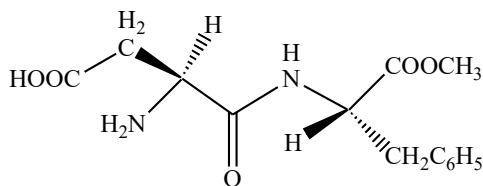


Synthèse de l'aspartame

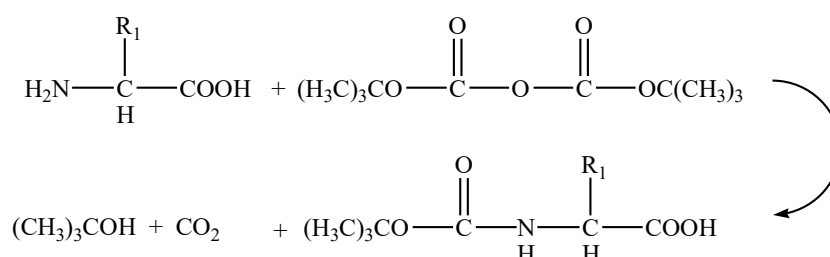
L'aspartame a pour formule :



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).

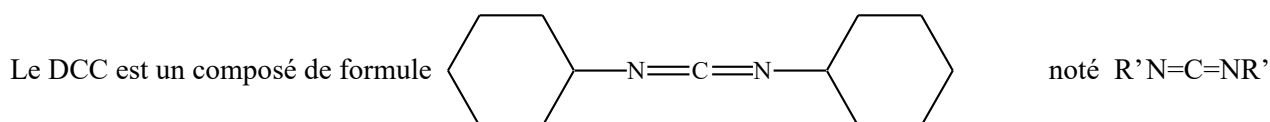
Le plus souvent, en synthèse peptidique, la fonction amine d'un des acides (ici, l'acide aspartique) est bloquée par un groupement t-butoxycarbonyl (appelé Boc), tandis que la fonction acide carboxylique de l'autre acide aminé (ici, la phénylalanine) est estérifiée. Puis, la liaison peptidique est réalisée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

Blocage de la fonction amine de l'acide aspartique :

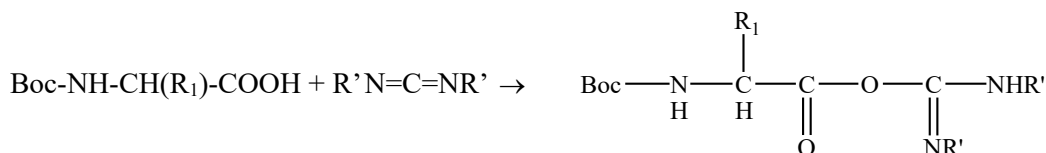


1. Préciser le comportement électrophile ou nucléophile de chacun des réactifs.
2. Proposer un mécanisme pour cette réaction en milieu basique. Le composé ainsi formé sera noté : Boc-NH-CH(R₁)-COOH.

Activation de la fonction acide carboxylique de l'acide aspartique par le dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et couplage :



Activation de la fonction acide carboxylique :

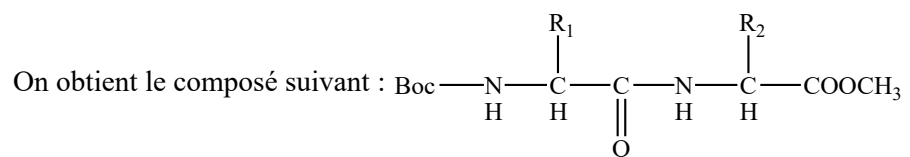


Le composé formé est une O-acyl urée.

3. Proposer un mécanisme pour cette réaction sachant que la première étape est une réaction acide-base (type Brönsted).
4. 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 ?
5. Citer deux autres fonctions dérivées d'acide carboxylique, plus réactives qu'un acide carboxylique dans une réaction d'acylation.

Couplage avec la phénylalanine estérifiée :

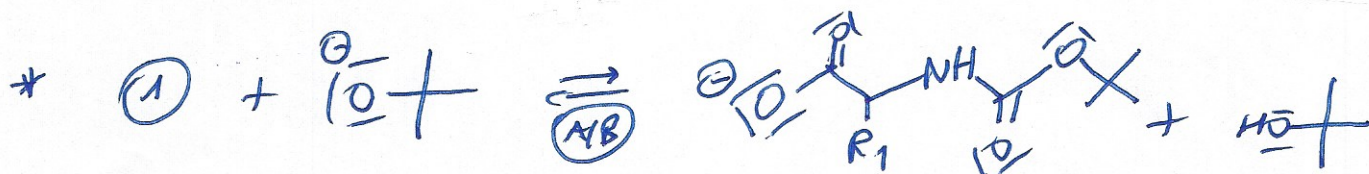
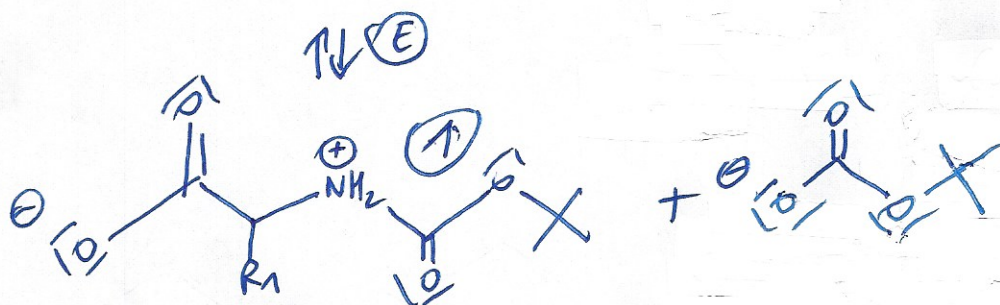
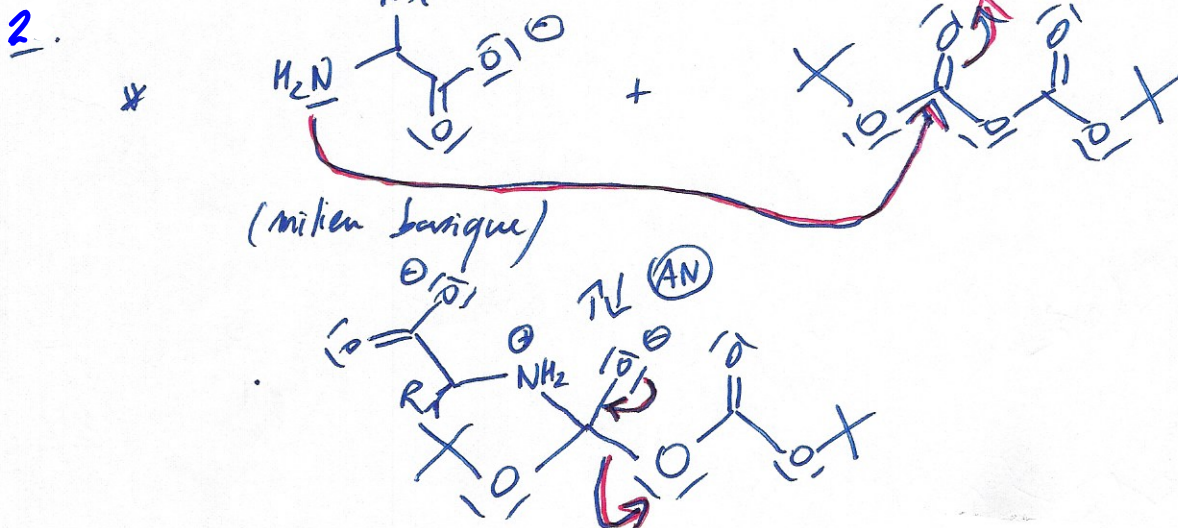
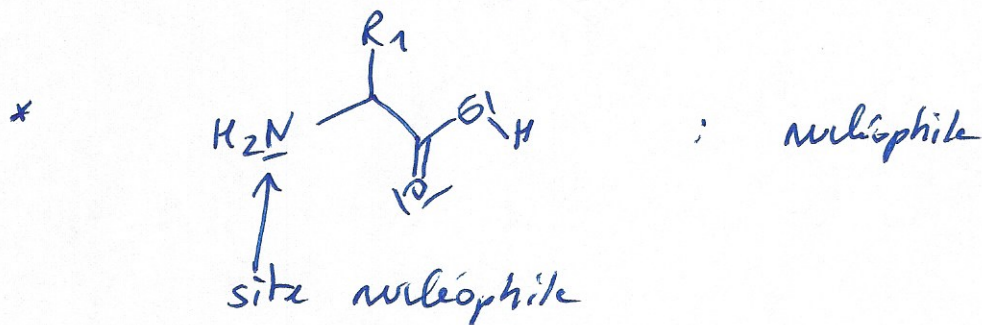
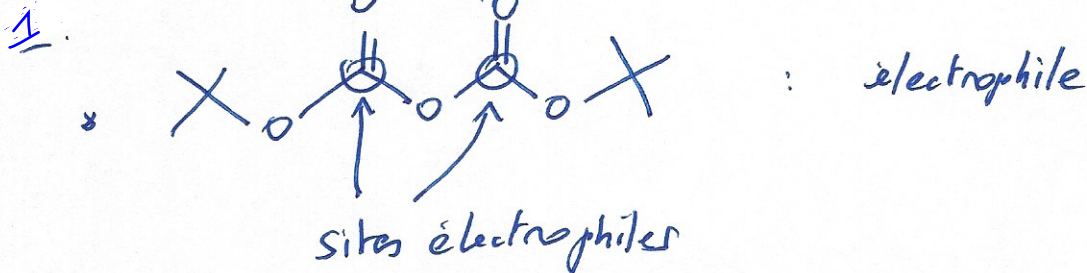
Le composé précédent réagit ensuite avec la phénylalanine estérifiée $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R}_2)-\text{COOCH}_3$



6. Proposer un mécanisme pour cette réaction.

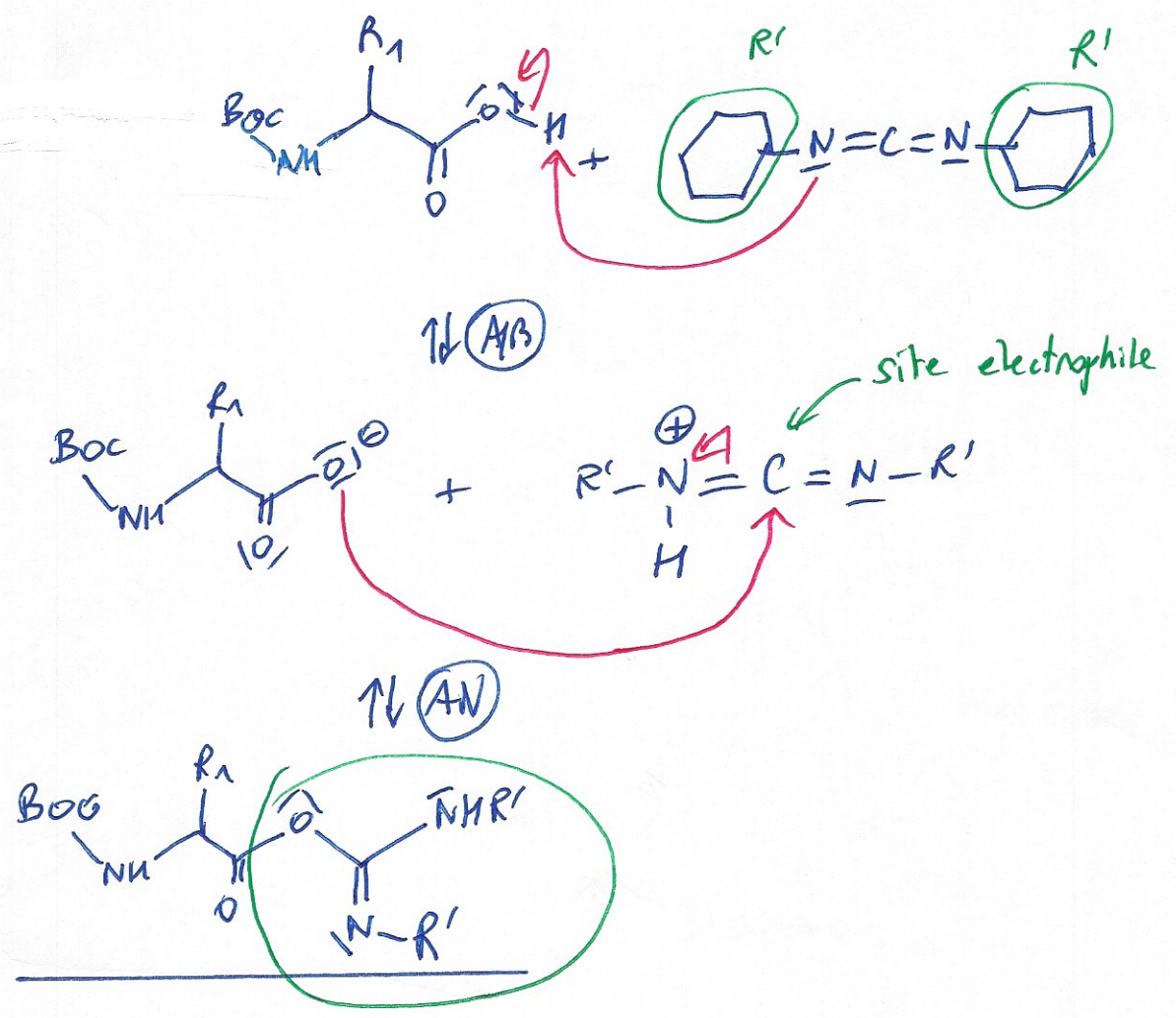
La déprotection des fonctions bloquées s'effectue ensuite en milieu acide dans des conditions douces.

Synthèse de l'aspartame

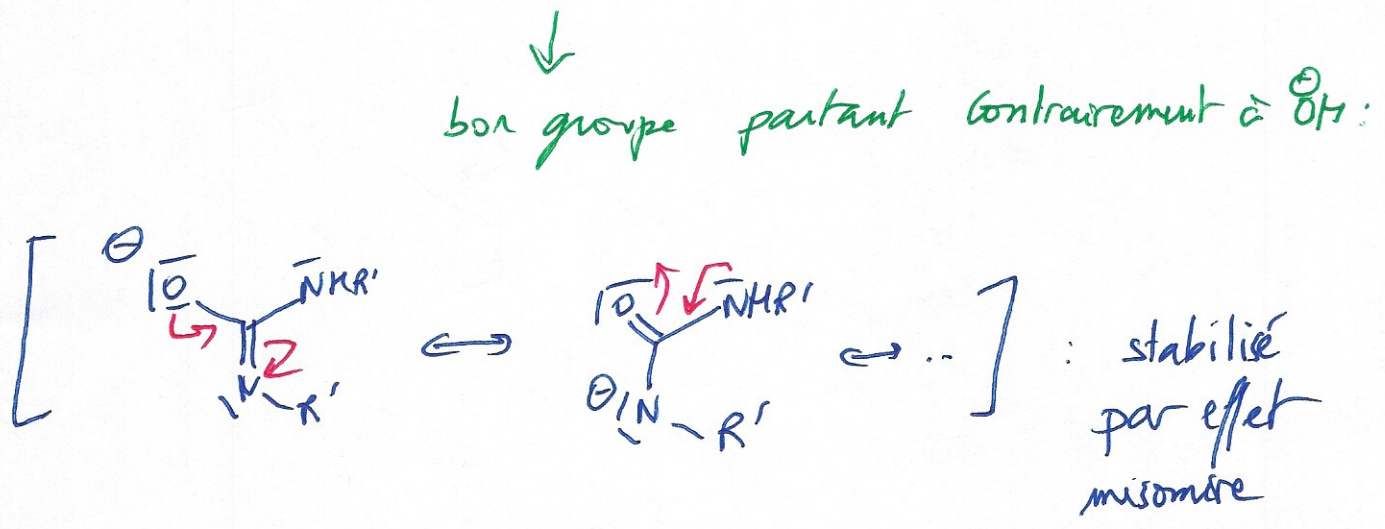


3

3.



4.

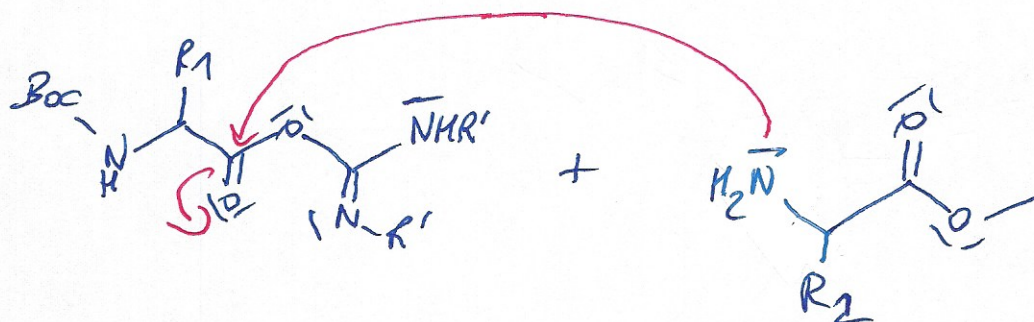
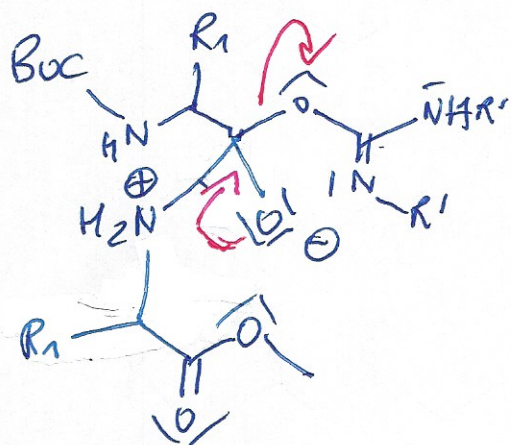
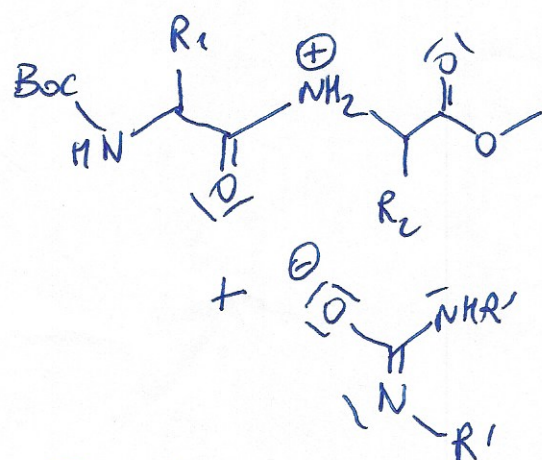


5.

Chlorure d'acyle + anhydride d'acide
HP

6

(4)

 $\updownarrow$ (AN) $\rightleftharpoons$ (E) $\updownarrow$ (A/B)