

## EXERCICE III - SAVEUR SUCRÉE (5 points)

## 2 - La synthèse de l'aspartame

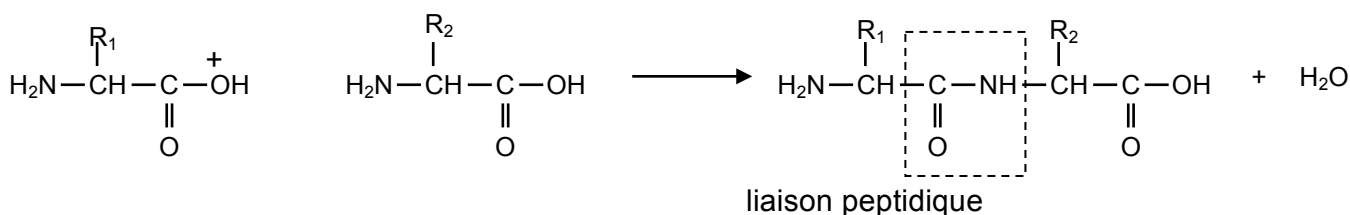
acide aspartique	ester méthylique de la phénylalanine	aspartame

- Nommer les groupes caractéristiques **a**, **b**, **c** et **d**.
- Identifier l'atome de carbone asymétrique de l'acide aspartique. Donner les représentations de Cram des deux énantiomères de l'acide aspartique.
- La molécule d'aspartame est synthétisée en faisant réagir l'acide aspartique avec l'ester méthylique de la phénylalanine pour former la fonction amide (appelée liaison peptidique). Pour réaliser cette synthèse, il est nécessaire de protéger les fonctions **a** et **b** de l'acide aspartique. Justifier cette nécessité.

## EXERCICE II : À LA RECHERCHE DES MOLÉCULES DE LA VIE (8 points)

4. Les chimistes se sont efforcés de reconstituer en laboratoire les familles de longues chaînes biologiques indispensables au fonctionnement de la cellule.

Il faut pour cela réaliser des enchaînements d'acides aminés à l'aide d'une réaction nommée synthèse peptidique dont l'équation générale est donnée ci-dessous :

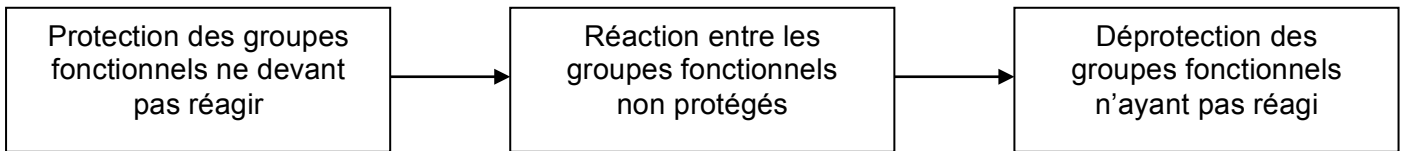


4.1. À partir d'un mélange initial de leucine et d'isoleucine, combien de dipeptides différents peut-on a priori obtenir ? Justifier.

4.2. Un dipeptide obtenu est nommé à partir de l'abréviation des deux acides aminés ayant permis de l'obtenir.

Écrire l'équation de la synthèse du dipeptide Leu-Ile en indiquant en rouge les groupes qui doivent être protégés pour obtenir ce seul dipeptide.

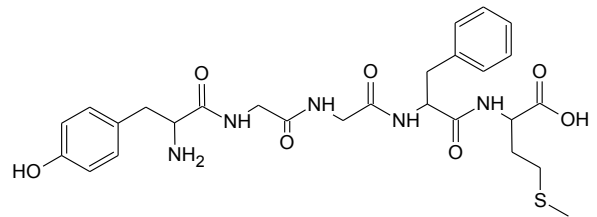
4.3. La synthèse d'un dipeptide donné demande ainsi plusieurs étapes schématisées ci-dessous :



Expliquer en quelques lignes pourquoi réaliser chimiquement la synthèse d'une protéine donnée (de plus de 50 acides aminés) reste un défi industriel.

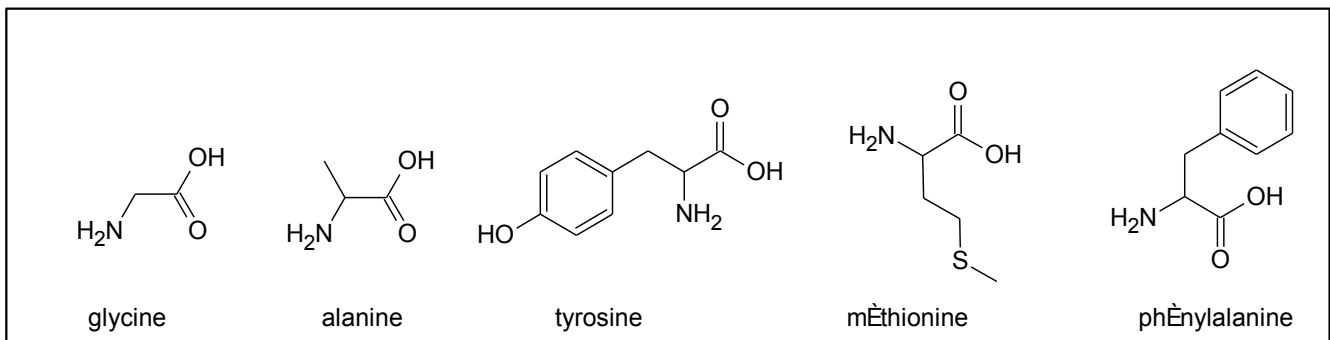
**Bac S 2013 Nouvelle Calédonie Session de remplacement Mars 2014 <http://labolycee.org>  
EXERCICE III – STRATÉGIE DE SYNTHÈSE (5 points)**

La Met-enképhaline (aussi appelée Tyr-Gly-Gly-Phe-Met) est un petit polypeptide, c'est-à-dire une molécule construite à partir de cinq acides  $\alpha$ -aminés. Elle appartient à la famille des enképhalines, molécules ayant une action au niveau des neurones nociceptifs. Ces neurones interviennent dans le mécanisme de déclenchement de la douleur ; la capacité des enképhalines à inhiber ces neurones, c'est-à-dire à diminuer leur activité, leur confère une activité analgésique.



Formule topologique de la Met-enképhaline

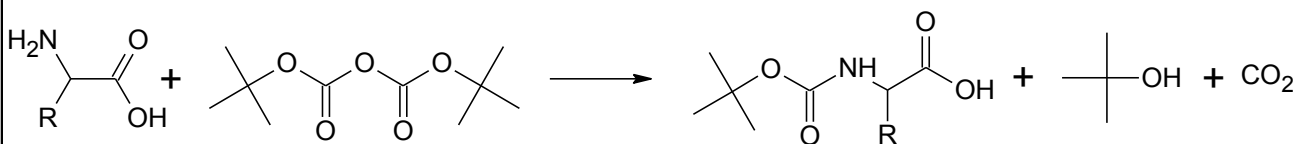
Le but de cet exercice est de montrer la complexité de la synthèse d'un polypeptide, même court, et de mettre en place une stratégie pour la dernière étape de la synthèse de la Met-enképhaline.



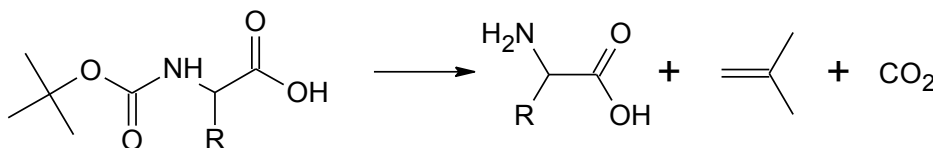
Document 1 – Exemples d'acides  $\alpha$ -aminés présents dans l'organisme.

**Document 2 – Exemple de séquence de protection/déprotection d'une fonction amine**

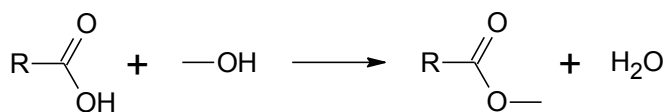
Protection d'une fonction amine par le tert-butylcarbamate :



La déprotection qui permet de retrouver la fonction amine est assurée par la décomposition du produit obtenu en milieu acide à 25°C.



### Document 3 – Exemple de séquence de protection/déprotection d'une fonction acide carboxylique



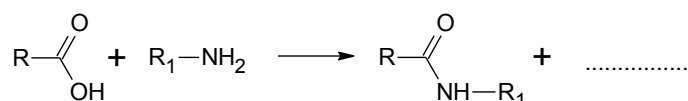
Protection d'une fonction acide carboxylique par estérification :

Cette réaction est équilibrée. Afin d'obtenir un bon rendement, et pour que la réaction puisse être considérée comme totale, il est nécessaire d'éliminer l'eau au fur et à mesure de sa formation, par exemple à l'aide d'un montage de Dean-Stark.

La déprotection de la fonction est assurée par la réaction inverse, appelée hydrolyse, à l'aide d'un catalyseur acide. Celle-ci est également équilibrée, et on utilise un grand excès d'eau afin de la réaliser avec un bon rendement.

#### 1. Mise en évidence de la difficulté de la synthèse peptidique

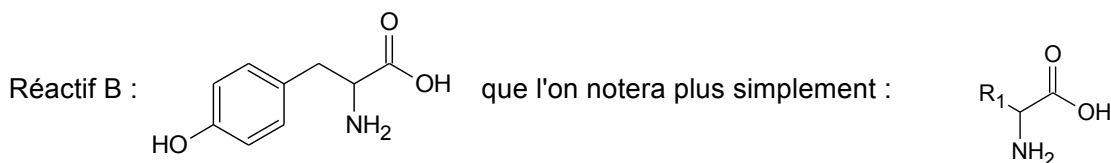
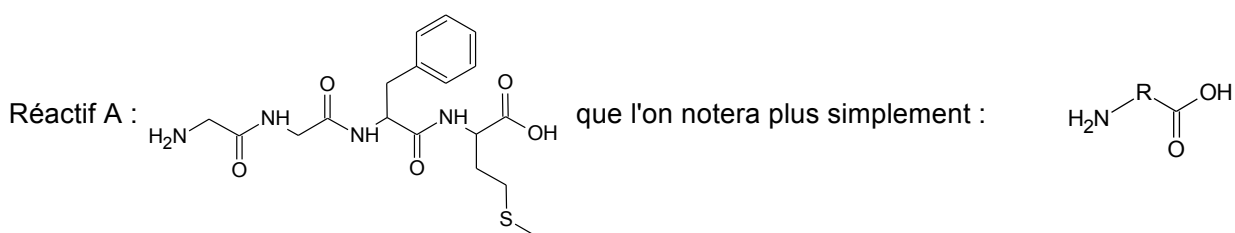
- 1.1. À quoi reconnaît-on que les molécules du document 1 sont bien des acides aminés ?
- 1.2. Identifier les 4 acides  $\alpha$ -aminés différents nécessaires à la synthèse de la Met-enképhaline.
- 1.3. Sur la copie, recopier et compléter l'équation de réaction ci-dessous entre un acide carboxylique et une amine. Entourer et nommer le nouveau groupe fonctionnel.



- 1.4. En déduire s'il est possible d'obtenir un seul dipeptide en faisant réagir deux acides  $\alpha$ -aminés différents ensemble sans précaution particulière. Justifier simplement.

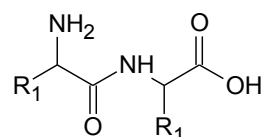
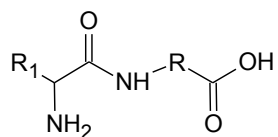
#### 2. Dernière étape de synthèse de la Met-enképhaline

On envisage la dernière étape de la synthèse de la Met-enképhaline à partir des deux réactifs suivants :



2.1. Il est possible d'obtenir 4 pentapeptides à partir de ces deux réactifs. Les formules topologiques de deux d'entre eux sont données ci-dessous. Donner celles des deux autres.

Pentapeptide 1 (Met-enképhaline)	Pentapeptide 2
----------------------------------	----------------



2.2. Déduire de la question précédente quelle fonction de chacun des réactifs A et B doit être protégée afin d'obtenir uniquement la Met-enképhaline.

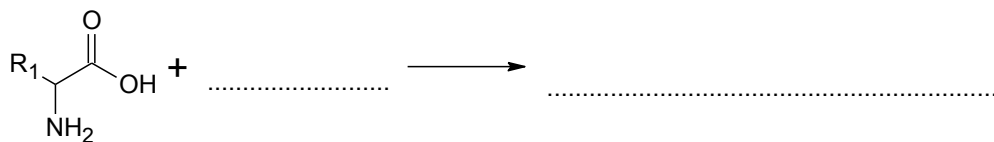
2.3. À l'aide des documents, compléter **I'ANNEXE II À RENDRE AVEC LA COPIE** présentant la suite de transformations chimiques à mettre en place afin de réaliser la dernière étape de la synthèse de la Met-enképhaline.

**ANNEXE II À RENDRE AVEC LA COPIE**

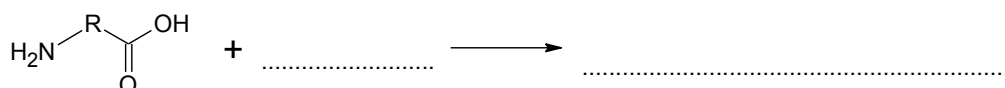
**ANNEXE DE L'EXERCICE III :**

**Suite de transformations chimiques de la dernière étape de la synthèse de la Met-enképhaline**

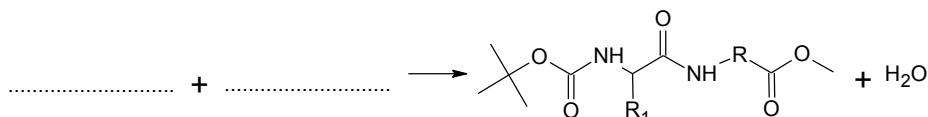
1- Protection du réactif B :



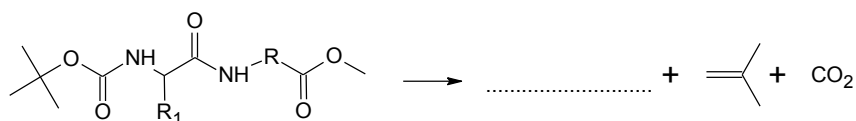
2- Protection du réactif A :



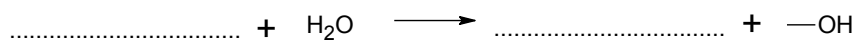
3- Réaction entre le réactif A protégé et le réactif B protégé :



4- Déprotection de la fonction amine :



5- Déprotection de la fonction acide carboxylique :



## EXERCICE II. AUTOUR DE L'ASPARTAME (10 points)

L'aspartame est un édulcorant artificiel découvert en 1965. C'est un dipeptide obtenu par réaction de l'acide aspartique et d'un dérivé de la phénylalanine, deux acides aminés.

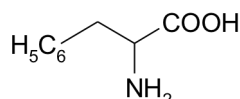
Les parties 1, 2 et 3 sont indépendantes.

## 1. La phénylalanine et l'acide aspartique

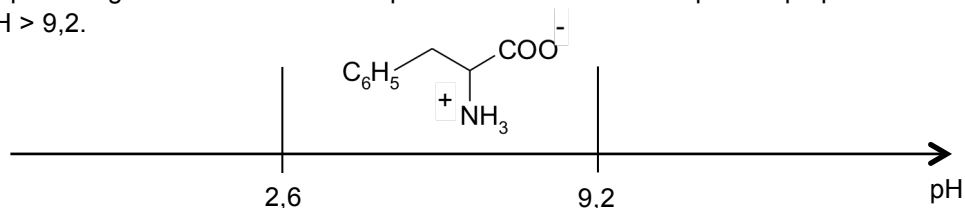
## 1.1. La phénylalanine

La phénylalanine est un acide aminé essentiel : il doit être apporté par l'alimentation car l'organisme est incapable de le synthétiser.

La formule de la phénylalanine est :



- 1.1.1. Recopier la formule de la phénylalanine puis entourer et nommer les groupes fonctionnels présents dans la molécule.
- 1.1.2. Identifier l'atome de carbone asymétrique. Comment peut-on alors qualifier une telle molécule ?
- 1.1.3. Donner les représentations de Cram des deux énantiomères de la phénylalanine.
- 1.1.4. Les acides aminés sont des molécules ayant des propriétés à la fois acides et basiques. La forme prédominante de la phénylalanine dépend alors du pH.  
Recopier la figure ci-dessous et indiquer les structures des espèces qui prédominent à  $\text{pH} < 2,6$  et  $\text{pH} > 9,2$ .



## 1.2. L'acide aspartique

La formule de l'acide aspartique est :  $\text{HOOC---CH}_2\text{---CH}(\text{NH}_2)\text{---COOH}$

On s'intéresse au spectre de RMN du proton de l'acide aspartique.

Le tableau ci-dessous donne les déplacements chimiques de quelques noyaux d'hydrogène. L'hydrogène concerné est indiqué en caractère gras.

Type de proton	$\delta$ (ppm)
R- <b>CH<sub>2</sub></b> -CO-R'	2,0 – 4,0
R- <b>COOH</b>	9,5 – 13
R- <b>NH<sub>2</sub></b>	1,0 – 5,0

Le spectre de 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.

1.2.1. Attribuer les signaux observés à chaque hydrogène (ou groupes d'hydrogènes équivalents) de la molécule d'acide aspartique.

1.2.2. Interpréter la multiplicité des pics pour le triplet à 3,8 ppm.

## 2. Synthèse d'un dérivé de la phénylalanine

La littérature scientifique permet d'obtenir les informations suivantes :

### Document 1. Protocoles de synthèse du dérivé de la phénylalanine

#### Protocole n°1. Utilisation du triméthylchlorosilane

On introduit dans un ballon 10 g de phénylalanine. On additionne lentement, tout en agitant, 15 mL de triméthylchlorosilane. Un volume de 60 mL de méthanol est ensuite ajouté au mélange qui est agité pendant 12 heures à température ambiante. On procède à l'évaporation du solvant afin d'obtenir le produit souhaité. Le rendement de la synthèse est de 96%.





#### Protocole n°2. Utilisation du chlorure de thionyle

Dans un ballon, 10 g de phénylalanine sont mis en suspension avec 100 mL de méthanol. Sous agitation magnétique, le mélange réactionnel est refroidi à l'aide d'un bain d'eau glacée puis 6 mL de chlorure de thionyle sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est maintenu 24 heures sous agitation à température ambiante. Après évaporation du solvant, le produit obtenu est recristallisé dans un mélange d'éthanol et d'acétate d'éthyle. Le rendement de la synthèse est de 97%.

#### Protocole n°3. Utilisation de l'acide sulfurique

On introduit dans un ballon 15 g de phénylalanine, 27 mL de méthanol et 5 mL d'acide sulfurique. Le ballon est placé, sous agitation, dans un bain d'eau à 85°C pendant 4 heures. Un volume de 125 mL de méthanol est ajouté goutte à goutte au mélange par l'intermédiaire d'une ampoule de coulée. Simultanément, l'excès de méthanol est retiré du mélange. Après 4 heures, on traite l'huile obtenue. Le rendement de la synthèse est de 67%.

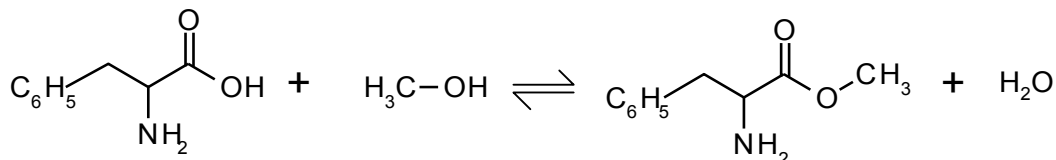
### Document 2 : informations concernant différentes espèces chimiques

	Pictogramme	Mentions de danger	Tarif en 2012
Phénylalanine			16,90 € les 25 g
Méthanol		Liquide et vapeurs très inflammables. Toxique en cas d'ingestion. Toxique par contact cutané. Toxique par inhalation. Risque avéré d'effets graves pour les organes.	10,90 € le litre
Triméthylchlorosilane		Liquide et vapeurs très inflammables. Nocif par contact cutané. Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves. Toxique par inhalation. Peut irriter les voies respiratoires.	23,30 € les 100 mL
Chlorure de thionyle		Nocif par inhalation. Nocif en cas d'ingestion. Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves. Peut irriter les voies respiratoires.	22,90 € les 100 mL
Acide sulfurique		Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves.	8,80 € le litre

2.1. À l'aide des documents, dégager l'(es) avantage(s) et l'(es) inconvénient(s) de chacun des trois protocoles proposés. Consigner les réponses dans un tableau.

On se propose de préparer au laboratoire l'ester méthylique de la phénylalanine en adaptant le **protocole n°3** au matériel disponible au laboratoire.

L'équation de la réaction est donnée ci-dessous :



#### Protocole retenu :

On introduit dans un ballon une masse  $m = 16,5$  g de phénylalanine et un volume  $V = 40$  mL de méthanol. On ajoute quelques millilitres d'une solution aqueuse concentrée d'acide sulfurique.

On chauffe à reflux pendant quatre heures puis on laisse revenir le mélange à température ambiante.

Une solution d'hydrogénocarbonate de sodium est ensuite versée dans le ballon afin de neutraliser les acides présents dans le milieu réactionnel.

Le mélange est placé dans une ampoule à décanter et l'ester est extrait par du dichlorométhane.

La phase organique est recueillie, lavée et séchée sur du sulfate de sodium anhydre. Après filtration et évaporation du dichlorométhane, on recueille une masse  $m' = 11,4$  g d'ester.

#### Données :

➤ Masses molaires :

	Phénylalanine	Méthanol	Ester méthylique de la phénylalanine
Masse molaire ( $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ )	165	32	179

➤ Masses volumiques :

	Eau	Méthanol	Dichlorométhane
Masse volumique ( $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	1,0	0,79	1,3

➤ Comparaison des électronégativités :  $\chi(\text{O}) > \chi(\text{C})$

#### 2.2. Protocole expérimental

2.2.1. En analysant la nature des réactifs utilisés, quelles sont les précautions opératoires à respecter impérativement pour mettre en œuvre ce protocole ?

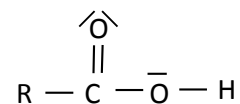
2.2.2. La réaction d'estérification est une réaction lente. Comment, dans ce protocole, la transformation chimique a-t-elle été accélérée ?

2.2.3. Dans le cas précis de cette synthèse, justifier l'impossibilité d'évaluer la durée de cette transformation chimique par un suivi par chromatographie sur couche mince.

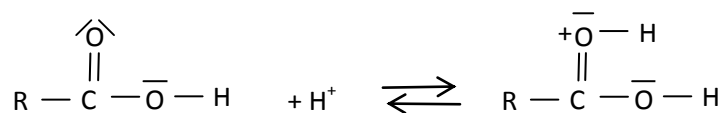
2.2.4. Évaluer le rendement de cette synthèse organique en expliquant la démarche suivie.

#### 2.3. Mécanisme réactionnel

On utilisera la formule simplifiée ci-contre pour la molécule de phénylalanine.



La première étape du mécanisme réactionnel, reproduite ci-dessous, permet d'illustrer le rôle des ions  $\text{H}^+$  dans la synthèse de l'ester méthylique.



Une fois fixés, les ions  $\text{H}^+$  permettent d'augmenter le caractère accepteur de doublets d'électrons d'un des atomes de la liaison  $\text{C}=\text{O}$  ce qui augmente la vitesse de la réaction à l'échelle macroscopique.



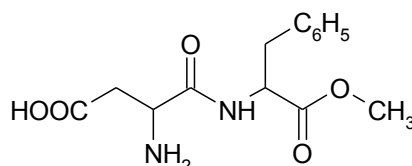
- 2.3.1. Quelle espèce chimique introduite dans le milieu réactionnel permet d'apporter les ions  $H^+$  nécessaires ?
- 2.3.2. Représenter sur votre copie la formule simplifiée de la molécule obtenue à l'issue de la première étape et localiser l'atome accepteur de doublets d'électrons de la liaison  $C=O$ .
- 2.3.3. Reproduire sur votre copie la première étape du mécanisme réactionnel et relier par une flèche courbe les sites donneur et accepteur d'électrons afin d'expliquer la formation de la nouvelle liaison.

### 3. Synthèse de l'aspartame

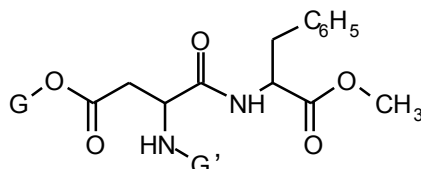
Le groupe amino réagit avec le groupe carboxyle selon l'équation suivante :



Ainsi l'acide aspartique et l'ester méthylique de la phénylalanine réagissent entre eux pour former l'aspartame dont la formule est donnée ci-dessous :



- 3.1. Donner le nom du groupe caractéristique qui a été créé lors de la synthèse de l'aspartame.
- 3.2. Lorsque l'on analyse le milieu réactionnel obtenu à la fin de la synthèse par une chromatographie sur couche mince (CCM), on observe plusieurs taches à des hauteurs différentes de celles des réactifs. Sachant que l'eau n'apparaît pas sur la plaque de chromatographie, proposer une explication à ce constat expérimental.
- 3.3. Écrire la formule semi-développée d'une molécule autre que l'aspartame présente dans le milieu réactionnel à la fin de la synthèse.
- 3.4. Pour synthétiser l'aspartame, la stratégie de synthèse consiste à protéger le groupe  $NH_2$  et l'un des deux groupes  $COOH$  de l'acide aspartique à l'aide d'un groupe protecteur noté  $G'$  ou  $G$ . L'acide aspartique protégé réagit alors avec le dérivé de la phénylalanine protégé pour donner la molécule suivante :



- 3.4.1. Écrire la formule semi-développée de l'acide aspartique protégé.
- 3.4.2. Que faut-il faire ensuite pour obtenir l'aspartame à partir de ce dérivé ? (aucune écriture de réaction chimique n'est demandée)
- 3.5. En utilisant le tableau ci-dessous et votre sens critique, expliquer s'il est judicieux d'utiliser la spectroscopie infrarouge pour s'assurer de l'obtention d'aspartame au regard de la nature des liaisons formées ou rompues au cours de la transformation chimique.

**Table des nombres d'onde**

Liaison	Nombre d'onde ( $cm^{-1}$ )	Intensité F : fort ; m : moyen	Espèce
N-H	3300-3500	m (2 bandes)	Amine primaire
N-H		m (1 bande)	Amine secondaire
N-H	3100-3500	F	Amide
$C_{tet}-H$	2850-3000 et 1430-1480	F	Alcane
O-H	2500-3200	F à m (large)	Acide carboxylique
$C_{tri}=O$	1700-1725	F	Acide carboxylique
$C_{tri}=O$	1735-1750	F	Ester
$C_{tri}=O$	1630-1700	F	Amide

$C_{tet}$  : carbone tétravalent

$C_{tri}$  : carbone trivalent