

## Année 2003 / 2004

Les exercices 1, 2, 3 et 4 peuvent être traités indépendamment les uns des autres mais les résolutions de 2, 3 et 4 sont facilitées après avoir répondu à l'exercice 1.

L'aspartame (A) est un dérivé d'un dipeptide de formule brute  $C_{14}H_{18}O_5N_2$  et est connu pour ses fortes propriétés édulcorantes. Il est utilisé en remplacement du saccharose par les diabétiques et par les personnes qui suivent des régimes à faibles taux caloriques.

### ► Exercice 1

On se propose dans ce qui suit de rappeler quelques propriétés générales des acides  $\alpha$ -aminés et des peptides.

1. Ecrire la formule développée d'un acide  $\alpha$ -aminé de formule brute  $R-C_2H_4O_2N$  où R est un groupement caractéristique de l'acide  $\alpha$ -aminé.
2. Quelle est la formule du dipeptide correspondant ?
3. Quels seront les dipeptides obtenus dans le cas où l'on effectue une condensation entre deux acides  $\alpha$ -aminés qui diffèrent par les substituants  $R^1$  et  $R^2$  ?
4. Qu'obtient-on par hydrolyse de ces dipeptides ?

### ► Exercice 2

L'aspartame s'hydrolyse lentement en milieu acide en donnant deux acides  $\alpha$ -aminés distincts **B** et **C**, mais également de l'alcool méthylique  $CH_3OH$ . En faisant réagir le mélange  $NaNO_2 + HCl$  sur **B** et **C**, et après léger chauffage, on obtient deux produits **B<sub>1</sub>** et **C<sub>1</sub>** de formules respectives  $C_4H_6O_5$  et  $C_9H_{10}O_3$  (**B<sub>1</sub>** et **C<sub>1</sub>** correspondent en fait chacun à un mélange d'isomères).

1. De quel type de réaction s'agit-il et quelle est la fonction de l'acide  $\alpha$ -aminé concernée ?

2. Décrire le mécanisme de la réaction en indiquant clairement les différents intermédiaires (on choisira  $\text{NO}^+$  comme réactif électrophile de la réaction).

### ► Exercice 3

Le composé **B<sub>1</sub>** ( $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_5$ ) est déshydraté en milieu acide fort pour donner le composé **B<sub>2</sub>** de formule  $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$  (**B<sub>2</sub>** est également un mélange d'isomères). Par action de l'alcool éthylique (éthanol) sur l'un des isomères **B<sub>2</sub>** on obtient **B<sub>3</sub>** de formule  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$  dont le spectre RMN  $^1\text{H}$  comporte :

- 1 singulet correspondant à 2H, situé à 6,2 ppm ;
- 2 multiplets couplés entre eux et caractérisés par un triplet (6H) centré à 1,3 ppm et un quadruplet (4H) centré à 4,3 ppm.

Le spectre IR de **B<sub>3</sub>** comporte par ailleurs une bande de vibration intense à  $1730\text{ cm}^{-1}$ , une bande de faible intensité à  $1650\text{ cm}^{-1}$  et une bande fine de vibration à  $3100\text{ cm}^{-1}$ .

1. Calculer le nombre d'insaturations du composé **B<sub>3</sub>** et celui de **B<sub>2</sub>**.
2. Quelles sont les fonctions chimiques caractéristiques d'une vibration à  $1730\text{ cm}^{-1}$ ,  $1650\text{ cm}^{-1}$  et  $3100\text{ cm}^{-1}$  ?
3. Quel est le groupement alkyle susceptible de donner un triplet et un quadruplet avec les mêmes constantes de couplages ?
4. Proposer à partir de cet ensemble de données une formule développée de **B<sub>3</sub>**.
5. Expliquer pourquoi le spectre de **B<sub>3</sub>** ne présente qu'un seul pic à 6,2 ppm, un seul triplet et un seul quadruplet ? Comment expliquez-vous que le quadruplet soit très fortement déblindé ?
6. Montrer que connaissant la structure de **B<sub>3</sub>**, on peut en déduire celle de **B<sub>2</sub>**, de **B<sub>1</sub>**, puis celle de **B**. Expliquer.
7. Indiquer pour chacun des composés **B**, **B<sub>1</sub>**, **B<sub>2</sub>** et **B<sub>3</sub>** le type d'isomérisation le caractérisant, le nombre d'isomères respectifs attendu, et leur désignation générale.

8. Est-ce que l'allure des spectres RMN des isomères de **B<sub>3</sub>** est conservée ? Les spectres sont-ils identiques ? Sinon, comment diffèrent-ils ?
9. Représenter en projection de Fischer la forme S de l'acide  $\alpha$ -aminé **B** en indiquant les ordres de priorités des différents substituants.

#### ► Exercice 4

Le composé **C<sub>1</sub>** (C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>) est facilement déshydraté en milieu acide en un composé **C<sub>2</sub>** de formule C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>, également obtenu sous forme d'un mélange d'isomères. Le spectre RMN d'un des isomères **C<sub>2</sub>** comporte :

- Un pic de résonance (large) centré à 7,5 ppm, d'intensité 5H ;
  - Deux doublets avec la même constante de couplage centrés respectivement à 6,5 et 7,8 ppm correspondant chacun à 1H ; un singulet à 13 ppm d'intensité 1H.
1. Attribuer ces signaux aux groupements fonctionnels les plus vraisemblables.
  2. En tenant compte du nombre d'insaturations de **C<sub>2</sub>** et des données RMN, déduire la (ou les) structure(s) de **C<sub>2</sub>**. Justifier.
  3. Montrer que **C<sub>1</sub>** et un de ses isomères de constitution **C'<sub>1</sub>** sont susceptibles de donner **C<sub>2</sub>** par déshydratation en milieu acide. Ecrire leurs formules développées.
  4. Décrire le mécanisme de déshydratation de **C<sub>1</sub>** ou de **C'<sub>1</sub>** en milieu acide en indiquant clairement l'intermédiaire réactionnel formé, le type de mécanisme, la stéréochimie du processus, et les produits obtenus.
  5. En tenant compte de la formule générale d'un acide  $\alpha$ -aminé, montrer que la formule développée de **C<sub>1</sub>** est confirmée, et par voie de conséquence celle de **C** également.
  6. On fait réagir l'éthanol sur **C<sub>1</sub>** et **C'<sub>1</sub>** en milieu légèrement acide, ce qui conduit respectivement aux composés **D<sub>1</sub>** et **D'<sub>1</sub>** de formule brute C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>. De quelle réaction s'agit-il ?

7. Le composé **D'**<sub>1</sub> peut être obtenu à partir d'une réaction de condensation en milieu basique entre le benzaldéhyde (C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O) et l'acétate d'éthyle (C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>). Décrire la réaction en indiquant clairement les espèces intermédiaires réactives. En déduire la structure de **D'**<sub>1</sub> et par voie de conséquence celles de **C'**<sub>1</sub> et de **C**<sub>1</sub>, puis celle de l'acide aminé **C**.

## ► Exercice 5

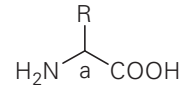
Les deux acides  $\alpha$ -aminés **B** et **C** peuvent être recombines en présence d'un réactif spécifique (DCC ou dicyclohexylcarbodiimide). Le DCC a pour effet d'activer la fonction acide de l'acide  $\alpha$ -aminé, et par suite de faciliter la réaction entre l'amine sur l'acide aboutissant à la fonction peptidique.

1. Donner les formules développées des deux peptides susceptibles de se former à partir des acides  $\alpha$ -aminés **B** et **C**. On considèrera que la fonction peptidique se forme de façon privilégiée entre un groupe -NH<sub>2</sub> d'un acide  $\alpha$ -aminé et une fonction COOH d'un autre acide  $\alpha$ -aminé située en  $\alpha$  de la fonction -NH<sub>2</sub>.
2. On a indiqué précédemment que l'aspartame **A** s'hydrolyse en donnant de l'alcool méthylique et les deux acides aminés **B** et **C**. Montrer que cela implique pour **A** quatre structures possibles comportant chacune un groupe fonctionnel que l'on précisera, et susceptible de donner par hydrolyse de l'alcool méthylique.
3. La synthèse de l'aspartame peut être réalisée directement en présence de DCC en condensant l'ester méthylique de **C** sur **B**. Montrer que cela définit sans ambiguïté la structure de l'aspartame. L'aspartame présente-t-il un danger pour la santé ? Pourquoi ?

# Réponses

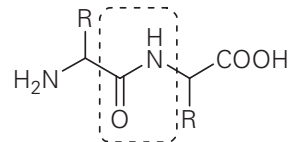
## 1-1

Un acide  $\alpha$ -aminé est un acide carboxylique portant sur son carbone en  $\alpha$  un groupement amino :



## 1-2

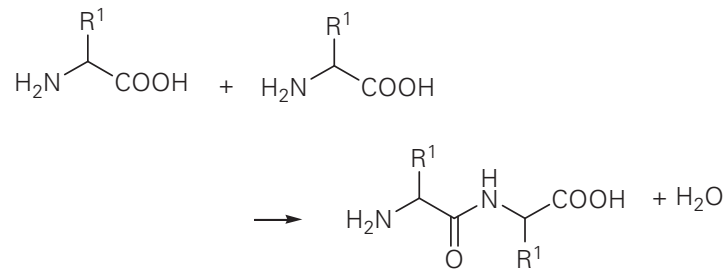
La fonction amine réagit avec l'acide carboxylique pour former une liaison peptidique entre deux acides  $\alpha$ -aminés, c'est-à-dire une fonction amide :

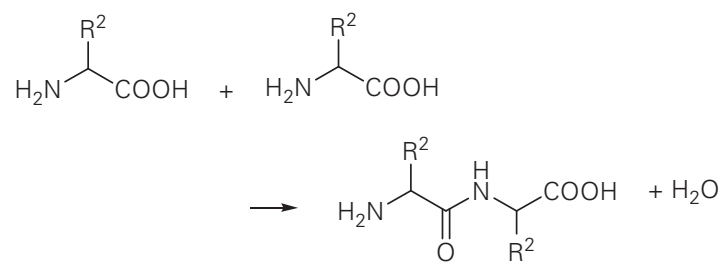


Fonction amide

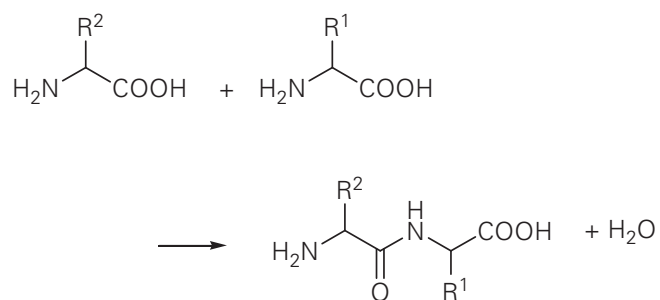
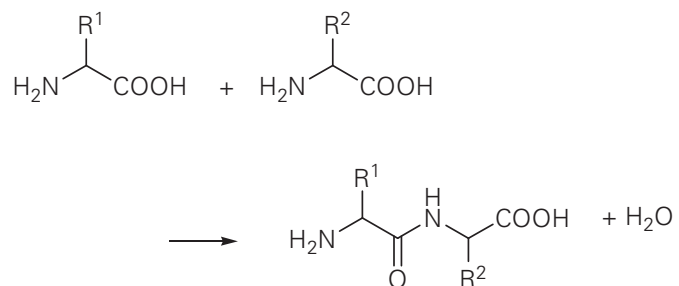
## 1-3

Soit les acides  $\alpha$ -aminés peuvent former un homopeptide (avec deux acides  $\alpha$ -aminés identiques) :



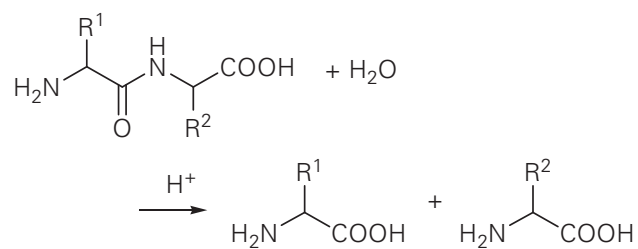


Soit, ils peuvent former des hétéropeptides (avec deux acides  $\alpha$ -aminés différents. Le premier peptide est issu de la réaction de la fonction acide carboxylique de l'acide  $\alpha$ -aminé 1 avec la fonction amine de l'acide  $\alpha$ -aminé 2. Le deuxième correspond à la réaction de la fonction amine de 1 avec la fonction acide carboxylique de 2.



#### 1-4

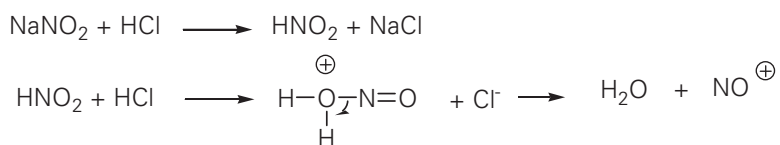
L'hydrolyse en milieu acide (HCl 6M) d'un peptide permet la rupture de la liaison amide, on retrouve donc les deux acides  $\alpha$ -aminés de départ :

**2-1**

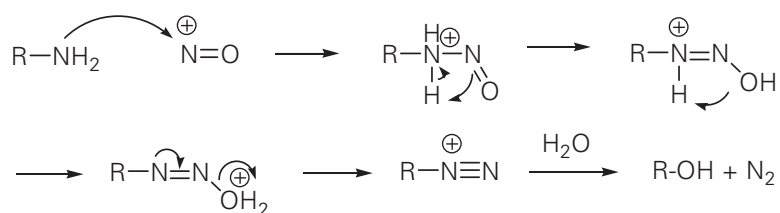
La fonction chimique concernée de l'acide  $\alpha$ -aminé est l'amine. Celle-ci réagit avec  $\text{NaNO}_2$  en présence de  $\text{HCl}$  pour conduire à un diazonium (voir réponse suivante). Il s'agit de la réaction de nitrosation des amines.

**2-2**

Formation de l'électrophile :



Addition nucléophile de l'amine sur  $\text{NO}^+$ , l'élimination de l'eau conduit à l'ion diazonium  $\text{R-N}_2^+$ , puis dégagement du diazote gazeux avec formation d'alcool :

**3-1**

La formule générale donnant le nombre d'insaturations pour une molécule  $\text{C}_c\text{H}_h\text{O}_o\text{N}_n$  est  $I = (2c+2-h+n)/2$ . Les insaturations sont des liaisons multiples mais également des cycles. **B<sub>3</sub>** et **B<sub>2</sub>** ont 3 insaturations.

**3-2**

La vibration à  $1730 \text{ cm}^{-1}$  est caractéristique de la vibration d'élongation de la liaison  $\text{C}=\text{O}$  d'une fonction ester. Celle à  $1650 \text{ cm}^{-1}$  correspond à

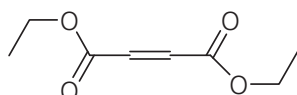
l'élongation de la double liaison C=C, enfin, la bande à 3100  $\text{cm}^{-1}$  est caractéristique de l'élongation d'un H d'un alcène H-C=C.

### 3-3

Le groupement éthyle  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$  donne un triplet et un quadruplet. Les hydrogènes de  $\text{CH}_3\text{-}$  voient 2 H voisins et seront donc sous la forme d'un triplet, alors que les H de  $\text{-CH}_2\text{-}$  ont trois voisins et seront donc sous la forme de quadruplets.

### 3-4

**B<sub>3</sub>** contient une fonction ester, alcène et des groupements éthyles (voir 3-2 et 3-3). Donc **B<sub>3</sub>** est :

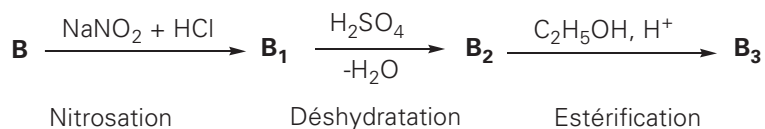


### 3-5

**B<sub>3</sub>** est une molécule symétrique donc les H de l'alcène sont équivalents en RMN et les éthyles sont également équivalents. Le quadruplet est situé à 4,3 ppm, il est déblindé car proche d'un groupement électroattracteur (ester).

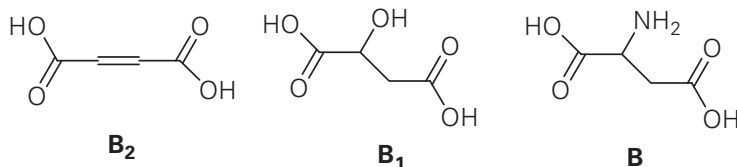
### 3-6

Le schéma réactionnel est le suivant pour l'obtention de **B<sub>3</sub>** à partir de **B** :



**B<sub>3</sub>** est un ester, donc **B<sub>2</sub>** est l'acide carboxylique correspond. **B<sub>2</sub>** est un alcène issu de la déshydratation d'un alcool **B<sub>1</sub>**. **B** est une amine.

Les formules développées des composés **B**, **B<sub>1</sub>** et **B<sub>2</sub>** sont :



### 3-7

Les molécules **B** et **B<sub>1</sub>** possèdent chacune un carbone asymétrique, elles présentent donc deux stéréoisomères de type R et S, qui sont