

# Chimie Organique

Jean-François Olivier (jfolivie@clipper.ens.fr)

2019-01-23

## Question de cours :

De l'acide carboxylique aux esters et aux amides

## Exercice 1.A : Synthèse de la (+)-lupinine (d'après CPP 2018)

Pour l'écriture des mécanismes, chaque fois qu'il le juge nécessaire, le candidat pourra utiliser des notations simplifiées des molécules lui permettant de se concentrer uniquement sur les groupes caractéristiques concernés.

**Présentation générale** La (+)-lupinine et le (-)-épiquinamide sont deux alcaloïdes quinolizidiniques (fig. ). La (+)-lupinine est présente dans les plantes de la famille des Fabacées comme le lupin. Le (-)-épiquinamide quant à lui est extrait de la peau de *Epipedobates tricolor*, petite grenouille de la forêt amazonienne. C'est un antagoniste des récepteurs nicotiniques.

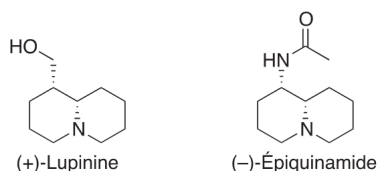


FIGURE 1 – Structure de la (+)-lupinine & la (-)-épiquinamide

Une synthèse asymétrique de ces deux alcaloïdes impliquant des réactions d'hydroformylation a récemment été décrite conjointement par les groupes de Bernhard Breit et André Mann (Organic Letters, **2010**, 12(3), 528531).

**Synthèse de la (+)-lupinine** La synthèse de la (+)-lupinine débute par la préparation d'une oxazolidinone obtenue à partir du (+)-phénylalaninol selon la séquence réactionnelle suivante (fig. 2) :

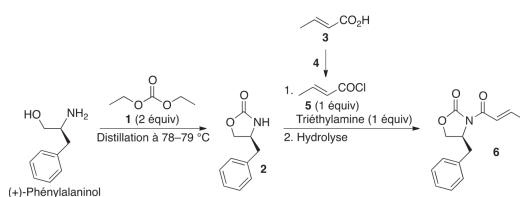


FIGURE 2 – Séquence 1

- 1 Donner la configuration absolue du carbone asymétrique du (+)-phénylalaninol. Justifier la réponse.
- 2 Le composé **2** est obtenu en faisant réagir le (+)-phénylalaninol avec le carbonate de diéthyle **1**. Au cours de la réaction, un liquide incolore est distillé à une température de 78-79 °C. Identifier ce liquide et justifier l'intérêt de la distillation.
- 3 Proposer un réactif **4** pour transformer l'acide crotonique **3** en chlorure d'acide **5**. Justifier l'intérêt de cette transformation.

La suite de la synthèse comporte une aldolisation stéréosélective d'Evans (**document 11**) au cours de laquelle l'oxazolidinone **6** est transformée en composé **13** (fig. 3) :

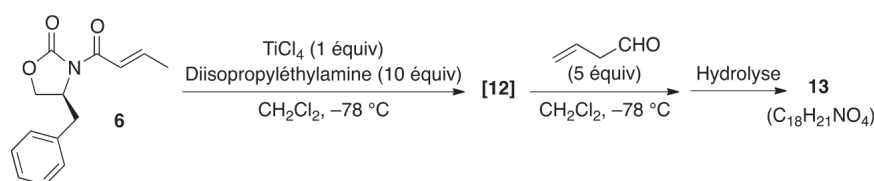
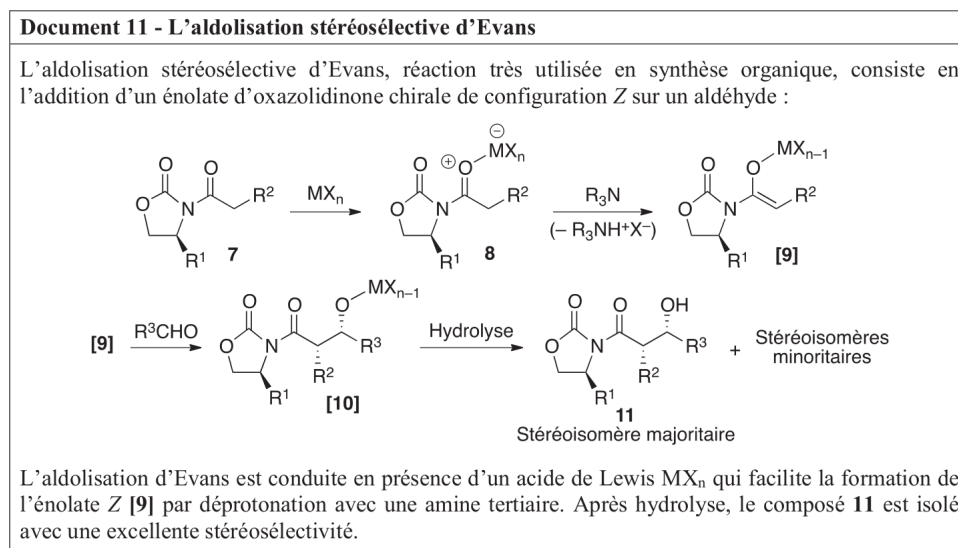


FIGURE 3 – Séquence 2

- 4 Quels sont les atomes d'hydrogène les plus acides de l'oxazolidinone **6** ? Justifier la réponse en écrivant les structures appropriées.
- 5 Représenter l'énolate **[12]**.
- 6 Représenter le stéréoisomère **13** obtenu majoritairement. Proposer un schéma mécanistique tenant compte de sa formation à partir de l'énolate **[12]**. On ne s'intéressera pas à la stéréosélectivité de la réaction.
- 7 Combien de stéréoisomères minoritaires sont obtenus lors de la formation du composé **13** ? Justifier la réponse. Les représenter et nommer leur(s) relation(s).
- 8 Quel stéréoisomère majoritaire serait obtenu selon la même séquence réactionnelle en partant de l'énantiomère de l'oxazolidinone **6** ? Justifier la réponse.

La synthèse se poursuit à partir du composé **13** qui est transformé en (+)-lupinine selon la séquence réactionnelle suivante (fig) :

- 9 Proposer une interprétation à l'excellente sélectivité observée lors de la monoprotection du diol **14** sous forme d'éther silylé **15**.
- 10 Représenter le composé **16**. Quelle est l'utilité de sa formation ?
- 11 La réaction du composé **16** avec l'azoture de sodium ( $NaN_3$ ) a lieu selon un mécanisme  $SN_2$ . Représenter le produit **17** en justifiant la réponse.
- 12 L'hydroformylation est une voie de synthèse pour produire des aldéhydes ( $RCH_2CH_2CHO$ ) à partir d'alcènes terminaux ( $RCH=CH_2$ ). Elle est conduite sous atmosphère de CO et

### Document 12 - La protection de la fonction alcool

Dans une synthèse, le groupe hydroxyle de la fonction alcool peut être protégé, par exemple sous forme d'éther de benzyle ou d'éther silylé, *via* des réactions de type  $S_N2$ . La fonction alcool peut facilement être régénérée par hydrogénolyse ( $H_2$  en présence d'un catalyseur métallique) de l'éther de benzyle, ou par l'action d'ions fluorure sur l'éther silylé :

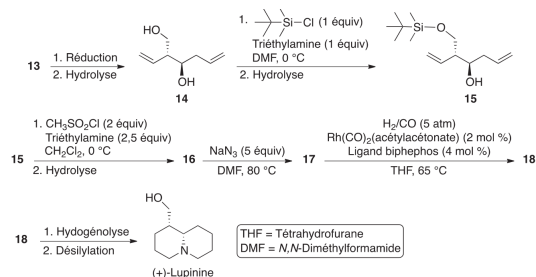
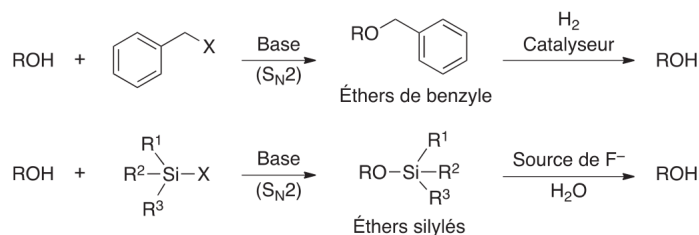


FIGURE 4 – Séquence 3

$H_2$  en présence de catalyseurs et de ligands.

Représenter le produit **18** issu de l'hydroformylation du composé **17**.

Le composé **18** est analysé par spectroscopie infrarouge (IR) et par spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire du proton (RMN<sup>1</sup>H) à 400 MHz dans le chloroforme deutéré ( $CDCl_3$ ). Les spectres obtenus présentent, entre autres :

- en IR : une bande d'absorption intense à  $1725\text{ cm}^{-1}$  ;
  - en RMN<sup>1</sup>H : deux signaux triplets intégrant chacun pour un hydrogène avec une constante de couplage  $^3J = 1,4\text{ Hz}$  aux déplacements chimiques  $\delta = 9,80$  et  $9,78\text{ ppm}$  (partie par million).
- 13 Attribuer les deux signaux observés sur le spectre de RMN<sup>1</sup>H à un ou des atomes d'hydrogène caractéristiques du composé **18**. Justifier la multiplicité.
- 14 Proposer une attribution à la bande d'absorption observée sur le spectre IR du composé **18**.
- 15 Expliquer pourquoi la protection sous forme d'éther silylé a été préférée à la protection sous forme d'éther de benzyle dans cette séquence (document 12).

**Synthèse de la (-)-épiquinamide** La synthèse stéréosélective du (-)-épiquinamide débute par la séquence réactionnelle ci-dessous permettant d'accéder au composé **21** à partir de la (-)-N-benzyloxycarbonylméthionine (fig. ) :

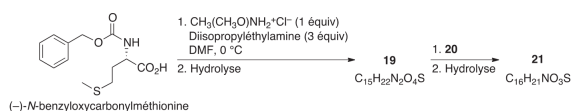
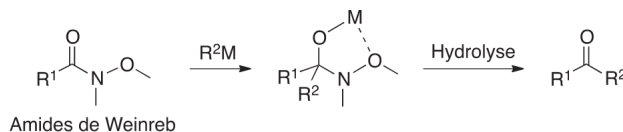


FIGURE 5 – Séquence 4

- 16 Représenter l'amide de Weinreb **19** obtenu par réaction de la (-)-N-benzyloxycarbonylméthionine avec le chlorhydrate de la N-méthoxy-N-méthylamine ( $CH_3(CH_3O)NH_2^+Cl^-$ ) en milieu basique (document 13).
- 17 À l'aide du document 14, donner la représentation de l'organométallique **20** et du composé **21**.

### Document 13 - Les amides de Weinreb

Les *N*-méthoxy-*N*-méthylamides ou amides de Weinreb, du nom du chimiste américain S. M. Weinreb qui les a introduits dans les années 1980, sont d'importants intermédiaires de synthèse en chimie organique\*. Obtenus notamment à partir des acides et de leurs dérivés, ils permettent la préparation de cétones par réaction avec des organométalliques *via* la formation d'un intermédiaire tétraédrique dans lequel un atome métallique est coordonné par le groupement méthoxy :



\*Source : <http://www.faidherbe.org/site/cours/dupuis/amides.htm>

### Document 14 - Synthèse du composé 21

#### Préparation de l'organométallique 20

Sous argon, dans un ballon bicol de 500 mL surmonté d'une ampoule de coulée isobare, sont placés des tournures de magnésium (9,75 g) et du diéthyléther anhydre (120 mL). Le milieu réactionnel est refroidi à 0 °C, puis quelques cristaux de diiode sont ajoutés. À 0 °C, une solution de 1-bromoprop-2-ène (14,3 mL) dans le diéthyléther anhydre (165 mL) est additionnée goutte-à-goutte à l'aide de l'ampoule de coulée. La solution grisâtre d'organométallique **20** ainsi préparée est dosée par le butan-2-ol en présence d'une petite quantité de bisquinoléine. Une concentration égale à 0,48 mol.L<sup>-1</sup> est obtenue.

#### Synthèse du composé 21

Sous argon, dans un ballon bicol de 1 L surmonté d'une ampoule de coulée isobare, l'amide de Weinreb **19** (21,5 g) est solubilisé dans le tétrahydrofurane anhydre (140 mL). Le mélange est refroidi à -15 °C à l'aide d'un mélange de glace et de chlorure de sodium. À -15 °C, la solution précédente d'organométallique **20** fraîchement préparée (288 mL) est additionnée goutte-à-goutte à l'aide de l'ampoule de coulée. À la fin de l'addition, l'agitation est poursuivie 1 h à -15 °C, puis le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique de concentration 1 mol.L<sup>-1</sup> (160 mL). Le mélange est réchauffé à température ambiante, puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 × 160 mL). Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (160 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (160 mL). Après séchage sur sulfate de sodium anhydre, les solvants sont éliminés à l'évaporateur rotatif pour donner le composé **21** sous la forme d'un solide blanc (18,4 g).

- 18 Des conditions opératoires utilisées par les auteurs pour la préparation de l'organométallique **20** sont encadrées dans le document 14. Justifier celles-ci, notamment en écrivant les équations des réactions secondaires correspondantes à éviter.
- 19 Avec quel rendement est obtenu le composé **21** à partir de l'amide de Weinreb **19**? Justifier la réponse. Données :  $M(S) = 32 \text{ g mol}^{-1}$
- 20 Dans les mêmes conditions opératoires, la réaction du (-)-N-benzyloxycarbonylméthioninate de méthyle avec l'organométallique **20** conduit à un autre composé **22** (fig. 6).

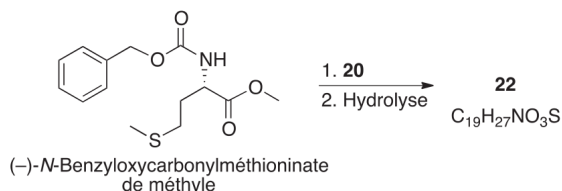


FIGURE 6 – Séquence 5

Identifier ce composé. Expliquer pourquoi le composé **21** ne peut pas être obtenu par cette réaction.

Ensuite, le (-)-épiquinamide est obtenu à partir du composé **21** à l'aide d'une séquence réactionnelle incluant une réaction d'hydroformylation (fig. 7) :

- 21 Proposer un schéma mécanistique rendant compte de la formation du produit **23**. On ne s'intéressera pas à la stéréosélectivité de la réaction.

La réaction du composé **23** avec le periodate de sodium (NaIO<sub>4</sub>) conduit au sulfoxyde **24**. Traité par le carbonate de calcium (CaCO<sub>3</sub>), le sulfoxyde donne l'amine allylique **25** avec le

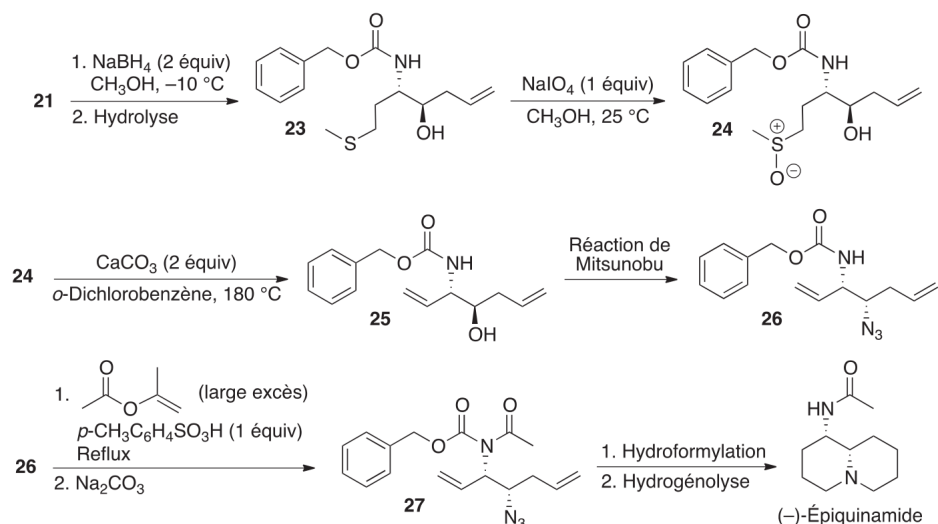


FIGURE 7 – Séquence 6

bis(méthylsulfénate) de calcium ( $(\text{CH}_3\text{SO})_2\text{Ca}$ ) comme sous-produit.

- 22 De combien varie le nombre d'oxydation de l'atome de soufre lors de la formation du sulfoxyde **24** à partir du composé **23**? Justifier la réponse.
- 23 Donner le schéma de Lewis du sulfénate de méthyle ( $\text{CH}_3\text{SO}^-$ ). Quelle géométrie peut être déduite de la méthode V.S.E.P.R. autour de l'atome de soufre? Indiquer la valeur théorique de l'angle de liaison.
- 24 Proposer un schéma mécanistique rendant compte de la formation de l'amine allylique **25**.
- 25 Proposer un schéma mécanistique rendant compte de la formation du produit **27** à partir du composé **26**.
- 26 Quel autre réactif aurait pu être utilisé pour la formation du produit **27**? Préciser les conditions opératoires de son utilisation.

# Chimie Organique

Jean-François Olivieri (jfolivie@clipper.ens.fr)

2019-01-23

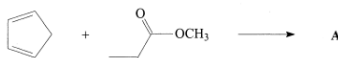
## Question de cours :

Réaction de Diels-Alder.

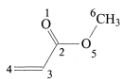
## Exercice 2.B : Synthèse de la Sarcomycine (inspiré de CCP1 (2003) )

La sarcomycine est un antibiotique dont la synthèse est proposée ci-dessous.

- 1 Dans une première étape, le cyclopenta-1,3-diène réagit avec le prop-2-énoate de méthyle selon une réaction de Diels-Alder pour donner le produit **A**.



- a Ecrire la structure plane du composé **A** sans s'intéresser ici à sa stéréochimie.
- b Sous combien de stéréoisomères de configuration peut exister ce composé **A**, indépendamment de la façon dont il est obtenu dans cette synthèse ?
- c Préciser, sur cet exemple, la notion de réaction stéréosélective.
- d Le cyclopent-1,3-diène est modélisé par le buta-1,3-diène dont les orbitales moléculaires calculées par la méthode de Hückel, sont indiquées ci-après :  
Pour la prop-2-énoate de méthyle, dont la numérotation est indiquée ci-dessous et pour lequel le méthyle est considéré comme un hétéroatome à 2 électrons, les orbitales moléculaires selon Hückel sont les suivantes :



- $\alpha$  Pour chaque molécule mise en jeu, indiquer quelles sont les orbitales moléculaires à considérer selon la théorie des orbitales frontières.
- $\beta$  Quelle est l'interaction dominante ? Cette interaction sera la seule prise en compte par la suite

$$\begin{aligned} E_1 &= \alpha + 1.68\beta & \Psi_1 &= 0.37\phi_1 + 0.60\phi_2 + 0.60\phi_3 + 0.37\phi_4 \\ E_2 &= \alpha + 0.68\beta & \Psi_2 &= 0.60\phi_1 + 0.37\phi_2 - 0.37\phi_3 - 0.60\phi_4 \\ E_3 &= \alpha - 0.68\beta & \Psi_3 &= 0.60\phi_1 - 0.37\phi_2 - 0.37\phi_3 + 0.60\phi_4 \\ E_4 &= \alpha - 1.68\beta & \Psi_4 &= 0.37\phi_1 - 0.60\phi_2 + 0.60\phi_3 - 0.37\phi_4 \end{aligned}$$

$$\begin{array}{ll}
E_1 = \alpha + 2.77\beta & \Psi_1 = 0.19\phi_1 + 0.33\phi_2 + 0.14\phi_3 + 0.05\phi_4 + 0.74\phi_5 + 0.54\phi_6 \\
E_2 = \alpha + 1.93\beta & \Psi_2 = 0.48\phi_1 + 0.45\phi_2 + 0.32\phi_3 + 0.17\phi_4 + 0.08\phi_5 - 0.65\phi_6 \\
E_3 = \alpha + 1.34\beta & \Psi_3 = 0.45\phi_1 + 0.15\phi_2 + 0.26\phi_3 + 0.19\phi_4 - 0.63\phi_5 + 0.53\phi_6 \\
E_4 = \alpha + 1.00\beta & \Psi_4 = 0.58\phi_1 + 0.00\phi_2 - 0.58\phi_3 - 0.58\phi_4 + 0.00\phi_5 + 0.00\phi_6 \\
E_5 = \alpha - 0.44\beta & \Psi_5 = 0.38\phi_1 - 0.54\phi_2 - 0.29\phi_3 + 0.67\phi_4 + 0.19\phi_5 - 0.04\phi_6 \\
E_6 = \alpha - 1.60\beta & \Psi_6 = 0.24\phi_1 - 0.61\phi_2 + 0.63\phi_3 - 0.39\phi_4 + 0.14\phi_5 - 0.02\phi_6
\end{array}$$

$\gamma$  En admettant que le diène et le diénophile se rapprochent dans des plans parallèles, il y a deux modes d'approche possibles selon que le groupe  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$  du diénophile se place en vis-à-vis du cycle du diène ou à l'extérieur de celui-ci. Représenter les interactions orbitales principales dans les deux cas et montrer que l'une des deux approches est plus favorable que l'autre. En déduire le couple d'énantiomères majoritairement obtenu et le dessiner en s'inspirant de la représentation donnée à la figure ??

2 Le composé **A**, ainsi obtenu, est mis en réaction avec le chloroacétate d'éthyle  $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ . En présence d'une base forte comme le LDA (diisopropylamidure de lithium) une réaction d'alkylation est observée.

- Montrer que la molécule **A** possède un proton mobile.
- Donner la structure du produit **B** obtenu par cette alkylation ainsi que le mécanisme mis en jeu (la stéréochimie ne sera pas envisagée).

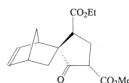
3 Obtention de **C**

Le composé **B** est mis en réaction, en milieu basique, avec le prop-2-énoate de méthyle.

- Mettre en évidence les sites électrophiles d'une  $\alpha$ -énone. Donner un exemple de réaction d'un organocuprate lithié sur une  $\alpha$ -énone. Indiquer le produit obtenu et le mécanisme de formation.
- La molécule **B** possède un proton mobile. En utilisant l'analogie de la réaction des organocuprates lithiés sur les  $\alpha$ -énones, proposer un mécanisme pour la réaction de l'anion résultant de la déprotonation du composé **B** sur le prop-2-énoate de méthyle. Donner la structure du produit **C** ainsi obtenu.

4 Obtention de **D**

- Donner un exemple de réaction d'un organomagnésien sur une ester ; préciser la nature du produit obtenu après hydrolyse ainsi que le mécanisme de sa formation.
- Montrer que la molécule **C** possède plusieurs protons mobiles.
- Le composé **C** subit une cyclisation en milieu basique pour conduire au composé **D** dont la structure est indiquée ci-dessous : Cette cyclisation conduit préférentiellement



à une cycle à 5 atomes. Donner la structure du carbanion qui par cyclisation sur l'un des groupes ester va conduire au composé **D**.

- Par analogie avec la réactivité des esters vis-à-vis des nucléophiles, proposer un mécanisme pour la réaction de cyclisation.
- 5 L'ester méthylique est sélectivement saponifié ; après passage en milieu acide, le produit subit un chauffage, une décarboxylation. Indiquer la structure du composé **E** obtenu.
- 6 La réaction de Diels-Alder est une réaction renversable
- Indiquer le signe de l'entropie standard de réaction  $\Delta_r S^\circ$  pour une réaction de Diels-Alder.
  - Cette réaction est généralement exothermique ; montrer qu'il existe une température au-delà de laquelle la variation d'enthalpie libre standard est positive.
  - La *rétro-Diels-Alder*, effectuée sur le composé **E**, donne deux produits : le composé **F** et du cyclopenta-1,3-diène. Donner la structure du composé **F**.

- 7 Le produit **F** subit une saponification, puis après passage en milieu acide, la sarcomycine est obtenue. Donner la structure de la sarcomycine. Combien de centre stéréogènes possède-t-elle ? Par cette synthèse, cet antibiotique est-il obtenu sous forme d'un énantiomère pur ou sous forme d'un mélange racémique ?



# Chimie Organique

Jean-François Olivier (jfolivie@clipper.ens.fr)

2019-01-23

## Question de cours :

Réactivité des énolates

## Exercice 1.C : Synthèse de l'aspartame (inspiré de Mines-Ponts 2003)

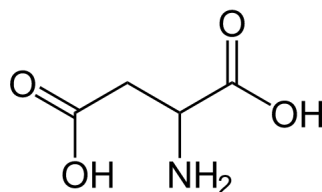
L'aspartame est un ester dipeptidique de synthèse qui présente de remarquables propriétés édulcorantes. Ce composé possède en effet un pouvoir sucrant environ deux cents fois plus élevé que le saccharose (sucre ordinaire). En 1981, l'aspartame fut le premier édulcorant nouveau toléré aux Etats-Unis depuis 25 ans. C'est l'ester méthylique d'un dipeptide constitué de deux amino-acides présents dans les protéines, l'acide aspartique et la phénylalanine, d'où son innocuité à dose raisonnable.

On se propose d'étudier la synthèse des deux amino-acides qui constituent l'aspartame dans une première partie, et d'aborder dans une seconde partie la synthèse peptidique sur l'exemple de l'aspartame.

## 1 Synthèse des amino-acides

### 1.1 L'acide aspartique

L'acide aspartique est un  $\alpha$ -aminoacide de formule topologique :



**Propriétés acido-basiques et structure :** L'acide aspartique est un triacide dont les  $pK_a$  sont :  $pK_{a1} = 1.9$  ;  $pK_{a2} = 3.7$  ;  $pK_{a3} = 9.6$ .

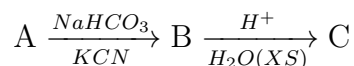
- 1 Attribuer une valeur de  $pK_a$  à chaque couple acide-base de l'acide aspartique.
- 2 Quelle est la forme prédominante de l'acide aspartique à  $pH = 7$ .
- 3 Le spectre RMN de l'acide aspartique présente les signaux suivants :
  - singulet large à 11 ppm, intégration 2
  - triplet à 3.8 ppm, intégration 1
  - doublet à 2.7 ppm, intégration 2
  - singulet très large à environ 2 ppm, intégration 2

Attribuer les signaux observés et interpréter les déplacements chimiques ainsi que la multiplicité des pics.

	Type de proton	$\delta$ (en ppm)
Carbonyle	$\text{RCH}_2\text{CR}=\text{O}$	2.0 – 3.0
Acide	$\text{RCO}_2\text{H}$	9.5 – 13
Amine	$\text{RNH}_2$	1.0 – 5.0

TABLE 1 – Données RMN

**Synthèse de l'acide aspartique :** Dans un premier temps on forme l'acide malonique à partir de l'acide chloroéthanoïque **A**.



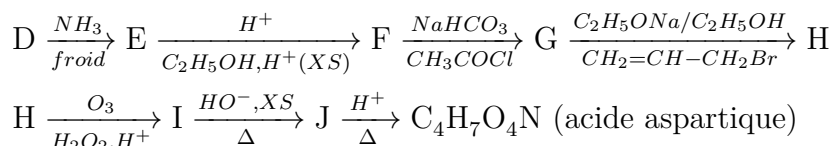
où **C** est l'acide malonique

4 Ecrire les formules semi-développées de **B** et **C**.

5 Pourquoi la réaction  $\text{A} \longrightarrow \text{B}$  est-elle réalisée dans une solution d'hydrogénocarbonate de sodium ?

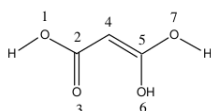
6 Donner le mécanisme de  $\text{B} \longrightarrow \text{C}$  en milieu acide.

On réalise ensuite la séquence de réactions suivantes :  $\text{C} \xrightarrow{\text{Br}_2} \text{D}$  le dibrome permet de réaliser une monohalogénéation de l'acide malonique en  $\alpha$  des fonctions acides.



7 Ecrire les formules semi-développées des composés **D** à **J**.

8 On se propose dans cette question d'aborder d'une manière simplifiée le mécanisme de la réaction  $\text{C} \longrightarrow \text{D}$ . À quel type de réactif correspond le dibrome dans la bromation des alcènes ? Le dibrome joue un rôle similaire dans la réaction de formation de **D**. Comparer la stabilité de la forme énolique de l'acide malonique représentée ci-dessous et de la forme énolique de l'acide éthanoïque. Le tableau suivant donne l'énergie et les



coefficients des orbitales frontières de la forme énolique de l'acide malonique avec la numérotation précédente pour les atomes.

	Énergie	1	2	3	4	5	6	7
<b>BV</b>	$\alpha - 0.65\beta$	0.17	-0.58	0.35	-0.11	0.65	-0.20	6.20
<b>HO</b>	$\alpha + 0.75\beta$	-0.08	0.13	-0.51	0.67	0.38	-0.24	-0.24

Quel est le site de fixation du brome sur l'acide malonique énolesé ?

On obtient un carbocation de formule  $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_4\text{Br}^+$ , qui se déprotonne en **D**. À l'aide de ces renseignements, proposer un mécanisme pour la formation de **D**.

9 Donner le mécanisme de la réaction ( $\text{G} \longrightarrow \text{H}$ ).

10 Quel est l'intérêt de l'étape ( $\text{F} \longrightarrow \text{G}$ ) ?

**Stéréochimie** La molécule d'acide aspartique est une molécule chirale.

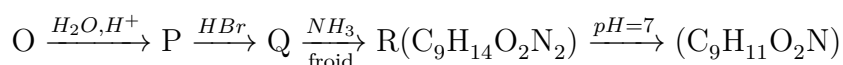
10 Représenter en perspective de Cram le stéréoisomère de configuration S.

## 1.2 Synthèse de la phénylalanine ou acide 2-amino-3-phénylpropanoïque

La phénylalanine est l'autre acide aminé présent dans l'aspartame.

La synthèse de la phénylalanine est réalisée à partir du 1-bromo-1-phénylméthane, noté **K**.

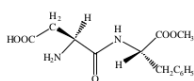
- 11 On désire préparer un organomagnésien mixte **L** à partir de **K**. Préciser les réactifs utilisés. Faire un schéma du dispositif expérimental utilisé. Préciser les conditions opératoires et les précautions à prendre.
- 12 On fait réagir **L** sur du méthanal. On obtient le produit **M** après hydrolyse acide. Donner la formule de **M** et le mécanisme simplifié de la réaction.
- 13 **M** est ensuite oxydé par le complexe  $\text{CrO}_3^-$  (pyridine) 2 dans le dichlorométhane de façon à obtenir **N**. Donner la formule de **N**.
- 14 Le composé **N**, traité par le cyanure de potassium en acidifiant légèrement le mélange réactionnel, subit ainsi une attaque nucléophile et conduit à **O**. Proposer un mécanisme pour cette réaction. Quel est l'intérêt de réaliser cette réaction en milieu légèrement acide ? Quelle sera la stéréochimie du (des) composé(s) obtenu(s) ?
- 15 La fin de la synthèse est réalisée de la manière suivante :



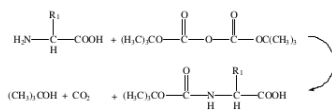
Ecrire les formules semi-développées des composés (P), (Q), (R), et de la phénylalanine.

## 2 Synthèse de l'aspartame

L'aspartame, formé à partir des deux acides aminés précédents a pour formule : La liaison



formée est une liaison peptidique ou liaison amide entre la fonction amine d'un des acides aminés (ici, la phénylalanine) et la fonction acide carboxylique de l'autre acide aminé (ici, l'acide aspartique). Le plus souvent, en synthèse peptidique, la fonction amine d'un des acides (ici, l'acide aspartique) est bloquée par un groupement t-butoxycarbonyl (appelé Boc), tandis que la fonction acide carboxylique de l'autre acide aminé (ici, la phénylalanine) est estérifiée. Puis, la liaison peptidique est réalisée par couplage des fonctions restées libres.

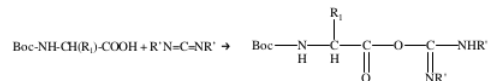


### Blocage de la fonction amine de l'acide aspartique

- 16 Préciser le comportement électrophile ou nucléophile de chacun des réactifs.
- 17 Proposer un mécanisme pour cette réaction en milieu basique. Le composé ainsi formé sera noté :  $\text{Boc-NH-CH(R1)-COOH}$ .

**Activation de la fonction acide carboxylique de l'acide aspartique par le dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et couplage :** Le DCC est un composé de formule suivante, résumé par  $\text{RN=C=NR}$ .

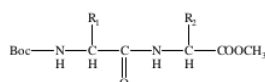




**Activation de la fonction acide carboxylique** Le composé formé est une O-acyl urée.

- 18 Proposer un mécanisme pour cette réaction.
- 19 Pourquoi le carbonyle de l'O-acyl urée formé est-il plus réactif vis -à-vis d'une substitution nucléophile que le carbonyle d'une fonction acide carboxylique ?
- 20 Citer deux autres fonctions dérivées d'acide carboxylique, plus réactives qu'un acide carboxylique dans une réaction d'acylation.

**Couplage avec la phénylalanine estérifiée :** Le composé précédent réagit ensuite avec la phénylalanine estérifiée  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R}_2)-\text{COOCH}_3$ . On obtient le composé suivant :



- 21 Proposer un mécanisme pour cette réaction.

**Déprotection des fonctions bloquées :** La libération de la fonction amine pour restituer le peptide (aspartame) s'effectue par hydrolyse acide dans des conditions douces. Dans ces conditions, il a été montré que le retour à la fonction amine passe par un carbocation, le 1,1-diméthyléthyle, et que l'on observe la formation de 2-méthylpropène et de dioxyde de carbone.

- 22 Proposer un mécanisme pour cette réaction.