

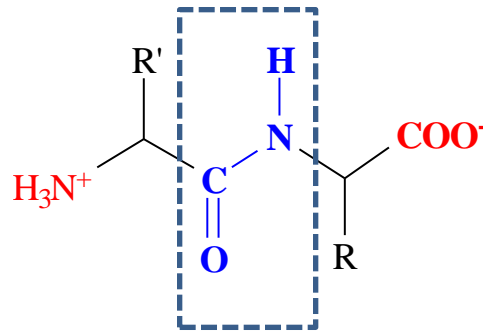
# Synthèse peptidique

- protection -
- déprotection -
- activation -
- application à la synthèse  
de Gly-Ala -

# Peptides

Un peptide est une molécule constituée d'acides aminés enchaînés par un lien peptidique (amide).

Par convention, on place à gauche l'acide aminé N terminal et à droite l'acide C terminal :

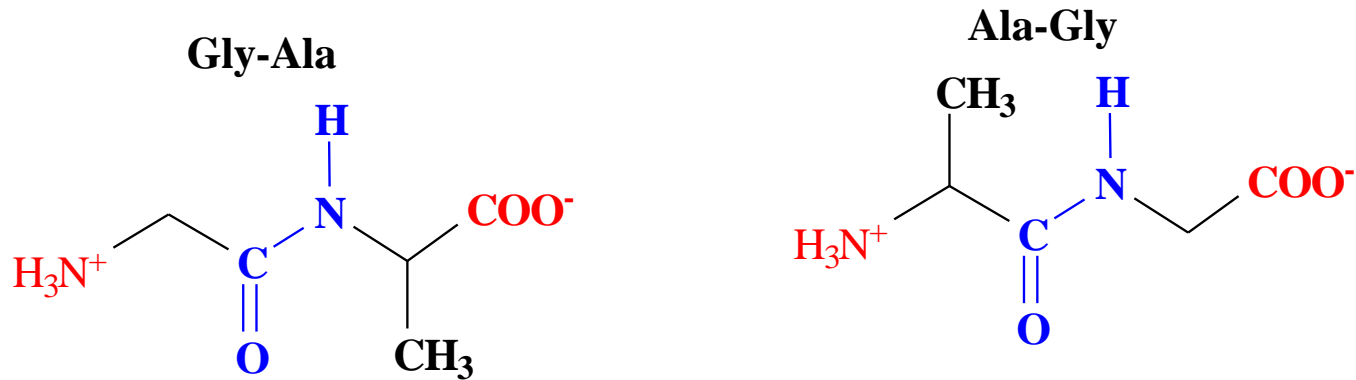


Acide aminé  $\text{NH}_3^+$  terminal

liaison  
peptidique

Acide aminé  $\text{COO}^-$  terminal

- Gly-Ala et Ala-Gly sont donc différents



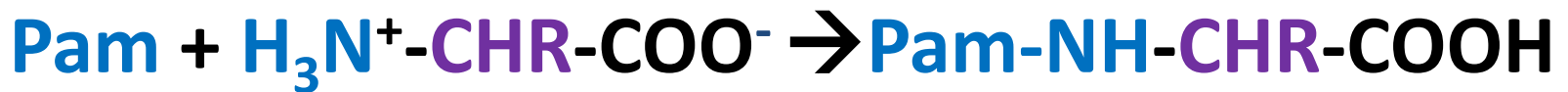
- Avec 2 AA (chauffage et deshydratation) → 4 dipeptides possibles + 9 tripeptides + x tétra+ etc...

# Stratégie de synthèse

- Pour former un seul dipeptide, il faut éviter les réactions non désirées et donc **bloquer certaines fonctions de manière réversible**.
- Il faut aussi **rendre plus réactives les fonctions qui doivent réagir**.

# 1<sup>ère</sup> étape : la protection

- Pour bloquer une fonction amine, on utilise un groupe « **Protecteur d'amine** » (Pam)



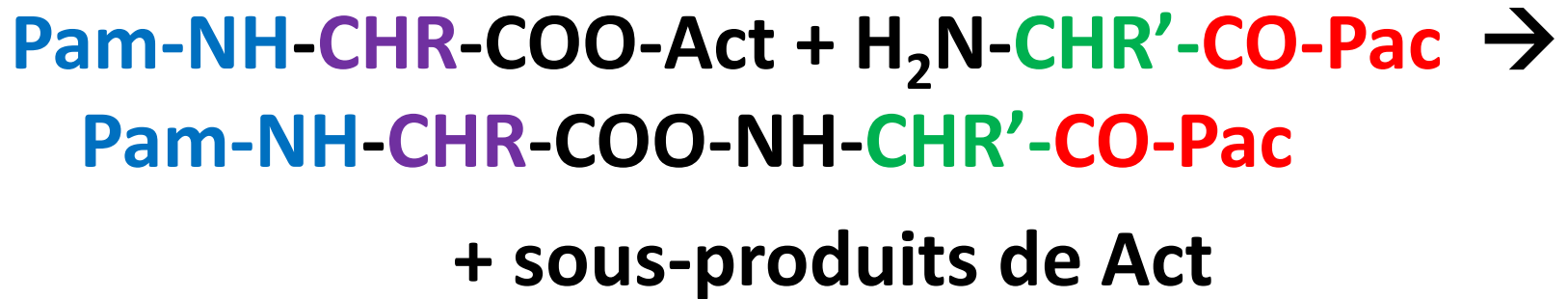
- Pour bloquer une fonction acide, on utilise un groupe « **Protecteur d'acide** » (Pac)



# 2<sup>ème</sup> étape : l'activation

- **Pam-NH-CHR-COOH + H<sub>2</sub>N-CHR'-CO-Pac** →  
rien à une température qui respecte le reste des structures pour des raisons thermodynamiques ( $\Delta_r G > 0$ ) et cinétiques  
⇒ **activation** nécessaire par un « activateur » (Act) qui agit sur le groupe acide :
- **Pam-NH-CHR-COOH + Act** →  
**Pam-NH-CHR-COO-Act**
- L'activateur Act n'est pas un catalyseur ; il est consommé mole à mole et ne sera pas régénéré.

# Enfin (!) la réaction



- Déprotection →



# La protection et la déprotection des groupes amino

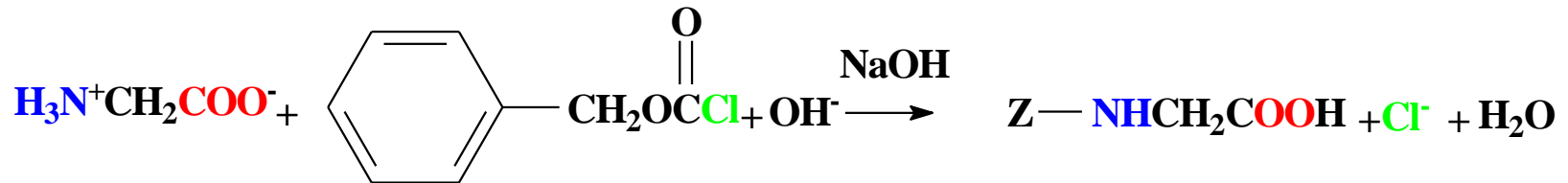
- L'objectif est de transformer le groupe amine en un groupe moins réactif de manière réversible sans affecter le lien peptidique.
- Le groupe amide répondrait au premier critère mais pas au second.
- Le groupe le plus utilisé est le gr carbamate :





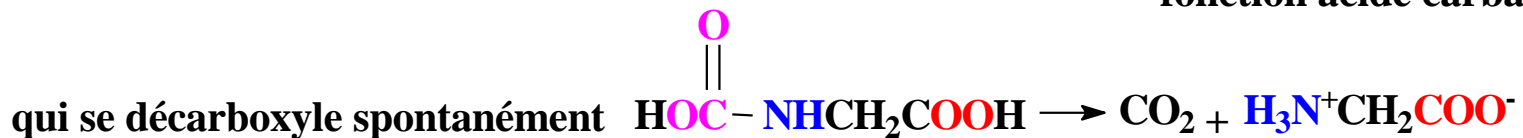
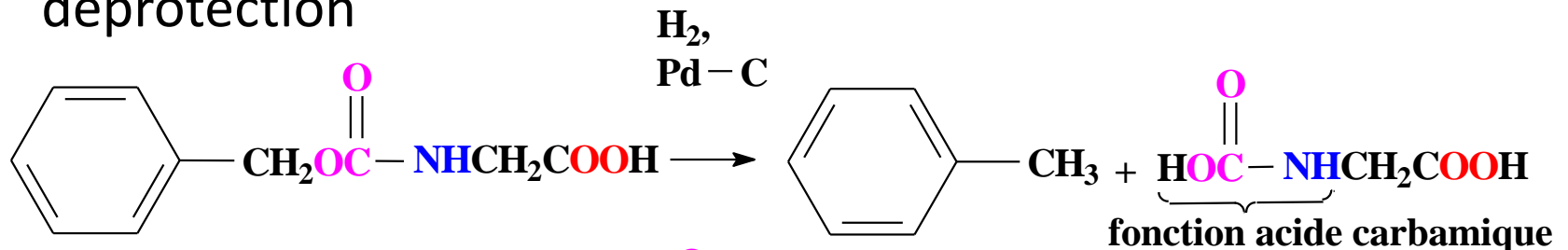
# La protection et la déprotection des groupes amino

- Protection par le groupe phénylméthoxycarbonyle (ou carbobenzoxy, noté Z ou Cbz)



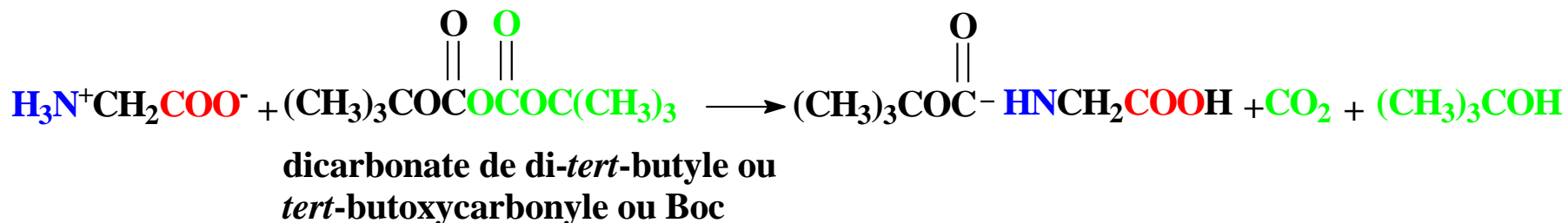
Chlorométhanoate de phénylméthyle  
ou Z-Cl

- déprotection

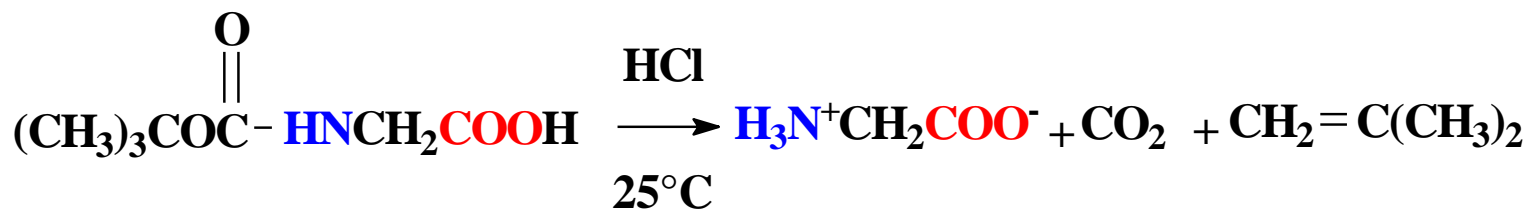


# La protection et la déprotection des groupes amino

- Protection par le groupe 1,1-diméthyléthoxycarbone (Boc)

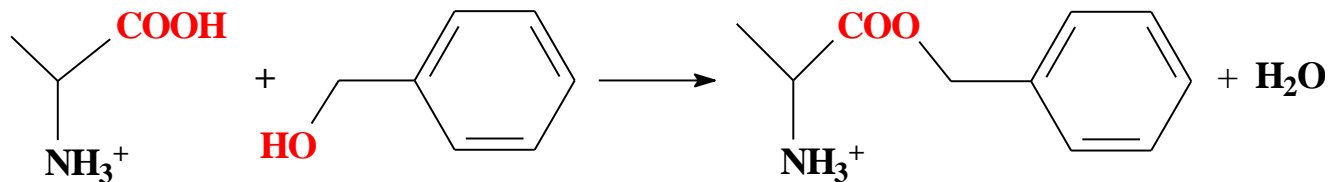


- Déprotection



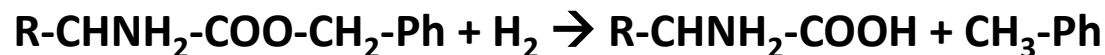
# Protection du groupe carboxyle

Les esters sont des dérivés d'acide parmi les moins réactifs. On bloque donc les groupes acide en les estérifiant à l'aide de méthanol, d'éthanol ou d'alcool benzylique.

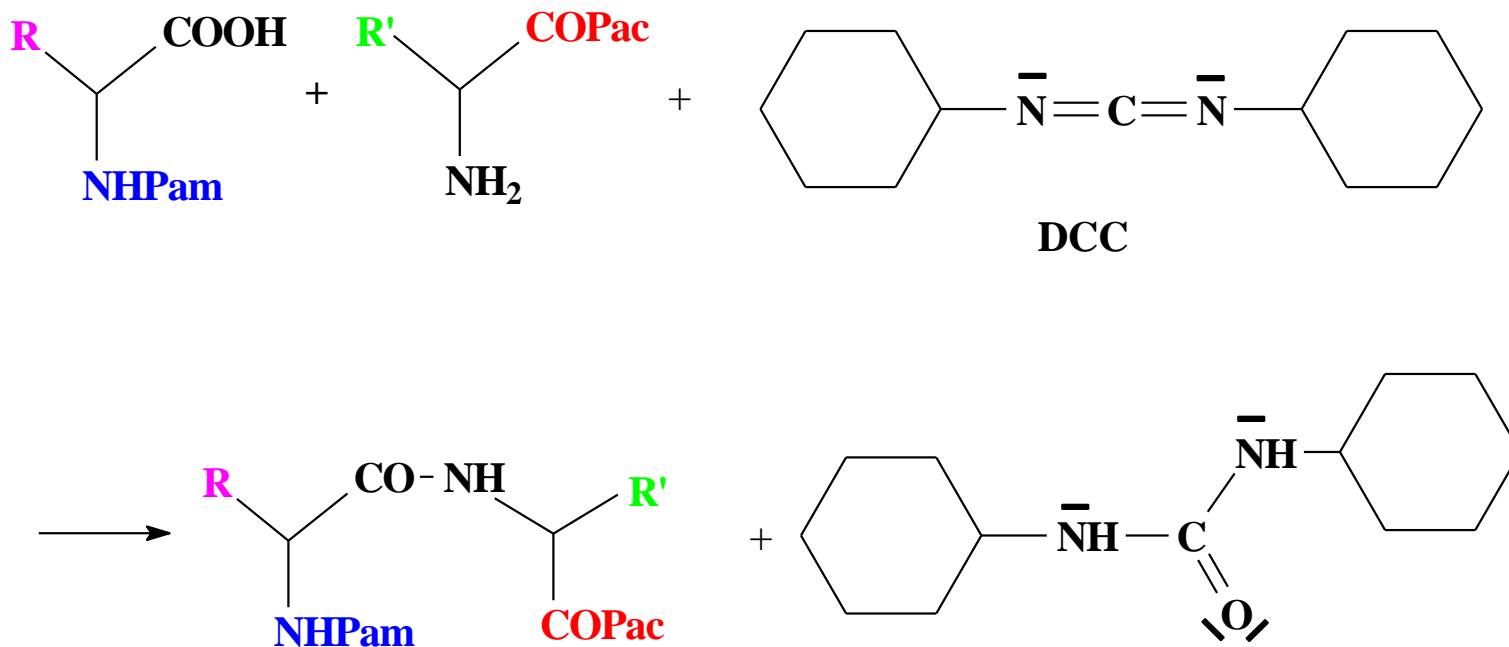


La déprotection peut être obtenue par saponification .

Les esters de benzyle peuvent être aussi dissociés par hydrogénéolyse catalytique sur Pd :

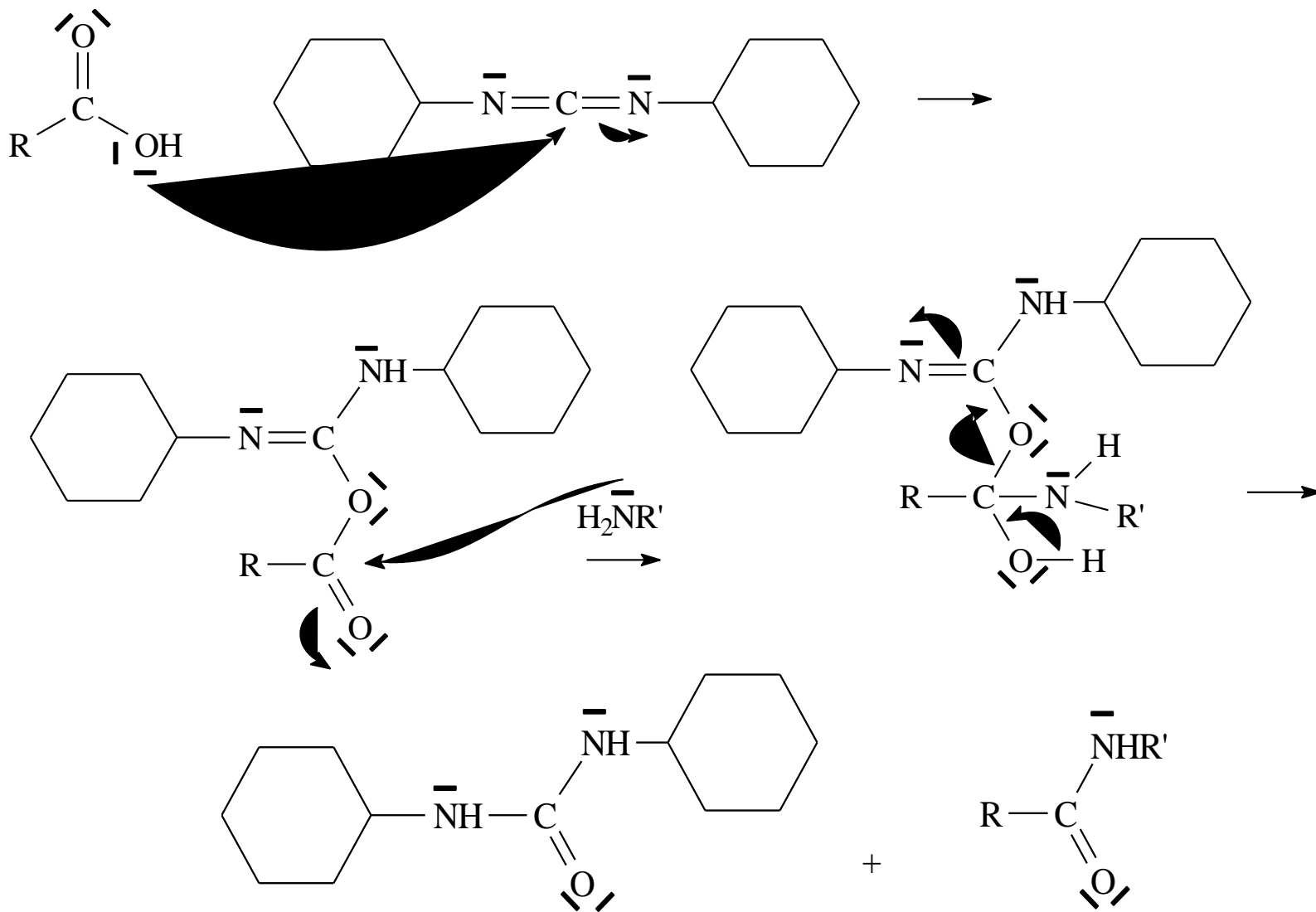


# L'activation du groupe carboxyle et la réaction

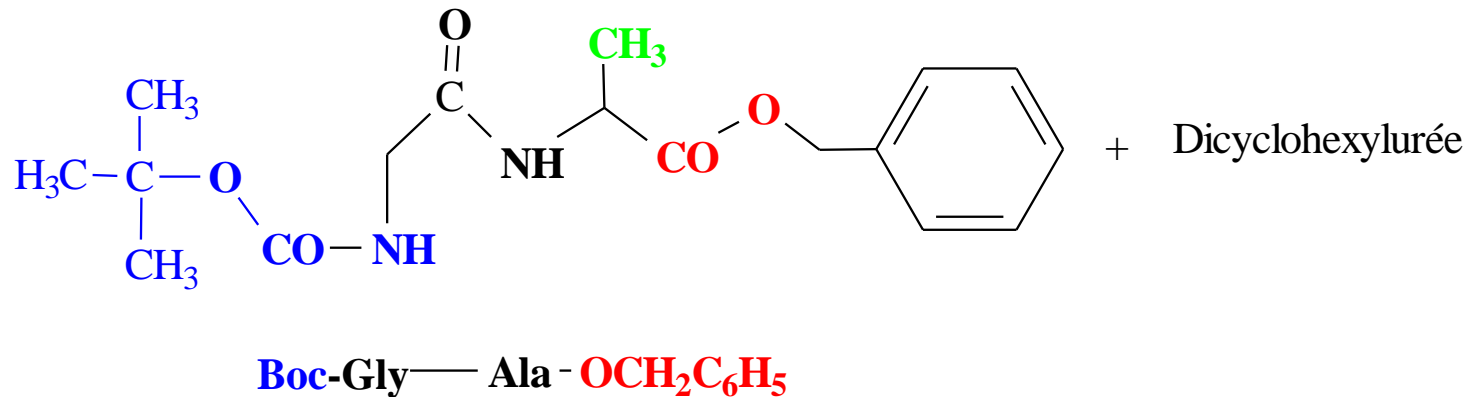
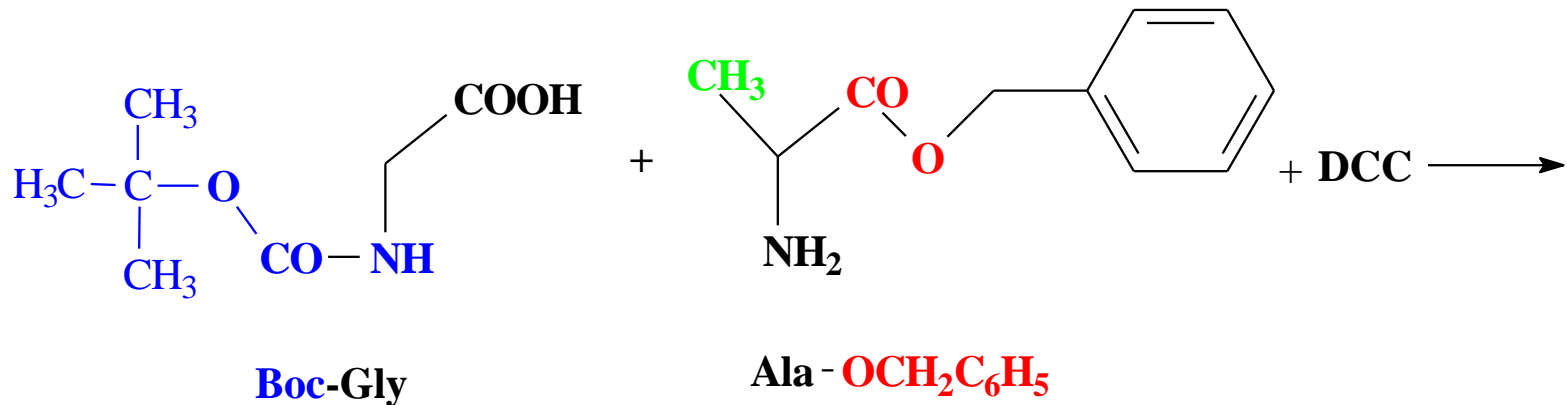


L'activateur le plus fréquemment utilisé est le dicyclohexylcarbodiimide (DCC) qui est transformé en *N,N'*-dicyclohexylurée.

# Mécanisme de l'activation



# Application à la préparation de Gly-Ala



# Application à la préparation de Gly-Ala

