

Synthèse d'un édulcorant

Préambule

Extrait du programme d'enseignement spécifique de physique-chimie de la série scientifique en classe terminale ([Bulletin officiel spécial n°8 du 13 octobre 2011](#))

Synthétiser des molécules, fabriquer de nouveaux matériaux

Notions et contenus	Compétences exigibles
<p>Sélectivité en chimie organique Composé polyfonctionnel : réactif chimiosélectif, protection de fonctions.</p>	<p>Extraire et exploiter des informations :</p> <ul style="list-style-type: none"> • sur l'utilisation de réactifs chimiosélectifs, • sur la protection d'une fonction dans le cas de la synthèse peptidique, <p>pour mettre en évidence le caractère sélectif ou non d'une réaction.</p> <p><i>Pratiquer une démarche expérimentale pour synthétiser une molécule organique d'intérêt biologique à partir d'un protocole.</i></p> <p><i>Identifier des réactifs et des produits à l'aide de spectres et de tables fournis.</i></p>

Résumé :

À l'aide de ses connaissances portant sur la réaction chimique et les groupes caractéristiques, l'élève est amené, à partir d'une banque de réactions, à définir un schéma de synthèse possible (mais trop « basique ») d'une molécule en prenant en compte les étapes de protection/déprotection de certaines fonctions réactives.

Avant d'établir le schéma de la synthèse, l'élève a été confronté à la nécessité de protéger certaines fonctions pour obtenir une sélectivité aboutissant à la formation du dipeptide souhaité (aspartame).

En effet, le fait de chauffer le mélange des deux acides aminés en vue d'obtenir un dipeptide par déshydratation aboutirait à un mélange complexe de di-, tri-peptides dans des séquences dues au hasard.

Mots clefs :

protection de fonctions organiques, synthèse organique, stratégie de synthèse organique, acide aminé, polypeptide, catalyse enzymatique, sélectivité.

Compétences abordées

Cette activité permet d'évaluer les compétences suivantes :

Compétences attendues :				
1 – non maîtrisées				
2 – insuffisamment maîtrisées				
3 – maîtrisées				
4 – bien maîtrisées	1	2	3	4
Compétences générales :				
Restituer et mobiliser les connaissances exigibles				
Rechercher, extraire et exploiter l'information				
Raisonner, argumenter et faire preuve d'esprit critique				
Compétences expérimentales :				
Analyser les phénomènes, protocoles et résultats				
Valider ou invalider une hypothèse, des résultats d'expérience				

Bibliographie

Vollhardt et Schore, *Traité de chimie organique*.

Clayden, Greeves, Warren et Wothers, *Chimie organique*.

Drouin, *Introduction à la chimie organique*.

Brückner, Mécanismes réactionnels en chimie organique.

Situation déclenchante possible :

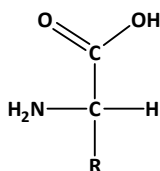
Le 3-amino-4-[[1-benzyl-2-(méthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-oxobutanoïque, plus connu sous le nom « aspartame » est un édulcorant artificiel découvert en 1965.

Il a un pouvoir sucrant environ 200 fois supérieur à celui du saccharose et est utilisé pour édulcorer les boissons, les bonbons et aliments à faible apport calorique ainsi que les médicaments. On retrouve également cette espèce chimique dans les sucrettes à café se substituant au saccharose. Cet additif alimentaire est utilisé dans un grand nombre de produits et autorisé dans de nombreux pays. Il est référencé dans l'union européenne par le code E951.

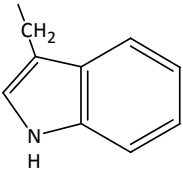
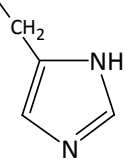
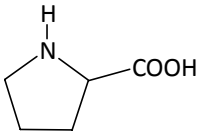
1. Supports de travail

Document 1 : Les acides α -aminés naturels les plus courants

Les acides aminés sont des molécules possédant un groupe carboxyle et un groupe amino. Ceux que l'on rencontre le plus fréquemment dans la nature sont les acides α -aminés qui répondent à la formule générale (représentation schématisée sans tenir compte de l'état de ionisation) :



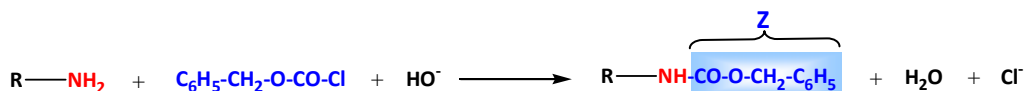
Le groupe - R permet de différencier l'acide α -aminé et est donné dans le tableau ci-dessous.

Nom	Code	- R	Nom	Code	- R
Glycine	Gly	- H	Asparagine	Asn	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$
Alanine	Ala	- CH ₃	Glutamine	Gln	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$
Valine	Val	$-\text{CH} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	Lysine	Lys	$-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$
Leucine	Leu	$-\text{CH}_2-\text{CH} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	Arginine	Arg	$-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2\text{NH}-\overset{\text{NH}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$
Isoleucine	Ile	$-\text{CH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{---} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	Tryptophane	Trp	
Phénylalanine	Phe	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	Histidine	His	
Proline	Pro	 <i>Structure entière</i>	Cystéine	Cys	$-\text{CH}_2-\text{SH}$
Sérine	Ser	$-\text{CH}_2-\text{OH}$	Méthionine	Met	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SCH}_3$
Thréonine	Thr	$-\text{CH} \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{---} \text{CH}_3 \end{array}$	Acide aspartique	Asp	$-\text{CH}_2-\text{COOH}$
Tyrosine	Tyr	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$	Acide glutamique	Glu	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$

Le code est l'abréviation usuelle avec laquelle on les désigne.

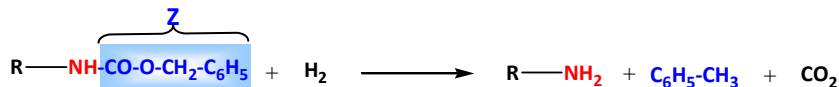
Document 2 : Quelques réactions chimiques et leurs caractéristiques

Réaction 1 :



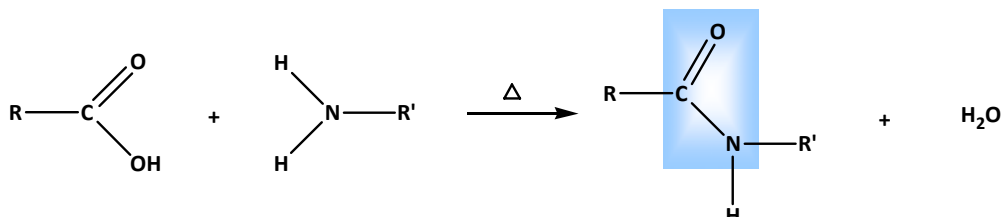
Le groupement NH_2 (l'atome d'azote est un site donneur d'un doublet d'électrons, appelé aussi site nucléophile) peut réagir avec un accepteur d'un doublet d'électrons (site électrophile). Par contre, l'espèce formée au cours de cette réaction (R-NH-Z) n'est plus nucléophile ! Cette transformation peut être considérée comme totale. Le rendement est supérieur à 90%.

Réaction 2 :



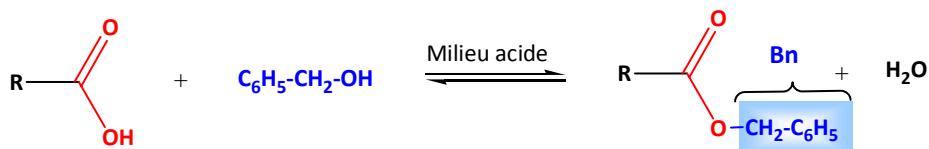
Cette réaction a lieu sous catalyse hétérogène en utilisant du palladium déposé sur du carbone. La transformation est totale et s'accompagne de la libération d'un gaz et de toluène. Le rendement est proche de 100%.

Réaction 3 :



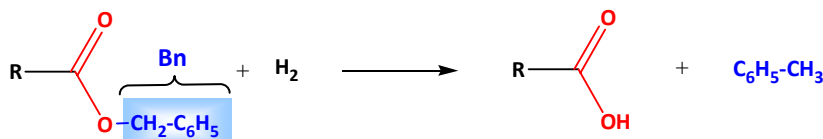
La zone encadrée dans la molécule ci-dessus, est un exemple de groupe caractéristique amide formé entre le groupe caractéristique carboxyle d'une molécule et le groupe amino d'une autre molécule. Lorsque les deux molécules qui interagissent sont des acides aminés, on forme un dipeptide.

Réaction 4 :



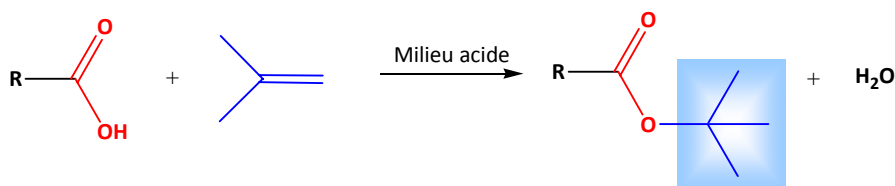
C'est une réaction d'estérification. L'eau est éliminée au fur et à mesure de sa formation ce qui déplace l'équilibre dans le sens de la formation de l'ester benzylique (RCOO-Bn). Dans ce cas là, le rendement est élevé. La substitution de l'hydrogène par le groupement nommé Bn rend l'ester benzylique peu réactif vis à vis des nucléophiles.

Réaction 5 :



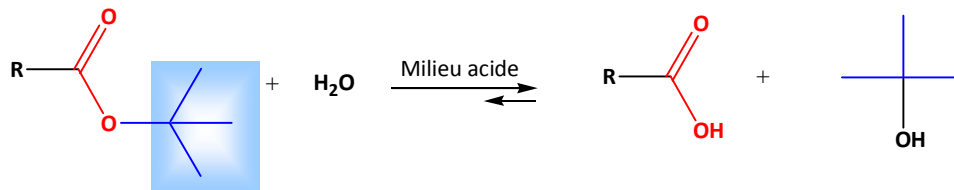
Cette réaction a lieu sous catalyse hétérogène en utilisant du palladium déposé sur du carbone. La transformation est totale et s'accompagne de la libération d'un gaz et de toluène. Le rendement est proche de 100%.

Réaction 6 :



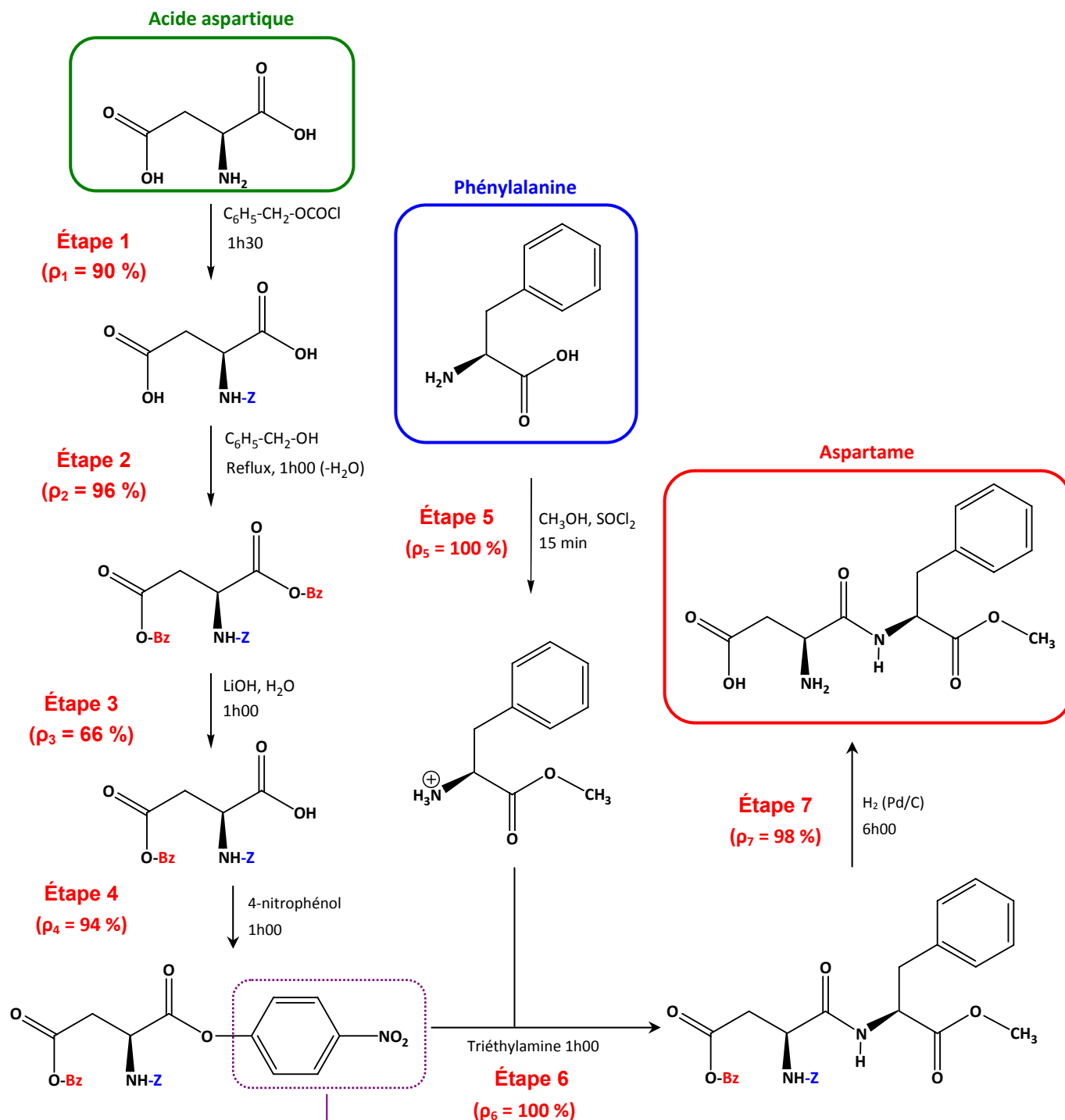
Le rendement d'une telle réaction est généralement supérieur à 90%. Le groupement encadré est très volumineux et ne permet pas l'attaque du carbonyle par les nucléophiles et les bases.

Réaction 7 :



Cette réaction a un très bon rendement lorsqu'on utilise un excès d'eau.

Document 3 : Un schéma de synthèse (en laboratoire de chimie) de l'aspartame



Groupe fixé sur la molécule uniquement pour augmenter le caractère électrophile du groupe carboxyle. L'étape 4 facilite l'étape 6 en « activant » l'ester. Elle permet également de travailler à des températures plus basses ce qui ne dégrade pas le produit synthétisé.

Étapes 1 et 2 : étape de protection des groupes -NH_2 et -COOH . Dans l'étape 2, il n'est pas possible expérimentalement de protéger sélectivement une fonction ester et pas l'autre. Les deux groupements sont donc transformés et protégés.

Étape 3 : Étape de déprotection sélective d'une fonction ester en jouant sur la température.

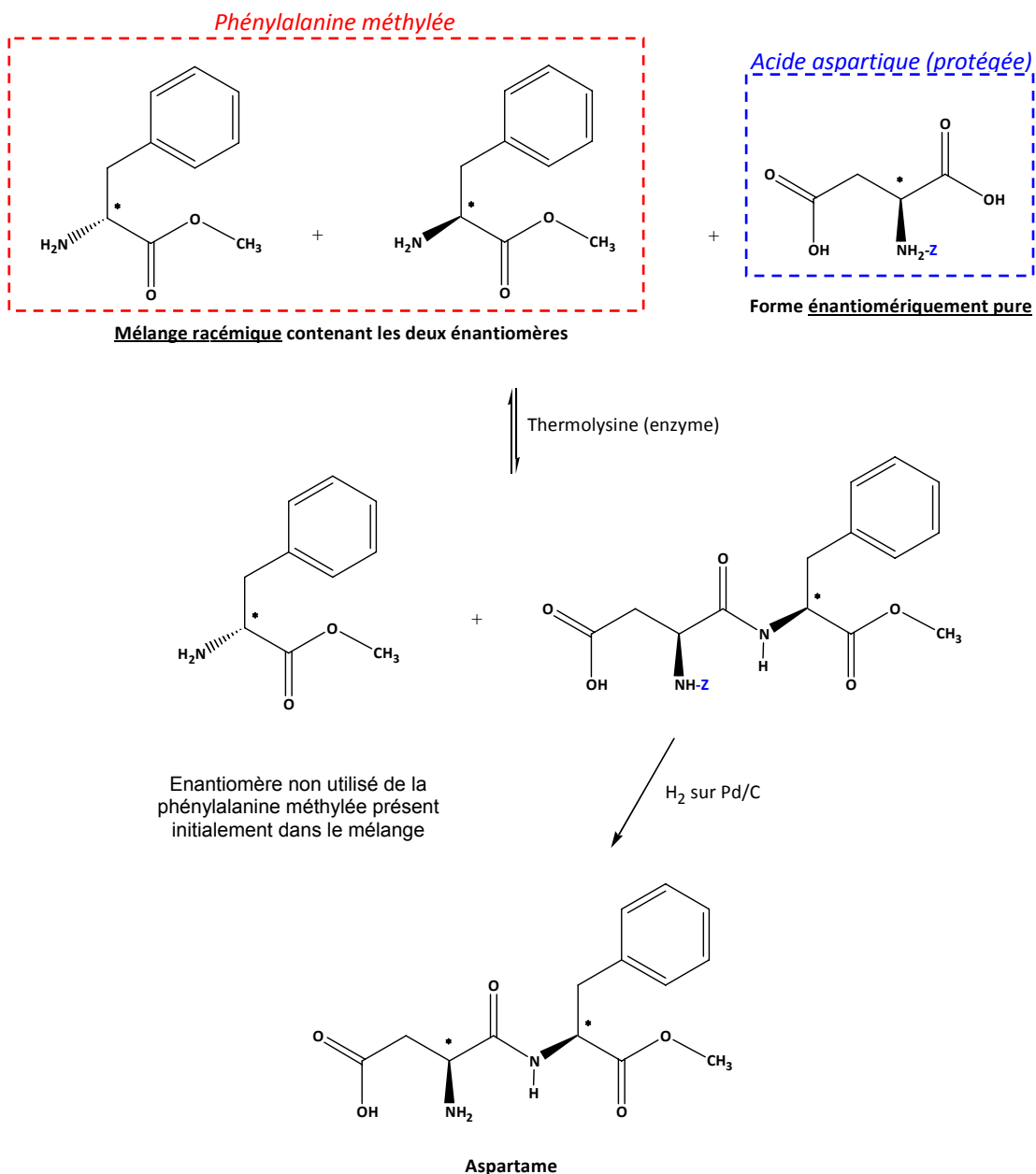
Étape 4 : augmentation du caractère électrophile de l'ester en prévision du couplage de l'étape 6 : on dit que l'ester est « activé ».

Étape 5 : méthylation de la phénylalanine

Étape 6 : couplage peptidique des deux fragments protégés.

Étape 7 : déprotection des fonctions -COOH et -NH_2 par une méthode commune (hydrogénation sur palladium).

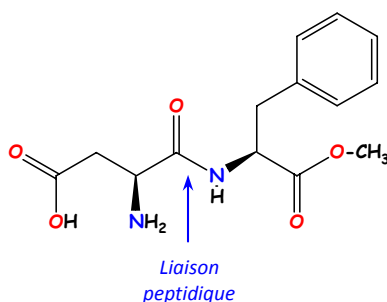
Document 4 : Schéma de synthèse industrielle de l'aspartame



2. Pistes d'exploitation avec les élèves

1. Erreur et réussite : la réalité du travail en laboratoire

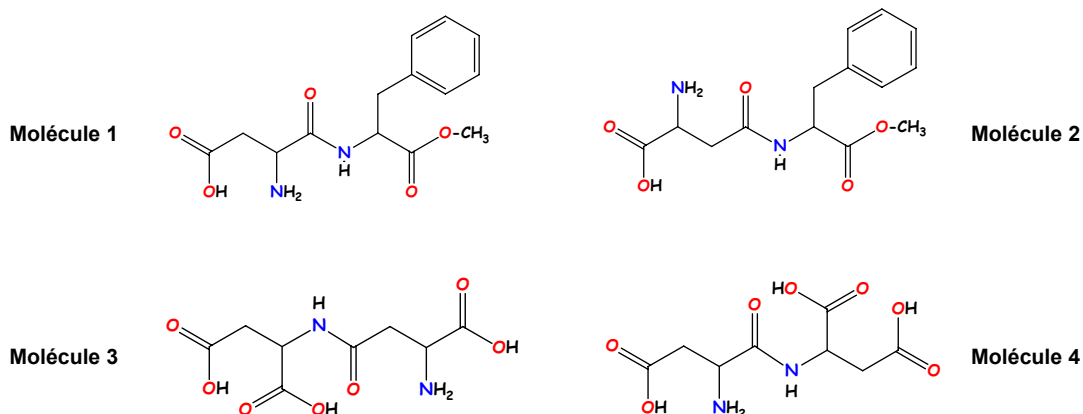
Deux étudiants en chimie, tentent de réaliser, au laboratoire, la synthèse d'un dipeptide composé de deux acides α -aminés naturels: l'**aspartame**.



Formule de la molécule d'aspartame 1

L'analyse du brut réactionnel, obtenu par le binôme, suite à un chauffage à reflux prolongé des deux acides α -aminés révèle la présence d'un grand nombre d'espèces chimiques contenant une ou des liaisons peptidiques (un des réactifs a été préalablement modifié par l'un des étudiants son unique groupement acide carboxylique $-\text{COOH}$ a été méthylié pour former le groupement ester $-\text{COOCH}_3$).

Quelques structures parmi celles obtenues lors de la synthèse ont été identifiées et reproduites ci-dessous :



Très déçus par de tels résultats, ils poussent leurs recherches en modifiant le protocole. En effet, la banque de réactions du document 2 permet de les remotiver temporairement en leur offrant de nouvelles pistes de réflexion et d'investigation...

À partir de la situation concrète qui vous est présentée ci-dessus et suite à l'analyse des documents 1 et 2 mis à votre disposition, proposer dans l'ordre :

- le motif de leur déception et une explication argumentée expliquant l'existence de ces molécules à la fin de la première synthèse ;
- une formulation claire de la problématique à laquelle Line et Maxime doivent faire face et qui a motivé l'adaptation du protocole pour y répondre ;
- une suite de réactions possibles « sur le papier » permettant d'obtenir uniquement la molécule d'aspartame.

2. Adaptation de la synthèse pour le passage à l'échelle industrielle

Prolongement possible (avec les documents 3 et 4)



L'industrie chimique produit plus de 15 000 tonnes d'aspartame par an.

Quelle est la voie de synthèse privilégiée pour conjuguer productivité et rentabilité économique ?

Le schéma de synthèse de l'aspartame effectivement réalisable en laboratoire vous est présenté dans le document 3. Il diffère légèrement du schéma que vous avez proposé dans la partie 1 parce qu'il inclue des connaissances non attendues en terminale scientifique (étape 4) et des résultats expérimentaux non prévisibles « sur le papier » (étape 3).

À partir de ce schéma de synthèse, calculer le rendement global (noté ρ_{global}) de la synthèse et discuter des choix suivants :

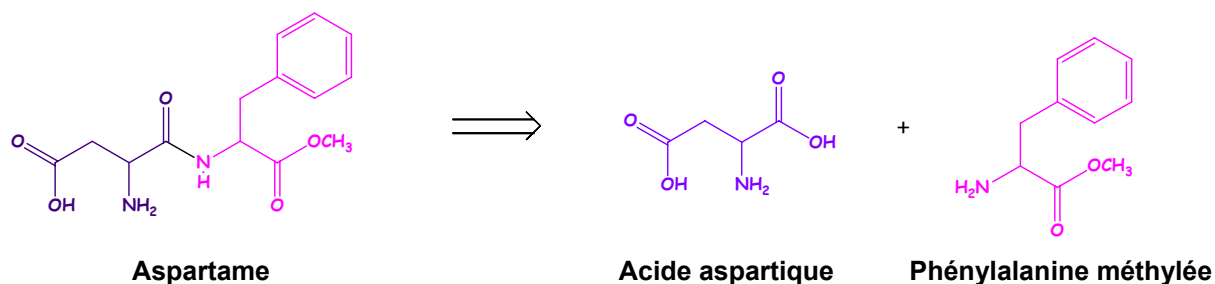
- choix du groupe protecteur du carboxyle ;
- choix de l'ordre des étapes : méthylation (étape 5) puis couplage peptidique (étape 6) au lieu de couplage peptidique puis méthylation.

Dans l'industrie, les compagnies Tosoh et DSM produisent l'aspartame par une autre voie de synthèse (document 4) avec un « rendement matière » élevé et une productivité au regard des quantités de réactifs utilisées importante (*minimisation des produits secondaires*).

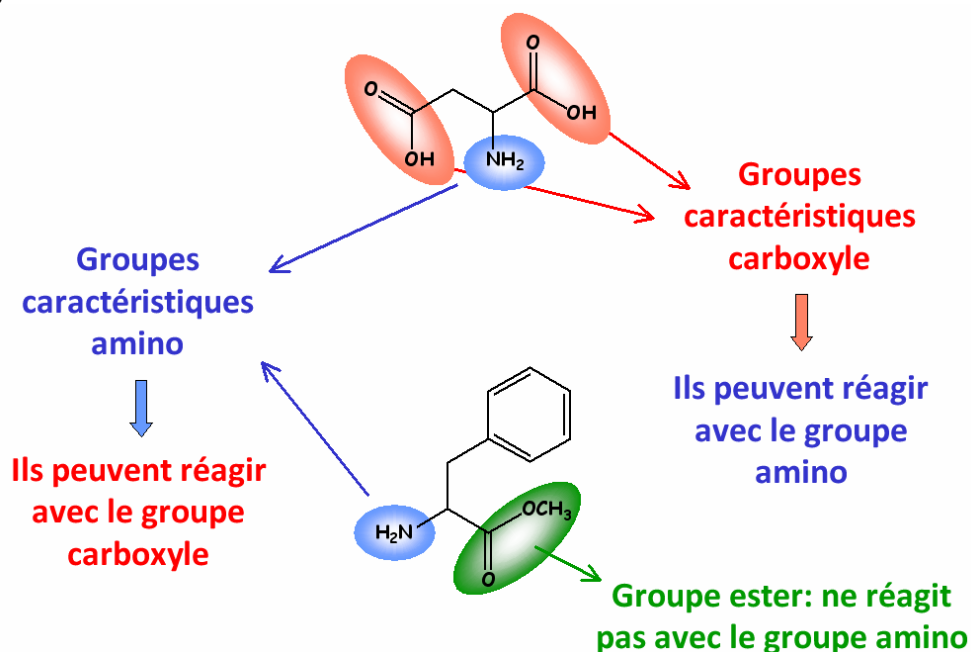
Montrer, tout en apportant un élément d'explication, la haute sélectivité de cette voie de synthèse industrielle.

3. Éléments de réponse

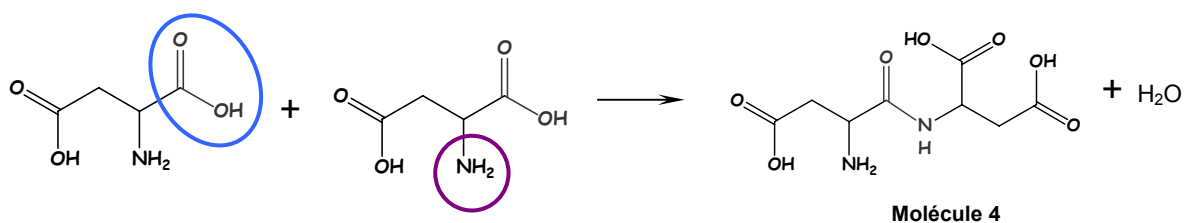
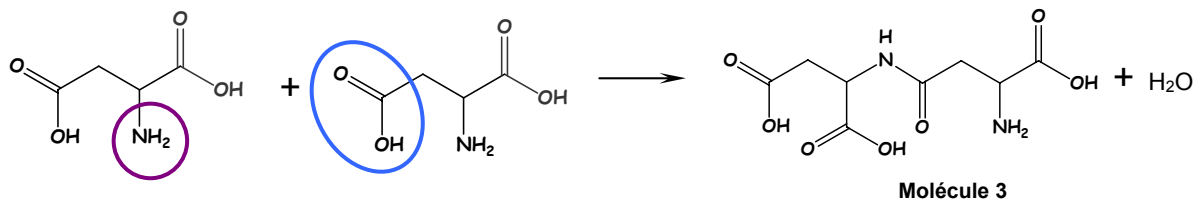
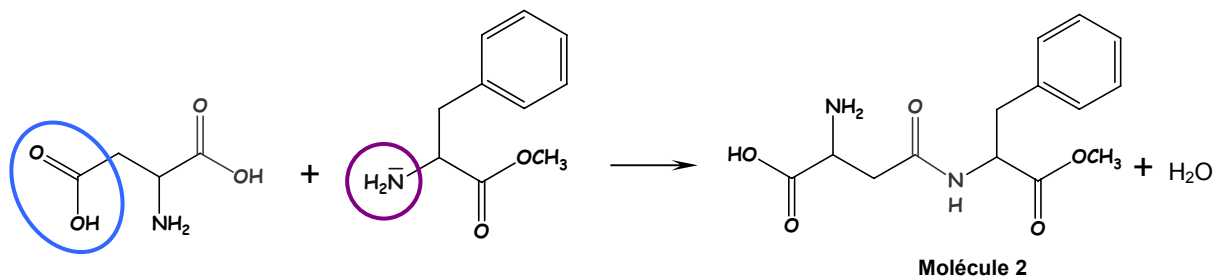
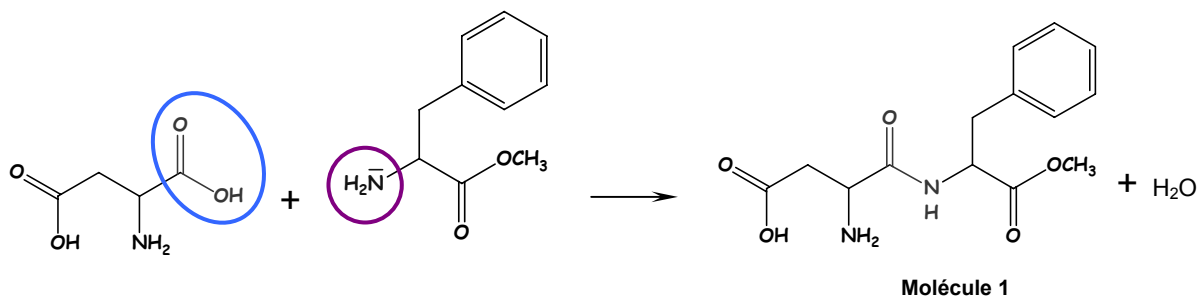
- À partir des documents 1 et 2 (réaction 3), l'élève peut facilement procéder à une analyse rétrosynthétique de la molécule d'aspartame pour trouver les acides α -aminés initialement utilisés pour la formation de l'aspartame (sachant que l'un des acides aminés a été préalablement méthylyé par l'étudiant) :



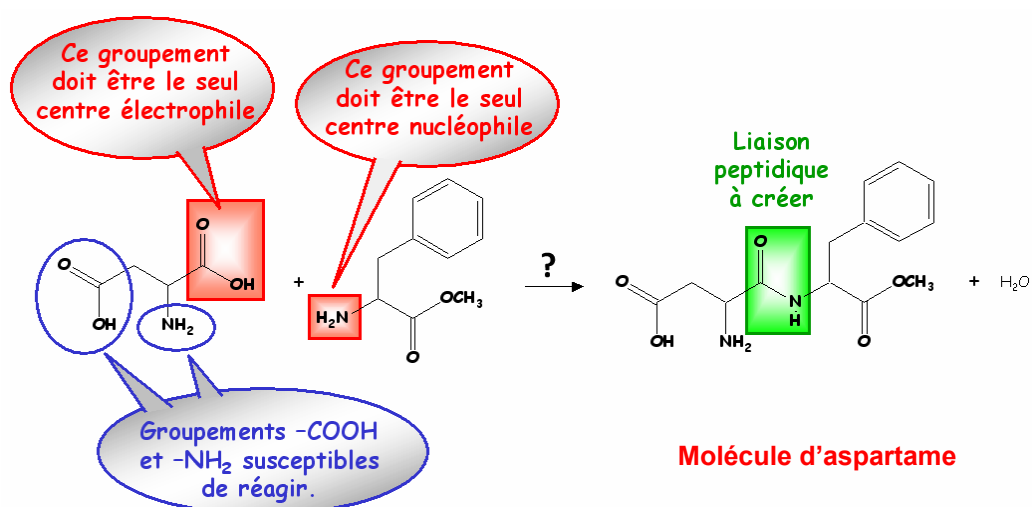
- L'analyse du brut réactionnel et du document 2, permet à l'élève de se confronter à la réactivité des différents groupes caractéristiques et au problème lié à l'usage des composés polyfonctionnels.



À l'échelle microscopique, le hasard des chocs efficaces conduit à un mélange complexe de dipeptides dans des séquences variées ce qui permet de justifier l'existence des 4 molécules proposées. Le professeur peut demander aux élèves d'écrire les équations associées à ces couplages afin de rendre compte du constat expérimental :

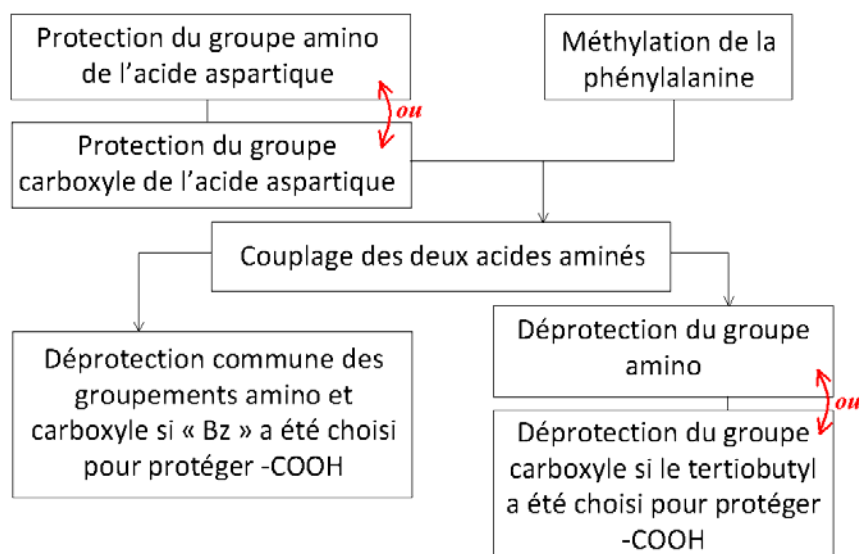


- Problématique possible que peuvent énoncer les élèves :



Lorsque la molécule est polyfonctionnelle et que plusieurs réactions sont en compétition, comment le chimiste arrive-t-il à privilégier un site spécifique de la molécule plutôt qu'un autre ? Le schéma de

synthèse attendu par les élèves est donné ci-dessous. Il tient compte uniquement de leurs connaissances et des informations qu'ils peuvent extraire du document 2.



Seule la démarche de « protection-déprotection » est attendue ici.

• Dans la deuxième partie, l'élève analyse la voie de synthèse réellement réalisable au laboratoire. Il est pour cela amené à effectuer une analyse critique de l'enchaînement des différentes étapes et du choix des groupes protecteurs. A ce sujet, on notera que :

- le groupe protecteur « -Bn » a le mérite, contrairement au groupement tertibutyle, d'être enlevé de la molécule dans les mêmes conditions expérimentales que celles utilisées pour déprotéger le groupe amino (*dihydrogénation*) : on économise ainsi une étape de synthèse ce qui ne fait pas baisser le rendement global ;
- la méthylation après le couplage aurait rajouté deux étapes supplémentaires : une protection suivie d'une déprotection du groupe carboxyle de la phénylalanine (baisse du rendement). La fin de la partie 2 de l'activité permet à l'élève de représenter les quatre stéréoisomères et de mettre en avant la haute sélectivité de l'enzyme utilisée (1 seul est effectivement obtenu). Il réinvestit ainsi ses connaissances sur la catalyse enzymatique et illustre son principal intérêt dans le domaine industriel.