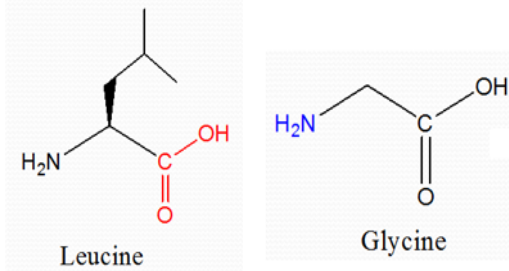


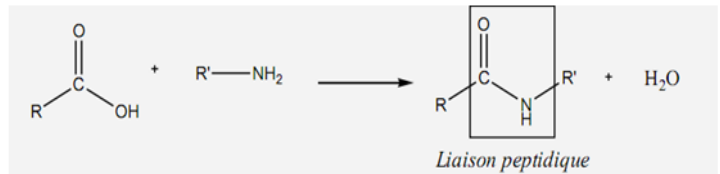
**Document 1 : liaison peptidique**

Un **dipeptide** est nommé par les abréviations à 3 lettres des acides aminés à partir desquels ils sont construits. Pour construire le nom du dipeptide, on commence par l'acide aminé qui a gardé son groupement -NH<sub>2</sub> libre.



**Formation de la liaison peptidique**: La liaison est le résultat de la réaction entre la fonction acide carboxylique COOH du premier acide aminé et la fonction amine NH<sub>2</sub> du deuxième, avec comme produit secondaire une molécule d'eau H<sub>2</sub>O.

La liaison peptidique est fondamentale dans la formation des peptides, des polypeptides et des protéines. Après la constitution de la liaison peptidique, une extrémité est porteuse d'un groupe amine libre - l'extrémité N - ou amino-terminale, et l'autre d'un groupe carboxyl - extrémité C - ou carboxyl-terminale.



**Document 2 : CHIMIOSELECTIVITE**

La plupart des molécules organiques sont des composés **polyfonctionnels**.

Les chimistes doivent rendre **la réaction sélective**: l'un des groupements doit réagir préférentiellement à un autre.

Plusieurs groupes fonctionnels peuvent être modifiés au cours d'une même réaction.

Plusieurs stratégies envisageables:

- Trouver un **réactif chimiosélectif**
- Utiliser **des groupements protecteurs**

Un réactif chimiosélectif est un réactif qui ne transforme que certains groupes de la molécule polyfonctionnelle.

- Les réactions de protection et de déprotection doivent se faire avec des **rendements proches de 100%**
- Les étapes de protection et de déprotection doivent être **sélectives**.

**Protection de la fonction amine**

Réactivité à masquer: nucléophilie et basicité

Le chloroformiate de benzyle est utilisé en synthèse organique pour introduire sur des amines le groupe protecteur carboxybenzyle (Cbz ou Z): Le groupe protecteur Cbz nouvellement formé peut être éliminé dans des conditions réductrices.

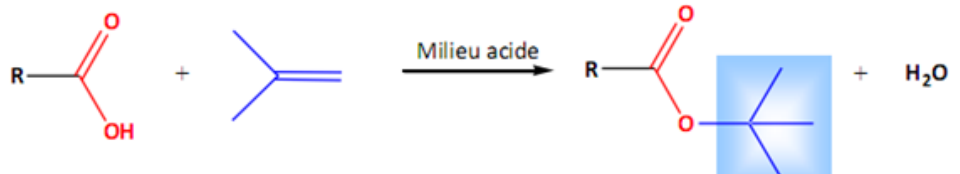


Le groupement NH<sub>2</sub> peut réagir avec un site électrophile. Par contre, l'espèce formée au cours de cette réaction (R-NH-Z) n'est plus nucléophile ! Cette transformation peut être considérée comme totale. Le rendement est supérieur à 90%.

**Protection de la fonction acide**

Réactivité à masquer: électrophilie du carbone, acidité

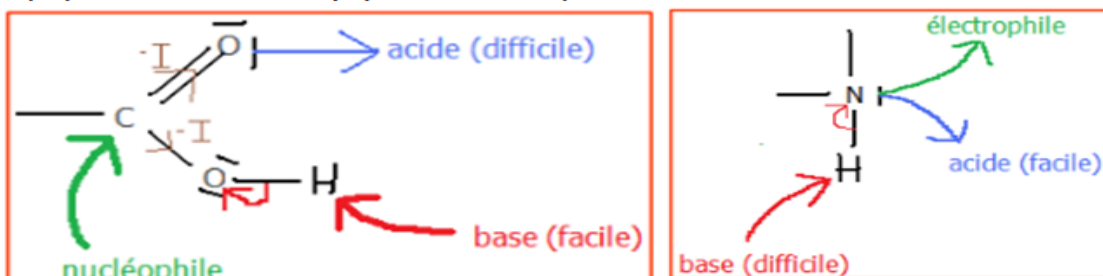
La protection se fait sous forme d'ester. L'estérification est utile, de par son caractère réversible (pour les acides carboxyliques dans le cadre de la protection de fonctions.



Le rendement d'une telle réaction est généralement supérieur à 90%. Le groupement encadré est très volumineux et ne permet pas l'attaque du carbonyle par les nucléophiles et les bases.

**Document 3 : réactivité**

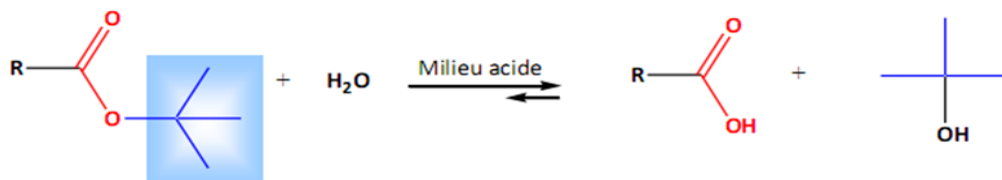
propriétés des acides carboxylique et des amines pour les acides aminés



électronégativités

- C : 2.55
- O : 3.44
- H : 2.2
- N : 3.04

#### Document 4 : autres réactions



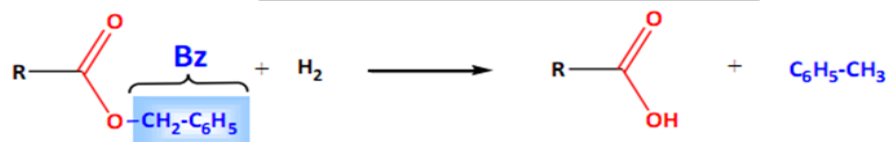
Cette réaction d'hydrolyse a un très bon rendement lorsqu'on utilise un excès d'eau.



Cette réaction a lieu sous catalyse hétérogène en utilisant du palladium déposé sur du carbone. La transformation est totale et s'accompagne de la libération d'un gaz et de toluène. Le rendement est proche de 100%.




C'est une réaction d'estérification. L'eau est éliminée au fur et à mesure de sa formation ce qui déplace l'équilibre dans le sens de la formation de l'ester benzylique (RCOO-Bz). Dans ce cas là, le rendement est élevé. La substitution de l'hydrogène par le groupement nommé Bz pour simplifier rend l'ester benzylique peu réactif vis à vis des nucléophiles.



Cette réaction a lieu sous catalyse hétérogène en utilisant du palladium déposé sur du carbone. La transformation est totale et s'accompagne de la libération d'un gaz et de toluène. Le rendement est proche de 100%.

Nous allons étudier la synthèse d'un dipeptide (**Leu-Gly**) à partir des acides aminés suivants : glycine (gly) et leucine (Leu) permettant d'obtenir la première étape de la synthèse de l'oxytocine, hormone peptidique intervenant dans le déclenchement de l'accouchement :  $H_2N-Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro$ -**Leu-Gly**-CONH<sub>2</sub>

On mélange de la glycine et de la leucine dans le but de fabriquer le dipeptide Leu-Gly. En fin de réaction, on analyse le milieu réactionnel en couplant plusieurs techniques d'analyses comme la RMN, l'électrophorèse et la chromatographie sur couche mince. Ces analyses révèlent notamment que trois autres dipeptides de nature différente sont formés en plus de Leu-Gly initialement souhaité.

- 1- Les 2 acides aminés sont-ils des composés polyfonctionnels ? Ecrire les 4 équations-bilan permettant d'obtenir les 4 dipeptides. Quelle fonction chimique porte la liaison peptidique. Montrer que ces réactions peuvent être considérées comme une addition suivie d'une élimination.
- 2- Montrer à l'aide du document 3 que le carbone de la fonction acide est un site nucléophile et que l'atome d'azote forme un site nucléophile. Dessiner avec des flèches courbes les étapes de la formation d'une liaison peptidique.
- 3- Dessiner les fonctions qu'il va falloir protéger sur les 2 acides  $\alpha$ -aminés si l'on veut obtenir le dipeptide Leu-Gly uniquement.
- 4- Ecrire la réaction de protection de la fonction amine avec le carbobenzyloyle pour un des 2 acides aminés. Quel est l'intérêt de cette réaction au niveau réactivité.
- 5- Ecrire la réaction de protection de la fonction acide avec le  (que l'on nommera) pour l'autre acide aminé. Quel est l'intérêt de cette réaction au niveau réactivité.
- 6- Ecrire la réaction entre ces 2 nouvelles molécules permettant de former une liaison peptidique.
- 7- Ecrire les réactions de déprotection permettant d'obtenir le dipeptide Leu-Gly. Cette réaction se fait en présence de divers catalyseurs.

- 8- Cette réaction appelée estérification dans le sens direct et hydrolyse dans le sens inverse un équilibre chimique. Le rendement d'une telle réaction ne peut donc pas être de 100%. Si on l'utilise pour protéger une fonction acide, comment peut-on faire pour obtenir quand même un rendement proche de 100%.

