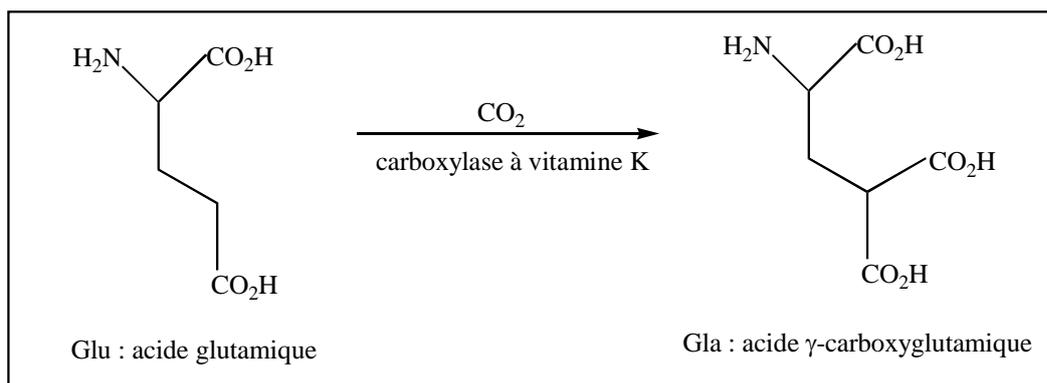


# ACIDES $\alpha$ -aminés

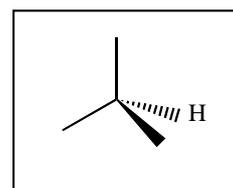
## 1- Etude stéréochimique d'une carboxylase à vitamine K

Une des étapes importantes de la cascade réactionnelle conduisant à la coagulation sanguine est la carboxylation d'un résidu glutamique d'une protéine nommée préprothrombine, par une carboxylase à vitamine K. L'étude des caractéristiques de cette carboxylation est nécessaire pour la compréhension du processus de coagulation. Cette compréhension permet éventuellement ensuite de mettre au point des anticoagulants anti-vitamine K.

La réaction de carboxylation de l'acide glutamique contenu dans la préprothrombine est la suivante :



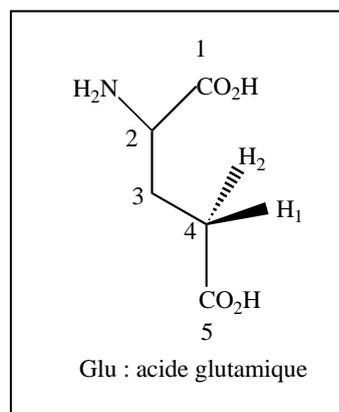
- 1- Les amino-acides naturels comme l'acide glutamique (Glu) appartiennent à la série L. Donner, en justifiant, la configuration absolue du carbone asymétrique de l'acide glutamique et représenter l'acide L-glutamique en perspective de Cram selon la vue :



La première partie de l'étude stéréochimique correspond à la détermination de l'hydrogène  $H_1$  ou  $H_2$  arraché lors de cette réaction.

En remplaçant  $H_1$  ou  $H_2$  par un atome de fluor, non réactif vis-à-vis de la carboxylation, on s'aperçoit que seul le dérivé fluoré de configuration  $(2S,4R)$  pourra subir la carboxylation ultérieurement.

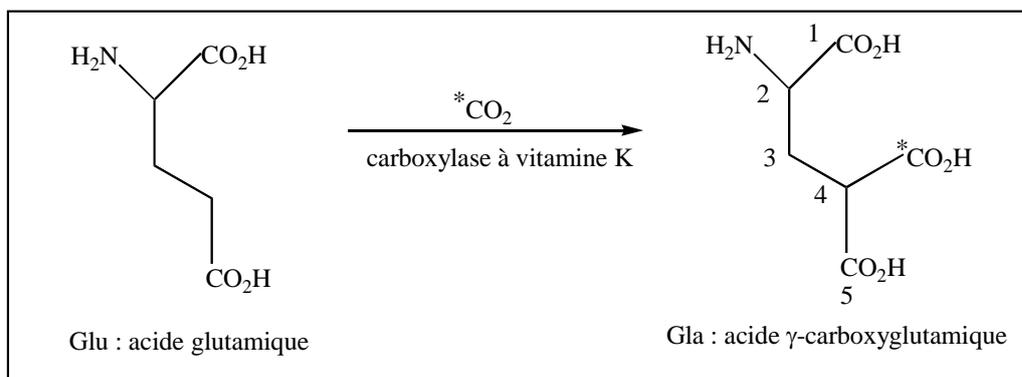
- 2- Représenter en perspective de Cram ce dérivé fluoré.  
3- L'hydrogène qui pourra être arraché lors de la carboxylation est-il  $H_1$  ou  $H_2$  ?



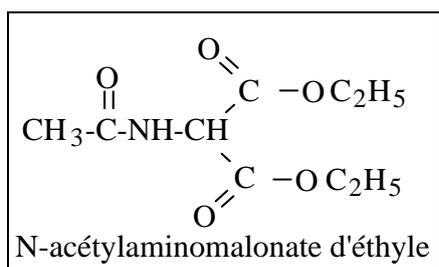
On réalise la carboxylation de l'acide glutamique avec du dioxyde de carbone marqué au carbone 13, isotope du carbone 12, repéré par un astérisque  $^*CO_2$  : voir schéma page 2.

On obtient alors le stéréoisomère  $(2S,4S)$ .

- 4- Représenter en perspective de Cram ce stéréoisomère.  
5- Lors de la carboxylation, le dioxyde de carbone marqué  $^*CO_2$  prend-il la place de l'hydrogène arraché ou se place-t-il en anti par rapport à cet hydrogène arraché ? Justifier en plaçant côte à côte le substrat et le produit de la réaction.



## 2- Synthèse d'acide aminé



On traite le N-acétylamino malonate d'éthyle avec de l'éthylate de sodium puis on ajoute à l'intermédiaire **A** formé de l'iodométhane. Il se forme le composé **B**. Une saponification prudente (2 équivalents de soude diluée) donne **C**. Par acidification avec HCl dilué de la solution aqueuse de **C**, il se forme **D**. Par chauffage de **D** on obtient un racémique **E** + **E'**.

Une enzyme: l'acylase de porc, reconnaît uniquement **E**, l'énantiomère de série *L*, qui est désacétylé par l'enzyme

pour donner **F**. On obtient donc après l'action de l'enzyme un mélange de **F** et de **E'** inchangée.

Le produit **F** est traité par BOC en présence de triéthylamine. Il se forme **G** et des sous produits. A une solution de **G** on ajoute du DCC, du glycinate d'éthyle sous forme de chlorhydrate et une mole de triéthylamine. On isole **H**, de la dicyclohexylurée et du chlorure de triéthylammonium.

Le produit **H** traité par une solution aqueuse de soude conduit à **I**, isolé sous forme de sel de sodium. Enfin, l'action de l'acide chlorhydrique (deux équivalents), sur **I** fournit **J**, du tertio-butanol, du chlorure de sodium et on observe un dégagement de dioxyde de carbone. **J** est un chlorhydrate.

Donnez les formules de **A**, **B**, **C**, **D**, **E**, **F**, **G**, **H**, **I** et **J**. Représentez **E** et **E'** selon Fischer.

Indiquez les configurations absolues de **E**, **E'** et **H**.

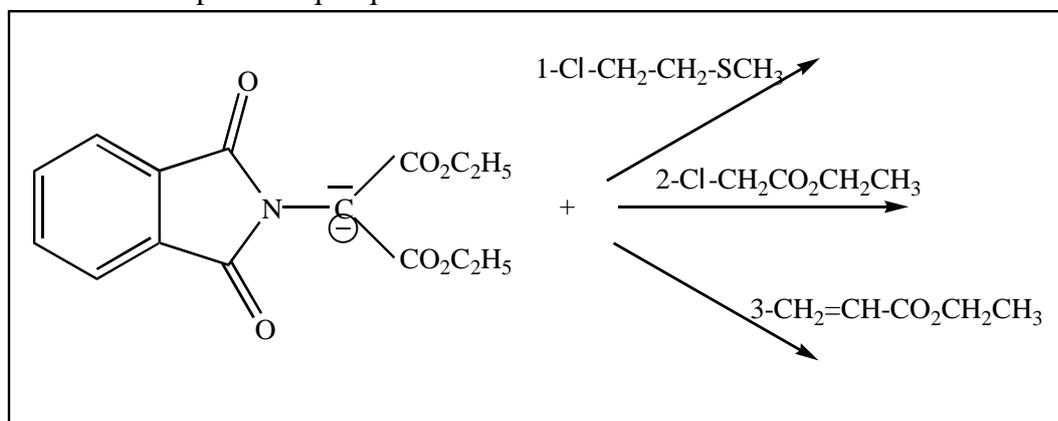
Donnez les mécanismes de formation de **B** et **H**.

Quel est le rôle de la triéthylamine dans les synthèses de **G** et **H** ?

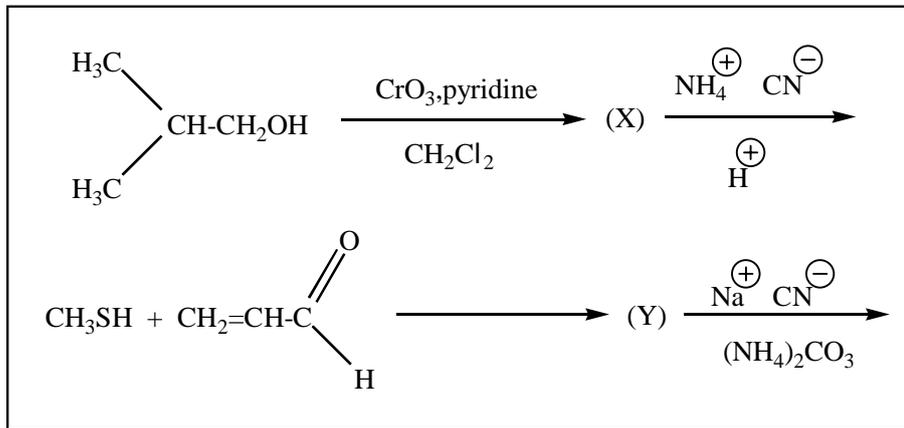
Écrivez les équations équilibrées des réactions de formation de **G**, **H** et **J**.

## 3- Formation d'acides aminés

A- Quels sont les acides  $\alpha$ -aminés formés par les réactions ci-dessous, suivies d'hydrolyse acide à chaud pendant quelques heures ?



B- Mêmes questions pour les deux cas ci-dessous après avoir identifié (X) et (Y).

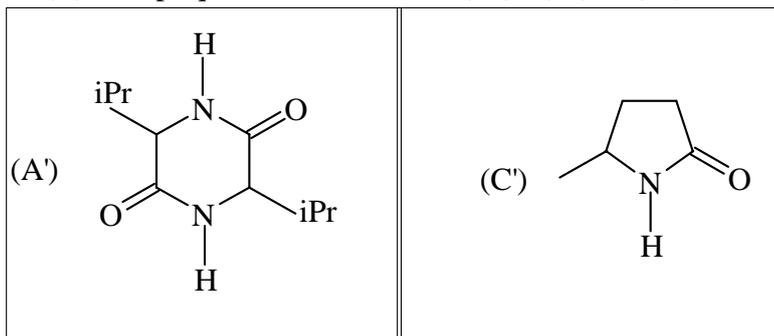


#### 4- Identification d'acides aminés

Trois acides aminés (A), (B) et (C) de masse moléculaire  $M = 117 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  donnent respectivement, après chauffage, trois composés (A'), (B') et (C').

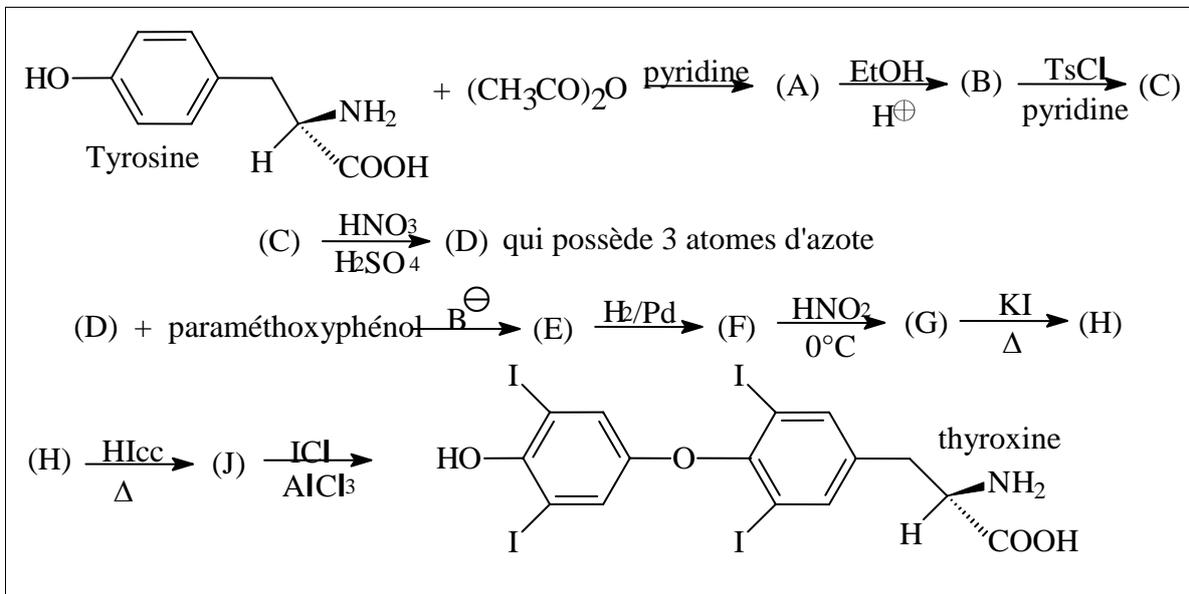
- ✓ L'analyse de (A') montre qu'il s'agit d'une diisopropyldicéto-1,4-pipérazine.
- ✓ (B') est obtenu en même temps qu'un dégagement gazeux ; le gaz, soluble dans l'eau, colore la solution obtenue en rose si celle-ci contient de la phénol-phtaleine. (B') par ozonolyse dans des conditions réductrices fournit du propanal et de l'acide glyoxylique :  $\text{O}=\text{CH}-\text{COOH}$ .
- ✓ (C') est une  $\gamma$ -méthylpyrrolidone.

Identifier (A), (B) et (C) et expliquer la formation de (A'), (B') et (C').



#### 5- Synthèse de la thyroxine

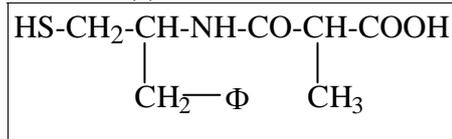
La thyroxine est une hormone isolée d'extraits thyroïdiens. Sa synthèse a été réalisée à partir de la tyrosine, acide aminé naturel.



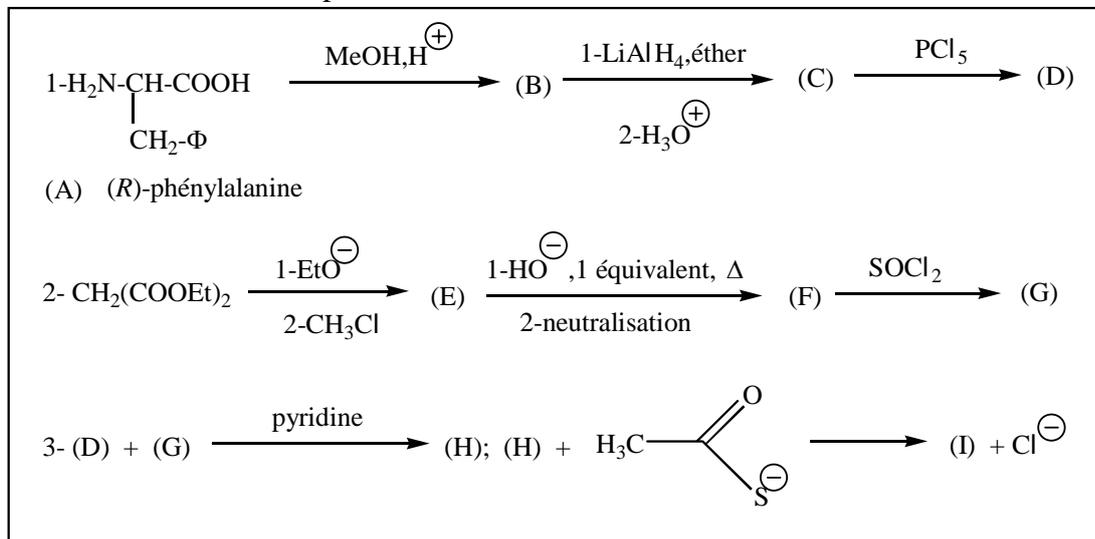
### 6-Synthèse à partir de la phénylalanine

Il existe des enzymes capables de dégrader des peptides. Pour inhiber une enzyme de ce type, il est commode de synthétiser un composé ressemblant au dipeptide et bloquant le site actif de l'enzyme.

On envisage la synthèse de la molécule (J) de formule :



La synthèse se fait en trois étapes :



Comment passer de (I) à (J) ?

Préciser le nombre de stéréoisomères formés et la configuration des carbones asymétriques de (J).

Rappeler la méthode permettant d'isoler le stéréoisomère (*R,R*).

### 7-De la méthionine aux protéines

La formule semi-développée de la méthionine est :  $\text{CH}_3\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{COOH})(\text{NH}_2)$ .

Le soufre, constituant important de la matière vivante, est notamment présent dans de nombreux polypeptides biologiques comme le glutathion et dans ses protéines comme l'insuline, par exemple.

## 1. La méthionine, un acide $\alpha$ aminé,

- 1.1. Que signifie «  $\alpha$  » dans acide  $\alpha$  aminé ?
- 1.2. La méthionine est obtenue sous forme d'un mélange racémique. De quoi est constitué un tel mélange ?
- 1.3. Dessiner, en représentation de Fisher, les deux stéréoisomères D et L de méthionine et préciser la relation de stéréoisomérisie qui les lie.
- 1.4. Représenter suivant la représentation de Cram ces deux stéréoisomères et indiquer les configurations R ou S du(es) carbone(s) asymétrique(s).
- 1.5. La cystéine est l'autre acide  $\alpha$  aminé essentiel soufré. De formule brute  $C_3H_7O_2NS$ , elle possède un groupe méthylthiol ( $-CH_2SH$ ).
  - a. Quelle est sa formule semi développée ?
  - b. Dessiner l'énantiomère (R) en représentations de Cram et de Fisher.

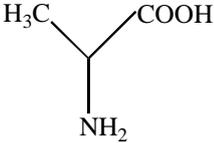
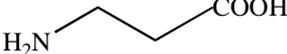
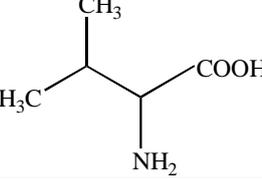
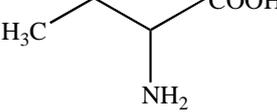
## 2. De la méthionine aux protéines

- 2.1. Combien de dipeptide(s) peut-on obtenir en mélangeant la méthionine et la cystéine ?
- 2.2. Ecrire l'équation de la réaction de formation d'un de ce(s) dipeptide(s).
- 2.3. Une nomenclature simplifiée des peptides consiste à écrire la suite des radicaux correspondant aux acides aminés (*met* pour méthionine, *cys* pour cystéine, *gly* pour glycine, *glu* pour acide glutamique...) en mettant à gauche l'acide aminé ayant mis en jeu sa fonction acide dans la formation de la liaison peptidique.
  - a. Nommer le dipeptide que vous avez représenté à la question 3.2.2.
  - b. Donner la formule semi-développée du tripeptide met-cys-met.
  - c. Le glutathion est le tripeptide  $\gamma$  glu-cys-gly (le sigle  $\gamma$  devant glu indique que c'est, dans le cas de l'acide glutamique, l'acide à l'extrémité de la chaîne qui est engagé dans la liaison peptidique) ; il est présent dans les cellules vivantes et joue le rôle d'agent de réduction des processus biochimiques en se laissant facilement oxyder, par voie enzymatique, au niveau du groupe mercapto ( $-SH$ ) en un dimère avec pont disulfure ( $-S-S-$ ).
    - c1. Donner la formule semi-développée du glutathion
    - c2. Montrer que le passage du groupe mercapto au pont disulfure correspond bien à une oxydation.

Données : Formules semi-développées de la glycine :  $H_2NCH_2(COOH)$  et de l'acide glutamique  $H_2NCH(COOH)CH_2CH_2COOH$

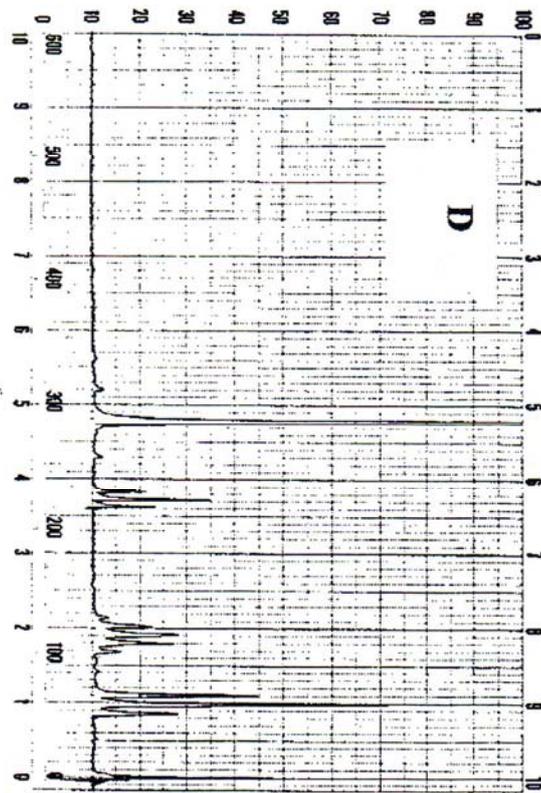
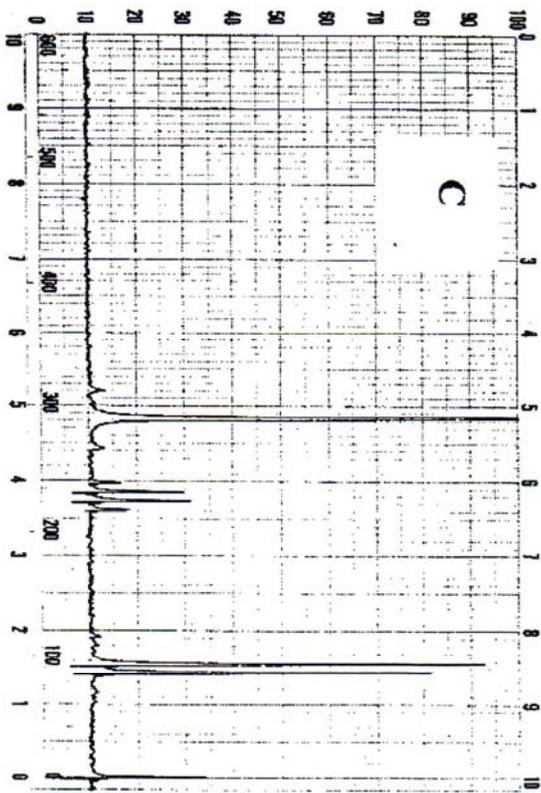
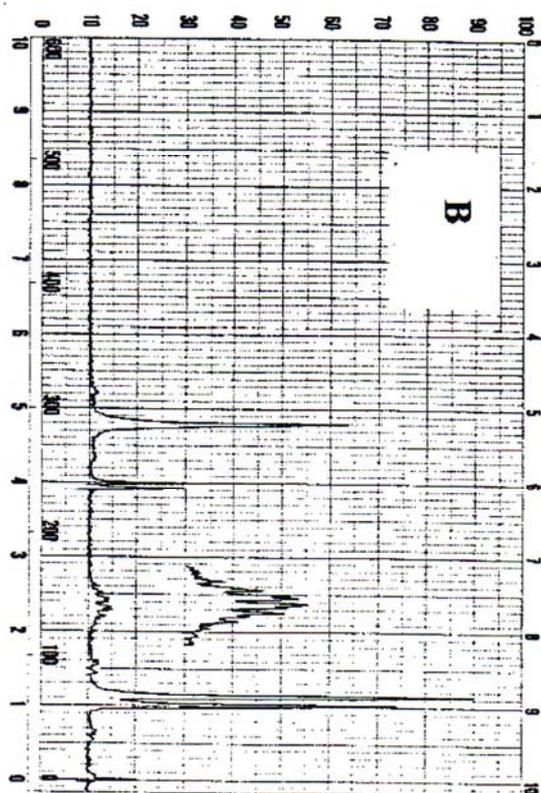
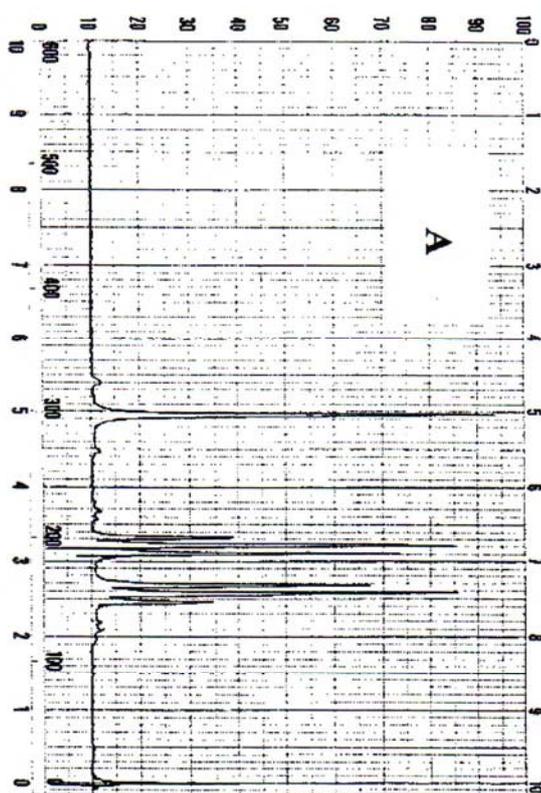
## 8- Identification de quatre acides aminés

On donne ci-après le spectre R.M.N. du proton de 4 acides aminés :

Alanine	$\beta$ -Alanine	Valine	Acide 2-aminobutanoïque
			

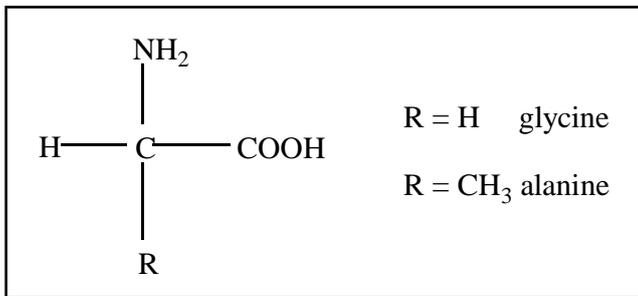
Ces spectres ont été réalisés en présence d'une petite quantité de  $D_2O$  : cela permet de supprimer les signaux relatifs à N-H et O-H par suite d'échanges rapides avec  $D_2O$  ; par contre il apparaît un pic large correspondant à H-OD.

Attribuer à chaque spectre l'acide aminé correspondant, en justifiant la réponse. Aucune table de déplacement chimique n'est nécessaire pour répondre à la question.

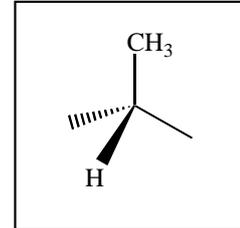


### 9-Acides aminés et pKa

Un acide aminé à pour formule générale :



- 1- L'alanine est-elle chirale ? Définir ce terme.
- 2- Représenter la (R)-alanine en recopiant et complétant le schéma ci-contre. Expliquer.
- 3- Une solution de (R)-alanine a-t-elle une action sur la lumière polarisée rectilignement ? Expliquer.
- 4- Les acides aminés possèdent des propriétés acido-basiques dues aux fonctions amine et acide carboxylique.



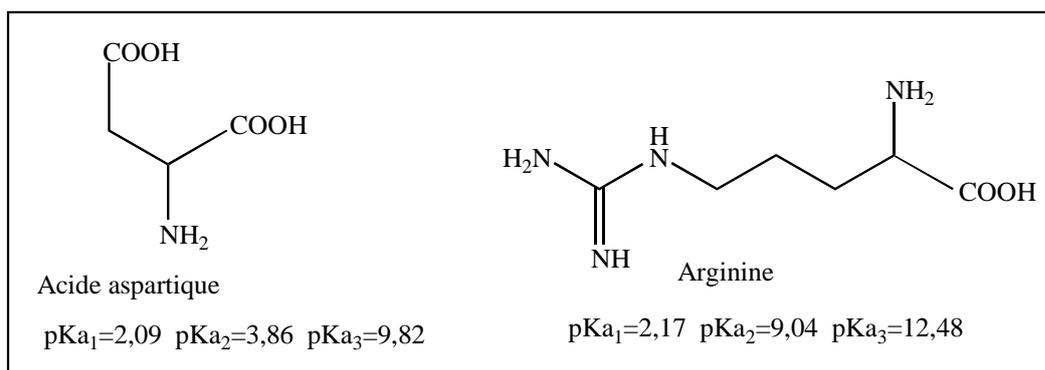
On s'intéresse à la glycine. Les pKa des fonctions acido-basiques sont les suivants :

$$pK_{a1}(\text{CO}_2\text{H}/\text{CO}_2^{\ominus}) = 2,4 \text{ et } pK_{a2}(\text{NH}_3^{\oplus}/\text{NH}_2) = 9,8 \text{ à } 298\text{K.}$$

- a- tracer le diagramme de prédominance de la glycine en fonction du pH.
- b- En utilisant la méthode de la réaction prépondérante, déterminer le pH d'une solution aqueuse de glycine de concentration 0,1 mol.L<sup>-1</sup>. Donner la formule de l'espèce prédominante en solution.

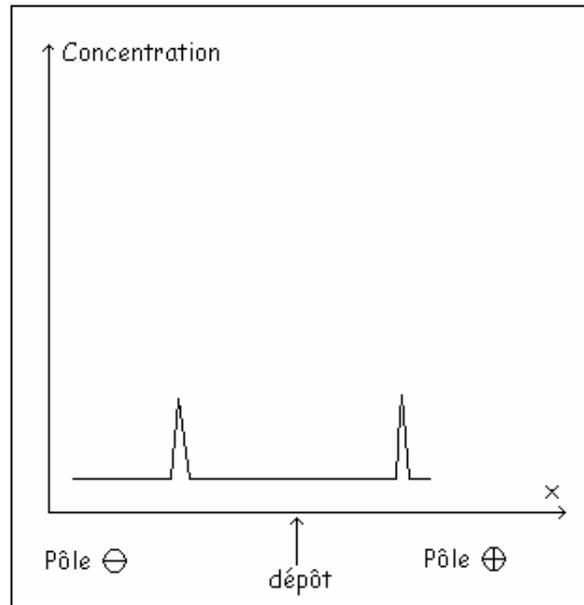
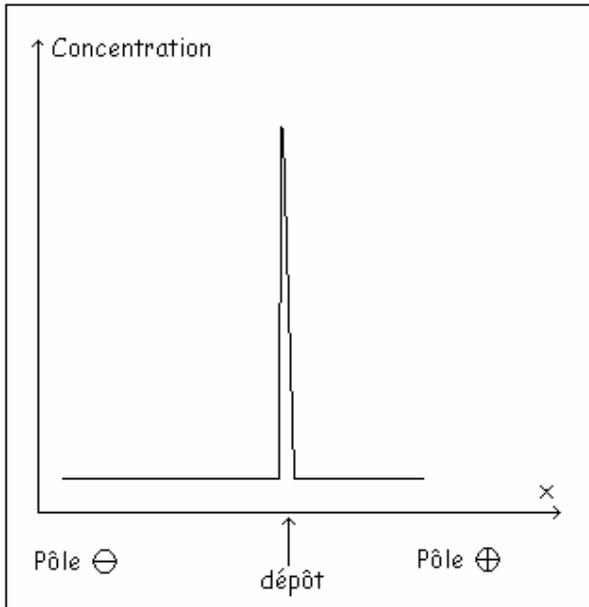
### 11-L'électrophorèse

L'électrophorèse est une technique qui consiste à séparer des espèces chimiques chargées à l'aide d'un champ électrique. Le mélange à analyser est déposé sur une bande de papier imbibée d'une solution tampon dont le pH est fixé ; la concentration des espèces à séparer est telle que le tampon impose son pH à tout instant. Un champ électrique est appliqué aux extrémités du papier durant un temps variable selon les espèces à séparer. Les composés séparés sont ensuite détectés. On examine la séparation de deux α-aminoacides selon cette technique dans une solution tampon de pH = 6. Les pKa des deux α-aminoacides sont



Le profil de concentration le long de la bande de papier, en fonction de la distance x à l'extrémité de la bande constituant le pôle  $\ominus$ , a l'allure suivante pour le mélange de départ (schéma de gauche).

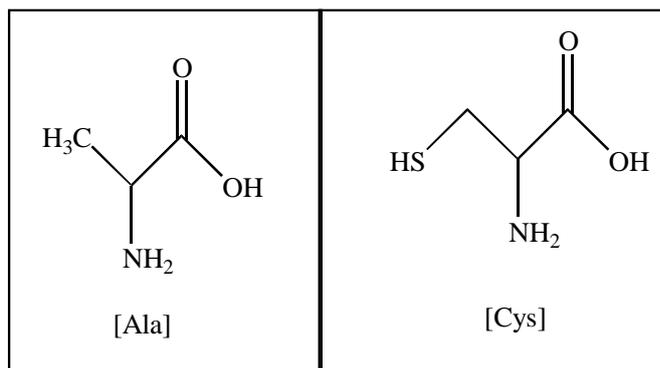
Après application du champ électrique durant un temps t, on obtient le profil de concentration suivant le schéma de droite :



1. Rappeler en quelques lignes la définition d'une solution tampon.
2. Le pKa des acides carboxyliques des  $\alpha$ -aminoacides est compris entre 2 et 4 et le pKa des fonctions amines primaires des  $\alpha$ -aminoacides est compris entre 9 et 10 ; justifier la valeur du pKa du groupe fonctionnel spécifique de l'arginine.
3. Écrire les équilibres acido-basiques pour l'arginine et l'acide aspartique en solution aqueuse.
4. Comment évolue la charge des deux  $\alpha$ -aminoacides en fonction du pH ?
5. Quelle est la charge nette des deux  $\alpha$ -aminoacides à pH = 6 ?
6. Identifier les acides aminés sur le profil de concentration final, en justifiant leur position.

## 12-La liaison peptidique

On considère deux acides aminés : la L-alanine, notée Ala, et la L-cystéine, notée Cys

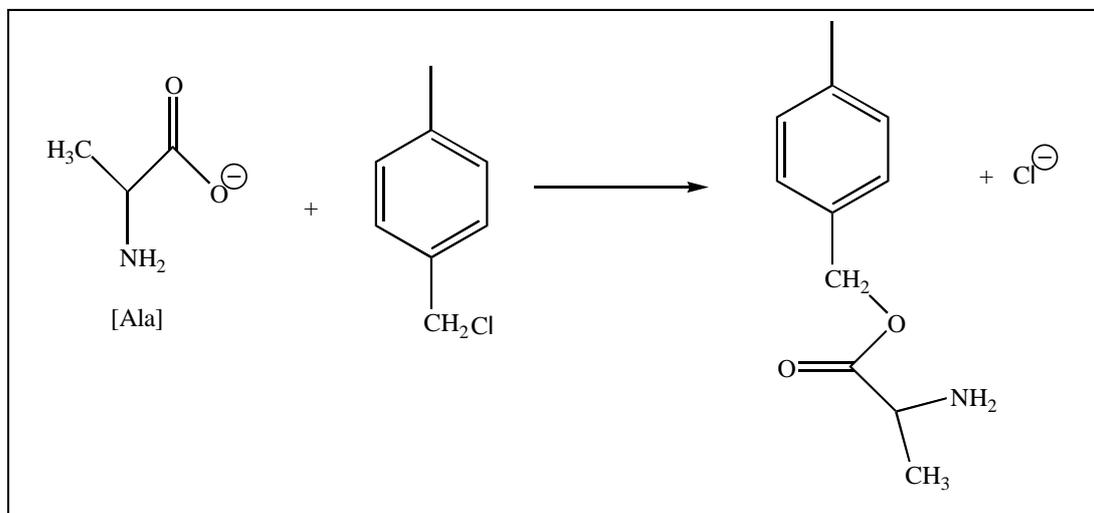


1. Quelle est la signification du préfixe «L» dans le nom conventionnel de ces deux acides aminés ? Dessiner la L-Ala et la L-Cys en représentation de Fischer. Quelle est leur configuration absolue en nomenclature de Cahn-Ingold-Prelog ?
2. Ces deux acides aminés réagissent, en milieu neutre, pour former un ou plusieurs dipeptides. Donner le mécanisme de cette réaction. A quelle classe appartient-il ?
3. Combien de dipeptides peuvent être formés ? Donner leur formule semi-développée.
4. Dans les acides aminés, on peut protéger la fonction amine  $-NH_2$ , en formant un dérivé noté BocNH-, et la fonction acide en formant un ester. Montrer qu'en choisissant judicieusement la

position des groupements protecteurs, on peut former un seul dipeptide, obtenu après déprotection des extrémités.

### La synthèse en phase solide de chaînes peptidiques

Dans la synthèse par le procédé Merrifield, le polystyrène utilisé comprend un substituant R identique à  $\text{CH}_2\text{Cl}$ . On fixe un premier acide aminé, l'alanine, sur le polystyrène selon la réaction :

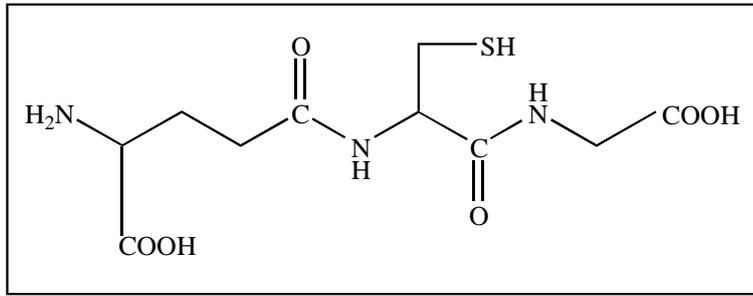


1. De quel type de réaction s'agit-il ?
2. On utilise alors un acide aminé N-protégé qui réagit avec l'acide aminé fixé sur la résine polymérique. Ecrire l'équation de la réaction.
3. On souhaite fabriquer le polypeptide (AlaCysAla),,. On rappelle que, dans l'écriture d'une chaîne peptidique, l'extrémité aminée (donc l'acide aminé N-terminal) est à gauche et l'extrémité carboxylique (donc l'acide aminé C-terminal) est à droite. Montrer comment on peut faire croître la chaîne peptidique par une succession de réactions chimiques.
4. Pourquoi cette méthode de synthèse en phase solide est-elle plus efficace qu'une méthode en solution, comme celle évoquée dans la question 4 du paragraphe précédent?
5. On sépare le peptide obtenu de la résine polymérique.  
Comment est définie la structure primaire d'un peptide ?  
Quel type de liaison assure la structure secondaire d'un peptide ? Citer des exemples de structures secondaires de peptides.
6. Si le rendement de chaque étape (fixation d'un acide aminé supplémentaire) est de 98 %, quel est, au 50<sup>ème</sup> acide aminé fixé, le rendement global de formation du polymère ? Commenter, et proposer une solution permettant d'améliorer le rendement.

---

### 13-Le glutathion

Le glutathion est le tripeptide  $\gamma$ -L-glutamyl-L-cystéinyl-glycine de formule brute  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$



## 1. Liaison peptidique

1.1. Donner la définition d'une liaison peptidique.

1.2. Des études réalisées sur des peptides cristallisés ont montré que

- les quatre atomes de la liaison peptidique et les deux carbones situés de part et d'autre sont dans un même plan
- les angles au niveau de l'azote sont voisins de  $120^\circ$
- la liaison CN est plus courte que celle existant dans une amine.

Proposer des formes mésomères, accompagnées d'un bref commentaire, pour expliquer les observations expérimentales. Citer un type de structure secondaire de protéines où l'on retrouve cette géométrie.

## 2. Hydrolyse du peptide

Un chauffage du glutathion pendant 24 heures dans de l'acide chlorhydrique assez concentré conduit à l'hydrolyse des fonctions amides.

2.1. Rappeler l'équation-bilan puis le mécanisme de la réaction d'hydrolyse acide d'un amide (utiliser une écriture simplifiée pour représenter l'amide).

2.2. L'acide glutamique (acide N-terminal du glutathion) est alors transformé en lactame ou amide cyclique. Ecrire la formule semi-développée du lactame obtenu.

## 3. Étude de la cystéine

3.1. Représenter à l'aide d'une projection de Fischer la L-cystéine qui est le deuxième acide aminé dans le glutathion. Déterminer la configuration absolue du carbone asymétrique, en utilisant les conventions de Cahn, Ingold, Prelog.

3.2. La cystéine et la sérine ne diffèrent que par un atome : l'atome d'oxygène de la sérine est remplacé dans la cystéine par un atome de soufre.

3.2.a. Quelle fonction chimique cet atome confère-t-il à la cystéine ?

3.2.b. Trois pKa sont attribués à la cystéine : 1,7; 8,3 ; 10,8. Attribuer chaque valeur aux différents couples acido-basiques de la cystéine.

3.2.c. Pour la sérine, deux valeurs de pKa sont mesurables en solution aqueuse: 2,2 9,2. Proposer un solvant protique dans lequel on pourrait mettre en évidence le troisième couple acido-basique de la sérine.

3.2.d. Comparer la basicité et la nucléophilie de ce troisième couple à celui qui lui est comparable dans la cystéine.

3.3. Pour identifier la cystéine en présence d'autres acides aminés non soufrés, on réalise une chromatographie sur papier. La révélation est effectuée en vaporisant successivement une solution contenant du diiode puis une solution d'empois d'amidon. Les taches de cystéine sont incolores sur fond bleu. Interpréter cette expérience illustrant le rôle réducteur de la cystéine. Ecrire l'équation-bilan de la réaction en donnant la formule semi-développée du composé organique obtenu.

### 14-Séparation d'acides aminés

On veut réaliser la séparation de 5 acides aminés (Glu, Met, Tyr, Lys, Ser). On utilise pour cela 5 g de résine sèche de polystyrène sulfoné que l'on dispose dans une colonne ouverte. La résine est lavée par une solution d'HCl (1 M) en excès. Après ce traitement, la résine est lavée à l'eau distillée. On fait alors passer une solution de NaCl (2 M) en excès.

Questions :

1 - Les 5 acides aminés à séparer sont solubilisés dans un tampon à pH = 3,8. A ce pH, quels sont les composés qui seront retenus sur la résine ?

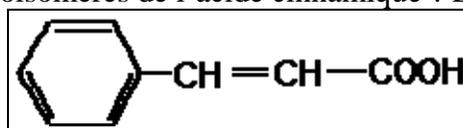
2 - Après avoir chargé la colonne par les 5 acides aminés préalablement solubilisés dans le tampon à pH 3,8, l'élution est réalisée en gradient de pH, en augmentant le pH. Dans quel ordre les acides aminés vont-ils être élués ?

On se servira des données ci-après :

acide aminé :	pK - COOH	pK - NH <sub>2</sub>	pK - R
Glu	2,19	9,67	4,25
Met	2,28	9,21	-
Tyr	2,20	9,11	10,07
Lys	2,18	8,95	10,53
Ser	2,21	9,15	-

### 15-Synthèse d'un acide aminé

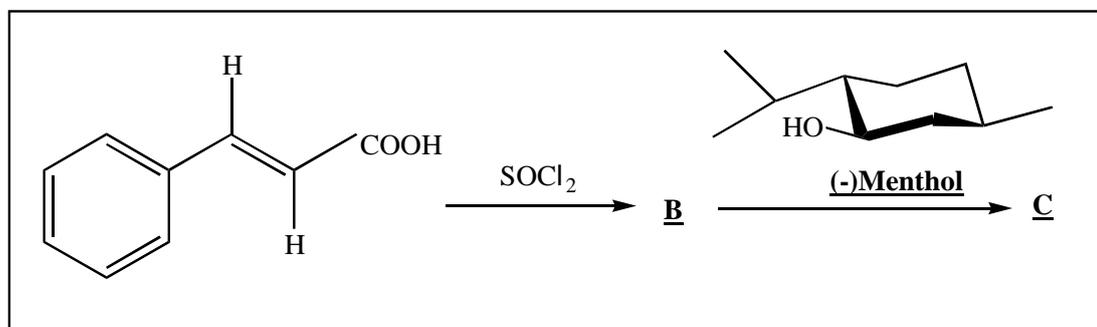
1- Combien existe-t-il de stéréoisomères de l'acide cinnamique ? Dessiner les et nommer les.



Acide cinnamique

2. Quelle relation de stéréochimie relie ces acides cinnamiques ?

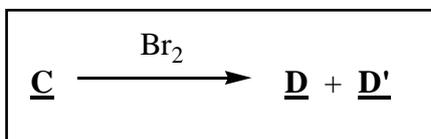
3. Le composé **A** est traité selon la séquence de réactions suivantes :



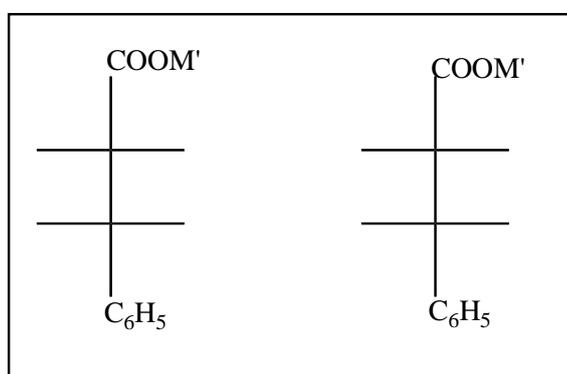
Donner la structure de **B** et **C**.

4. Dénombrer les carbones asymétriques du (-) menthol et donner leur configuration absolue en précisant les ordres de priorité.

5. Le composé **C** obtenu en question 3, est traité par le brome pour conduire à deux produits **D** et **D'**.



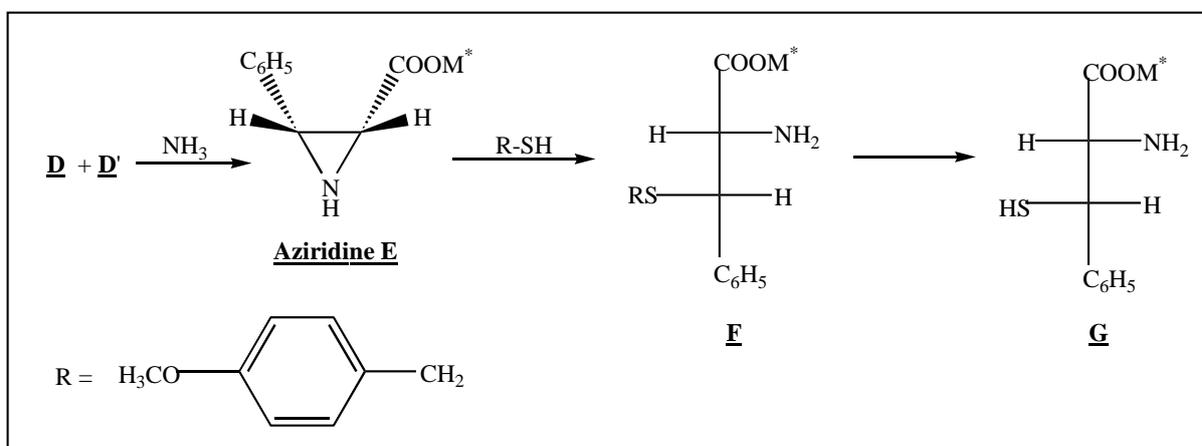
Donner la structure de **D** et **D'** en projection de Fischer. Le groupement (-) menthyle est représenté par **M\*** et le groupement phényle par **C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>**.



Ces composés **D** et **D'** sont-ils : conformères, énantiomères, diastéréoisomères ou identiques ?

6. Donner le mécanisme de formation de **D** et **D'**. On simplifiera les écritures en notant le groupement (-) menthyle par **M\*** et le groupement phényle par  $\Phi$  ou **C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>**.

7. En traitant le mélange **D** + **D'** par l'ammoniac puis en séparant les produits obtenus, on obtient l'aziridine **E**. Ce composé est alors traité par un thiol pour conduire à **F**. **F** est transformé en plusieurs étapes en **G**, un analogue de la cystéine.



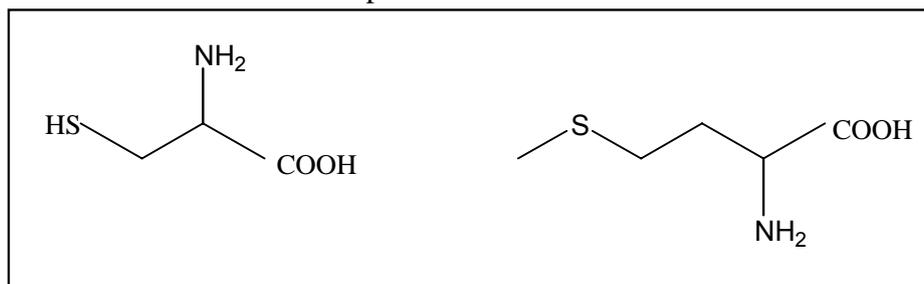
Proposer un mécanisme pour la transformation de **E** en **F** qui explique la stéréochimie de la réaction. On s'inspirera de l'ouverture d'époxydes en milieu basique.

A quel type de mécanisme a-t-on affaire ici ? Et quelle est la conséquence de ce mécanisme du point de vue de la stéréochimie ?

8. A quelle série appartient l'acide aminé **G** ?

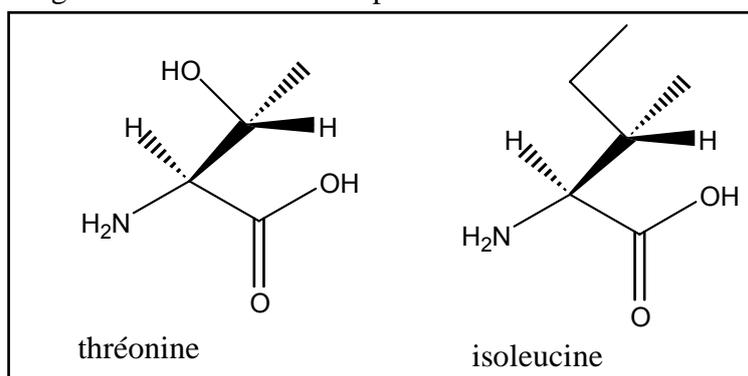
### 16-Configurations

Représenter selon Fischer l'énantiomère de série L des deux aminoacides suivants. Indiquer la configuration absolue de ces deux composés.



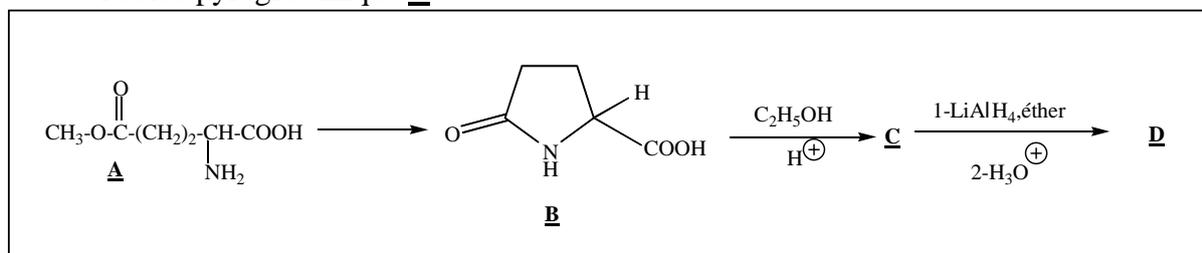
### 17-Configurations

La thréonine et l'isoleucine sont des acides aminés possédant deux carbones asymétriques. Les nommer en configuration absolue et les représenter selon Fisher.



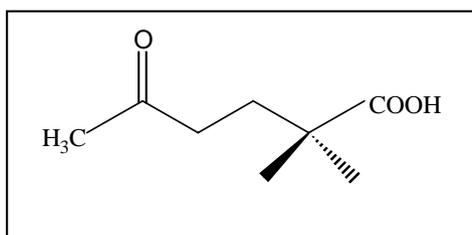
### 18-Synthèse à partir d'un acide aminé

1- Le monoester méthylique de l'acide (*R*) glutamique **A** est chauffé à reflux et conduit à l'acide pyroglutamique **B**.

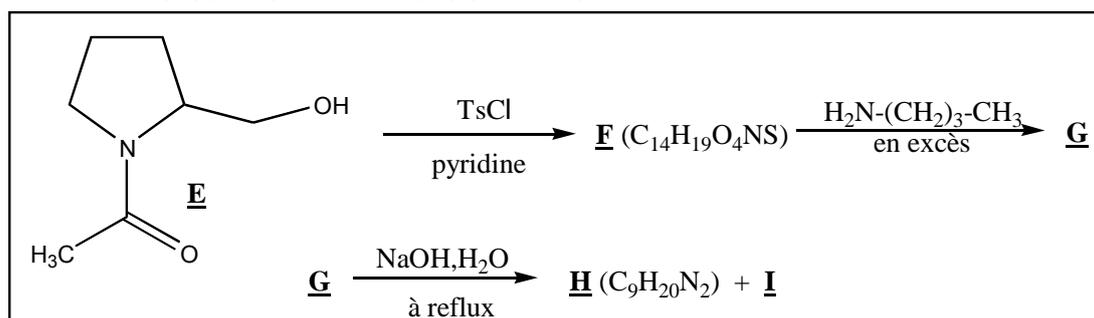


**B** traité par l'éthanol en milieu acide conduit à **C** ; ce dernier soumis à l'action de  $\text{LiAlH}_4$  puis hydrolysé donne le produit **D** (prolinol) de formule moléculaire  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{ON}$ .

a- Compléter la représentation perspective du composé **A** en la justifiant :



- b- A quel type de réaction correspond la transformation **A**→**B** ? détailler le mécanisme de cette réaction. Quelle est la stéréochimie du composé formé **B** ?
- c- Détailler le mécanisme de la réaction **B**→**C** ; donner les formules de **C** et **D** ; préciser la stéréochimie de **D**.
- 2- La fonction amine du prolinol est protégée sous la forme du dérivé acétylé **E** ; Ce dernier est soumis aux réactions suivantes :



- a- Indiquer les structures des produits **F**, **G**, **H** et **I**. On précisera uniquement la stéréochimie de **H**.
- b- A quel type de réaction correspond le passage **F**→**G** ?
- c- Préciser le mécanisme de la réaction **G**→**H** + **I**.

### 19-Second principe de la thermodynamique

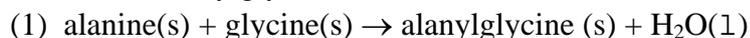
La combustion de l'alanine solide  $\text{CH}_3\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-COOH}$ , qui fournit  $\text{CO}_2(\text{g})$ ,  $\text{H}_2\text{O}(\text{l})$  et  $\text{N}_2(\text{g})$  a une enthalpie standard à 298 K de  $-1616\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

- 1- Connaissant les enthalpies standards de formation à 298K :

$$\Delta_f H^\circ(\text{CO}_2, \text{g}) = -393,1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1} \quad \Delta_f H^\circ(\text{H}_2\text{O}, \text{l}) = -285,2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$$

calculer l'enthalpie standard de formation de l'alanine solide à 298K.

- 2- L'alanine réagit avec la glycine pour donner, sous certaines conditions, l'alanyl glycine :



Connaissant à 298K les enthalpies, en  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  :

$$\Delta_f H^\circ(\text{glycine}, \text{s}) = -536,7 \quad \Delta_f H^\circ(\text{l}) = +34,15$$

calculer l'enthalpie standard de formation de l'alanyl glycine solide à 298K.

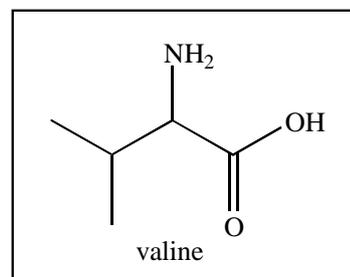
- 3- A l'aide des données du tableau ci-dessous, calculer  $\Delta_r S^\circ_{(1)}$ , entropie de la réaction (1), puis l'entropie absolue standard de l'alanyl glycine à 298K

	$\Delta_f G^\circ$ ( $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ )	$S^\circ$ ( $\text{J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$ )
alanine solide	- 368,7	129,1
glycine solide	- 377,5	103,4
$\text{H}_2\text{O}$ liquide	- 237,2	69,9

Quels commentaires pouvez-vous faire sur les deux valeurs que vous venez de calculer :  $\Delta_r S^\circ_{(1)}$  et  $S^\circ(\text{alanylglycine},s)$  ?

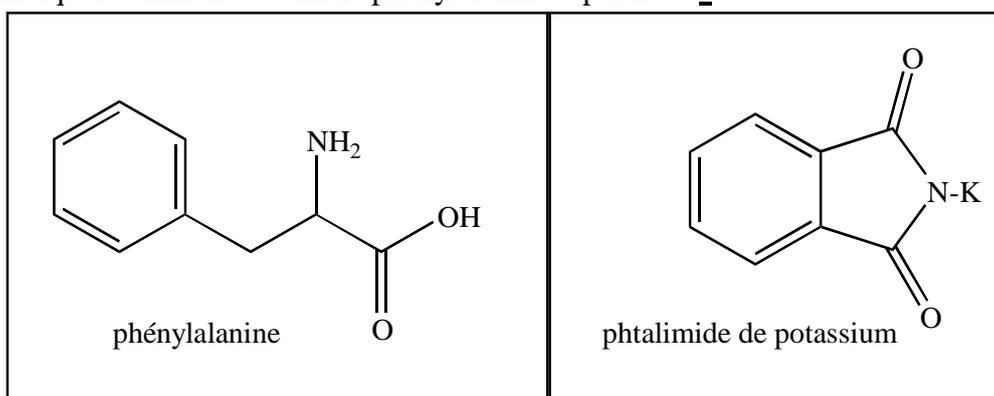
### 20- Synthèse de la valine

- 1- Par action du dichromate de potassium, le 2-méthylpropan-2-ol, **A**, est transformé en **B**. On précise que le spectre I.R. de **B** comporte une absorption à  $1720\text{ cm}^{-1}$  et son spectre R.M.N. du proton un signal vers 9,5 ppm.
- 2- L'action de HCN sur **B** conduit à **C**. Donner **C** et préciser le mécanisme de la réaction.
- 3- Par action de l'ammoniac à chaud sur **C** on obtient **D**. Donner la formule de **D**, de formule moléculaire  $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2$ , et le type de réaction utilisé.
- 4- L'hydrolyse de **D** conduit à la valine :  
Combien la valine présente-t-elle de stéréoisomères ? Les représenter et les nommer.  
Quelle est leur relation de stéréoisomérisation ?



### 21-Synthèse de la phénylalanine

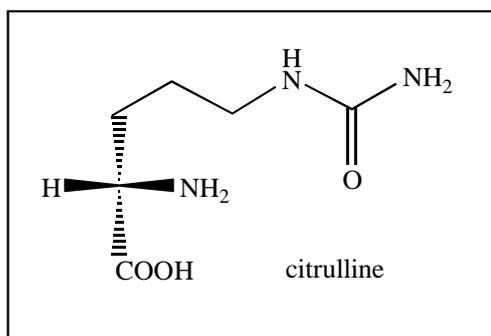
- 1- Le malonate de diéthyle **E** conduit au composé **F** par action du dibrome en présence de phosphore rouge. Donner la formule semi développée de **F**. Justifier son obtention.
- 2- Par action du phtalimide de potassium sur **F** on obtient **G**. Donner la formule de **G**.
- 3- Par action successive de l'éthanolate de sodium puis du bromure de benzyle sur **G** on obtient **H**.  
Donner la formule de **H** et préciser le mécanisme de la réaction.
- 4- L'hydrolyse à chaud de **H** conduit notamment à un composé **I** de formule moléculaire  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}$ . Donner la formule de **I**.
- 5- Indiquer comment obtenir la phénylalanine à partir de **I**.



### 22-Citrulline et pouvoir rotatoire

La citrulline est un acide aminé isolé du melon d'eau et ensuite retrouvée dans la plupart des tissus animaux. La citrulline n'existe pas dans les protéines mais elle est le précurseur de l'arginine et de l'urée.

A 25°C, un tube de 20 cm rempli d'une solution de citrulline à 5% dans HCl de concentration 0,3 mol.L<sup>-1</sup> fait tourner le plan de polarisation de la lumière de 1,79° vers la droite.



1- Quel est le pouvoir rotatoire spécifique de la citrulline ?

2- Cette rotation spécifique permet-elle de dire si la citrulline est un acide aminé de la série D ou L ?

3- A partir de la structure donnée déterminer si la citrulline est un acide aminé de la série D ou L .

### 23-Identification

On veut identifier un acide aminé **A**.

1- 30 mg de **A** sont traités par le nitrite de sodium en milieu chlorhydrique. On obtient un dégagement gazeux de 5,13 mL de diazote, mesurés à 0°C et 1 atm, et un produit **B**.

2- **B** soumis à une oxydation douce donne naissance à **C** qui, oxydé énergiquement à chaud donne **D** et du dioxyde de carbone.

**D** est estérifié par l'alcool méthylique puis traité par LiAlH<sub>4</sub> en milieu éther anhydre.

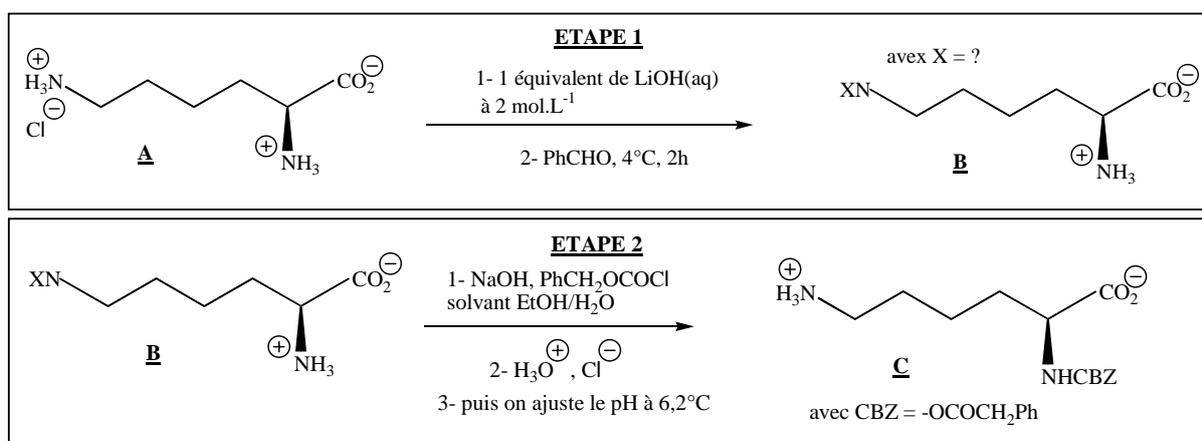
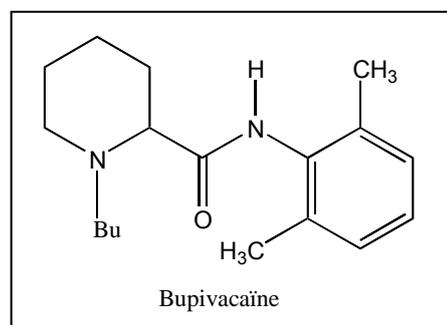
Une hydrolyse ultérieure conduit à un alcool primaire **E** présentant l'isomérisation optique.

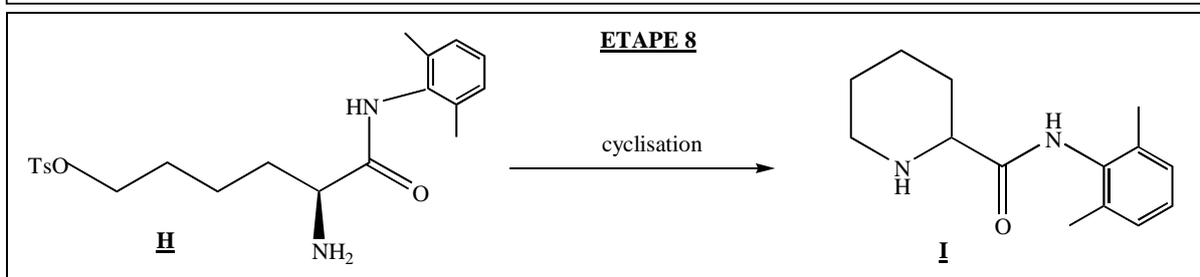
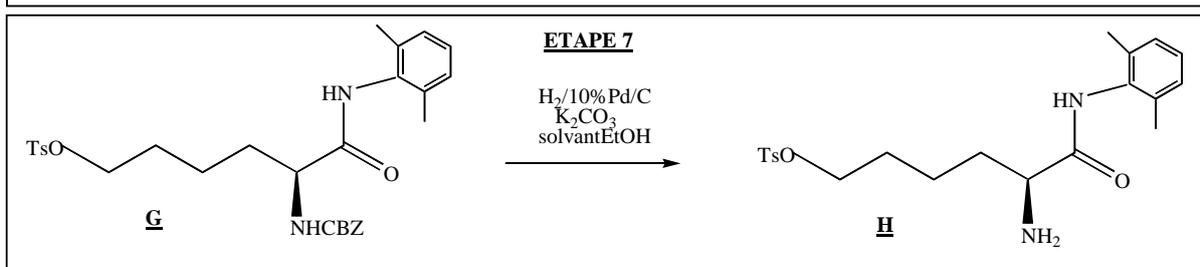
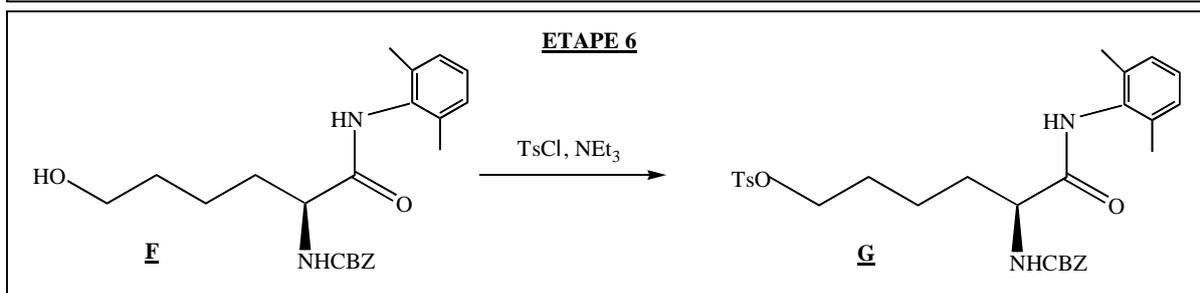
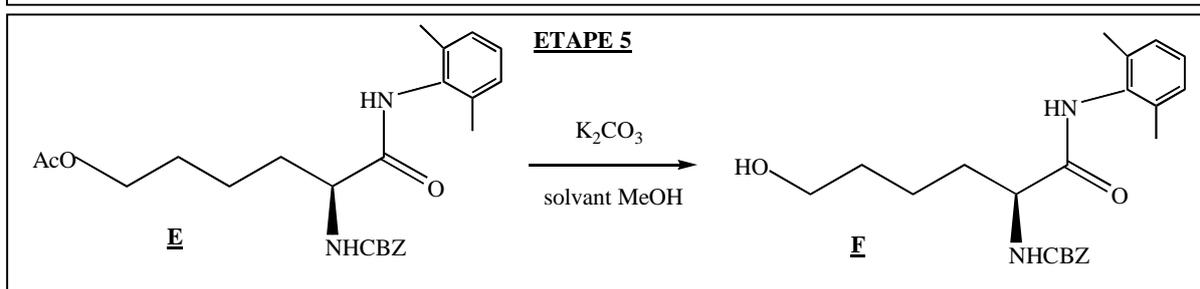
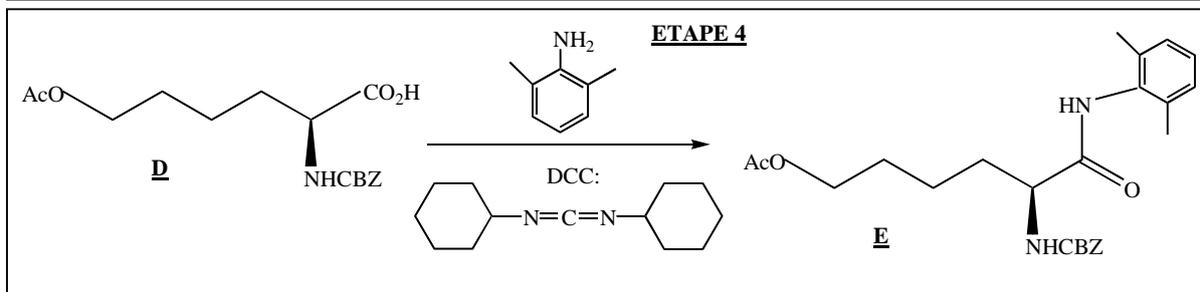
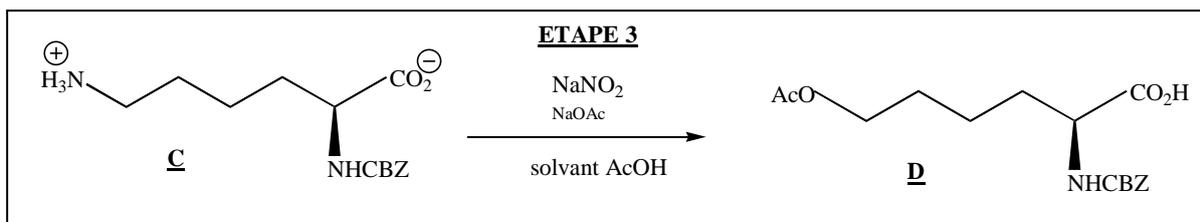
Identifier **A**, **B**, **C**, **D** et **E**.

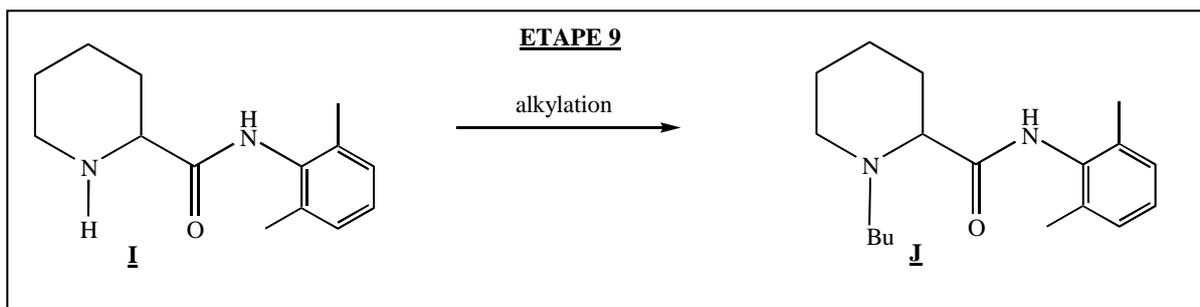
### 24-Protection et activation

La bupivacaïne dont la formule est proposée ci-contre est une substance employée comme anesthésique local et dans le traitement du cancer ou de certaines inflammations.

On en propose ci dessous une synthèse à partir de la lysine.





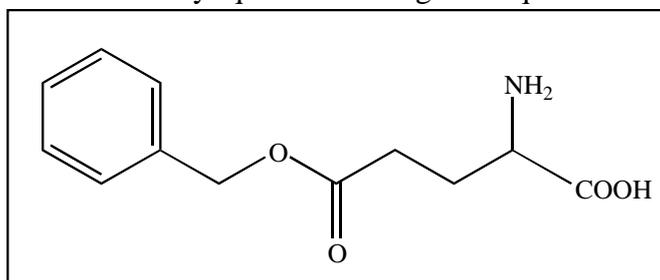


Questions :

- Etape 1 : donner le mécanisme de l'action de l'aldéhyde et la formule développée complète de **B** ;
- Etape 2 : quel est le mécanisme de la réaction avec  $\text{PhCH}_2\text{OCOCl}$  ?
- Etape 3 : quelle est la forme de l'intermédiaire probable ? quelle est la nature de la réaction qui permet de passer de cet intermédiaire à **D** ?
- Etape 4 : rappeler le mécanisme de cette transformation faisant intervenir le DCC ;
- Etape 6 : quel est l'intérêt de passer de la fonction alcool au tosylate ?
- Etape 7 : en plus de **H** on obtient deux sous produits ; lesquels ?
- Etape 8 : écrire le mécanisme de la cyclisation ;
- Etape 9 : quel réactif doit-on utiliser pour cette dernière réaction ?

### 25-Synthèse d'un dipeptide

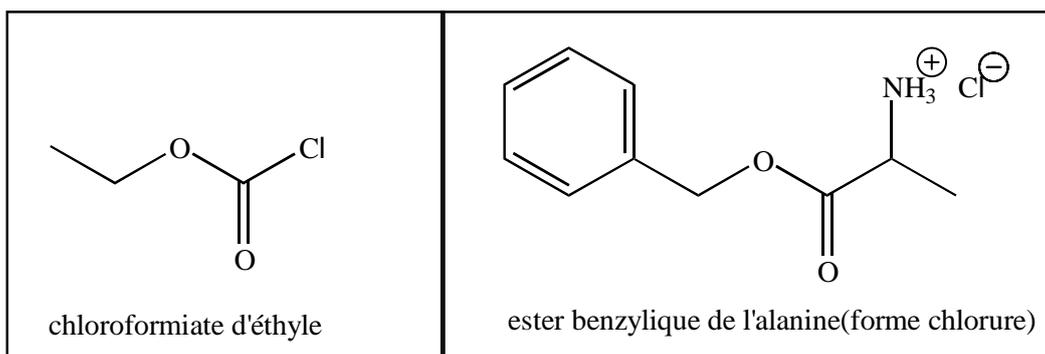
Le composé initial est un ester benzylique de l'acide glutamique :



Traité par le BOC anhydre en présence d'un excès de triéthylamine, il se forme, après acidification par  $\text{HCl}$  dilué, un produit **A**, du tertiobutanol, du chlorure de triéthylammonium et du dioxyde de carbone.

**A** traité par le chloroformiate d'éthyle en présence de triéthylamine fournit **B** et du chlorure de triéthylammonium.

On ajoute à **B** l'ester benzylique de l'alanine sous forme de chlorure et de la triéthylamine. On isole **C** et il se fixe également du chlorure de triéthylammonium, de l'éthanol et du dioxyde de carbone.



**C**, sous l'action de l'acide chlorhydrique donne du tertio-butanol, du dioxyde de carbone et un sel **D**. **D** conduit à **E** et à du chlorure de sodium par action d'une solution aqueuse diluée de soude.

Enfin, **E**, sous l'action de l'hydrogène en présence de catalyseur (Pc/C) donne **F** et deux molécules de toluène.

**F** est le dipeptide glu-ala.

Donner la formule semi développée des composés de **A** à **F**.

Quel est le mécanisme de formation de **A** ?

## Table des exercices

- 1- Étude stéréochimique d'une carboxylase à vitamine K
- 2- Synthèse d'acide aminé
- 3- Formation d'acides aminés
- 4- Identification d'acides aminés
- 5- Synthèse de la thyroxine
- 6- Synthèse à partir de la phénylalanine
- 7- De la méthionine aux protéines
- 8- Identification spectroscopique de quatre acides aminés
- 9- Acides aminés et pKa
- 10- L'électrophorèse
- 11- La liaison peptidique
- 12- Le glutathion
- 13- Séparation d'acides aminés
- 14- Synthèse d'un acide aminé
- 15- Configuration
- 16- Configuration
- 17- Synthèse à partir d'un acide aminé
- 18- Second principe de la thermodynamique
- 19- Synthèse de la valine
- 20- Synthèse de la phénylalanine
- 21- Citrulline et pouvoir rotatoire
- 22- Identification d'un acide aminé
- 23- Protection et activation

## 24- Synthèse d'un dipeptide

---