

<b>APPLICATIONS DES AN+E A LA PROTECTION / DEPROTECTION ET A LA SYNTHÈSE PEPTIDIQUE ..... 2</b>
---

I- PROTECTION/DEPROTECTION DES ALCOOLS ET AMINES PAR ACYLATION/HYDROLYSE .....2

**1- Protection des alcools..... 2**

1-A.METHODE AU CHLORURE DE BENZYLE : .....2

1-B.METHODE AUX CHLORURES SILYLES, REGIOSELECTIVE ( PAR ENCOMBREMENT ) : .....2

1-C.PROTECTION D'UN DIOL ALPHA PAR ACETALISATION PAR LA PROPANONE : .....2

1-D.PROTECTION PAR ACYLATION : .....2

**2. La protection des amines par acylation..... 3**

II- SYNTHÈSE DE POLYPEPTIDES : PROBLEMES ET SOLUTIONS .....3

**1. Présentation des polypeptides ..... 3**

**2- Document : un arsenal au service de la synthèse des polypeptides ..... 5**

**3- Document : Synthèse de Merrifield (prix Nobel en 1984) ..... 8**

<b>EXERCICE ..... 9</b>
-------------------------

# APPLICATIONS DES AN+E A LA PROTECTION / DEPROTECTION ET A LA SYNTHÈSE PEPTIDIQUE

## I- PROTECTION/DEPROTECTION DES ALCOOLS ET AMINES PAR ACYLATION/HYDROLYSE

### 1- Protection des alcools

On rappelle ici d'abord les méthodes de protection / déprotection des alcools, vues en première année :

#### 1-A.METHODE AU CHLORURE DE BENZYLE :

Protection d'un alcool R-OH, sous forme d'un éther de benzyle:

Déprotection :

#### 1-B.METHODE AUX CHLORURES SILYLES, REGIOSELECTIVE ( PAR ENCOMBREMENT ) :

Protection d'un alcool, sous forme d'un éther silylé :

Déprotection :

#### 1-C.PROTECTION D'UN DIOL ALPHA PAR ACETALISATION PAR LA PROPANONE :

Protection du diol sous forme d'un acétal cyclique:

Déprotection :

#### 1-D.PROTECTION PAR ACYLATION :

Protection sous forme d'un ester

Déprotection :

Ainsi, on peut considérer que l'estérification d'un alcool est une nouvelle méthode de PROTECTION des alcools. Les alcools sont ainsi protégés très efficacement des oxydations, des milieux basiques forts ( hydrures, amidures )

## 2. La protection des amines par acylation

Ce sera la seule solution à votre disposition, hors document.

Les amines sont de bons nucléophiles ( meilleurs que les alcools ), les amines s'oxydent facilement, les amines sont acides / organomagnésiens, ou sont basiques vis à vis des acides carboxyliques... les raisons de devoir les protéger sont donc multiples !

Protection sous forme d'une amide :

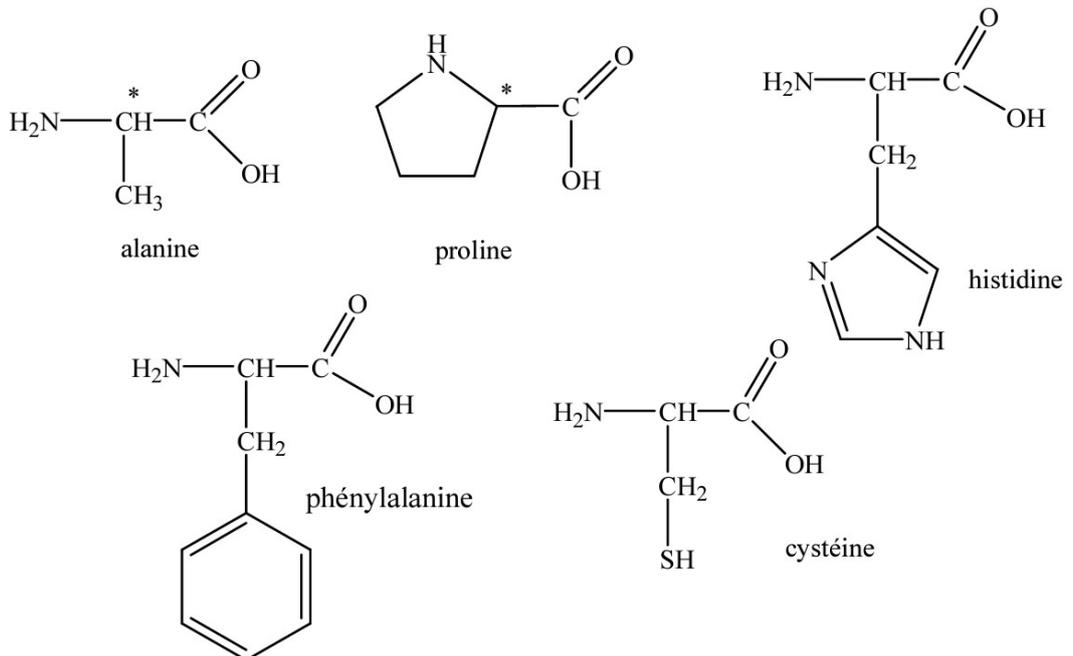
Déprotection :

## II- SYNTHÈSE DE POLYPEPTIDES : PROBLÈMES ET SOLUTIONS

### 1. Présentation des polypeptides

Les **polypeptides** sont des macromolécules (polymères) constitués de **monomères acides aminés**, joints entre eux par des **liaisons peptidiques**, qui sont en fait, des jonctions N – C=O, de fonctions amides :

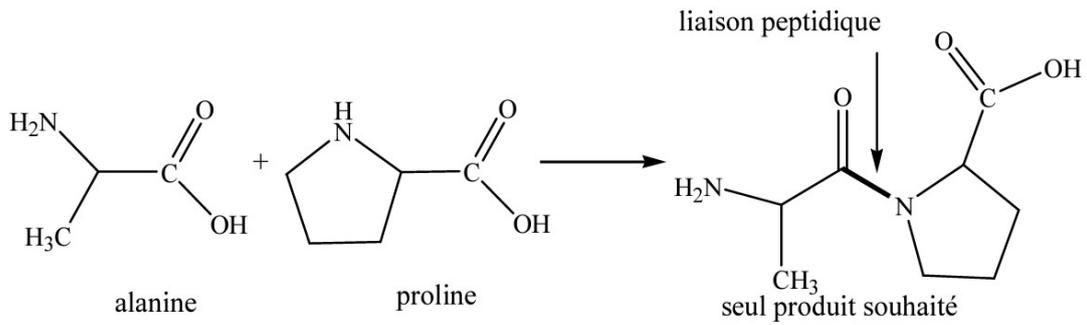
Voici des exemples d'acides aminés, qui possèdent comme leur nom l'indique, une fonction acide carboxylique ET une fonction amine :



**Rappel** : axe de prédominance des différentes formes de chaque acide aminé en fonction du pH :



Avant de présenter un polypeptide, montrons la difficulté de créer un dipeptide :



Si l'on mélange simplement alanine et proline, en réalité 4 types de liaisons peptidiques sont susceptibles de se former ( sans parler du problème des sels A/B ) :

Alanine avec elle même

Proline avec elle-même

Acide Proline / Amine alanine

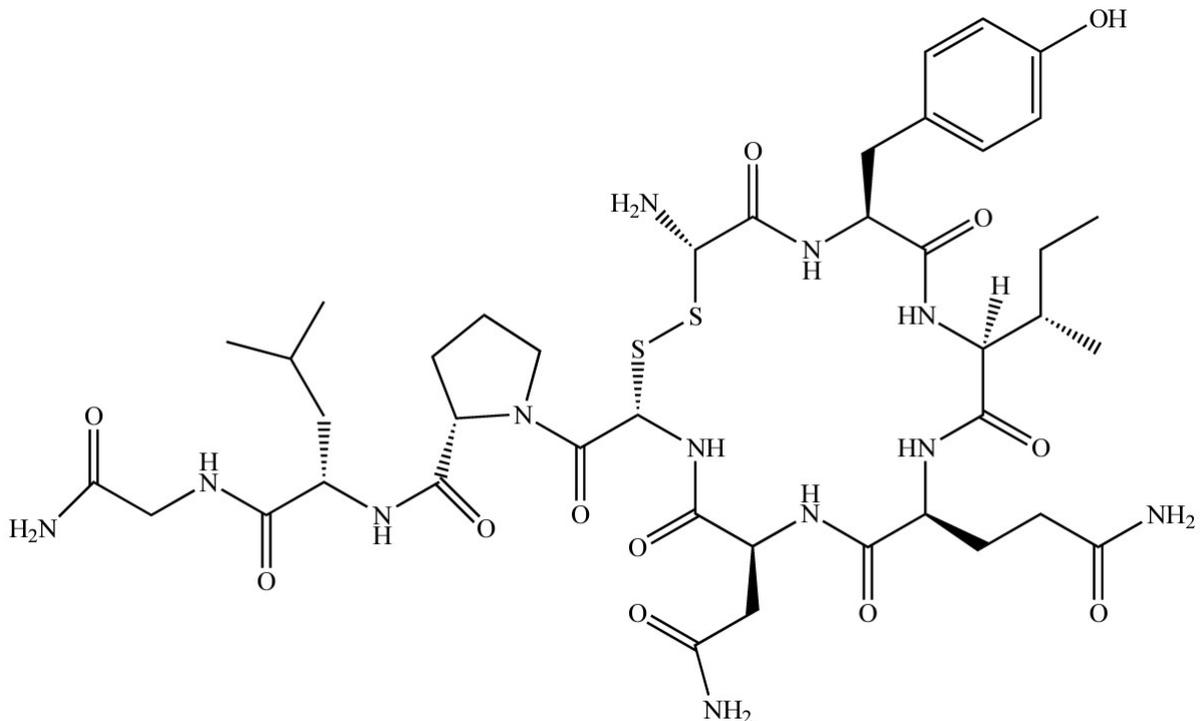
Pour réaliser une telle synthèse, il convient donc de :

- protéger la fonction amine de l'alanine
- activer l'acide de l'alanine
- protéger l'acide de la proline

PROBLEME : si nous protégeons l'amine de l'alanine par acylation → amide, la déprotection de l'amine de l'alanine, détruira aussi la liaison peptidique chèrement obtenue, qui est aussi une amide...

**voir exercice**

**Exemple du polypeptide oxytocine** : marquer les liaisons peptidiques, identifier les monomères.



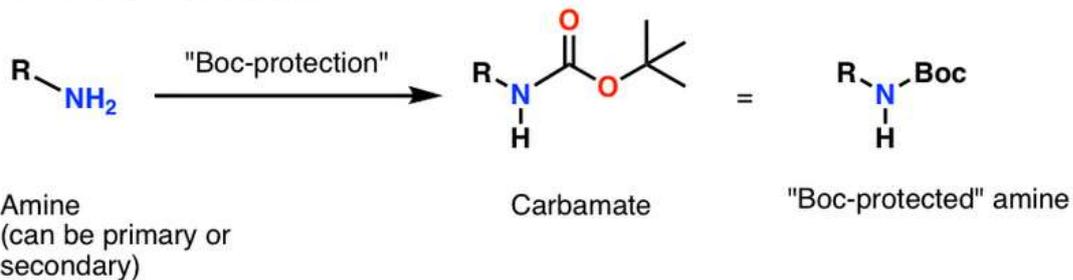
## 2- Document : un arsenal au service de la synthèse des polypeptides

Les molécules présentées ci-dessous NE SONT PAS A CONNAITRE. Des documents vous fourniront éventuellement leur structure et leur mode d'utilisation. Ce § est seulement une initiation / familiarisation à l'usage de tels documents.

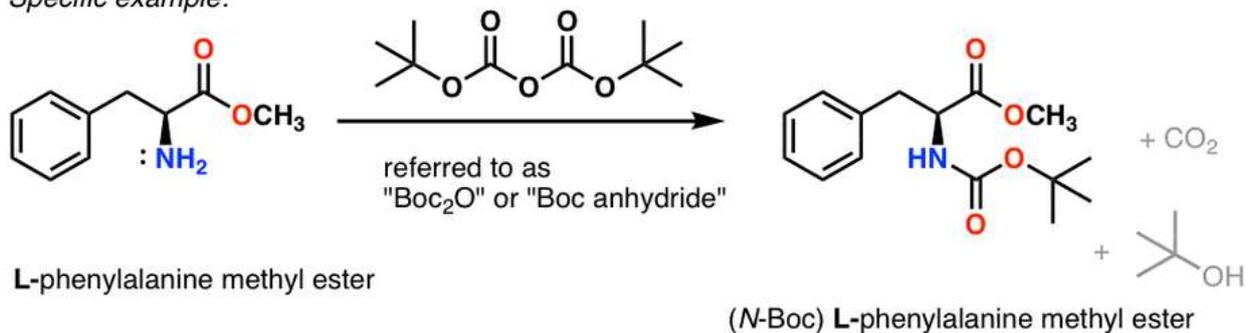
### Quelques groupes protecteurs d'amines

The Boc group is usually installed with "Boc<sub>2</sub>O" (sometimes referred to as "Boc anhydride"), and is removed with acid. The usual choice is "neat" (i.e. undiluted) trifluoroacetic acid (TFA), which pops the Boc groups off very cleanly, liberating CO<sub>2</sub> and *t*-butyl alcohol.

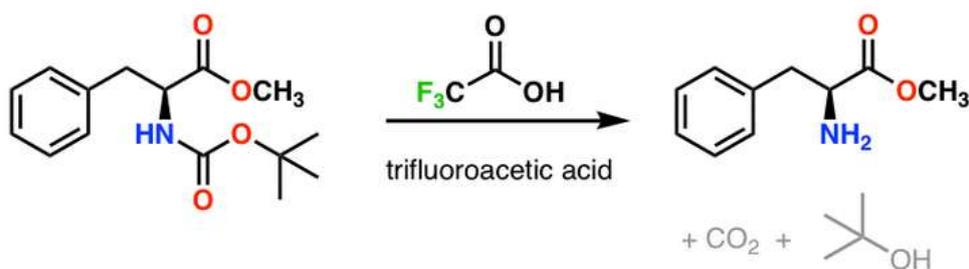
#### **Boc = *t*-Butyloxycarbonyl**



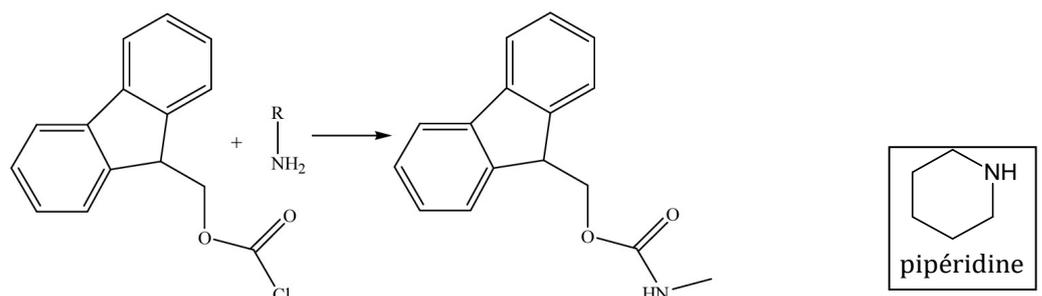
#### *Specific example:*



#### **Removal of the Boc group: acidic conditions**



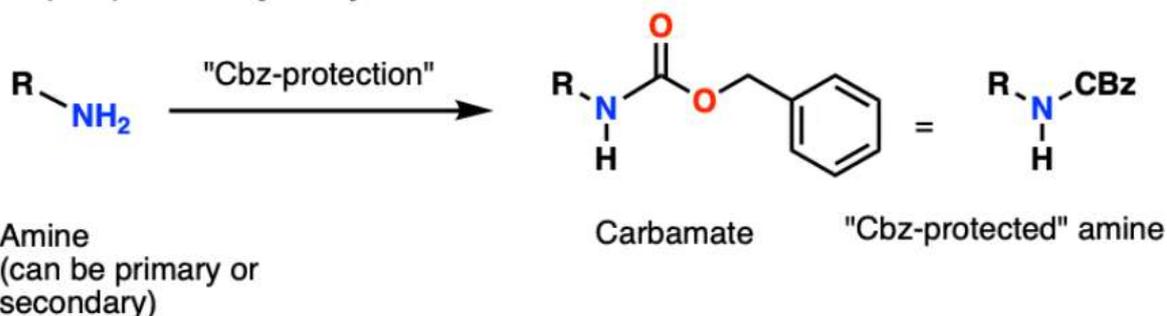
Dans le même esprit, on connaît le Fmoc ou 9-fluorenylmethyloxycarbonyl



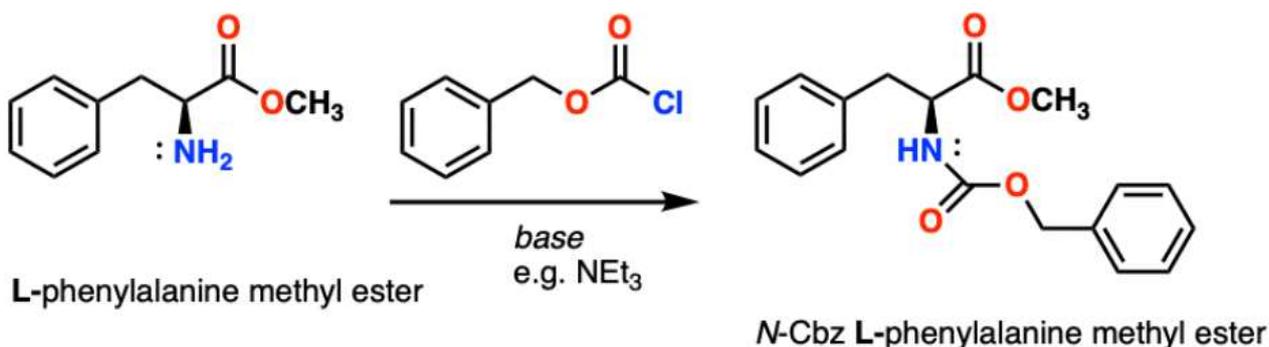
Le groupe Fmoc s'élimine par contre en milieu basique ( pipéridine dans le DMF ) grâce au H acide entre les 2 cycles benzène, par élimination. On observe un dégagement de CO<sub>2</sub>. Expliquer par un mécanisme

The Cbz group (sometimes further abbreviated as "Z") can be installed with CbzCl and mild base, and is usually removed via catalytic hydrogenation (Pd-C/H<sub>2</sub>). This is extremely mild and has the advantage of occurring at neutral pH, leaving acid- or base-sensitive functional groups alone.

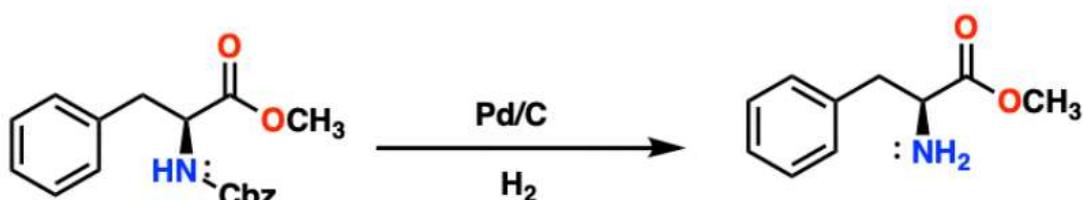
### CBz (or Z) : carboxybenzyl



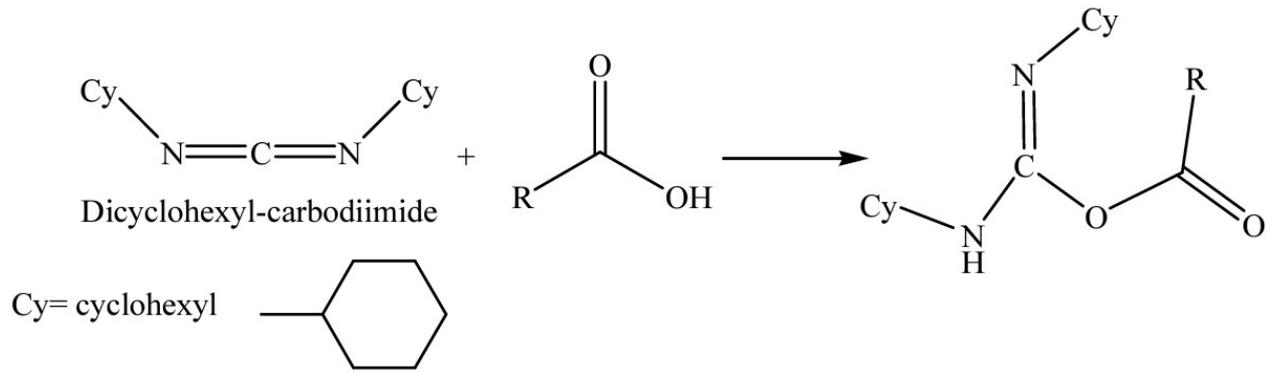
*Specific example:*



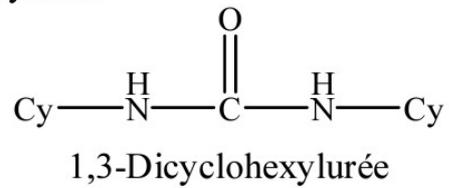
### Removal of CBz



### Un nouveau groupe activant d'acide carboxylique

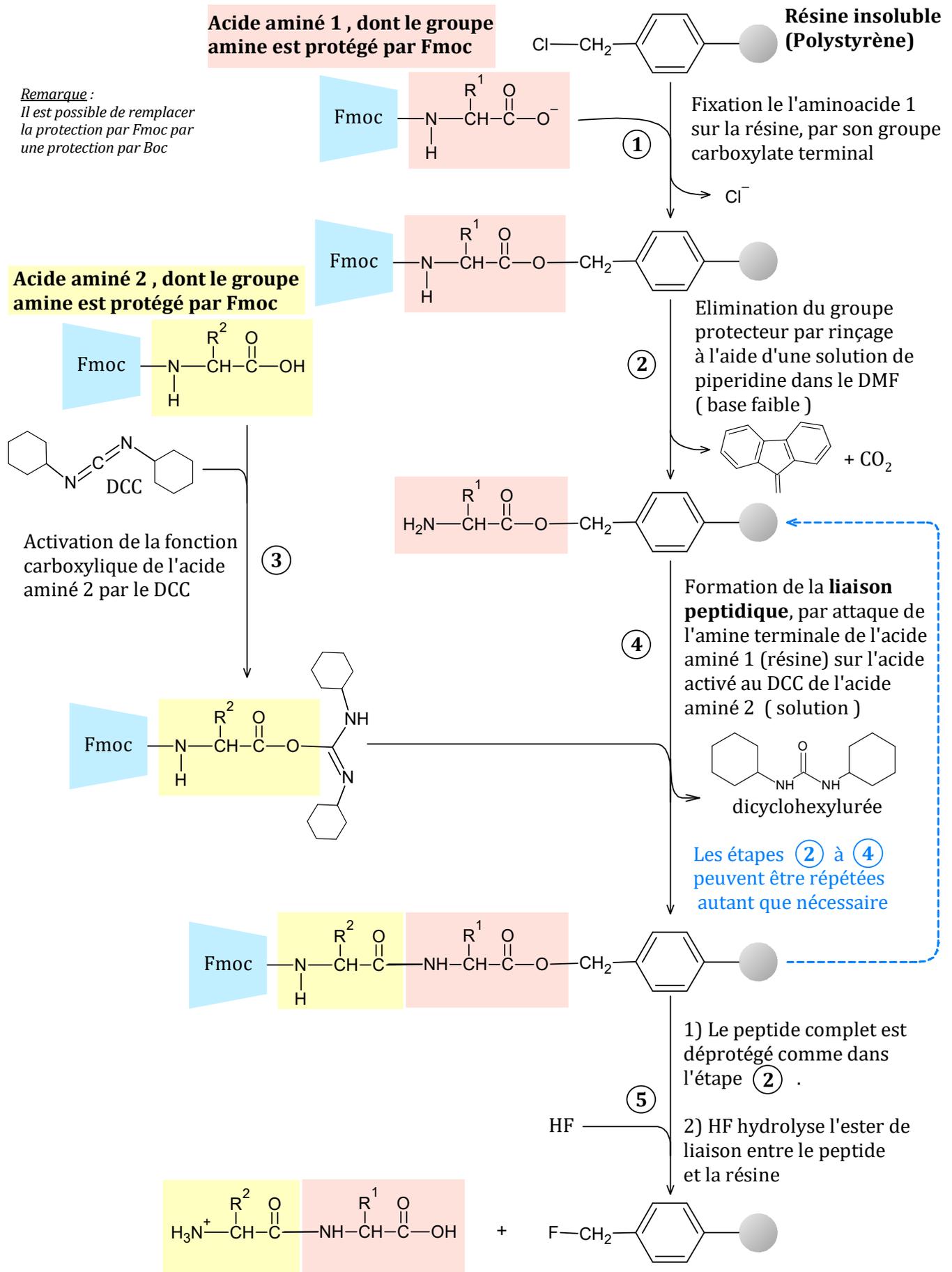


Quand on fait réagir un acide carboxylique et une amine primaire en présence de DCC, on obtient l'amide et du dicyclohexylurée.



Justifier le pouvoir activant de la DCC et proposer un mécanisme pour la totalité du processus, jusqu'à l'amide, sachant que la première étape, est de type Acide / Base, entre l'acide carboxylique et la DCC. .

### 3- Document : Synthèse de Merrifield (prix Nobel en 1984)



La synthèse de Merrifield présente surtout l'avantage d'une automatisation de la synthèse, et de la séparation extrêmement aisée des intermédiaires souhaités, car ils restent fixés à la résine, alors que des lavages éliminent facilement les sous-produits, ou réactifs en excès.

## EXERCICE

On donne figure 5 le schéma de synthèse de l'acide hippurylphénylalanine **1**.

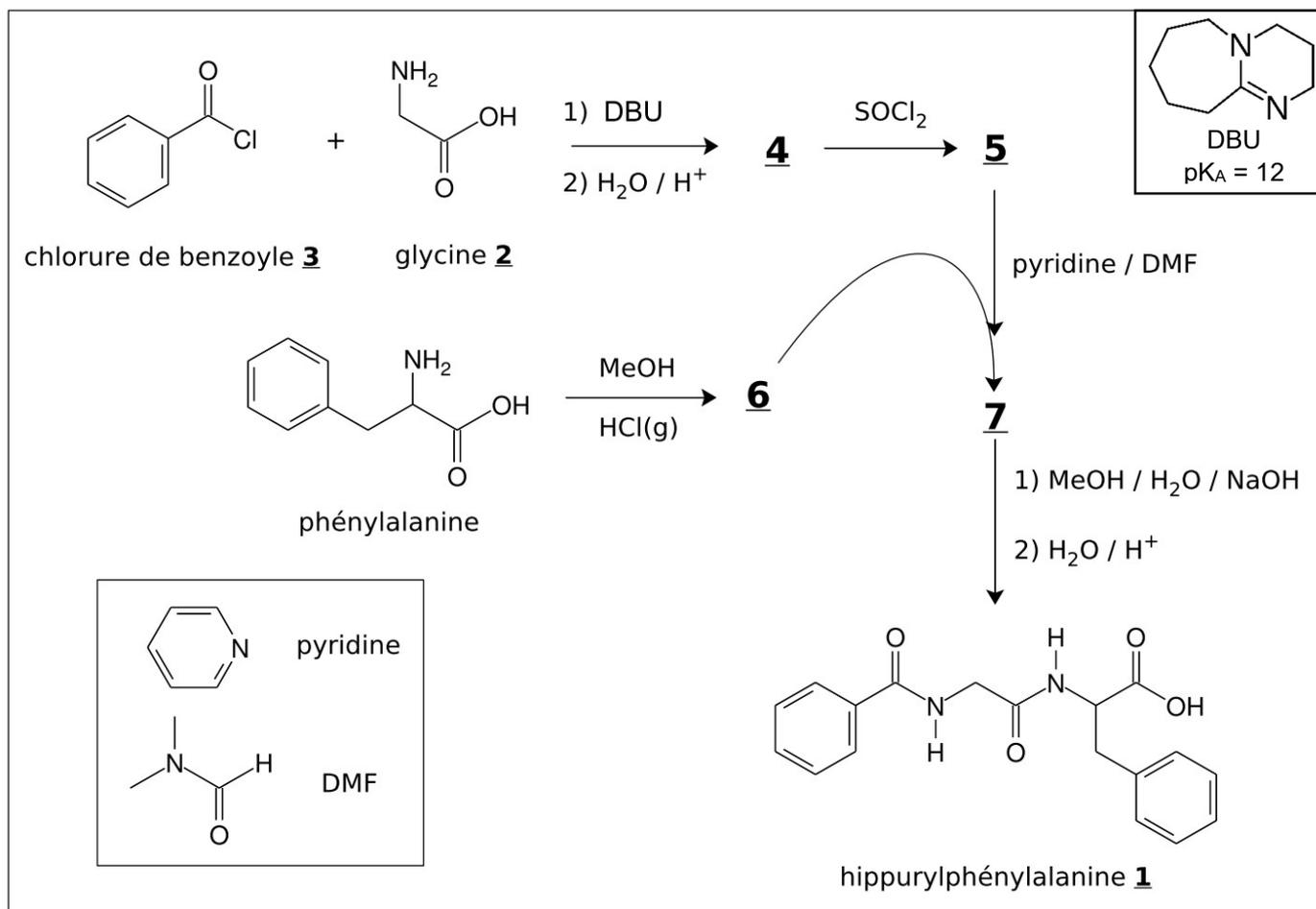


FIGURE 5 – Structure d'un dipeptide et schéma synoptique de sa préparation

1. Compte tenu de la transformation de **4** en **5**, en déduire les structures des composés **4** et **5**.
2. Quel est l'intérêt de la DBU dans la première étape vers le composé **4** ? Sous quelle forme se trouve la glycine en présence d'un excès de DBU ?
3. Quel est l'intérêt de transformer la phénylalanine en composé **6** ( dont on donnera la structure ), pour le faire réagir avec **5** ?
4. En déduire la structure du composé **7**.
5. Présenter le nom et le mécanisme de la première étape de la transformation de **7** vers **1**. Justifier l'hydrolyse acide finale.
6. Identifier la liaison peptidique de **1**.
7. Attribuer les dénominations "protection", "activation", "déprotection", aux étapes concernées, en précisant quelles fonctions sont concernées chaque fois.
8. Quelle déprotection n'a pas été effectuée ? Justifier.