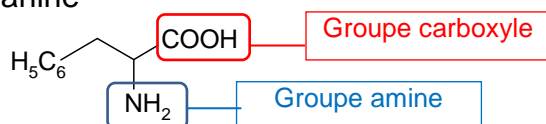


EXERCICE II. AUTOUR DE L'ASPARTAME (10 points)

1. La phénylalanine et l'acide aspartique

1.1. La phénylalanine

1.1.1. (0,5)

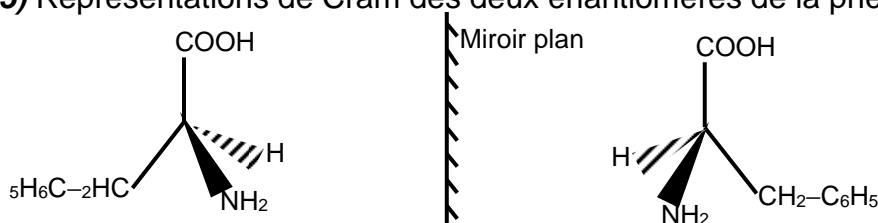


1.1.2. (0,5) L'atome de carbone asymétrique est repéré par un astérisque « * » :

Cet atome de carbone est relié à quatre groupes d'atomes différents : $-H$; $-NH_2$; $-COOH$; $-CH_2-C_6H_5$.

La phénylalanine possède un seul atome de carbone asymétrique : c'est donc une molécule chirale.

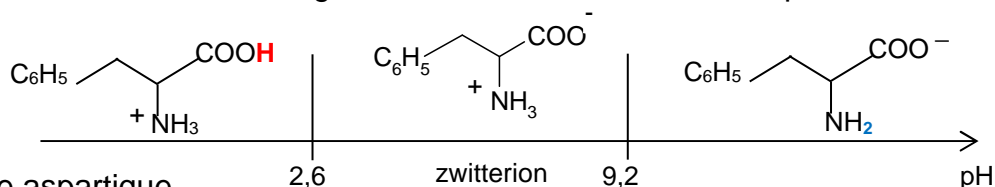
1.1.3. (0,25) Représentations de Cram des deux énantiomères de la phénylalanine :



Les deux énantiomères sont images l'un de l'autre dans un miroir plan.

1.1.4.

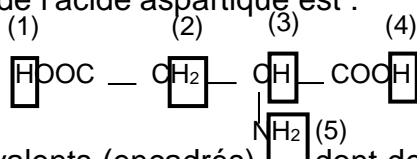
(0,25)



1.2. L'acide aspartique

1.2.1. La formule semi-développée de l'acide aspartique est :

(1)



Il y a cinq groupes de protons équivalents (encadrés) dont deux sont identiques, (1) et (4), car associés aux deux groupes carboxyle $-COOH$.

Signal du spectre de RMN	Intégration = nombre de protons qui résonnent	Groupe(s) de protons équivalents associé(s)
Large singulet à 11 ppm	2	• Le proton du groupe $-COOH$ résonne pour un déplacement chimique compris entre 9,5 et 13 ppm (tableau). Le signal large à 11 ppm et qui intègre pour deux protons correspond donc aux deux protons des deux groupes carboxyle (1) et (4).
Singulet très large à 2 ppm	2	• Les deux protons du groupe (5) $-NH_2$ résonnent pour un déplacement chimique compris entre 1,0 et 5,0 ppm (tableau). Ils ne se couplent pas avec d'autres protons : ils donnent donc un singulet. Le singulet très large à 2 ppm et qui intègre pour deux protons correspond aux deux atomes d'hydrogène du groupe $-NH_2$.
Doublet à 2,7 ppm	2	• Les deux protons du groupe (2) $-CH_2-$ résonnent entre 2,0 et 4,0 ppm. Il ne peut s'agir que du doublet à 2,7 ppm car ce signal intègre pour deux protons et non un seul.
Triplet à 3,8 ppm	1	Le triplet à 3,8 ppm et qui intègre pour un seul proton est associé au groupe (3) CH qui ne contient qu'un seul proton.

1.2.2. (0,25) Le proton du groupe CH a deux protons voisins portés par le groupe –CH₂. Ainsi, le signal associé au groupe de protons équivalents (3) est un triplet.

2. Synthèse d'un dérivé de la phénylalanine

2.1.	Protocole 1	Protocole 2	Protocole 3
Avantage(s)	Rendement élevé (96%)	Rendement élevé (97%)	- Acide sulfurique moins toxique que les autres solvants - synthèse courte (4 h)
Inconvénient(s)	- Solvant toxique - Synthèse longue (12 h)	- Solvant toxique - Synthèse longue (24 h)	Rendement peu élevé (67%)
Coût de la synthèse	16,90x(10/25) + 23,30x(15/100) + 10,90x(60/1000) = 10,9 €	16,90x(10/25) + 22,90x(6/100) + 10,90x(100/1000) = 9,2 €	16,90x(15/25) + 8,80x(5/1000) + 10,90x((27+125)/1000) = 11,8 €

(Barème/1,25)

- évaluer le risque (0,25)
- prendre en compte le coût des produits chimiques utilisés (0,5)
- comparer les rendements (0,25)
- comparer les durées (0,25)

2.2.1. (0,5) Le méthanol est inflammable, toxique par ingestion, inhalation et contact cutané et il provoque des effets graves sur les organes avec lesquels il est en contact. Par ailleurs l'acide sulfurique provoque des brûlures graves sur la peau et les yeux. Pour mettre en œuvre ce protocole il faut porter une blouse, des gants et des lunettes de protection et travailler sous hotte aspirante.

2.2.2. (0,5) La réaction est accélérée en :

- utilisant un catalyseur, l'acide sulfurique ;
- portant le mélange à ébullition dans un montage de chauffage à reflux, car la température est un facteur cinétique.

2.2.3. (0,5) On ne peut pas suivre la transformation par chromatographie car la réaction n'est pas totale mais elle conduit à un état d'équilibre (cf. \rightleftharpoons). Ainsi, dans l'état final, les réactifs et les produits vont coexister. Comme il n'y a pas de réactif limitant on ne pourra observer la disparition de la tache correspondante sur la plaque de CCM marquant la fin de la réaction. Les taches des réactifs et des produits sont toujours présentes pendant toute la durée de la réaction.

2.2.4. (1) Rendement de la synthèse de l'ester méthylique de la phénylalanine:

$$\eta = \frac{m(\text{ester obtenue})}{m(\text{maximale ester})} = \frac{m'}{m_{\text{max}}}$$

Avec $m' = 11,4$ g.

Tableau d'avancement :

Équation de la réaction	<chem>Nc1ccc(cc1)CC(=O)O</chem> + <chem>CO</chem> \rightleftharpoons <chem>Nc1ccc(cc1)CC(=O)OC</chem> + <chem>O</chem>			
État initial (x=0)	n_0	n_1	0	0
État en cours de transformation (x)	$n_0 - x$	$n_1 - x$	x	x
État final (x_F)	$n_0 - x_F$	$n_1 - x_F$	x_F	x_F

Remarque : l'eau n'est pas le solvant ici.

- Calcul des quantités initiales des réactifs :

$$n_0 = \frac{m}{M(\text{phénylalanine})}, \text{ soit } n_0 = \frac{16,5}{165} = 0,100 \text{ mol}$$

$$n_1 = \frac{m(\text{méthanol})}{M(\text{méthanol})} = \frac{\mu(\text{méthanol}) \times V}{M(\text{méthanol})}, \text{ soit } n_1 = \frac{0,79 \times 40}{32} = 0,99 \text{ mol.}$$

- Détermination du réactif limitant : on considère la réaction totale ($x_F = x_{\max}$) ;

Si la phénylalanine est le réactif limitant alors $n_0 - x_{\max} = 0$ alors $x_{\max} = n_0 = 0,100 \text{ mol}$;

Si le méthanol est le réactif limitant alors $n_1 - x_{\max} = 0$ alors $x_{\max} = n_1 = 0,99 \text{ mol}$;

Le réactif limitant est celui qui conduit à l'avancement maximal le plus faible : il s'agit donc de la phénylalanine.

Donc $x_{\max} = 0,100 \text{ mol}$.

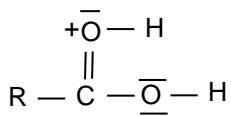
- La masse maximale d'ester formée est : $m_{\max} = x_{\max} \cdot M(\text{ester})$, soit $m_{\max} = 0,100 \times 179 = 17,9 \text{ g}$

- Le rendement vaut alors : $\eta = \frac{11,4}{17,9} = 0,637 = 63,7 \%$.

2.3. Mécanisme réactionnel

2.3.1. (0,25) L'acide sulfurique apporte les ions H^+ nécessaires à la transformation.

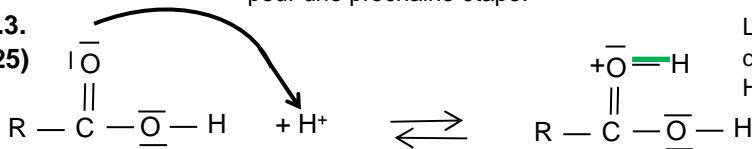
2.3.2. (0,25)



Entre C et O, il y a deux doublets liants qui forment la double liaison. Si un de ces doublets se déplaçait, il irait vers l'atome O qui est plus électronégatif que l'atome C. Extrait du sujet : « Une fois fixés, les ions H^+ permettent d'augmenter le caractère accepteur de doublets d'électrons d'un des atomes de la liaison $C=O$ » en effet O^+ est alors encore plus accepteur qu'avant. D'ailleurs à l'étape suivante, il recevra un doublet issu de cette double liaison, et redeviendra neutre. Tandis que C deviendra positif et accepteur pour une prochaine étape.

2.3.3.

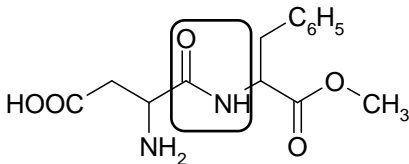
(0,25)



La formation de la liaison $O-H$ est due au mouvement d'un doublet de l'atome O (donneur riche en électrons) vers l'ion H^+ (accepteur pauvre en électrons).

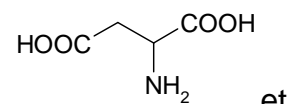
3. Synthèse de l'aspartame

3.1. (0,25) Le groupe caractéristique créé lors de la synthèse de l'aspartame est le groupe amide (encadré) :



3.2. (0,75) L'eau n'apparaît pas sur la plaque et les taches observées ne sont pas à la même hauteur que celle des réactifs : elles ne correspondent pas à des réactifs. Il se forme plusieurs produits.

Le groupe amino $-NH_2$ réagit avec le groupe carboxyle $-COOH$.



Or l'acide aspartique possède deux groupes carboxyle et un groupe amino l'ester méthylique de la phénylalanine possède un groupe amino.

Il y a donc plusieurs possibilités de réaction entre les groupes amino et carboxyle ce qui conduit à la formation de plusieurs produits.

Par exemple :

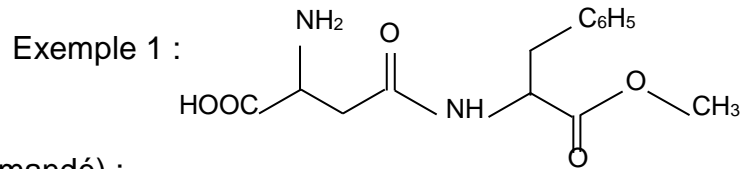
- le groupe $-NH_2$ du dérivé de la phénylalanine peut réagir avec le deuxième groupe $-COOH$ de l'acide aspartique (voir ci-après 3.3. exemple 1) ;

- le groupe $-NH_2$ d'une molécule d'acide aspartique peut réagir avec l'un des deux groupes $-COOH$ d'une autre molécule d'acide aspartique (voir ci-après 3.3. exemple 2).

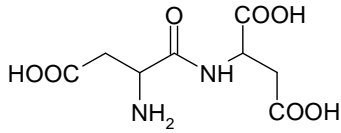
De nombreuses autres combinaisons sont possibles conduisant à des dipeptides, tripeptides...

Ces divers produits correspondent aux différentes taches qui apparaissent sur la plaque de chromatographie.

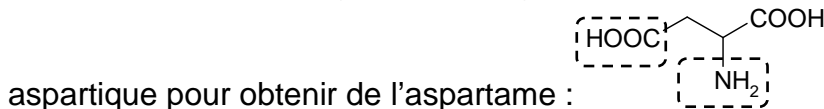
3.3. (0,25) Exemple d'autre molécule que l'aspartame présente dans le milieu réactionnel :



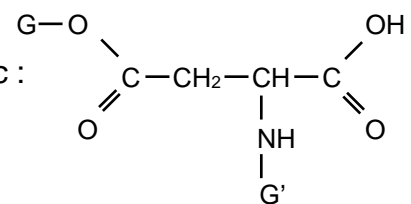
Exemple 2 (non demandé) :



3.4.1. (0,5) Il faut protéger les deux groupes caractéristiques en pointillés dans la molécule d'acide

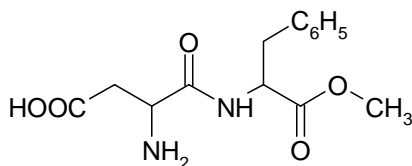


La formule semi-développée de l'acide aspartique protégé est donc :



3.4.2. (0,25) Pour obtenir de l'aspartame à partir de ce dérivé, il faut déprotéger les groupes carboxyle et amino qui avaient été protégés.

3.5. (0,75)



Aspartame :

L'aspartame et les autres molécules formées au cours de la synthèse possèdent les mêmes groupes caractéristiques carboxyle, amino et amide. Les bandes d'absorption associées aux liaisons C=O des amides, esters et acides carboxyliques sont très proches et peuvent se superposer. Il en est de même de celles associées aux liaisons N-H des amides et amines.

L'analyse du spectre infrarouge du mélange réactionnel ne permettra pas de s'assurer de l'obtention de l'aspartame.

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