

SESSION 2009

**CONCOURS EXTERNE
DE RECRUTEMENT DE PROFESSEURS AGRÉGÉS**

Section : SCIENCES PHYSIQUES
Option B : CHIMIE

PROBLÈME DE CHIMIE

Durée : 6 heures

Calculatrice électronique de poche - y compris calculatrice programmable, alphanumérique ou à écran graphique – à fonctionnement autonome, non imprimante, autorisée conformément à la circulaire n° 99-186 du 16 novembre 1999.

L'usage de tout ouvrage de référence, de tout dictionnaire et de tout autre matériel électronique est rigoureusement interdit.

Dans le cas où un(e) candidat(e) repère ce qui lui semble être une erreur d'énoncé, il (elle) le signale très lisiblement sur sa copie, propose la correction et poursuit l'épreuve en conséquence.

De même, si cela vous conduit à formuler une ou plusieurs hypothèses, il vous est demandé de la (ou les) mentionner explicitement.

NB : Hormis l'en-tête détachable, la copie que vous rendrez ne devra, conformément au principe d'anonymat, comporter aucun signe distinctif, tel que nom, signature, origine, etc. Si le travail qui vous est demandé comporte notamment la rédaction d'un projet ou d'une note, vous devrez impérativement vous abstenir de signer ou de l'identifier.

Tournez la page S.V.P.

PREMIÈRE PARTIE

Acides aminés et peptides

Les protéines, constituants essentiels de toute cellule vivante, sont des macromolécules assemblées à partir des acides aminés en fonction de l'information présente dans les gènes. Les protéines peuvent être des enzymes, des hormones, des récepteurs, ou des neurotransmetteurs par exemple. Dans l'alimentation, les protéines sont désagrégées durant la digestion au niveau de l'estomac, hydrolysées en petits peptides, fournissant la principale source d'acides aminés pour l'organisme.

I Les acides aminés.

1) Généralités.

Les peptides et protéines sont créés à partir d'un répertoire d'acides α -aminés naturels de configuration L. Les acides α -aminés sont des acides carboxyliques porteurs d'un groupement amino en position C2 et répondent à la formule générale $RCH(NH_2)COOH$. La nature des acides aminés ne varie qu'en fonction de la chaîne latérale R. De part la présence simultanée de la fonction amine et de la fonction acide carboxylique, les acides aminés se comportent à la fois comme des acides et comme des bases.

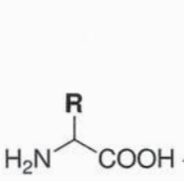
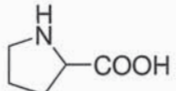
	-R	Nom	Code
	-CH ₂ -Ph	Phénylalanine	Phe
	-CH ₃	Alanine	Ala
	-CH-C ₂ H ₅ CH ₃	Isoleucine	Ile
	-CH ₂ -OH	Sérine	Ser
	-CH-OH CH ₃	Thréonine	Thr
		Proline	Pro

Figure 1.

I.1.a Combien d'acides aminés naturels différents peut-on retrouver dans les protéines humaines ?

I.1.b Parmi les acides aminés dans lesquels R est un groupement alkyle, quelle technique spectroscopique de choix permet de distinguer la proline ? Justifier.

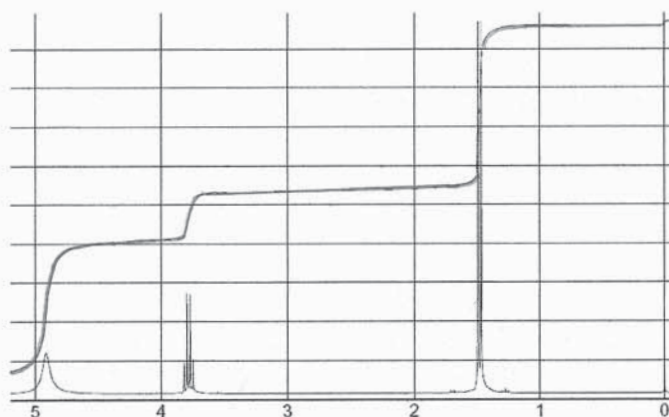
I.1.c Que signifie configuration L pour les acides α -aminés ? Dessiner la L-alanine en projection de Fischer. Donner la configuration absolue du centre stéréogène de la L-alanine.

I.1.d Donner un ordre de grandeur des pK_a de l'alanine en précisant les couples acido-basiques mis en jeu.

I.1.e Donner le diagramme de prédominance de l'alanine en fonction du pH du milieu.

I.1.f Définir le point isoélectrique (isoionique) ou pH isoélectrique d'un acide aminé. Exprimer sa valeur en fonction des pK_a de la fonction acide et de la fonction amine dans le cas de l'alanine.

I.1.g Analyser le spectre de RMN du proton de l'alanine dans le chloroforme deutéré.



I.1.h Du fait de la présence d'un groupement acide carboxylique et d'une fonction amine, le proton porté par le carbone C2 d'un acide aminé a une certaine mobilité en milieu basique, ce qui favorise la racémisation. Ecrire le mécanisme réactionnel de la racémisation de la L-alanine en milieu basique.

2) Synthèse non stéréosélective d'un acide α -aminé.

Il existe de nombreuses stratégies de synthèse permettant de préparer des acides α -aminés, sous la forme de mélanges racémiques ou d'énantiomères isolés. Une de ces méthodes met en jeu la réaction de Hell-Volhard-Zelinsky, une réaction d'alpha bromation d'acides carboxyliques. Dans un premier temps, un bromure d'alcanoyle est formé. Celui-ci s'énolise rapidement dans le milieu acide. L'énol formé est ensuite bromé, avant de subir une réaction d'échange avec une molécule d'acide carboxylique restante, via la formation d'un anhydride intermédiaire. Ainsi, le bromoacide souhaité est généré avec une autre molécule de bromure d'alcanoyle permettant le réamorçage du cycle de la réaction. La réaction de Hell-Volhard-Zelinsky suivie d'une amination, peut de ce fait permettre de transformer les acides carboxyliques en acides α -aminés.

Suivant ce principe, la synthèse d'un acide α -aminé est réalisée à partir de l'acide propanoïque. À une solution d'acide propanoïque fraîchement distillé et de dibrome (1,1 équivalent), sous argon et sous agitation, est additionné lentement du tribromure de phosphore (0,2 équivalent). Le milieu réactionnel est chauffé à 70 °C pendant quatre heures. Après distillation fractionnée sous vide (125-140 °C/18-20 mmHg) du milieu réactionnel, le composé **1** est obtenu avec un rendement de 66%. Ce dernier est ensuite traité par 10 mL d'une solution d'ammoniaque concentrée (35%), pour conduire après agitation à température ambiante pendant quatre jours, et traitement, à l'acide α -aminé **2**, sous la forme de cristaux blancs, avec un rendement de 49%.

I.2.a Donner la structure du composé **1** et l'équation de réaction de la transformation de l'acide propanoïque en **1**.

I.2.b Proposer un schéma synthétique de la réaction de Hell-Volhard-Zelinski faisant apparaître les différents intermédiaires. Donner le mécanisme réactionnel rendant compte uniquement de l'échange entre l'énol bromé et la deuxième molécule d'acide carboxylique.

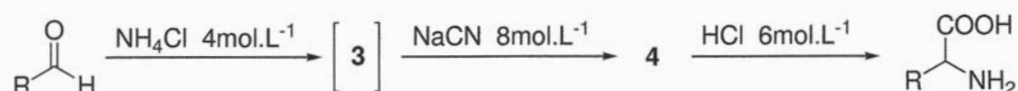
I.2.c En présence d'un excès de tribromure de phosphore, quel composé sera majoritairement formé ?

I.2.d Donner la structure du composé **2** et le mécanisme réactionnel de la transformation de **1** en **2**. Nommer le composé **2**.

I.2.e La séquence réactionnelle permettant la synthèse du composé **2** à partir de l'acide propanoïque est-elle stéréosélective ? Justifier.

I.2.f Proposer un schéma réactionnel de synthèse de la L-isoleucine, acide (2*S*,3*S*)-2-amino-3-méthylpentanoïque, à partir de l'acide (*S*)-3-méthylpentanoïque en utilisant la réaction de Hell-Volhard-Zelinsky.

Découverte en 1850, la réaction de Strecker, permet quant à elle de préparer à grande échelle des acides α -aminés à partir de l'aldéhyde correspondant, de chlorure d'ammonium (ou de différentes amines), et d'acide cyanhydrique.



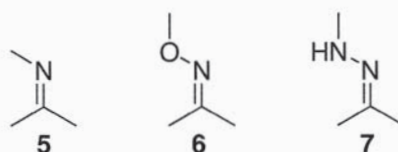
I.2.g Donner la structure du composé **3** ainsi que le mécanisme de sa formation.

I.2.h Donner la structure du produit obtenu par condensation de la diéthylamine sur l'éthanal. Nommer le groupement fonctionnel ainsi généré.

I.2.i Proposer un mécanisme d'hydrolyse des imines non substituées sur l'azote permettant de justifier leur instabilité en milieu acide.

I.2.j L'imine **3** étant un intermédiaire instable, proposer des conditions expérimentales pour éviter son hydrolyse et permettre de ce fait la synthèse du composé **4**.

I.2.k Les systèmes C=N **6** et **7** sont-ils plus, ou moins, stables vis-à-vis d'une hydrolyse acide que les imines ? Justifier la réponse.

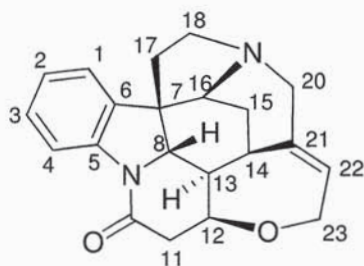


I.2.l Donner la structure et le nom générique du composé **4**.

3) Dédoublément d'un mélange racémique d'acides α -aminés.

Dans le cas de la synthèse d'acides α -aminés sous la forme d'un mélange racémique, plusieurs méthodes permettent de séparer l'acide aminé dont le centre stéréogène C2 est de configuration (*S*), de son énantiomère dont le centre stéréogène C2 est de configuration (*R*). Le dédoublément d'un mélange racémique de (*R,S*)-alanine a été étudié selon le protocole suivant.

À une solution refroidie à 0 °C de (*R,S*)-alanine dans la soude aqueuse à 0,5 mol.L⁻¹ (2,0 équivalents) est additionné goutte à goutte du chlorure de benzoyle (2,0 équivalents). Après agitation à température ambiante pendant quatre heures, le milieu réactionnel est acidifié à pH = 2 par une solution d'acide chlorhydrique concentré. Le précipité formé est filtré et séché. Après purification par recristallisation dans l'éther de pétrole, le composé **8** est obtenu avec un rendement de 60%. À une solution aqueuse de **8** chauffée à 50 °C est ensuite additionnée de la strychnine (1,0 équivalent). Le milieu réactionnel est agité pendant une heure, puis laissé sans agitation à 4 °C pendant 12 heures. Il se forme un précipité. Le précipité formé est filtré (le filtrat est conservé), recristallisé dans l'eau, pour conduire au composé **9a** avec un rendement de 44%. Le filtrat conservé précédemment est évaporé sous pression réduite pour fournir le composé **9b** avec un rendement de 45%. Les deux composés **9a** et **9b** sont alors traités parallèlement de la même manière selon le protocole suivant : (i) agitation à température ambiante en présence d'une solution aqueuse de potasse (1,3 mol.L⁻¹, 1,0 équivalent), (ii) filtration du précipité formé, (iii) acidification du filtrat avec une solution d'acide chlorhydrique concentrée à 0 °C jusqu'à pH = 1, afin de générer respectivement les composés **10a** et **10b** sous la forme de cristaux blancs avec un rendement de l'ordre de 90%. La température de fusion du composé **10a** est de 148 °C, celle du composé **10b** est de 148 °C. Une solution de **10a** de concentration $c = 67 \text{ mg.mL}^{-1}$ dans la potasse à 1 mol.L⁻¹ placée dans une cellule de longueur 10 cm et éclairée par une lampe au sodium a un pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_{25^\circ\text{C}}$ de +37. Une solution de **10b** a un pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_{25^\circ\text{C}}$ de -37, en appliquant les mêmes conditions. Le composé **10a** et le composé **10b**, sont ensuite solubilisés séparément dans 5 mL d'une solution d'acide chlorhydrique à 20% qui est portée à reflux pendant une heure. Après refroidissement du milieu réactionnel, traitement et purification, les composés **11a** et **11b** sont obtenus séparément avec un rendement quantitatif.



Strychnine

$C_{21}H_{22}N_2O_2$, $T_f = 284\text{ }^\circ\text{C}$

$[\alpha]_{25^\circ\text{C}}$ de -104 ($c = 5\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ dans l'éthanol, $20\text{ }^\circ\text{C}$)

Solubilité médiocre dans l'eau ($156\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$).

Très bonne solubilité dans le chloroforme ($200\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)

I.3.a Donner la configuration absolue des centres stéréogènes de la strychnine en justifiant les ordres de priorité et en utilisant la numérotation proposée.

I.3.b Donner la structure du composé **8** et le mécanisme réactionnel de la transformation de l'alanine en **8**.

I.3.c Justifier l'utilisation d'une base lors de la réaction et préciser le rôle de l'acidification par l'acide chlorhydrique lors des traitements.

I.3.d De nombreux produits secondaires peuvent se former lors de l'obtention du composé **8**, expliquant le rendement modeste de la réaction. Donner la structure de deux produits secondaires probables.

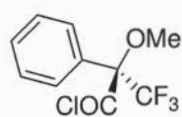
I.3.e Donner la structure des composés **9a** et **9b** ainsi que des composés **10a** et **10b**, en prenant en compte le fait que le dérivé dextrogyre obtenu possède un centre stéréogène (*S*).

I.3.f Expliquer et schématiser cette méthode de dédoublement racémique, en n'omettant pas de justifier l'utilisation d'une solution aqueuse de potasse et l'acidification subséquente du filtrat lors de l'obtention des composés **10a** et **10b**.

I.3.g Donner la structure des composés **11a** et **11b** et le mécanisme de leur formation.

I.3.h Justifier la réaction initiale de *N*-benzoylation.

Une autre méthode de dédoublement racémique consiste à utiliser le chlorure d'acide de Mosher pour former l'amide à partir du mélange racémique d'acides aminés.



Réactif de Mosher

I.3.i Définir la diastéréoisométrie.

I.3.j Donner la configuration absolue du centre stéréogène du chlorure d'acide de Mosher.

I.3.k Détailler la méthode de dédoublement racémique utilisant le chlorure d'acide de Mosher.

I.3.l Comparer les deux méthodes de dédoublement racémique.

4) Synthèse stéréosélective d'un acide α -aminé.

La première version asymétrique de la réaction de Strecker n'a été développée que tardivement. Actuellement, deux stratégies sont utilisées, l'approche diastéréosélective dans laquelle une amine chirale est mise en jeu, et l'approche énantiosélective dans laquelle les réactifs non chiraux sont mis en présence d'un catalyseur chiral.

À une solution de (*R*)-2-amino-2-phényléthanamide et de pivaldéhyde (2,2-diméthylpropanal, 1,1 équivalent) dans le méthanol à température ambiante, sont additionnés, lentement et simultanément, sous agitation, une solution méthanolique de cyanure de sodium (1,1 équivalent) et de l'acide acétique glacial (1,1 équivalent). Après 20 heures d'agitation, le mélange réactionnel reste limpide. Après évaporation sous pression réduite, les composés **12a** et **12b** sont obtenus avec un rendement de 80%, dans un rapport **12a/12b** de 65/35. La configuration absolue du centre stéréogène créé dans le composé majoritaire est *S*. Lorsque la réaction est réalisée à 70 °C dans l'eau, en utilisant une solution aqueuse, et non méthanolique, de cyanure de sodium (1,1 équivalent), le composé **12a** précipite au fur et à mesure de sa formation. Après 20 heures d'agitation à 70 °C, refroidissement du milieu réactionnel, et filtration, le composé **12a** est obtenu seul avec un rendement de 92%

Le composé **12a** est ensuite hydrolysé, sans racémisation, dans des conditions drastiques, en présence d'acide sulfurique dans le dichlorométhane pendant deux heures, pour générer le composé **13** de formule brute $C_{14}H_{21}N_3O_2$. Ce dernier est directement mis en solution dans de l'éthanol sous une pression de dihydrogène de deux bars, en présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon actif, pendant 20 heures, avant de réagir avec de l'acide chlorhydrique concentré à reflux pendant 24 heures, pour conduire à l'acide α -aminé correspondant avec un rendement global de 80%.

I.4.a Définir le terme d'auxiliaire chiral. Citer un inconvénient majeur lié à une approche diastéréosélective utilisant un auxiliaire chiral.

I.4.b Dessiner le (*R*)-2-amino-2-phényléthanamide en représentation de Cram.

I.4.c Les doubles liaisons C=N des imines existent sous deux configurations *Z* et *E*. Quelle est la configuration la plus stable de l'imine intermédiairement formée lors de la réaction entre le (*R*)-2-amino-2-phényléthanamide et le pivaldéhyde? Justifier.

I.4.d Quelle espèce chimique forme-t-on *in situ* en introduisant une solution méthanolique de cyanure de sodium et de l'acide éthanoïque?

I.4.e Donner la structure des composés **12a** et **12b** et le mécanisme de leur formation, en précisant la configuration absolue des centres stéréogènes. Représenter sur un modèle l'approche de l'acide cyanhydrique permettant de justifier la stéréosélectivité observée en solution méthanolique.

I.4.f Rappeler la définition d'un excès diastéréoisomérique ou "e.d.". Donner la valeur de l'excès diastéréoisomérique obtenu lors de l'utilisation d'une solution méthanolique.

I.4.g Justifier l'obtention d'un seul stéréoisomère lorsque la réaction est effectuée en milieu aqueux.

I.4.h Donner la structure du composé **13** et de l'acide α -aminé synthétisé.

I.4.i Décrire une stratégie pour synthétiser l'énantiomère de l'acide α -aminé synthétisé.

II La liaison peptidique.

1) Généralités.

Une protéine est une macromolécule dans laquelle une liaison peptidique relie la fonction amine d'un acide α -aminé et la fonction acide carboxylique d'un autre acide α -aminé. En général, on parle de protéine lorsque la chaîne contient plus de 50 acides aminés. Dans le cas contraire, on parle de peptides et de polypeptides.

Dans l'écriture d'une chaîne peptidique, l'acide aminé *N*-terminal (extrémité aminée) est représenté par convention à gauche alors que l'acide aminé *C*-terminal (extrémité carboxylique) est représenté à droite. La chaîne primaire peptidique se replie et s'organise pour former des structures secondaires (hélice α , feuillet β) résultant de la rigidité des liaisons amides et de la présence notamment de nombreuses liaisons hydrogènes.

II.1.a Donner un exemple d'un rôle biologique important que peut avoir une protéine.

II.1.b Expliquer pourquoi la liaison peptidique est plane. Préciser quels atomes sont coplanaires.

II.1.c Donner la définition d'une liaison hydrogène et représenter une liaison hydrogène intramoléculaire dans un peptide.

II.1.d Créer une liaison peptidique ne pose pas de difficulté, le problème est de créer une liaison spécifique. Par exemple la L-alanine et la L-proline peuvent former plusieurs dipeptides différents. Combien et lesquels (les citer en utilisant l'écriture peptidique conventionnelle précisée ci-dessus) ?

2) Utilisation de groupements protecteurs.

Afin de synthétiser le dipeptide Ala-Pro de manière sélective, la stratégie suivante a été employée. D'une part, la L-alanine (Ala) est solubilisée dans l'eau en présence d'anhydride de l'acide *tert*-butyloxyméthanoïque (Boc_2O , 1,1 équivalent) et de carbonate de sodium (1,1 équivalent) pour conduire après 12 heures d'agitation à température ambiante et traitement au composé **14** de manière quantitative. D'autre part, à une suspension à 0 °C de L-proline dans de l'éthanol anhydre, est additionné, sous agitation, du chlorure de triméthylsilane (5,0 équivalents). Après agitation à température ambiante du milieu réactionnel pendant une nuit, puis évaporation sous pression réduite, le produit **15** est obtenu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement quantitatif. Le spectre RMN ^1H (CDCl_3 , 90 MHz) du composé **15** présente les signaux suivants (sl = singulet large, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet) :

1,28 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,74-2,13 (m, 4H), 2,88-3,05 (m, 2H), 3,66-3,74 (m, 1H), 4,19 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 8,52 (sl, 2H).

II.2.a Nommer la fonction -O-CO-NH- impliquée dans la protection de la fonction amine.

II.2.b Donner la structure du composé **14** ainsi que le mécanisme réactionnel de sa formation.

II.2.c Le groupement *tert*-butyloxycarbonyl est acido-labile. Ecrire l'équation de réaction et le mécanisme réactionnel qui permet la déprotection de la fonction amine de la *N*-Boc-L-alanine en présence d'une solution d'acide trifluoroacétique (TFA) à 80% dans le dichlorométhane.

II.2.d Donner la structure du composé **15** ainsi que l'équation de réaction de la transformation de la L-proline en **15**.

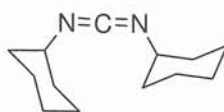
II.2.e Donner la définition de la saponification. Détailler le mécanisme réactionnel de saponification du composé **15**. De quelle réaction secondaire risque de s'accompagner la saponification de **15** ?

II.2.f Attribuer les signaux de RMN ^1H du composé **15**.

II.2.g Dans le cas de la synthèse d'un dipeptide Ser-Pro, quel groupement protecteur de la fonction hydroxyle présente sur la chaîne latérale peut-on envisager d'utiliser ? Proposer un schéma synthétique de Ser-Pro en utilisant des acides aminés convenablement protégés.

3) Couplage peptidique.

La dicyclohexylcarbodiimide (DCC), dont la réactivité électrophile est analogue à celle d'un isocyanate, est un agent de couplage qui permet, en milieu basique non racémisant, l'activation de la fonction acide libre de l'acide aminé en *O*-acylurée.



Dicyclohexylcarbodiimide (DCC).

À une suspension de chlorhydrate de l'ester éthylique de la L-proline dans le dichlorométhane est additionnée, goutte à goutte, à température ambiante et sous agitation, de la diisopropyléthylamine (3,4 équivalents). Après dissolution totale, et refroidissement à 0 °C du milieu réactionnel, la *N*-Boc-L-alanine (1,0 équivalent) et la dicyclohexylcarbodiimide (DCC, 1,1 équivalent) sont ajoutées successivement. Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 12 heures. Après filtration de l'urée insoluble et évaporation sous vide du solvant, le brut réactionnel est repris dans l'acétate d'éthyle et lavé successivement par (i) une solution d'acide citrique à 10%, (ii) une solution d'hydrogénocarbonate de sodium, (iii) une solution de chlorure de sodium saturée. Après séchage de la phase organique sur sulfate de sodium, évaporation sous vide et purification par chromatographie sur gel de silice, le composé **16** est obtenu avec un rendement de 74%.

II.3.a Donner la structure du composé **16** en précisant sa stéréochimie.

II.3.b Donner la structure de la *O*-acylurée intermédiairement formée, très réactive vis-à-vis des nucléophiles. Proposer un mécanisme réactionnel pour la synthèse du composé **16**.

II.3.c Proposer une autre stratégie d'activation de l'acide carboxylique de l'acide aminé *N*-protégé.

II.3.d Une des réactions secondaires possibles lors de l'utilisation de la DCC est le réarrangement de la *O*-acylurée en *N*-acylurée. Donner la structure du produit secondaire formé et justifier sa différence de réactivité vis-à-vis d'un nucléophile.

II.3.e Une autre réaction secondaire possible lors de l'utilisation de la DCC est la cyclisation de la *N*-Boc-Ala activée en *N*-carboxyanhydride. Proposer une structure pour le produit secondaire formé.

II.3.f Nommer et donner la structure de l'urée, produit secondaire insoluble dans le solvant de couplage peptidique utilisé. Quel avantage l'insolubilité de cette dernière confère-t-elle à la manipulation ?

II.3.g Justifier le lavage acide.

II.3.h Justifier le lavage basique.

II.3.i Quelle serait l'étape synthétique suivante indispensable avant d'initier un autre couplage peptidique ?

4) Synthèse de peptide sur phase solide.

Il est possible d'automatiser la synthèse de peptides en utilisant un support solide polymérique, insoluble et inerte à tout solvant ou réactif utilisés en chimie organique, sur lequel le premier acide aminé est ancré. Les étapes de déprotection et de couplage peptidique s'effectuent sur le support, en milieu hétérogène. Une dernière étape de clivage est nécessaire pour décrocher le peptide du support.

Le polymère le plus fréquemment utilisé par les peptidistes est un copolymère styrène-divinylbenzène convenablement fonctionnalisé. Le procédé initié par R.B. Merrifield (Prix Nobel, 1984), utilise une résine *p*-chlorométhylée sur laquelle le premier acide aminé, par exemple la *N*-Boc-L-alanine, est greffé. Après déprotection de l'amine supportée, la chaîne peptidique peut croître par une succession de couplages peptidiques et déprotections.

II.4.a Donner le mécanisme de la polymérisation du styrène (phényléthylène, vinylbenzène) en présence de peroxyde de benzoyle. Le copolymère est constitué de 2% de *p*-divinylbenzène. Quel est le rôle du divinylbenzène ?

II.4.b La chlorométhylation du polymère s'effectue en présence de chlorométhyl-éthyléther et de tétrachlorure d'étain (IV). Proposer un mécanisme réactionnel pour la synthèse de la résine de Merrifield à partir du copolymère styrène-divinylbenzène.

II.4.c Discuter de la solubilité du copolymère styrène-divinylbenzène (i) dans un solvant organique tel que le dichlorométhane, (ii) dans l'eau.

II.4.d Quel type de réaction permettra d'accrocher le premier acide aminé, la *N*-Boc-L-alanine, sur la résine de Merrifield ?

II.4.e Quels sont les avantages majeurs apportés par la méthode de synthèse sur phase solide ?

III Application à la synthèse de la trunkamide A.

La trunkamide A, heptapeptide cyclique naturel isolé d'un organisme marin de la famille des ascidies est un agent anti-tumoral prometteur actuellement en phase d'expérimentation clinique. La synthèse totale de cette substance naturelle a été réalisée récemment par l'équipe du Professeur Wipf et a permis de corriger la structure initialement proposée pour cette molécule. La trunkamide A est constituée d'un squelette peptidique phénylalanine, proline, alanine, isoleucine, et de deux aminoacides, la sérine et la thréonine, dont la fonction hydroxyle de la chaîne latérale a été modifiée par un éther de type diméthylallyle. La trunkamide A possède également dans sa structure un noyau hétérocyclique de type thiazoline.