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.

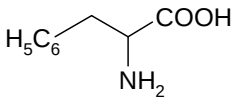
Les parties 1, 2 et 3 sont indépendantes.

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 :



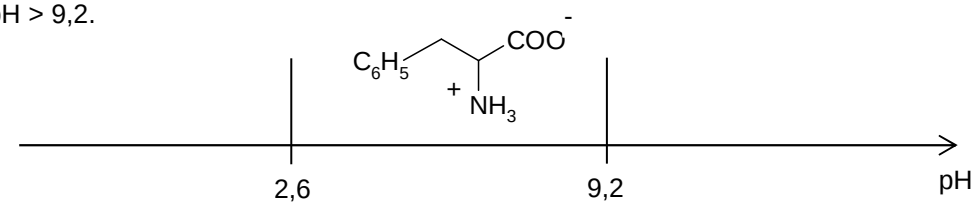
1.1.1. Recopier la formule de la phénylalanine puis entourer et nommer les groupes fonctionnels présents dans la molécule.

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.

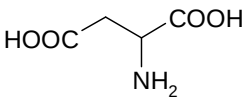
1.1.4. Les acides aminés sont des molécules ayant des propriétés à la fois acides et basiques. La forme prédominante de la phénylalanine dépend alors du pH.

Recopier la figure ci-dessous et indiquer les structures des espèces qui prédominent à pH < 2,6 et pH > 9,2.



1.2. L'acide aspartique

La formule de l'acide aspartique est :



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	δ (ppm)
R-C**H**$_2$-CO-R'	2,0 – 4,0
R-COO**H**	9,5 – 13
R-N**H**$_2$	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 :

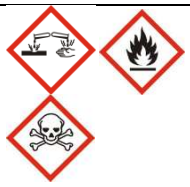
Document 1. Protocoles de synthèse du dérivé de la phénylalanine

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%.

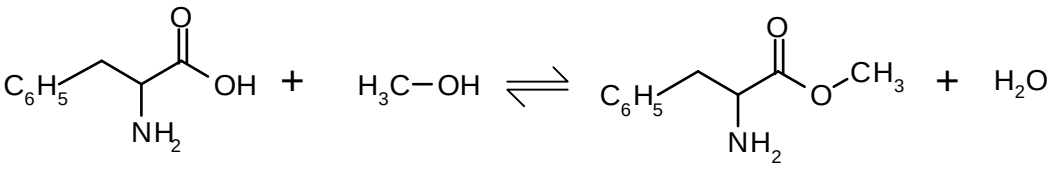
Protocole n°3. Utilisation de l'acide sulfurique
On introduit dans un ballon 15 g de phénylalanine, 27 mL de méthanol et 5 mL d'acide sulfurique. Le ballon est placé, sous agitation, dans un bain d'eau à 85°C pendant 4 heures. Un volume de 125 mL de méthanol est ajouté goutte à goutte au mélange par 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 ($g.mol^{-1}$)	165	32	179

- Masses volumiques :

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

- Comparaison des électronégativités : $\chi(O) > \chi(C)$

2.2. Protocole expérimental

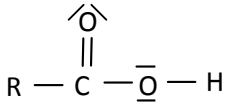
2.2.1. En analysant la nature des réactifs utilisés, quelles sont les précautions opératoires à respecter impérativement pour mettre en œuvre ce protocole ?

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

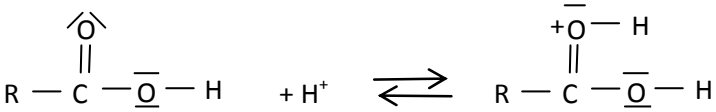
2.2.3. Dans le cas précis de cette synthèse, justifier l'impossibilité d'évaluer la durée de cette transformation chimique par un suivi par chromatographie sur couche mince.

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 H^+ dans la synthèse de l'ester méthylique.



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

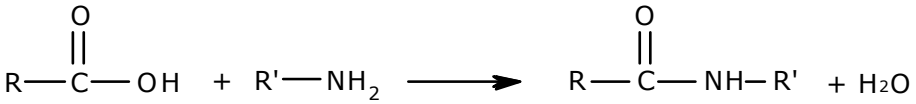
2.3.1. Quelle espèce chimique introduite dans le milieu réactionnel permet d'apporter les ions H^+ nécessaires ?

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.

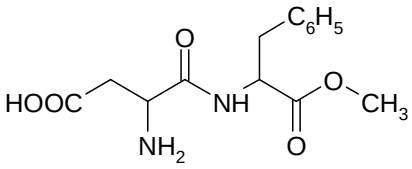
2.3.3. Reproduire sur votre copie la première étape du mécanisme réactionnel et relier par une flèche courbe les sites donneur et accepteur d'électrons afin d'expliquer la formation de la nouvelle liaison.

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 :

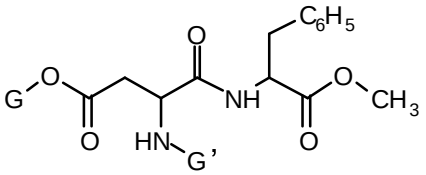


3.1. Donner le nom du groupe caractéristique qui a été créé lors de la synthèse de l'aspartame.

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