

CORRIGÉ AAD15.3

La synthèse d'acides aminés par la méthode présentée ici est une méthode « désuète » qui a néanmoins permis de synthétiser de nombreux acides aminés comme l'ocytocine (peptide de 9 acides aminés permettant le déclenchement des accouchements) ou l'aspartame (en 1965). La synthèse de peptides plus complexes a rapidement montré les limites de cette méthode : la plupart des peptides synthétisés par l'industrie pharmaceutique contiennent plus de 40 acides aminés. C'est pourquoi, dès 1963, le chimiste américain R. B. Merrifield a proposé une nouvelle technique de synthèse peptidique « en phase solide », qui porte son nom (voir hachette p°496).

Actuellement, la synthèse peptidique est effectuée en laboratoire par des appareils automatisés qui synthétisent et purifient les peptides.

Les réactions mettant en jeu des molécules polyfonctionnelles conduisent parfois à la formation de produits non désirés. **Comment obtenir le produit voulu avec un rendement satisfaisant ?**

1. Deux acides aminés, quatre possibilités

Q1. Donner la formule générale d'un acide α -aminé ; entourer et nommer les groupes caractéristiques présents ; expliquer pourquoi la molécule est qualifiée de polyfonctionnelle.

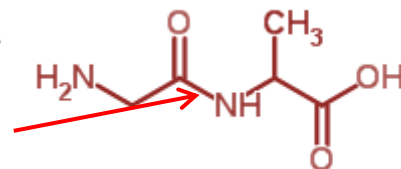


Molécule polyfonctionnel car comporte au moins deux groupes caractéristiques.

Q2. Dans le document 2, repérer en les surlignant de couleur différente, les groupes amine, carboxyle et amide.

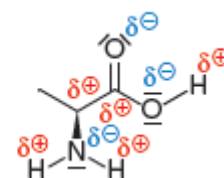
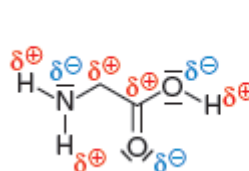
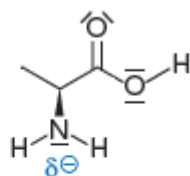
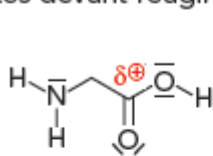
Le groupe amino est entouré en orange, le groupe carboxyle est entouré en bleu et le groupe amido formé est entouré de pointillés violets.

Q3. Reproduire le dipeptide Gly-Ala et entourer la « liaison peptidique » évoquée dans le texte. La « liaison peptidique » correspond à la liaison entre l'atome de carbone et l'atome d'azote du groupe amido.

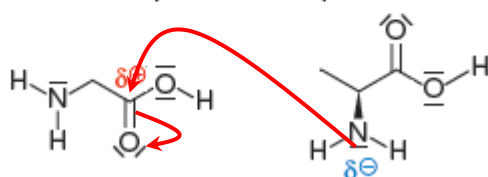


Q4. Identifier dans les deux acides aminés, Glycine et Alanine, les sites accepteurs et donneurs de doublet d'électrons. Quels sont les sites qui doivent réagir pour conduire au dipeptide souhaité ? Représenter, par des flèches courbes, les mouvements des doublets d'électrons permettant d'expliquer la formation de la liaison peptidique. S'agit-il d'une réaction d'addition, d'élimination ou de substitution ? Justifier.

b. Sites devant réagir :



c. Mécanisme de la première étape :



Il s'agit d'une réaction de substitution. La condensation est une réaction de substitution : le nombre de molécules ne varie pas entre réactifs et produits.

Q5. Expliquer pourquoi les transformations chimiques entre acides aminés ne conduisent pas toujours au produit attendu avec un rendement satisfaisant. De quoi qualifie-t-on alors la réaction ?

La mise en présence des deux acides aminés (l'alanine et la glycine) conduit à la formation de quatre produits. Lorsqu'un seul dipeptide est désiré, la formation d'au moins trois sous-produits est alors inévitable par cette méthode : on ne peut s'attendre à un rendement satisfaisant pour le produit attendu (25 % statistiquement).

2. Stratégie de synthèse : protection et déprotection

Q6. Quelle est l'étape au cours de laquelle se forme la « liaison peptidique » ? La « liaison peptidique » évoquée à la question 3 est formée au cours de l'étape 3, aussi appelée étape de couplage. Elle est entourée en rose dans la suite de la synthèse.

Q7. Expliquer le rôle de l'étape 4. L'étape 4 a pour rôle de restaurer les deux groupes qui ont disparu au cours des étapes 1 et 2 de protection : le groupe amido de la glycine et le groupe carboxyle de l'alanine. Souvent, on ne restaure qu'un des deux groupes et une réaction avec un autre acide aminé peut alors avoir lieu.

Q8. Pour quelle raison n'utilise-t-on pas une fonction amide pour protéger la fonction amine ? Le carbone fonctionnel de la fonction amide serait alors un site accepteur de doublet d'électrons et une réaction pourrait y avoir lieu.

Q9. L'insuline nécessaire aux diabétiques est constituée de 51 acides aminés. Expliquer pourquoi, d'après le document 1, « la chimie classique ne permet pas de synthétiser facilement des peptides ». Le couplage de 2 acides aminés nécessite 4 étapes afin d'obtenir le dipeptide souhaité avec un rendement satisfaisant. Par cette méthode, l'assemblage de 51 acides aminés s'avérerait très long et le rendement global très faible. Il n'est donc pas facile, avec cette méthode classique, de synthétiser des peptides.

Q10. Quels sont les principaux intérêts et inconvénients des synthèses mettant en œuvre des étapes de protection et de déprotection. L'intérêt de ce type de synthèse en plusieurs étapes est l'obtention d'un produit unique avec un rendement satisfaisant. À l'inverse, elle nécessite plusieurs étapes, ce qui peut rallonger considérablement le coût et la durée de la synthèse.

Q11. Pourquoi les réactifs utilisés dans les étapes de protection et de déprotection sont-ils nécessairement chimiosélectifs ? Les étapes de protection (et de déprotection) ne doivent induire des transformations chimiques que sur un seul groupe caractéristique : celui à protéger ou déprotéger. En particulier, l'étape de déprotection ne doit pas casser la liaison peptidique formée au cours de l'étape de couplage. Les réactifs utilisés au cours de ces étapes doivent donc être chimiosélectifs.