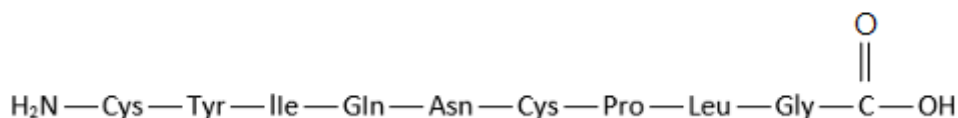


## L'OCYTOCINE, UNE HORMONE PEPTIDIQUE DE SYNTHÈSE

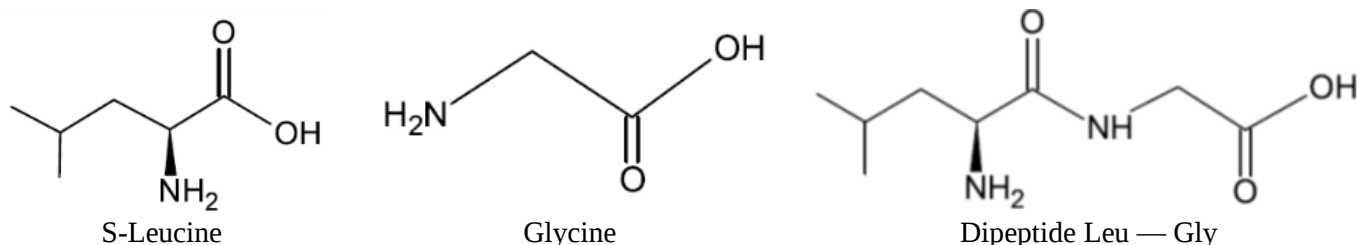
En 1955, Vincent du Vigneaud obtient le prix Nobel de chimie pour ses travaux sur les hormones. Il a déterminé la structure et réalisé pour la première fois la synthèse de deux hormones polypeptidiques : l'ocytocine qui agit sur les contractions de l'utérus et la vasopressine qui influe sur la pression sanguine.

Dans cet exercice, on s'intéresse au début de la synthèse de l'ocytocine. L'ocytocine est un polypeptide constitué à partir de neuf acides  $\alpha$ -aminés tels que la cystéine (Cys), la proline (Pro), l'asparagine (Asn), la glycine (Gly), la leucine (Leu)...



Représentation de l'ocytocine

La première étape de la synthèse de l'ocytocine correspond au couplage de deux acides  $\alpha$ -aminés : la glycine (par son groupe  $-\text{NH}_2$ ) avec la leucine (par son groupe  $-\text{COOH}$ ). Ce couplage permet de former le dipeptide Leu—Gly.



L'un des principaux problèmes rencontré lors de cette synthèse réside dans le fait que l'on souhaite synthétiser exclusivement le dipeptide **Leu—Gly** et non les dipeptides résultant d'autres combinaisons entre la glycine et/ou la leucine. Certains groupes d'atomes de la glycine et de la leucine doivent donc être momentanément protégés afin de procéder au couplage des deux acides  $\alpha$ -aminés. Une fois le produit de ce couplage formé :

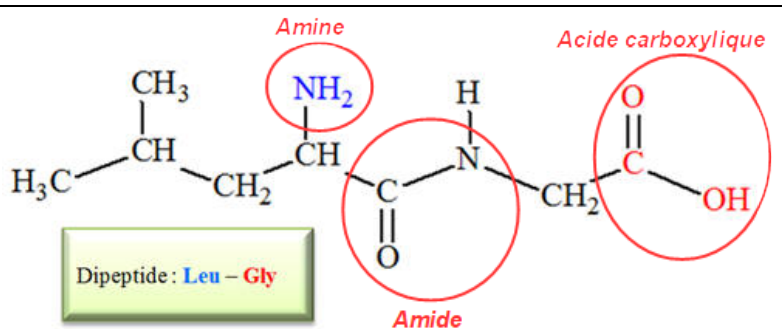
- soit le chimiste souhaite limiter la synthèse à la préparation du dipeptide **Leu—Gly** et il procède alors à la déprotection de ce dipeptide ;
- soit il poursuit la synthèse de l'ocytocine en faisant une déprotection adaptée et en additionnant successivement les autres acides  $\alpha$ -aminés, puis il procède à la déprotection finale.

### Données :

- numéro atomique Z : hydrogène (H) Z = 1 ; carbone (C) Z = 6 ; oxygène (O) Z = 8 ;
- électronégativité  $\chi$  :  $\chi(\text{C}) < \chi(\text{O})$

### 1. Structure du dipeptide Leu — Gly

1.1. Après avoir écrit la formule semi-développée du dipeptide **Leu—Gly** obtenu, entourer tous les groupes caractéristiques qu'il renferme et nommer les familles chimiques correspondantes.



1.2. Le dipeptide Leu—Gly représenté peut-il être qualifié de molécule chirale ? Justifier.

La **chiralité** d'une molécule est déterminée par la présence d'un **carbone asymétrique** (carbone tétraédrique lié à quatre groupements différents) et il n'est donc pas superposable à son image dans un miroir plan..

- **Leucine (Leu)** : possède un carbone  $\alpha$  asymétrique, ce qui en fait un acide aminé chirale.
- **Glycine (Gly)** : n'a pas de carbone asymétrique et est donc achirale.

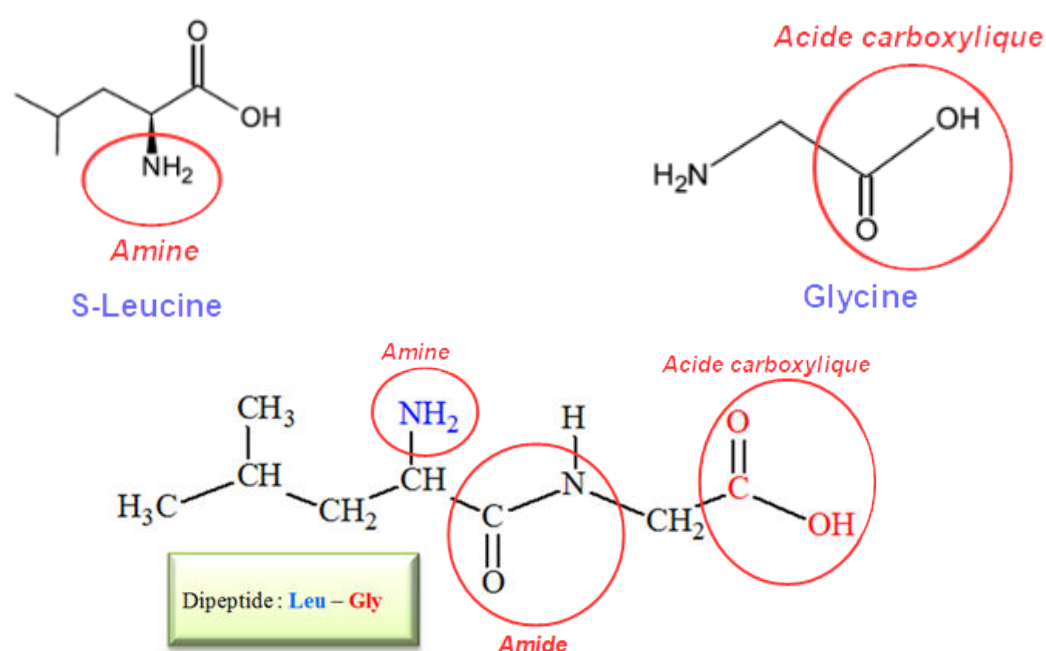
Dans le **dipeptide Leu—Gly**, seul le carbone  $\alpha$  de la leucine reste **asymétrique**, conférant à l'ensemble du dipeptide une **chiralité globale**.

**Conclusion** : Le dipeptide Leu—Gly est chirale car il possède un carbone asymétrique (celui de la leucine).

## 2. Étude de la synthèse du dipeptide Leu—Gly

La synthèse du dipeptide nécessite une protection préalable de certains groupes caractéristiques de la glycine et de la leucine. Le **document 1** présente la succession simplifiée des étapes de la synthèse de ce dipeptide.

2.1. Recopier les formules de la S-leucine et de la glycine puis entourer sur chacune d'elles le (ou les) groupe(s) caractéristique(s) nécessitant une protection.

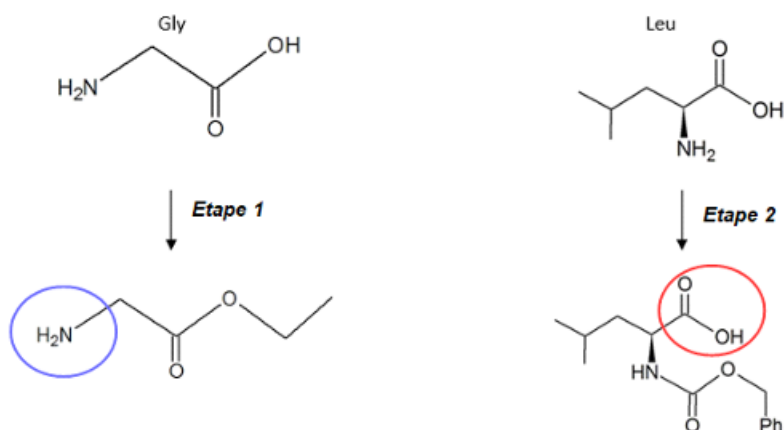


2.2. Identifier la (les) étape(s) de la synthèse du dipeptide Leu—Gly correspondant à des étapes de protection. Dans chaque cas, préciser quel acide  $\alpha$ -aminé est concerné.

Dans la synthèse du dipeptide Leu—Gly, les étapes de protection sont nécessaires pour éviter les réactions parasites et permettre un couplage sélectif entre les acides aminés.

Etape 1 : Protection de la fonction amine ( $-\text{NH}_2$ ) de la S-leucine

Etape 2 : Protection de la fonction acide carboxylique ( $-\text{COOH}$ ) de la glycine

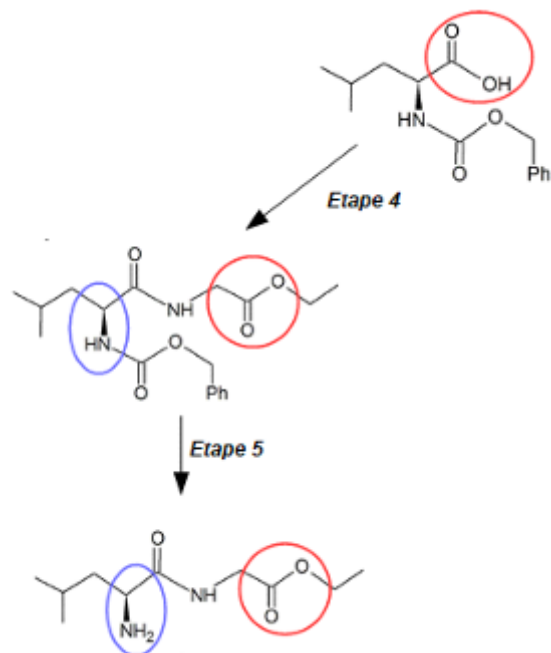


2.3. Identifier la (les) étape(s) de la synthèse du dipeptide Leu—Gly correspondant à des étapes de déprotection.

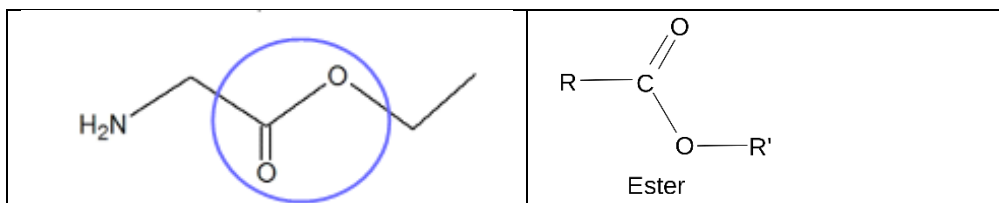
Les déprotections concernent la suppression des groupes protecteurs sur la fonction amine de la leucine et la fonction acide carboxylique de la glycine.

L'étape 4 correspond à la déprotection de l'amine de la leucine.

L'étape 5 correspond à la déprotection du carboxyle de la glycine.

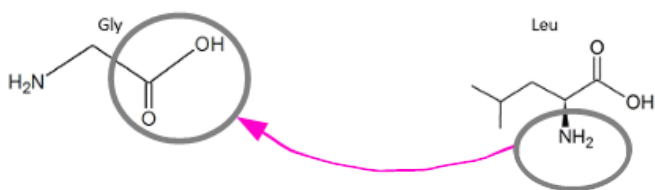


2.4. Quel est le nom de la famille chimique correspondant au groupe caractéristique formé à l'étape 1 ? **ESTER**

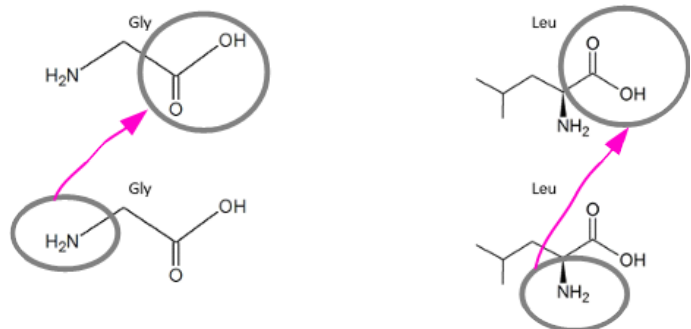


2.5. Combien de dipeptides différents aurait-on pu obtenir à partir de la glycine et de la leucine si l'on n'avait pas eu recours à la protection des groupes caractéristiques ?

La fonction  $\text{NH}_2$  de la S-Leucine aurait pu réagir avec la fonction  $\text{COOH}$  de la glycine et former le dipeptide Gly-Leu.



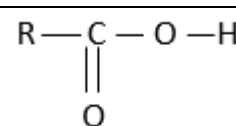
2 molécules de S-Leucine ou de Glycine auraient pu réagir entre elles et former les dipeptides Leu-Leu et Gly-Gly.



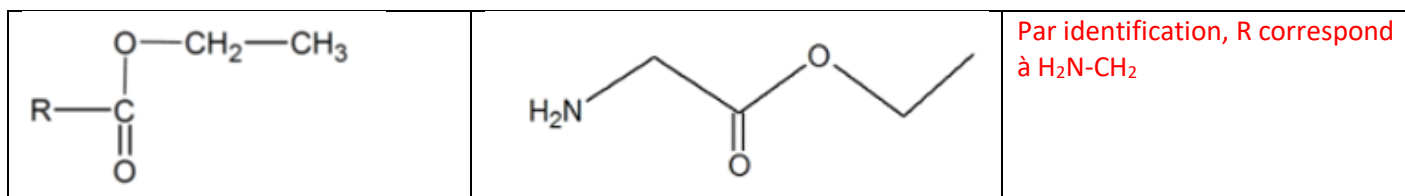
Au total, on aurait pu obtenir 4 dipeptides différents si l'on n'avait pas eu recours à la protection des groupes caractéristiques

Le mécanisme réactionnel de l'étape 1 de la synthèse du dipeptide Leu—Gly est présenté dans le document 2.

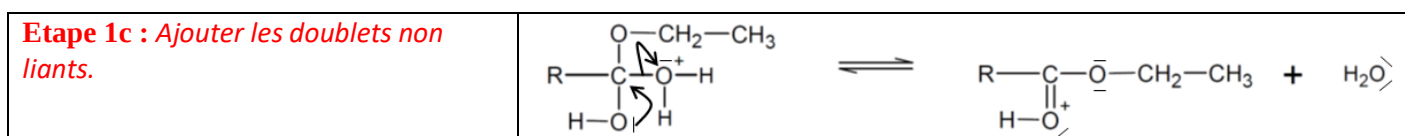
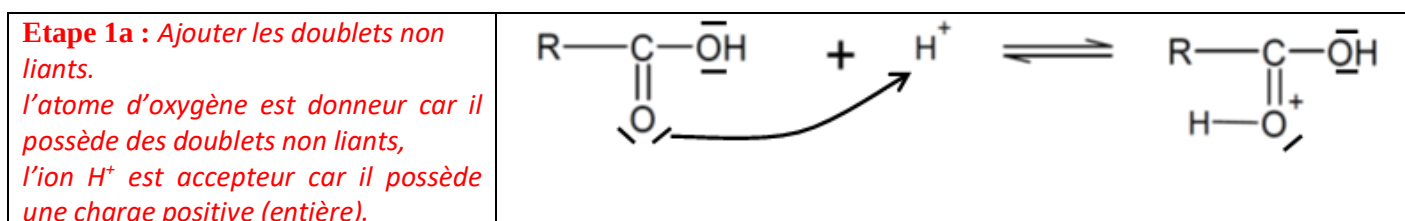
La glycine y est notée sous la forme simplifiée suivante :



2.6. À quoi correspond le groupe R ?



2.7. Recopier les étapes 1a et 1c du mécanisme réactionnel et les compléter afin de justifier la formation et la rupture des liaisons.



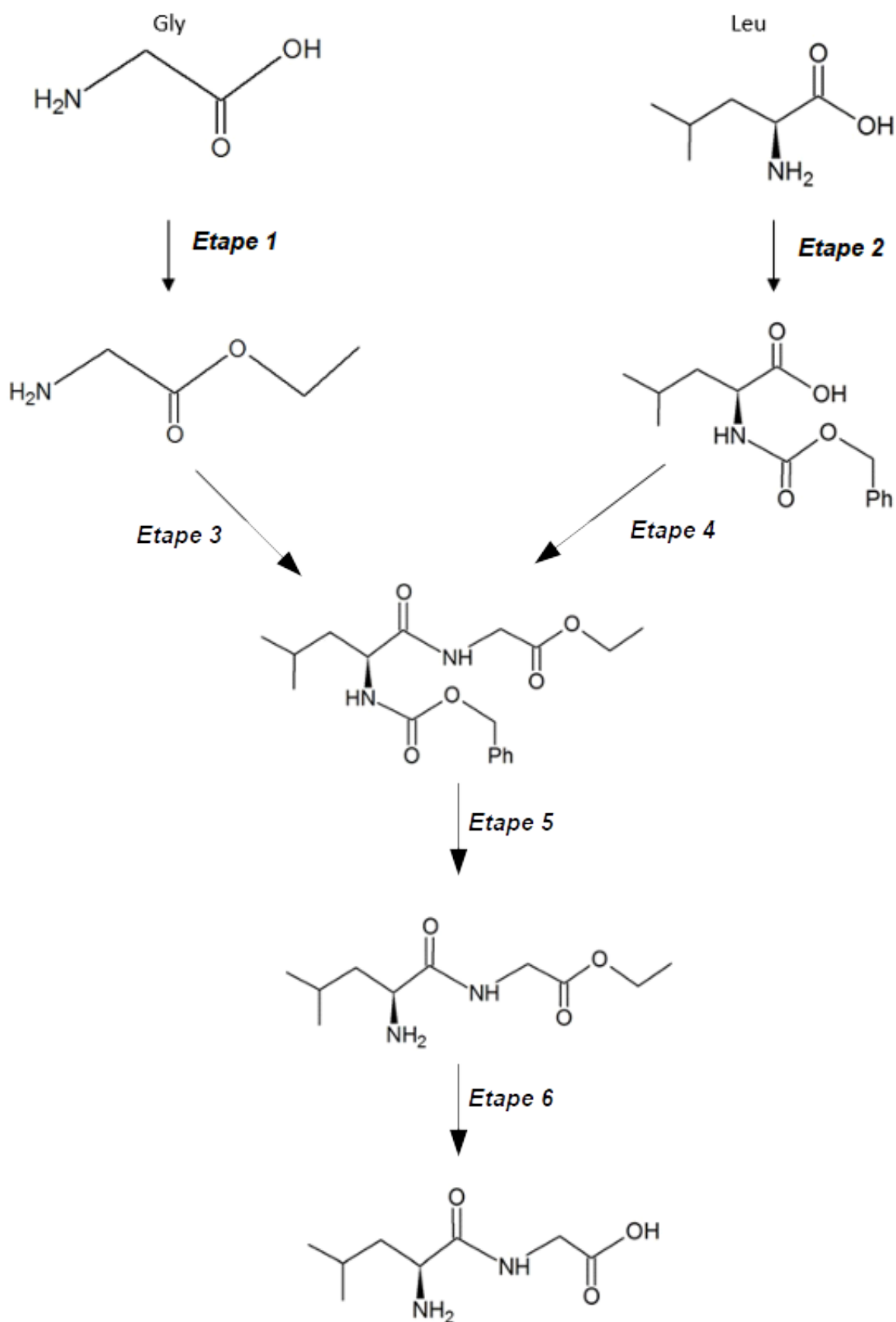
Formation de la liaison C=O : l'atome O est donneur car il possède des doublets non liants, l'atome C est accepteur car il est porteur d'une charge partielle positive en raison de la présence de ses voisins O de plus grande électronégativité que lui.

Rupture de la liaison C-O : L'atome O est accepteur du doublet car il possède une plus grande électronégativité que l'atome C.

2.8. Quel est le rôle des ions hydrogène H<sup>+</sup> intervenant dans l'étape 1 de la synthèse du dipeptide ? Justifier.

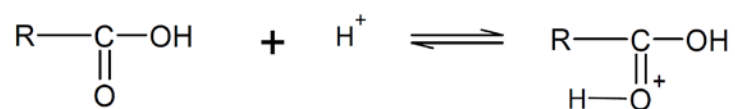
Les ions H<sup>+</sup> jouent le rôle de catalyseur car ils sont consommés lors de l'étape 1a puis régénérés lors de l'étape 1d : ils ne sont globalement pas consommés par la réaction de l'étape 1.

**Document 1 : Succession simplifiée des étapes de la synthèse du dipeptide Leu – Gly**

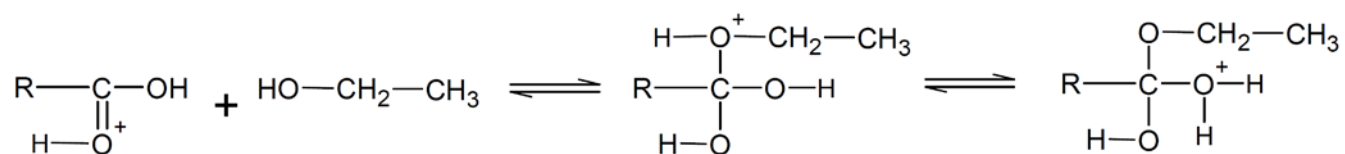


**Document 2. Mécanisme réactionnel détaillé de l'étape 1 de la synthèse du dipeptide Leu – Gly**

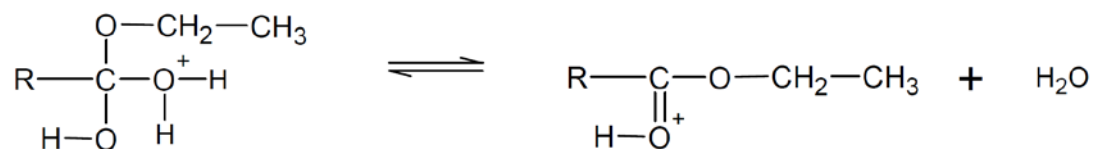
**Étape 1a :**



**Étape 1b :**



**Étape 1c :**



**Étape 1d :**

