# Problème XIV

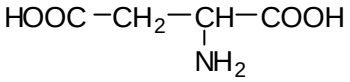
## *Synthèse de l'aspartame (Mines 2003)*

*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 élevée que le saccharose (sucre ordinaire). En 1981, l'aspartame fut le premier édulcorant nouveau toléré aux Etat-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.

### A. Synthèse des amino-acides

### I- L'acide aspartique

L'acide aspartique est un α-amino-acides de formule semi-développée :



**Propriétés acido-basiques et structure :**

L'acide aspartique est un triacide dont les pKa sont : $pKa_1 = 1,9$ ; $pKa_2 = 3,7$ ; $pKa_3 = 9,6$.

**1-** Attribuer une valeur de pKa à chaque coule 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 :

a. singulet large à 11 ppm, intégration pour 2 ;

b. triplet à 3,8 ppm, intégration 1 ;

c. doublet à 2,7 ppm, intégration 2 ;

d. singulet très large à environ 2 ppm, intégration 2.

Attribuer les signaux observés et interpréter les déplacements chimiques ainsi que la multiplicité des pics.
Données de R.M.N. :

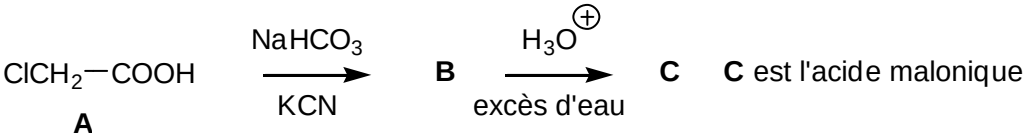
| Type de proton | | δ (ppm) |
|---|---|---|
| Carbonyle | $RC\mathbf{H}_2CR{=}O$ | 2,0 – 3,0 |
| Acide | $RCO_2\mathbf{H}$ | 9,5 – 13 |
| Amine | $RN\mathbf{H}_2$ | 1,0 – 5,0 |

Déplacements chimiques des protons.

L'atome d'hydrogène concerné est indiqué en caractère gras.

**Synthèse de l'acide aspartique :**

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




 © EduKlub S.A.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

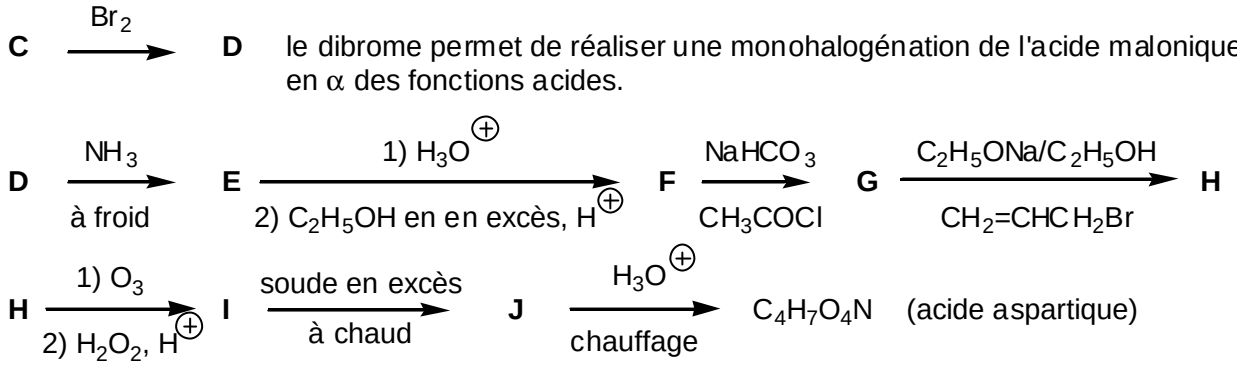
Extrait gratuit de document, le document original comporte 17 pages.

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

**5-** Pourquoi la réaction **A** $\rightarrow$ **B** est-elle réalisée dans une solution d'hydrogénocarbonate de sodium ?

**6-** Donner le mécanisme de **B** $\rightarrow$ **C** en milieu acide.

On réalise ensuite la séquence de réactions suivantes :

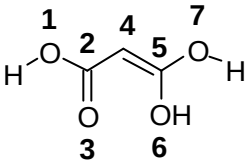



**7-** Ecrire les formules semi-développées des composés **D** à **J**.

**8-** On se propose dans cette question d'aborder d'une manière simplifiée le mécanisme de la réaction **C** $\rightarrow$ **D**.

A 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 précédente pour les atomes.

| | Energie | Atome 1 | Atome 2 | Atome 3 | Atome 4 | Atome 5 | Atome 6 | Atome 7 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **BV** | $\alpha$–0,65 $\beta$ | 0,17 | -0,58 | 0,35 | -0,11 | 0,65 | -0,20 | -0,20 |
| **HO** | $\alpha$+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 énolisé ?

On obtient un carbocation de formule $C_3H_4O_4Br^+$, qui se déprotonne en D. A l'aide de ces renseignements, proposer un mécanisme pour la formation de **D**.

**9-** Donner le mécanisme de la réaction **G** $\rightarrow$ **H**.

**10-** Quel est l'intérêt de l'étape **F** $\rightarrow$ **G** ?

**Stéréochimie :**

La molécule d'acide aspartique est une molécule chirale.

**11-** Représenter en perspective de Cram le stéréoisomère de configuration S.

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

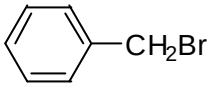
La phénylalanine est l'autre acide aminé présent dans l'aspartame.

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


© EduKlub S.A.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 17 pages.




**K**

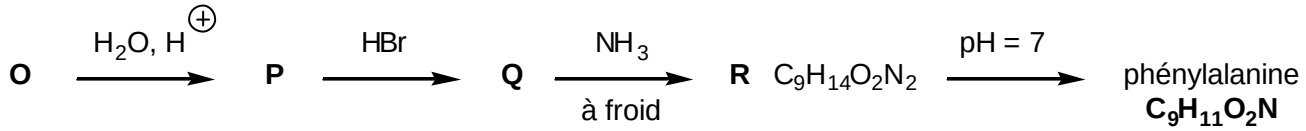
**12-** On désire préparer un organomagnésien mixte **L** à partir de **K**.
Préciser les réactifs utilisés. Faire un schéma du dispositif expérimental utilisé. Préciser les conditions opératoires et les précautions à prendre.

**13-** 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.

**14-** **M** est ensuite oxydé par le complexe $CrO_3$-(pyridine)$_2$ dans le dichlorométhane de façon à obtenir **N**. Donner la formule de **N**.

**15-** 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) ?

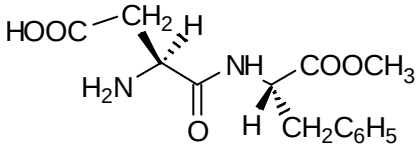
**16-** La fin de la synthèse est réalisée de la manière suivante :




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

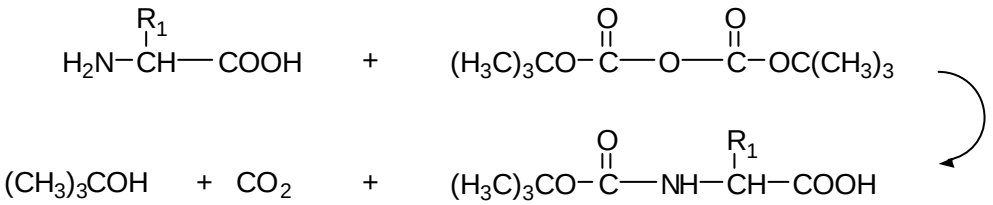
## B- Synthèse de l'aspartame

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-butoxycarbonyle (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 le couplage des fonctions restées libres.

**<u>Blocage de la fonction alanine de l'acide aspartique :</u>**




**17-** Préciser le comportement électrophile ou nucléophile de chacun des réactifs.

**18-** Proposer un mécanisme pour cette réaction en milieu basique.

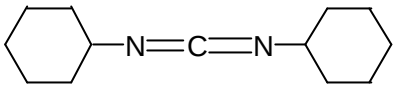
Le composé ainsi formé sera noté : Boc-NH-CH($R_1$)-COOH

 © EduKlub S.A.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

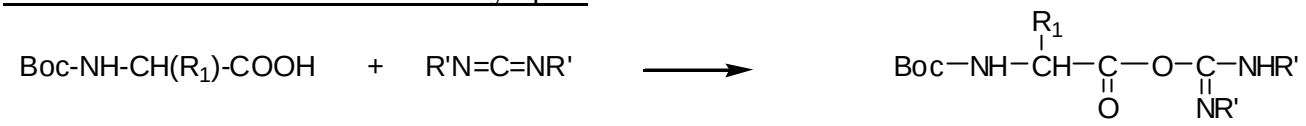
Extrait gratuit de document, le document original comporte 17 pages.

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



noté R'N=C=NR'

Activation de la fonction acide carboxylique :



Le composé formé est une O-acylurée

**19-** Proposer un mécanisme pour cette réaction.

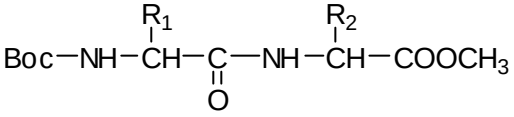
**20-** Pourquoi le carbonyle de l'O-acylurée est-il plus réactif vis-à-vis d'une substitution nucléophile que le carbonyel d'une fonction acide carboxylique ?

**21-** 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 couplage précédent réagit avec la phénylalanine estérifiée $H_2N\text{-}CH(R_2)\text{-}COOCH_3$

On obtient le composé suivant :



**22-** 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 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.

**23-** Proposer un mécanisme pour cette réaction.

 © EduKlub S.A.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 17 pages.

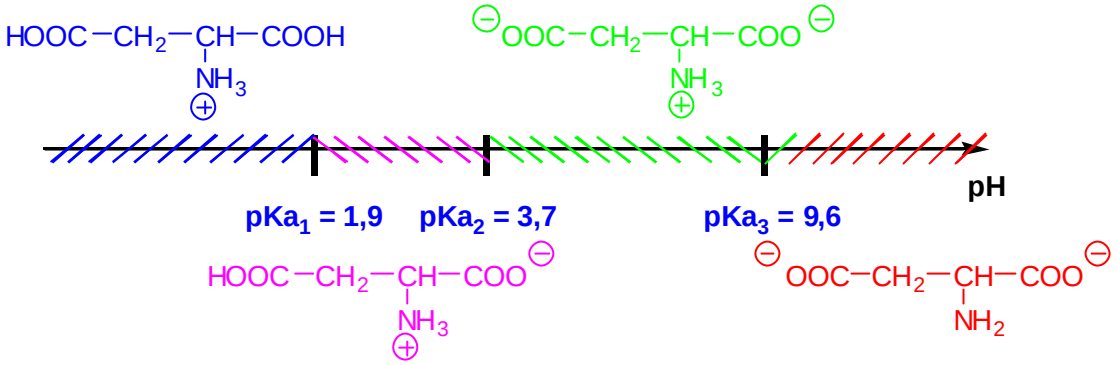
## *Correction :*

## A. Synthèse des amino-acides

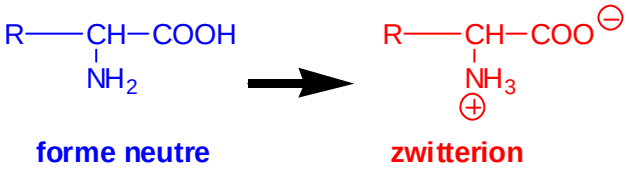
### I- L'acide aspartique

**Propriétés acido-basiques et structure :**

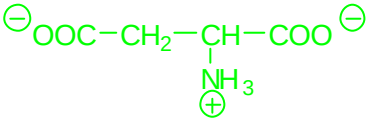
**1-** L'acide aspartique est un triacide dont les pKa sont : $pKa_1 = 1,9$ ; $pKa_2 = 3,7$ ; $pKa_3 = 9,6$. Chacune de ces valeurs est attribuée à 3 couples acido-basiques :




A noter que pour un acide amine, la forme neutre n'existe pas. L'espèce qui est prédominante est un diion ou « zwitterion » :




**2-** La forme prédominante de l'acide aspartique est donc à pH = 7 :




**3-** En utilisant :

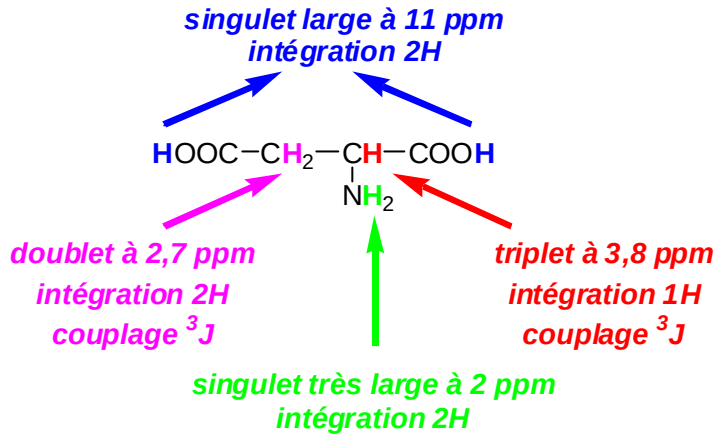
- les tables de déplacements chimiques : protons déblindés (car acides) des fonctions acides carboxyliques -COOH
- les figures de couplage : couplage $^3J$ entre les protons $–CH_2-CH-$
- les courbes d'intégration : intensité des signaux proportionnelles au nombre de protons équivalents.

On identifie alors les signaux du spectre RMN de l'acide aspartique aux protons suivants :

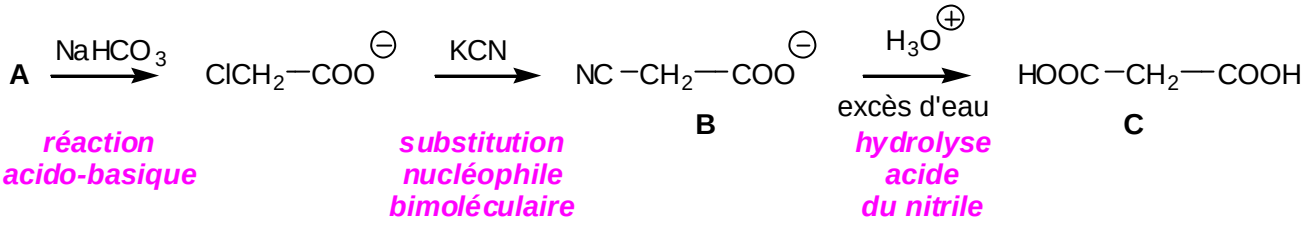
 © EduKlub S.A.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 17 pages.




**4-** Les formules semi-développées des composés **B** et **C** sont :




**5-** En milieu acide, le cyanure de potassium KCN se transforme selon une réaction acido-basique en acide cyanhydrique HCN, gaz très toxique (mortel pour l'homme).

Il est donc nécessaire de « travailler » en milieu basique afin d'éviter toute réaction acido-basique entre l'acide carboxylique (acide faible de pKa autour de 4) et le cyanure de potassium KCN (de pKa pour le couple $HCN/CN^-$ autour de 9,2). La réaction acido-basique entre ces fonctions aurait une constante de l'ordre de :

$$K = \frac{10^{-4}}{10^{-9,2}} = 10^{4,8}$$



Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 17 pages.