonctionnels d'intérêt biologique et synthétique (nucléosides, carbohydrates, stéroïdes, macrolides, polyéthers et aminoacides).⁹ Le groupement hydroxyle doit subir des réactions de protection et de déprotection et qui sont rencontrées respectivement avec une fréquence de 30% et 14% dans la synthèse des pro-drogues.¹⁰

Divers groupements protecteurs spécifiques aux hydroxyles ont été développés, mais il est difficile de prévoir une protection chimiosélective pour de multiples hydroxyles dans une molécule polyfonctionnelle. Plusieurs méthodes telles que l'acétylation, la *tetra*-hydropyranylation, la méthoxyméthylation et la triméthylsilylation ont été décrites pour la protection des groupements hydroxyles.

9. Beaucage, S. L. and Iyer, R. P. *Tetrahedron*. **1992**, 48, 2223.

10. Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T. *Org. Biomol.Chem.*, **2006**, 4, 2337.

1.1.1. Forme éther

L'hydrogène acide des alcools peut être remplacé par un alkyle pour former un éther, il est souvent stable dans des conditions fortement basiques et aux attaques nucléophile.¹¹ Les éthers sont parmi les groupements protecteurs les plus utilisés en synthèse organique impliquant la fonction alcool, ils trouvent des applications intéressantes en synthèse des nucléotides.¹²

Les Clavaminol A, C et H **1** étant cytotoxiques,¹³ leurs synthèses totales à partir de (*R*)-glycidol nécessitent des étapes de protection/déprotection régiosélective des hydroxyles sous forme d'éthers.¹⁴

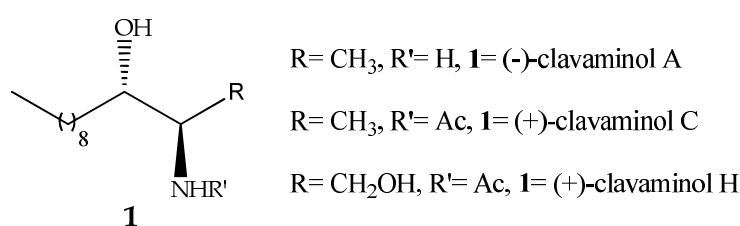


Fig I-1. Structures du Clavaminol

1.1.1.1. Le methoxyméthyl éther (MOM éther)

Le méthoxyméthyl éther (MOM éther) est largement répandu comme un groupement protecteur des alcools, il est facilement introduit, stable vis-à-vis des conditions de déprotection d'autres groupements protecteurs tels que ; le silyle, l'alkoxyacyle ou les dérivés benzyliques, aussi bien que dans les conditions fortement basiques ou légèrement acides.²

➤ Introduction

Le MOM éther est généralement introduit sur les hydroxyles en utilisant le Chloro méthyle éther en milieu légèrement basique (*i*-Pr₂NEt)¹⁵. La *mono*-protection d'hydroxyle du diol **2** nécessite une base forte telle que NaH (Schéma I-1).¹⁶

11. Joseph, M. H. *In Organic Chemistry*. 2^{ème} Ed. Thomson Brooks/Cole. **2006**. 1012.

12. Engels, J. W and E. Uhlmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1989**, 28, 716.

13. Aiello, A.; Fattorusso, E.; Giordano, A.; Menna, M.; Navarrete, C.; Munoz, E. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 2920.

14. Ahmed, M. Z.; Andrew, S. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 8030.

15. Stork, G.; Takahashi, T.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 1275.

16. Ihara, M.; Suzuki, M.; Fukumoto, K.; Kametani, T.; Kabuto, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 1963.

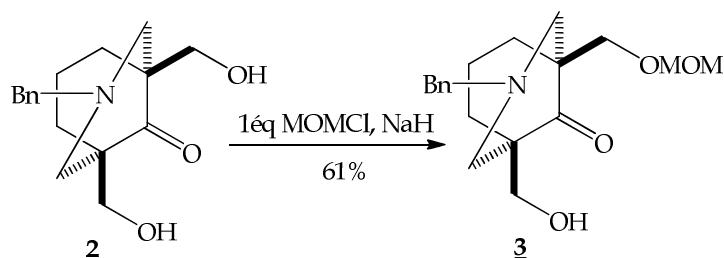


Schéma I-1 : Introduction du MOM à partir du MOMCl

La cancérogénicité du MOMCl incite le développement d'autres réactifs alternatifs doux. Marcune et *al*¹⁷ ont réussi de protéger l'hydroxyle du dérivé de l'Avermectine **4** dans des conditions douces, dont lequel le 2-((méthoxyméthyl)thio)pyridine a été utilisé pour l'insertion du MOM (Schéma I-2).

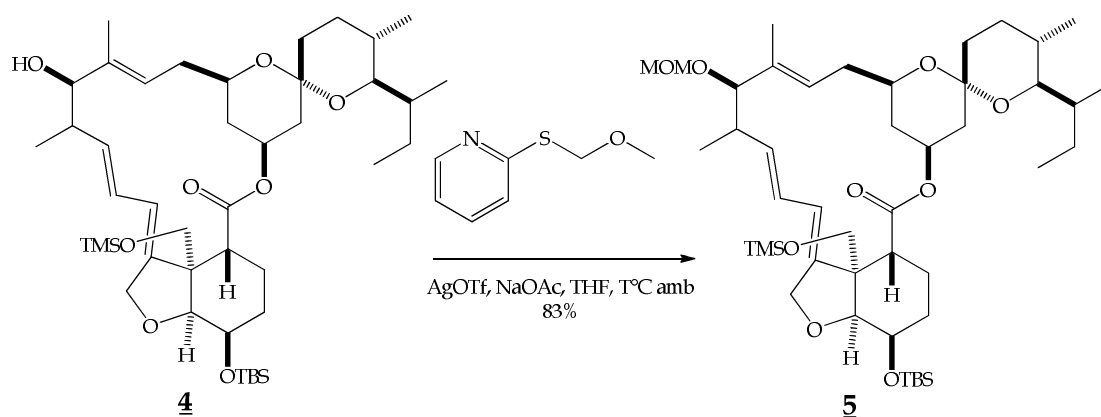


Schéma I-2: Formation du MOM éther utilisant le 2-((méthoxyméthyl)thio)pyridine

➤ Clivage

Diverses méthodes ont été décrites pour la déprotection du MOM éther, utilisant des acides Bronsted¹⁸ et des acides de Lewis¹⁹. Les applications synthétiques de ces méthodes restent limitées à cause de la faible sélectivité de déprotection du MOM en présence d'autres groupements protecteurs de la fonction hydroxyle et le temps de réaction qui reste relativement long. Une méthode de clivage du MOM éther des alcools primaires, secondaire, tertiaire et phénol a été décrite en présence de bromure de zinc (II) avec le *n*-propane-1-thiol (schéma I-3).²⁰ La chimiosélectivité de déprotection est conçue avec succès en présence d'autres groupements protecteurs de l'hydroxyle : TBDPS, Ac, Bn et PMB.

17. Marcune, B. F.; Karady, S.; Dolling, U.-H.; Novak, T. J. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 2446.

18. Mander, L. N.; Thomson, R. J. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 1654.

19. Yadav, J. S.; Ganganna, B.; Bhunia, D. C.; Srihari, B. P. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 4318.

20. Jae, H. H.; Young, E. K.; Jeong-Hun, S.; Do, H. R. *Tetrahedron*. **2010**, 66, 1673.

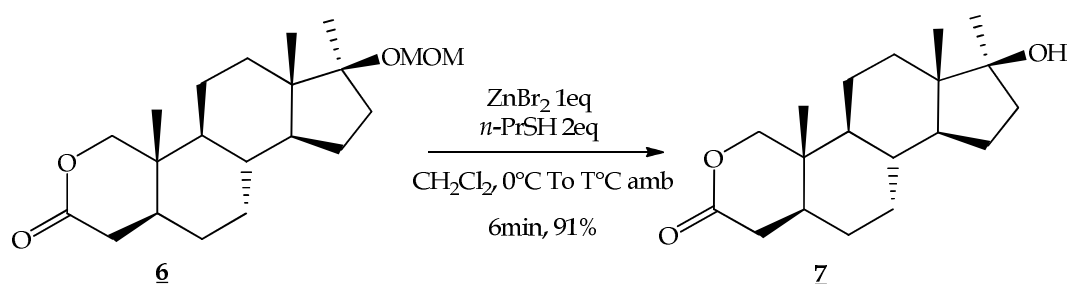


Schéma I-3 : Déprotection chimiosélective du MOM éther

1.1.1.2. Méthyl éther (OMe)

Le méthyl éther est un groupement protecteur d'hydroxyle, particulièrement utilisé pour protéger les phénols. Le phénoxyméthyl éther résultant nécessite parfois des conditions dures pour régénérer le phénol correspondant.

➤ Introduction

La protection des hydroxyles du 3',4'-dihydroxyacétophénone **8** a été réalisée à partir de l'iodométhane (CH_3I) en présence de K_2CO_3 anhydre dans l'acétone (Schéma I-4).²¹

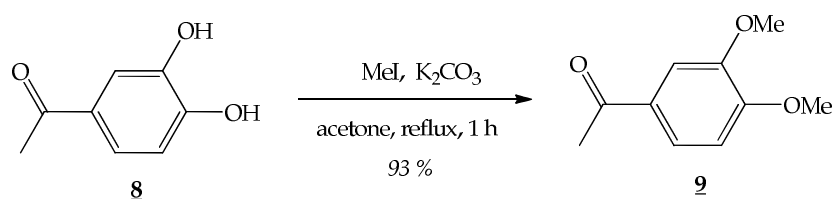


Schéma I-4 : Préparation d'anisole substituée

La synthèse de stéroïde *penta*-cyclique nécessite une protection régiosélective des deux hydroxyles les plus acides en C3 et C7 que celui de C12 à cause de l'encombrement créé par CH_3 en C13. La préparation de l'éther méthylique a été réalisée par le CH_3I dans un milieu fortement basique de NaH (Schéma I-5).²²

21. Khatib, S.; Nerya, O.; Musa, R.; Shmuel, M.; Tamir, S.; Vaya, J. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, 13, 433.

22. Ibrahim-Ouali, M.; Bouleghlem, H.; Aouf, N-E. *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 1859.

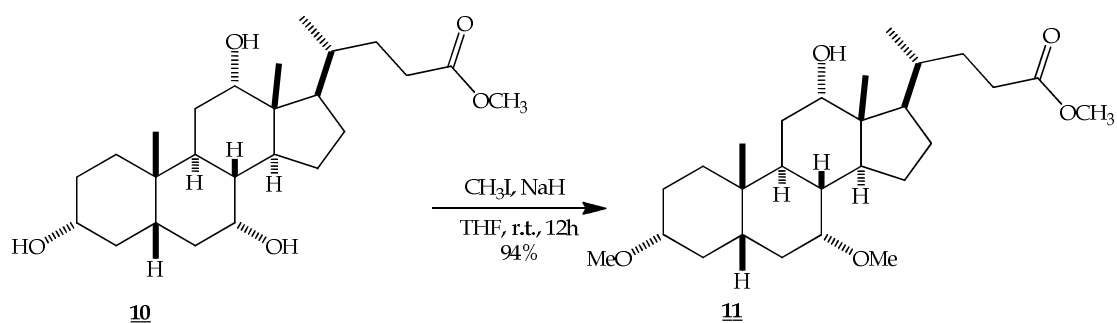


Schéma I-5 : Introduction régiosélective du méthyl éther

➤ Clivage

Diverses méthodes ont été décrites dans la littérature pour la déprotection du méthyl éther en utilisant des acides de Lewis comme BBr_3 , BF_3 et FeCl_3 .² Le clivage chimiosélectif du méthyl éther a lieu en présence d' AlCl_3 combiné avec Bu_3NI (Schéma I-6).²³

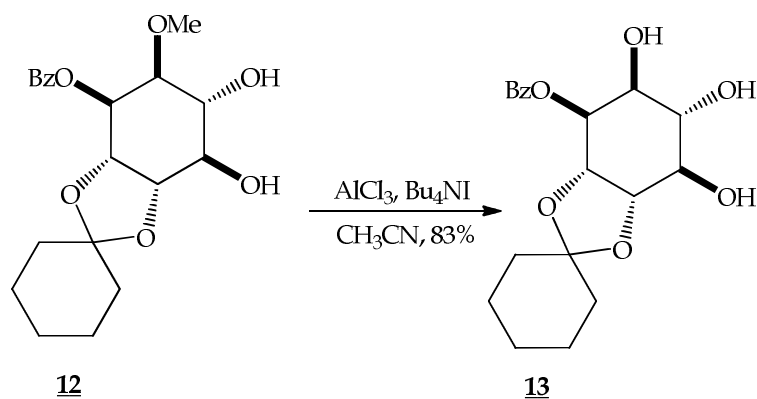


Schéma I-6 : Déprotection sélective du OMe vs OBz et cyclohexylidène acétale

Afin de synthétiser le stéroïde **15** cité ci-dessus, la régénération des hydroxyles de C3 et C7 a été réalisée en utilisant l'iodotriméthyl silane sans affecter le macrocycle (Schéma I-7).²²

23. Akiyama, T.; Shima, H.; Ozaki, S. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 5593.

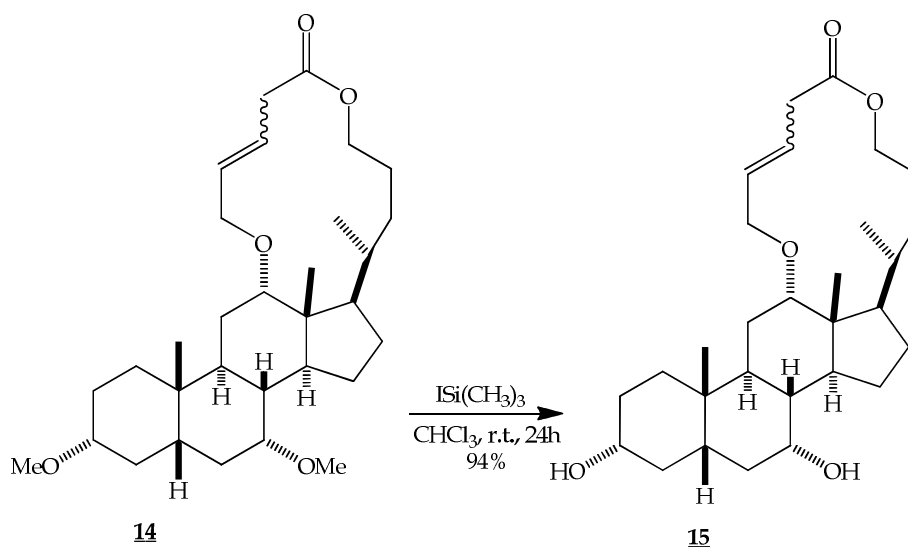


Schéma I-7: Clivage de méthyl éther dans de stéroïde

I.1.1.3. Méthylthiométhyl Ether (MTM éther)

Les méthylthiométhyl éthers sont tout à fait stables dans les conditions acides. La plupart des éthers sont stables dans les conditions de déprotection de MTM éther,² l'inconvénient réside dans la difficulté d'introduction de ce groupement.

➤ Introduction

Le MTM est généralement introduit par l'utilisation du (Chlorométhyle)(méthyle) sulfane ($\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{Cl}$) en présence du couple NaH/NaI dans le DMF.²⁴

➤ Clivage

Le MTM éther est clivé en présence de Ph_3CBF_4 avec de bons rendements, l'isobutyrate reste intacte et sans ouverture des hétérocycles de type dihydrofuran-2(3H)-one dans la molécule **17**.²⁵ (Schéma I-8)

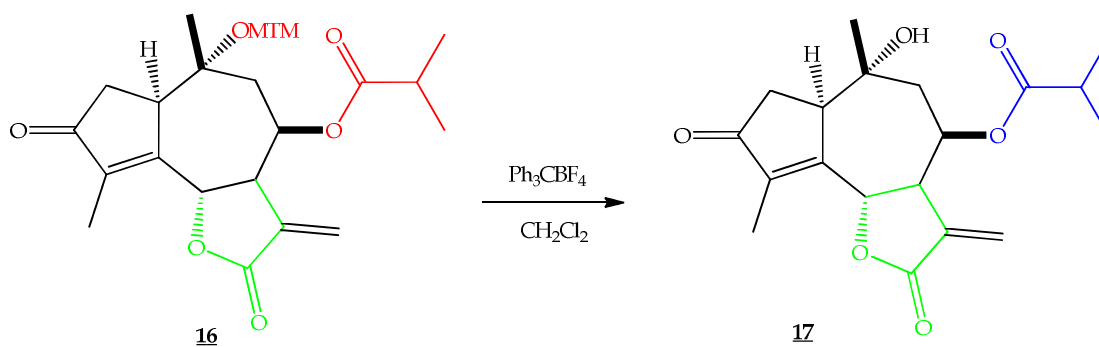


Schéma I-8 : Déprotection de MTM éther

24. Corey, E. J.; Bock, M. G. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 16, 3269.

25. Chowdhury, P. K.; Sharma, R. P.; Baruah, J. N. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 4485.

1.1.1.4. Ether Benzylique (OBn)

L'éther benzylique est l'un des groupements protecteurs couramment utilisés pour la protection de la fonction alcool dans la synthèse de différentes classes de composés organiques à intérêt biologique et pharmaceutique, puisqu'il est facilement introduit, stable vis-à-vis de diverses conditions réactionnelles et facile à cliver par hydrogénolyse et par la réduction qui nécessite la dissolution des métaux et ainsi un traitement par des acides de Lewis.²⁶

➤ Introduction

Le benzyl éther est facilement introduit sur les alcools par la réaction d'un halogénure de benzyle. Patel et al²⁷ ont développé la protection sélective de l'hydroxyle de (*R*)-valinole **18** en présence de la fonction amine en milieu basique (NaH) (Schéma I-9).

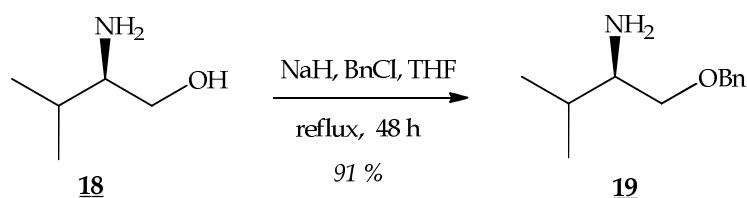


Schéma I-9 : Sélectivité de la protection OBn

➤ Clivage

L'hydrogénolyse des éthers benzyliques conduit aux hydroxyles libres, parfois avec le clivage d'autres groupements fonctionnels. Une déprotection sélective de l'éther benzylique de l'*ortho*-benzoate *myo*-inositol **21** est réalisée par hydrogénolyse dans le MeOH ou bien dans l'EtOAc (schéma I-10).²⁸

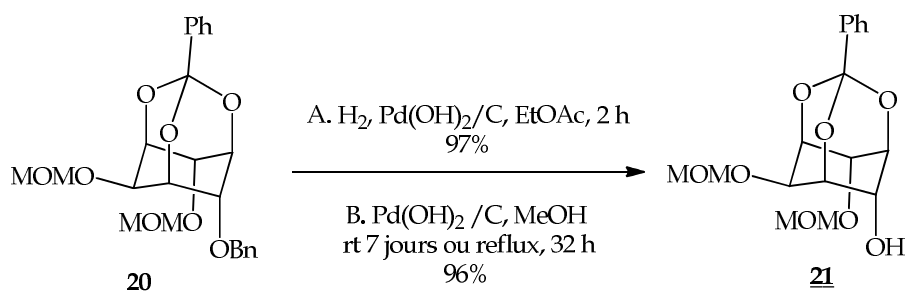


Schéma I-10 : Hydrogénolyse de l'éther benzylique en présence du MOM éther

26. Kocienski, P. J. *Protecting Groups*; Thieme: Stuttgart, 3^{ème} Ed, **2005**

27. Patel, S. K.; Murat, K.; Py, S.; Vallee, Y. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4081.

28. Murali, C.; Shashidhar, M. S.; Gopinath, C. S. *Tetrahedron* **2007**, 63, 4149.

1.1.1.5. *para*-Méthoxybenzyl éther (OPMB)

Le *para*-méthoxybenzyl éther est le groupement protecteur de la fonction alcool le plus utilisé²⁹, Il est facilement introduit *via* la synthèse de l'éther de Williamson.³⁰

➤ Introduction

Le *para*-méthoxybenzyl tri-chloroacétimide **22** réagit avec l'hydroxyle du (-)-menthol **23** pour conduire au PMB-menthol éther **24**, cette méthode est rentable avec des catalyseurs tels que : les acides de Lewis de type triflates de lanthanide (schéma I-11).³¹ Ce protocole a donné d'excellents résultats pour l'introduction d'autres groupements protecteurs tels que : l'OTBDMS, OBn, OBz, OAc, NHAc, NHCbz.

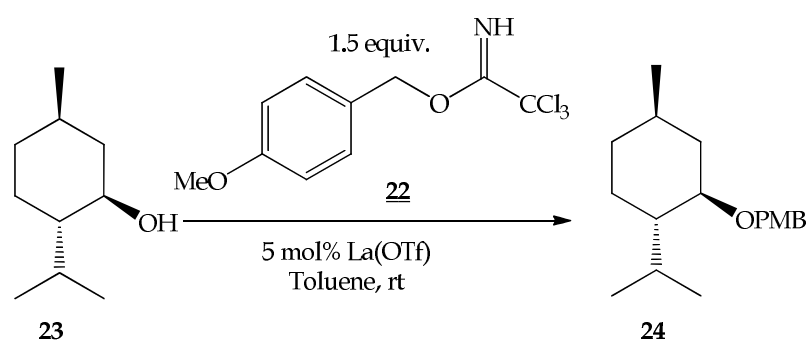


Schéma I-11 : Introduction du PMB sur la fonction alcool utilisant le PMBTCA

➤ Clivage

La catalyse par photo-réduction à l'aide d'une diode d'émission d'une lumière bleue a permis la déprotection chimiosélective et douce du PMB. Le menthol OPMB **25** a été soumis à une source lumineuse bleue en présence de BrCCl₃ et un complexe métallique actif Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆ pour conduire au menthol (schéma I-12).³²

29. Horita, K.; Yoshioka, T.; Yanaka, T.; Oikawa, Y. Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1986**, 42, 3021.

30. (a) P. G. M. Wutz, *p*-Methoxybenzyl Chloride, *In Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Ed. L. A. Paquette, John Wiley and Sons, New York, **1995**, 5, 3326. (b) Nwoye, E. O.; Dudley, G. B. *Chem. Commun.*, **2007**, 1436.

31. Rai, A. N.; Basu, A. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 2267.

32. Tucker, J. W.; Narayanam, J. M. R.; Shah, P. S.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 5040.

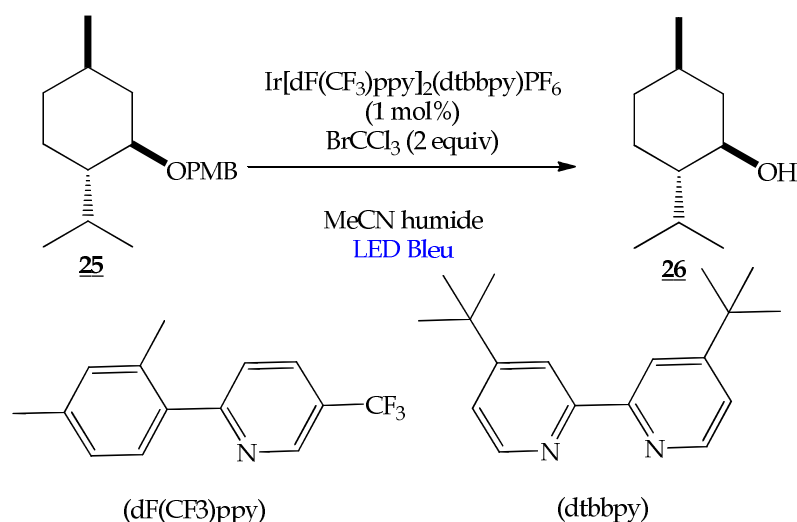


Schéma I-12 : Déprotection O-PMB par photo-réduction

I.1.2. Les éthers silylés

Les éthers silylés jouent un rôle très important dans la protection d'hydroxyles.³³ Une variété de méthodes de protection/déprotection a été développée ces dernières années.³⁴ La silylation d'hydroxyle des alcools et des phénols a une influence sur la solubilité dans les solvants non polaires aussi bien que la stabilité thermique pour des fins d'analyse chromatographique.³⁵ Généralement, la préparation des silyles éthers est effectuée par l'action des alcools sur les silylchlorides comme le TMSCl ou des disilazanes comme le HMDS dans des conditions basiques.

I.1.2.1. Le triméthylsilyle éther (OTMS)

L'hexaméthylidisilazane (HMDS) est l'agent le plus utilisé pour la triméthylsilylation des hydroxyles d'alcools et phénols,³⁶ c'est due au facilité d'isolement de l'éther résultant et puisque le seul produit secondaire est l'ammoniaque. L'activation de L'HMDS requiert l'utilisation de catalyseurs bien appropriés.

33. Klebe, J. F. *In Advances in Organic Chemistry: Methods and Results*, Vol. 8, E. C. Taylor, Ed., Wiley- Inter-science, New York, **1972**, pp. 97–178; A. E. Pierce, *Silylation of Organic Compounds*, Pierce Chemical Company, Rockford, IL, **1968**.

34. (a). Watahiki, T.; Matsuzaki, M.; Oriyama T. *Green Chem.*, **2003**, 5, 82 (b). Ito, H.; Takagi, K.; Miyahara, T.; Sawamura, M. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 3001 (c). Iida, A.; Horii, A.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Synthesis-Stuttgart*. **2005**, 2677 (d). Kim, S.; Kwon, M. S.; Park, J. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 4573 (e). Shirini, F.; Abedini, M. *J. Iran Chem. Soc.*, **2008**, 5, S87

35. B.P. Bandgar, S.N. Chavare, S.S. Pandit, *J. Chin. Chem. Soc.*, **2005**, (1) 52, 125.

36. Bruyenes, C.A.; Jurriens, T.K. *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 3966.

➤ Introduction

Une méthode efficace et chimiosélective du triméthylsilylation des alcools et phénols a été reportée par Yadegari et al³⁷ utilisant un catalyseur régénérable [Ti^{IV}(salophen)(OTf)₂] **27** (Schéma I-13).

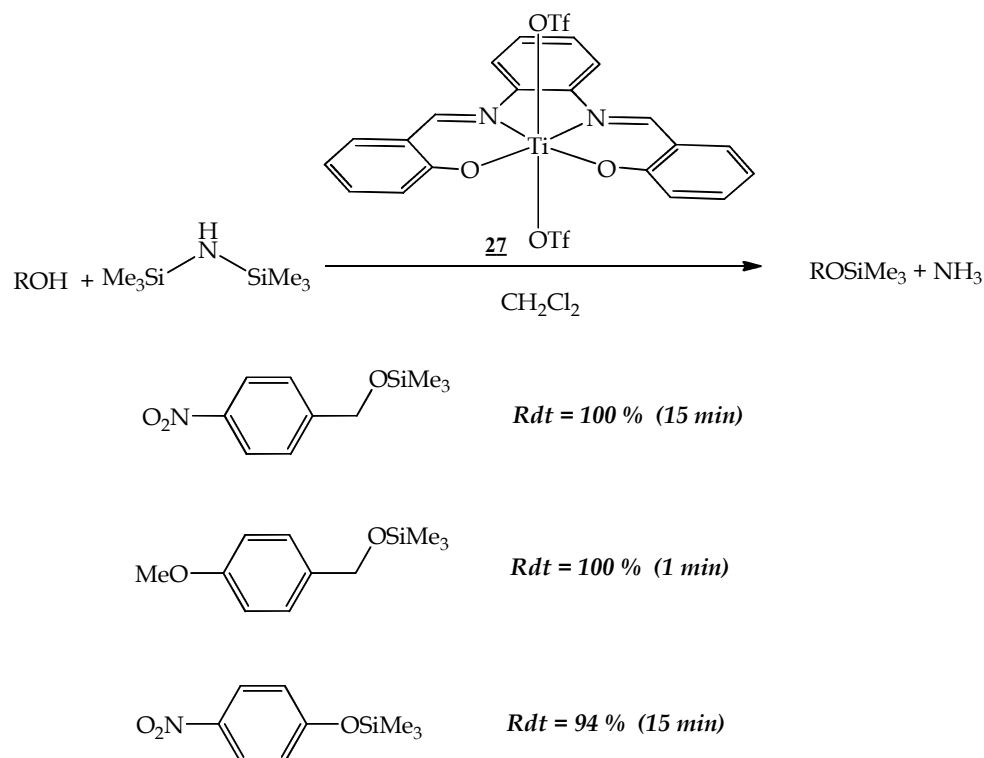


Schéma I-13 : Triméthylsilylation en présence de [Ti^{IV}(salophen)(OTf)₂]

➤ Clivage

Habibi et al³⁸ ont développé un protocole de déprotection de TMS sous l'action de dodécatangestocobaltate de potassium tri-hydraté K₅CoW₁₂O₄₀·3H₂O (schéma I-14).

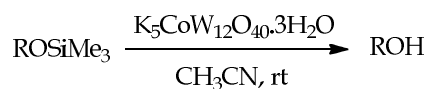


Schéma I-14 : Déprotection OTMS en présence de K₅CoW₁₂O₄₀·3H₂O

37. Yadegari, M.; Moghadamb, M.; Tangestaninejad, S.; Mirkhani, V.; Baltork, M. *Polyhedron* **2012**, 31, 332.

38. Habibi, M. H.; Tangestaninejad, S.; Mohammadpoor, B. I.; Mirkhani, V.; Yadollahi, B. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6771.

I.1.2.2. Le *tert*-Butyldiphenylsilyl éther (OTBDPS)

Le *tert*-Butyldiphenylsilyl éther (TBDPS) est l'un des groupements protecteurs des hydroxyles, il est particulièrement utilisé en synthèse totale³⁹ pour sa stabilité lors de la déprotection d'autres éthers silylés dans des conditions acides.

➤ introduction

Le TBDPS est introduit par la réaction de TBDPSCl avec un hydroxyle aliphatique dans un milieu pyridinique (Schéma I-15), d'autres réactifs sont utilisés selon les groupements fonctionnels de la molécule. L'ajout d'AgNO₃ augmente la vitesse de la réaction de silylation de l'alcool le plus acide.⁴⁰

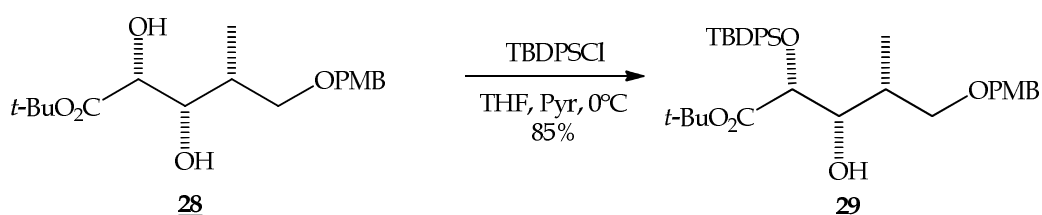


Schéma I-15 : Sélectivité de la protection OTBDPS des hydroxyles acides

➤ clivage

Ce type d'éthers est généralement clivé dans un milieu basique.² Le TBDPS est clivé sélectivement par le fluorure de *tetra*-butyle ammonium.⁴¹ (Schéma I-16)

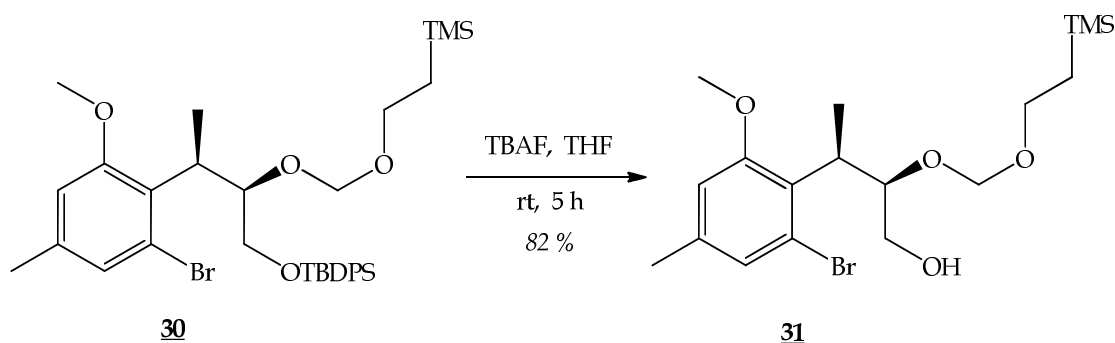


Schéma I-16 : Déprotection sélective de l'OTBDPS vs l'OMe

39. (a). Yang, Y.; Martinab, C. E.; Seeberger, P. H. *Chem. Sci.*, **2012**, 3, 896 (b). Miyaoka, H.; Abe, Y.; Sekiya, N.; Mitome, H.; Kawashima, E. *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 901

40. Loh, T.-P.; Feng, L.-C. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6001

41. Li, J., Ph.D. Thèse, *Total Synthesis of Myxoviresc A and Approaches toward the Synthesis of the A/B Ring System of Zoanthamine*. IndianaUniversity: Bloomington, Indiana, **1996**.

I.1.3. Ester (OAc)

Là encore, comme dans le cas de protection des hydroxyles sous forme d'éthers, l'acylation est une réaction importante à l'égard de la stabilité des esters correspondants dans diverses conditions. Cette méthode présente l'inconvénient de se faire sous des conditions dures.⁴²

➤ introduction

Les acétyles esters sont introduits par différentes méthodes : Paul et al⁴³ ont effectués l'acylation des phénols dans un milieu pyridinique en présence d'oxyde d'Aluminium sous irradiation micro onde. (Schéma I-17)

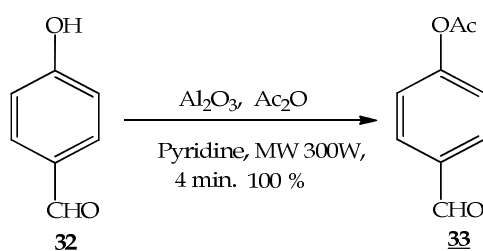


Schéma I-17 : Acylation des phénols sous MW

Commeiras et al⁴⁴ ont décrit l'acylation de l'hydroxyle de (S,E)-1-(furan-3-yl)-4-iodopent-3-en-1-ol **34** par Ac₂O en présence de DMAP (Schéma I-18).

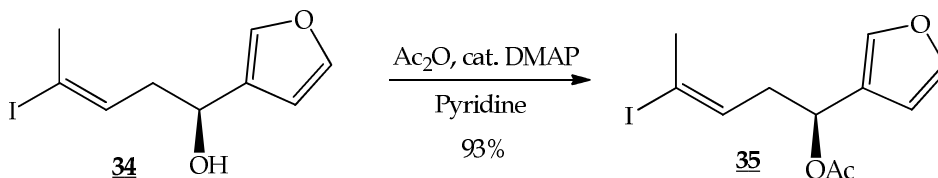


Schéma I-18 : Efficacité du couple DMAP/Pyridine pour l'acylation des alcools

L'acylation sélective de l'alcool secondaire le plus acide en C6 de la 10-deacétylbaccatin III **36** est difficile à réaliser, Damen et al⁴⁵ ont développé une méthode catalytique efficace utilisant le Yb(O₃SCF₃)₃ et le Lu(O₃SCF₃)₃.

42. Dilbeck, G. A.; Field, L.; Gallo, A. A.; Gargiulo, R. J. *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 4593.

43. Paul, S.; Nanda, P.; Gupta, R.; Loupy, A. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 4261.

44. Commeiras, L.; Parrain, J.-L. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2004**, 15, 509.

45. Damen, E. W. P.; Braamer, L.; Scheeren, H. W. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 6081.

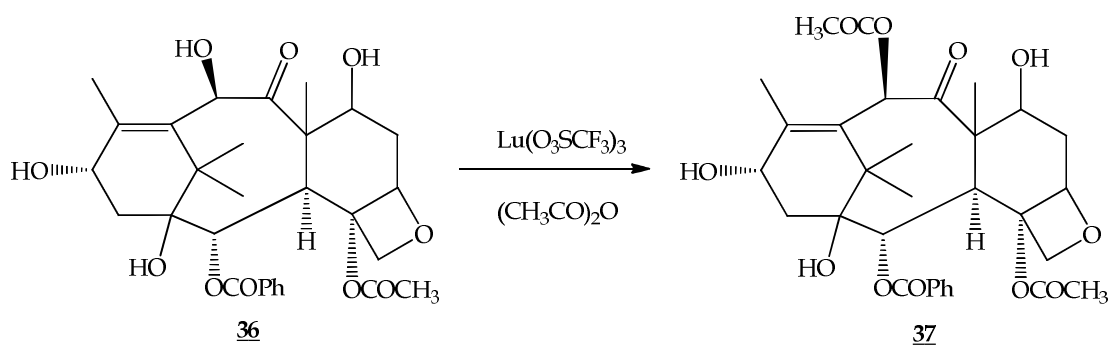


Schéma 19 : Acylation sélective d'alcool secondaire

➤ **clivage**

La déprotection du groupement OAc dans des conditions douces utilisant le K_2CO_3 est accompli sélectivement avec une stabilité remarquable du MOM éthers.⁴⁶ (Schéma I-20)

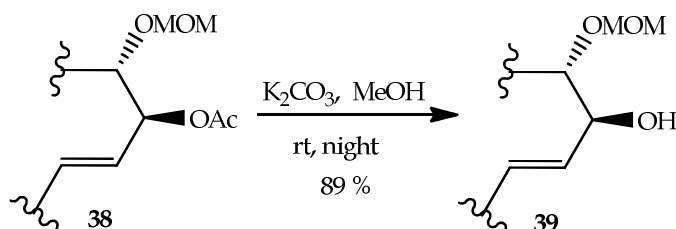


Schéma I-20 : Hydrolyse sélective d'acétyle ester dans un milieu basique

I.1.4. Sulfonates d'esters (OTs, OMs)

Le motif sulfonate d'ester est présent dans de nombreuses molécules biologiquement actives, comme les agents alkylants et des inhibiteurs de prolifération des cellules.⁴⁷ La sulfonylation est rarement utilisée afin de protéger des hydroxyles vue la difficulté de régénération de l'alcool ou du phénol correspondants.²

➤ **introduction**

Das et al⁴⁸ ont rapporté une méthode de préparation des sulfonates d'esters avec une sélectivité remarquable pour les alcools primaires, secondaires, tertiaires et les phénols (Schéma I-21). La réaction est effectuée en utilisant l'acide *p*-toluène sulfonique en présence de $SiO_2/SOCl_2$.

46. Ghosh, A. K.; Gong, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 3704.47. Das, B.; Reddy, V. S.; Reddy, M. R. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 6717.

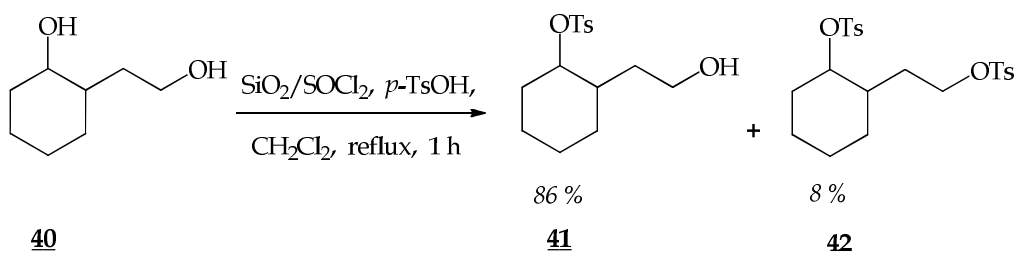


Schéma I-21 : Sulfonation des alcools secondaires en présence de *p*-TsOH

L'oxyde de cuivre est récemment utilisé pour catalyser la réaction de sulfonation des alcools et phénols avec le chlorure de tosyloxy.⁴⁸ (Schéma I-22)

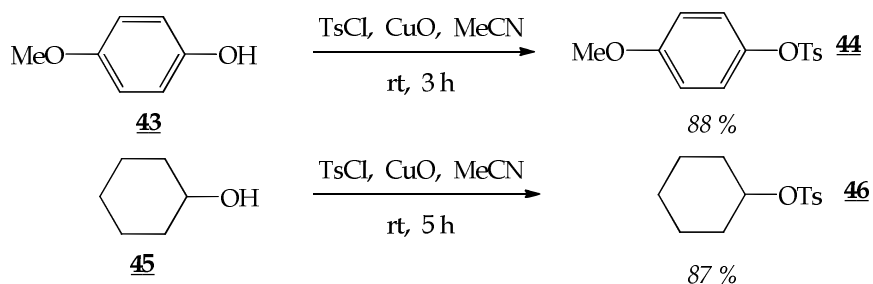


Schéma I22 : Sulfonation des alcools et phénols en présence de CuO

➤ Clivage

La désulfonation des hydroxyles alcooliques ou phénoliques nécessite généralement des conditions dures comme l'utilisation du MeONa.⁴⁹ (Schéma 23)

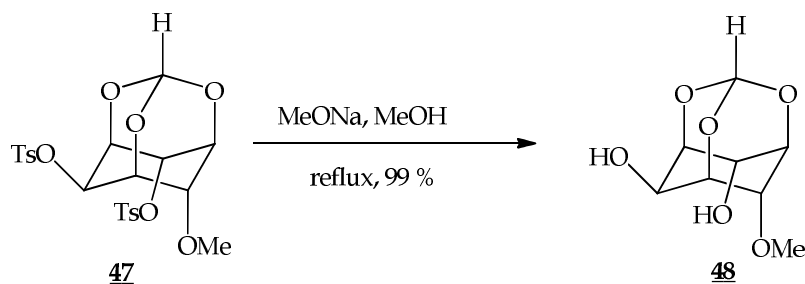


Schéma I-23 : Désulfonation des hydroxyles en présence de MeONa

48. Meshram, G. A.; Patil, V. D. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 1117.

49. Shaikh, N. S.; Bhor, S. S.; Gajare, A. S.; Deshpande, V. H.; Wakharkar, R. D. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 5395