

Synthèse d'un édulcorant bien connu : l'aspartame

Thème :

AGIR, défis du XXI^e siècle.

Synthétiser des molécules, fabriquer de nouveaux matériaux // sélectivité en chimie organique

Type de ressource :

Document illustrant les notions du programme.

Notions et contenus :

Composé polyfonctionnel : protection de fonctions

Nature de l'activité :

Activité documentaire de découverte.

Résumé :

A 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.

Plan du document :

• **SUPPORT DE TRAVAIL – DOCUMENTS POUVANT ETRE DISTRIBUES AUX ELEVES**

- **Document 1** : *les acides α -aminés naturels les plus courants ;*
- **Document 2** : *sélection de quelques réactions chimiques et leurs caractéristiques;*
- **Document 3** : *un schéma de synthèse de l'aspartame effectivement réalisable en laboratoire de chimie ;*
- **Document 4** : *schéma de synthèse de l'aspartame utilisé par les compagnies Tosoh et DSM*

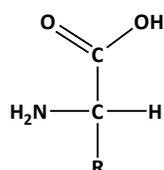
• **PISTES D'EXPLOITATION AVEC LES ELEVES ET INFORMATIONS DESTINEES AU PROFESSEUR**

• **COMPETENCES TRAVAILLEES PAR LES ELEVES DANS LE CADRE DE L'ACTIVITE PROPOSEE**

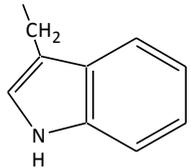
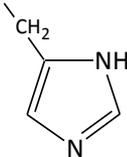
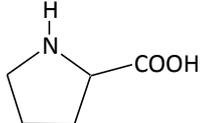
- DOCUMENT 1 -

Les acides α -aminés naturels les plus courants

Les acides aminés sont des molécules possédant un groupe carboxyle et un groupe amine. Ceux que l'on rencontre le plus fréquemment dans la nature sont les acides α -aminés qui répondent à la formule générale :



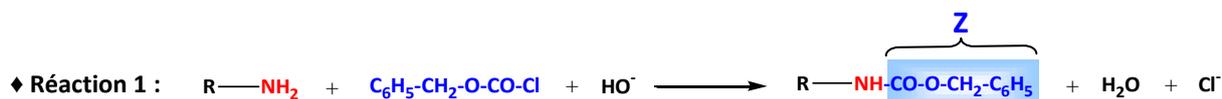
Le groupe - R permet de différencier l'acide α -aminé et est donné dans le tableau ci-dessous.

Nom	Code à trois chiffres	-R	Nom	Code à trois chiffres	- 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	$-\text{CH} \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Acide aspartique	Asp	$-\text{CH}_2-\text{COOH}$
Tyrosine	Tyr	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$	Acide glutamique	Glu	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$

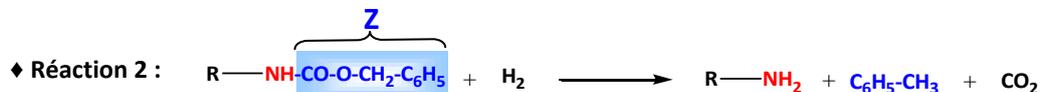
Le code à trois chiffres est l'abréviation usuelle avec laquelle on les désigne.

- DOCUMENT 2 -

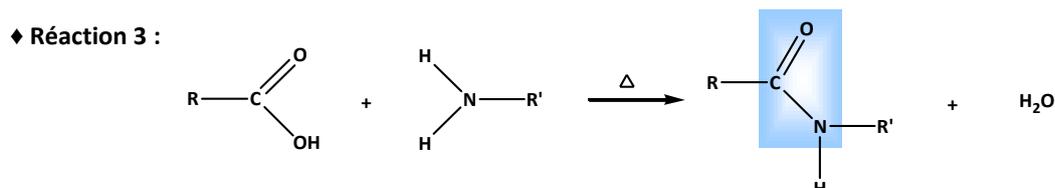
Sélection de quelques réactions chimiques et leurs caractéristiques



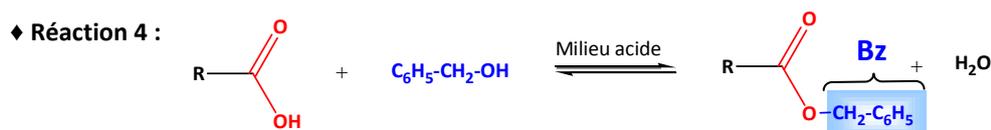
Le groupement NH_2 peut réagir avec un site électrophile. Par contre, l'espèce formée au cours de cette réaction ($R-NH-Z$) n'est plus nucléophile ! Cette transformation peut être considérée comme totale. Le rendement est supérieur à 90%.



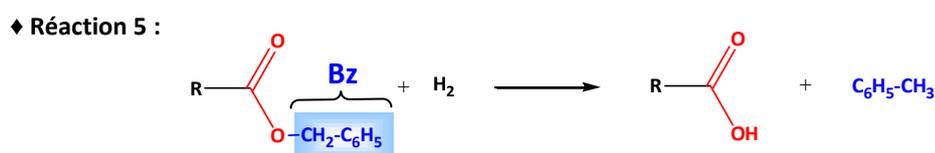
Cette réaction a lieu sous catalyse hétérogène en utilisant du palladium déposé sur du carbone. La transformation est totale et s'accompagne de la libération d'un gaz et de toluène. Le rendement est proche de 100%.



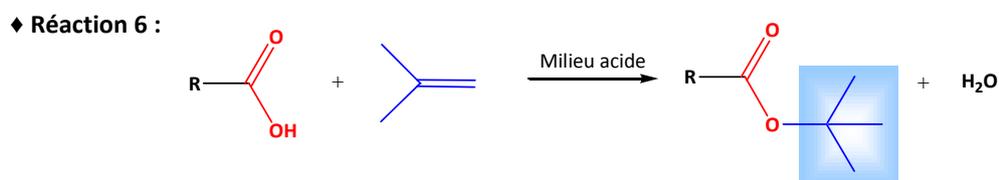
La liaison, encadrée dans la molécule ci-dessus, est un exemple de groupe caractéristique amide formé entre le groupe caractéristique carboxyle d'une molécule et le groupe amino d'une autre molécule. Lorsque les deux molécules qui interagissent sont des acides aminés, on forme un dipeptide.



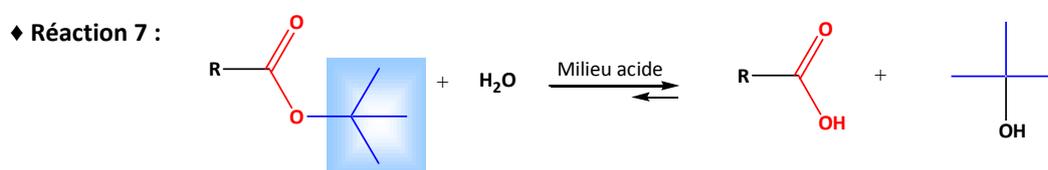
C'est une réaction d'estérification. L'eau est éliminée au fur et à mesure de sa formation ce qui déplace l'équilibre dans le sens de la formation de l'ester benzylique ($RCOO-Bz$). Dans ce cas là, le rendement est élevé. La substitution de l'hydrogène par le groupement nommé **Bz** pour simplifier rend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



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%.



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.

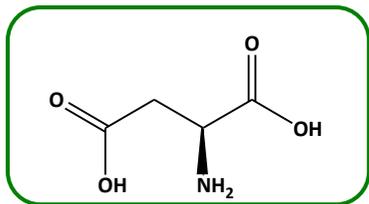


Cette réaction a un très bon rendement lorsqu'on utilise un excès d'eau.

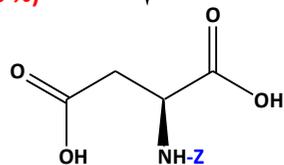
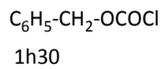
- DOCUMENT 3 -

Un schéma de synthèse de l'aspartame effectivement réalisable en laboratoire de chimie

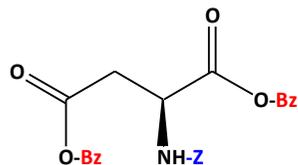
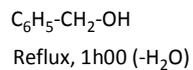
Acide aspartique



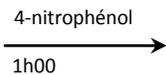
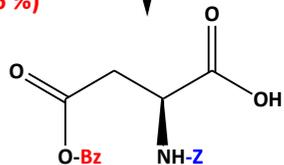
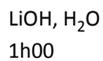
Etape 1
($\rho_1 = 90\%$)



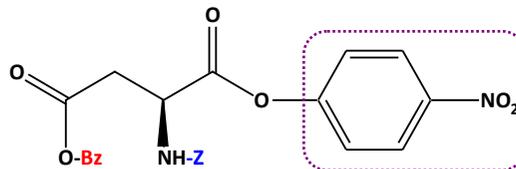
Etape 2
($\rho_2 = 96\%$)



Etape 3
($\rho_3 = 66\%$)



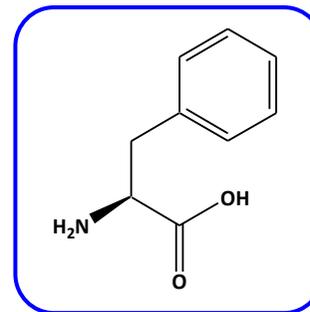
Etape 4
($\rho_4 = 94\%$)



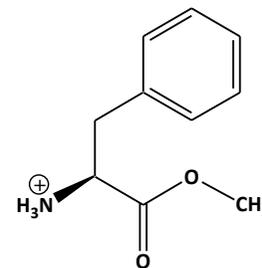
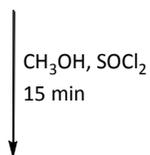
Groupe fixé sur la molécule uniquement pour augmenter le caractère électrophile du groupe carboxyle. L'étape 4 facilite l'étape 6 en « activant » l'ester. Elle permet également de travailler à des températures plus basses ce qui ne dégrade pas le produit synthétisé.

Etape 6
($\rho_6 = 100\%$)

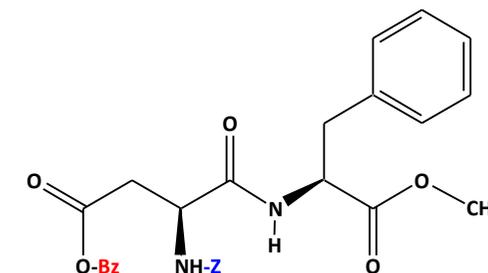
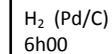
Phénylalanine



Etape 5
($\rho_5 = 100\%$)



Etape 7
($\rho_7 = 98\%$)



En Bref...

Etapes 1 et 2 : étape de protection des groupes -NH₂ 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.

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

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

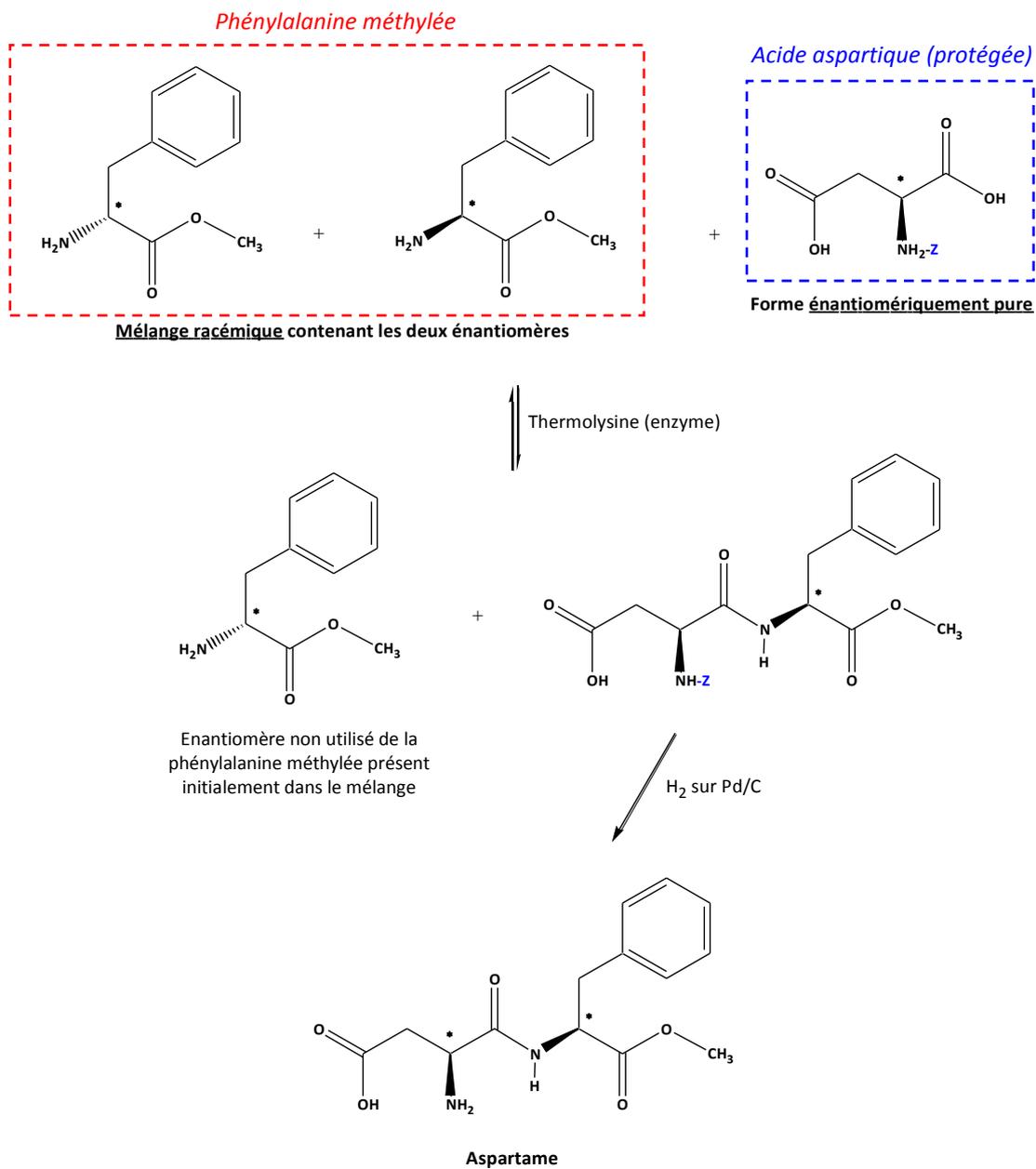
Etape 5 : méthylation de la phénylalanine

Etape 6 : couplage peptidique des deux fragments protégés.

Etape 7 : déprotection des fonctions -COOH et -NH₂ par une méthode commune (hydrogénation sur palladium).

- DOCUMENT 4 -

Schéma de synthèse de l'aspartame utilisé par les compagnies Tosoh et DSM



Situation déclenchante initiale possible (avec les documents 1 et 2) :

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.

Adaptation des informations trouvées sur <http://fr.wikipedia.org>

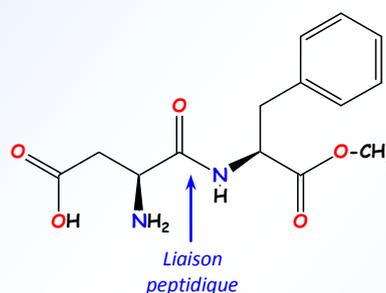
PARTIE 1

Erreur & Réussite : la réalité du travail en laboratoire

Line et Maxime, étudiants en chimie, tentent de réaliser, au laboratoire, la synthèse d'un dipeptide bien connu composé de deux acides α -aminés naturels: l'aspartame.



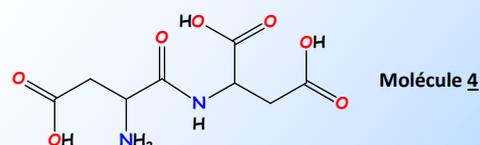
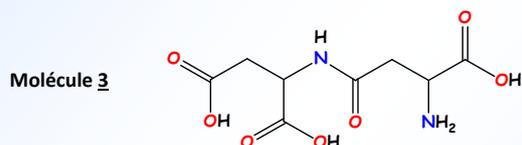
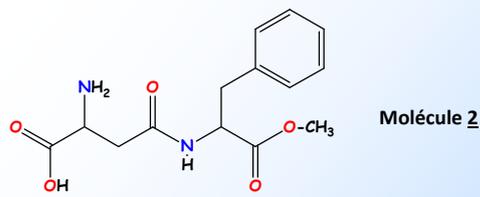
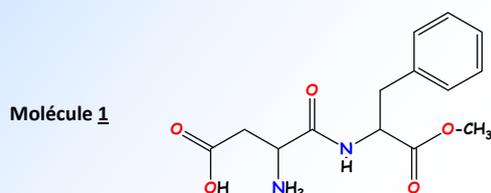
Line et Maxime au laboratoire de chimie



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 Line : 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...

A 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 justifiant 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 justifiée de réactions possibles « sur le papier » permettant d'obtenir uniquement la molécule d'aspartame.

PARTIE 2

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



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).

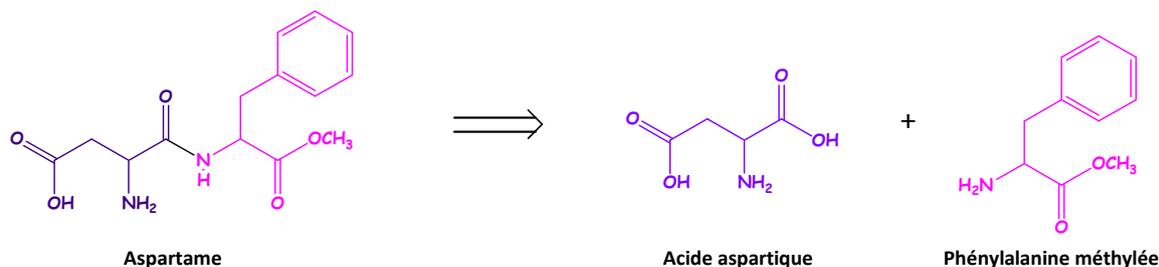
A partir de ce schéma de synthèse, calculer le rendement global (noté ρ_{global}) de la synthèse et discuter des choix suivants :

- 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.

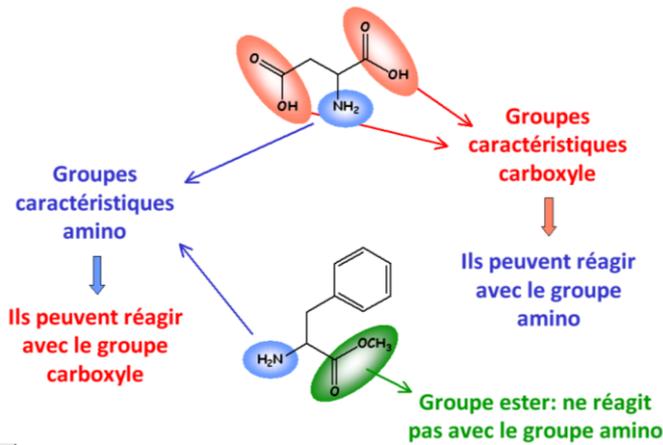
Pour la production industrielle, les compagnies Tosoh et DSM produisent l'aspartame par une autre voie de synthèse (document 4) avec une rentabilité élevée (« rendement matière » élevé) et une productivité au regard des quantités de réactifs utilisées importante (minimisation des produits secondaires).

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

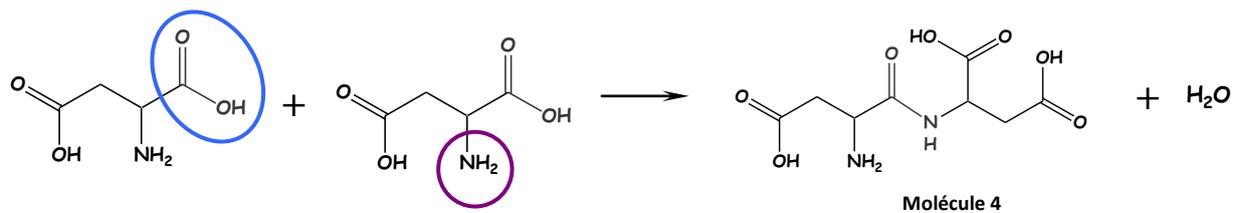
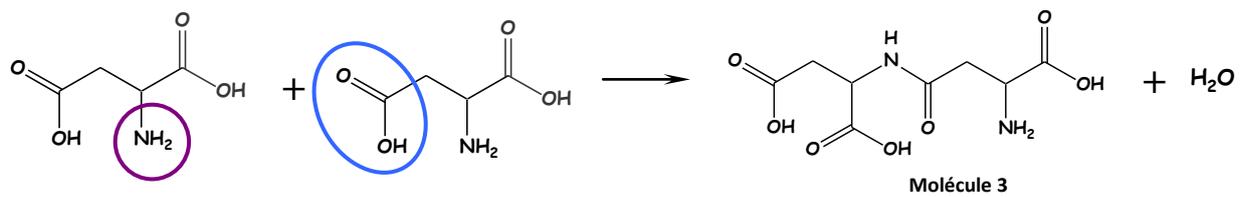
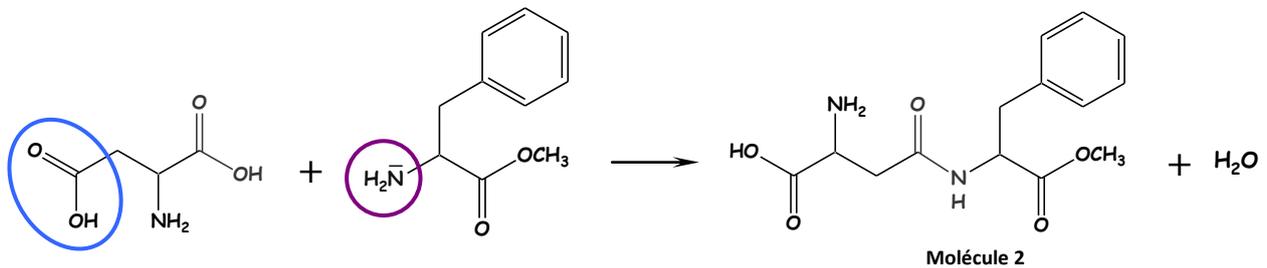
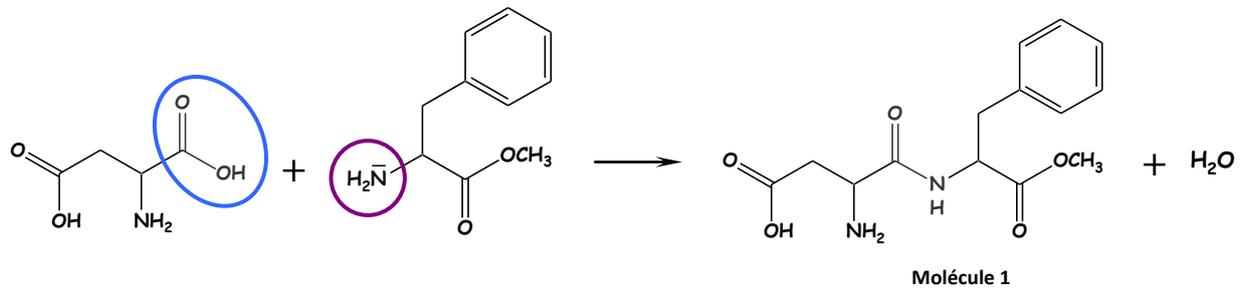
■ A partir des documents 1 et 2 (réaction 3), l'élève peut facilement procéder à une analyse rétrosynthétique de la molécule d'aspartame pour trouver les acides α -aminés initialement utilisés pour la formation de l'aspartame (sachant que l'un des acides aminés a été préalablement méthylyé par Line):



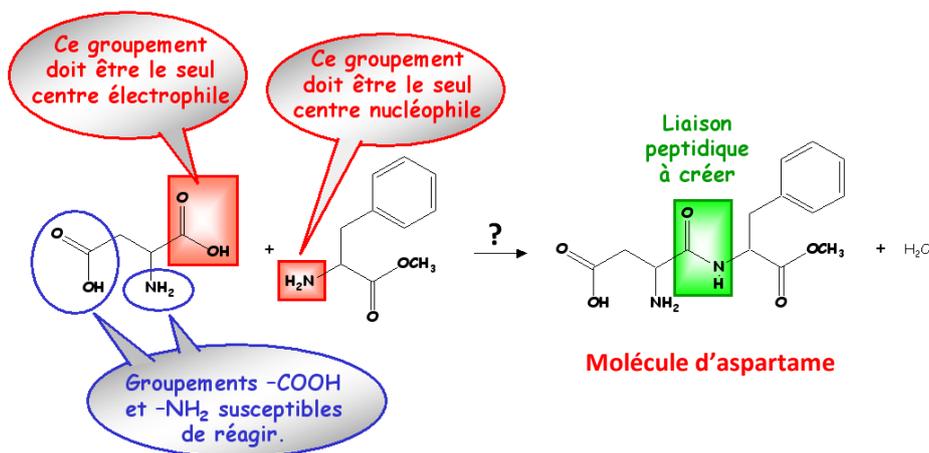
■ L'analyse du brut réactionnel et du document 2, permet à l'élève de se confronter à la réactivité des différents groupes caractéristiques et au problème lié à l'usage des composés polyfonctionnels.



A 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 inviter les élèves à écrire les équations associées à ces couplages afin de rendre compte du constat expérimental :

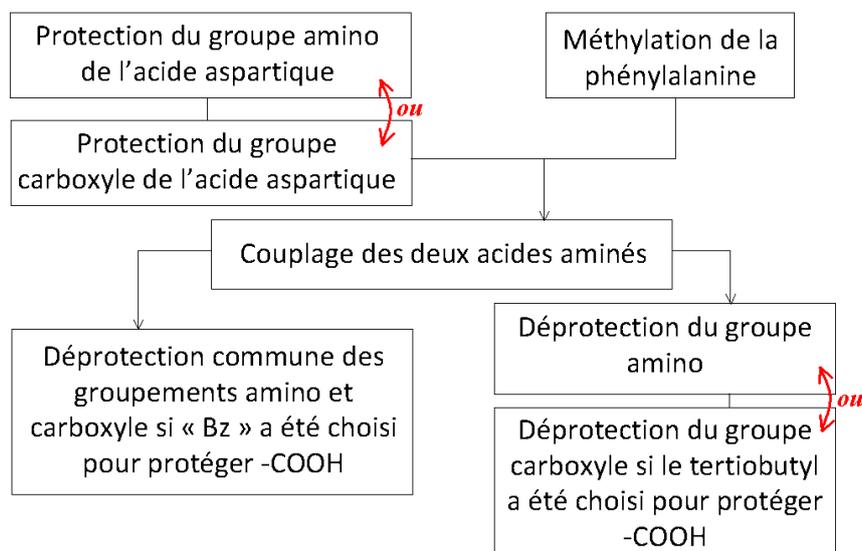


■ Problématique possible que peuvent énoncer les élèves :



Lorsque la molécule est polyfonctionnelle et que plusieurs réactions sont en compétition, comment le chimiste arrive-t-il à privilégier un site précis 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.



En aucun cas, un élève de terminale S peut proposer le protocole décrit dans le document 3 puisqu'il est basé sur des connaissances qu'il ne peut pas maîtriser en terminale et sur des faits expérimentaux qu'on ne peut pas prévoir à l'avance. C'est pourquoi, seule la démarche de « protection-déprotection » est attendu ici.

■ L'élève est invité, dans la deuxième partie, à analyser 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 « -Bz » 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.

■ Eléments de bibliographie concernant la chimie organique et les groupes protecteurs utilisés en chimie organique :

- « *Traité de chimie organique* » de Vollhardt et Schore ;
- « *Chimie organique* » de Clayden, Greeves, Warren et Wothers ;
- « *Introduction à la chimie organique* » de Drouin.
- « *Mécanismes réactionnels en chimie organique* » de Brückner (pour approfondir).

Compétences travaillées par les élèves dans le cadre de cette activité

Les pistes d'exploitation décrites dans ce document permettent de faire travailler aux élèves des compétences variées détaillées ci-dessous :

Macrocompétences et compétences travaillées en sciences physiques et chimiques		« Observables » dans le cadre de l'activité proposée	
↓		↓	
RAISONNER - ARGUMENTER	IDENTIFIER UN PROBLEME	Repérer et formuler un problème	S'approprier pleinement et formuler correctement la problématique liée à la réactivité des composés polyfonctionnels. Comprendre la nécessité de protéger des fonctions organiques réactives pour pouvoir faire réagir un autre site.
	PROPOSER UNE SOLUTION	Interpréter des résultats	Interpréter correctement l'existence des 4 dipeptides. Utiliser la banque de réactions connues et les propriétés de ces dernières pour protéger et déprotéger les fonctions amino et carboxyle.
		Proposer/utiliser un modèle	Proposer un schéma de synthèse cohérent permettant de former la molécule d'aspartame à partir des deux acides aminés en impliquant les étapes de protection/déprotection. Utiliser un modèle simple de l'interaction enzyme-substrat vu en SVT (« clé-serrure » par exemple) pour expliquer la sélectivité de l'enzyme lors de la synthèse industrielle.
		Rédiger une réponse argumentée	Expliquer correctement, en s'appuyant sur les équations des réactions, l'obtention des dipeptides non attendus lors de la première synthèse. Justifier le choix de l'ordre des étapes dans la synthèse du document 3 et le choix du groupe protecteur du carboxyle. Montrer et expliquer la haute sélectivité de l'enzyme dans la synthèse industrielle.
MOBILISER DES CONNAISSANCES	REINVESTIR DES CONNAISSANCES DISCIPLINAIRES	Restituer des connaissances disciplinaires	Restituer les connaissances liées à la catalyse et en particulier celles liées à la catalyse enzymatique. Lire et utiliser correctement les formules topologiques des molécules. Restituer des connaissances transdisciplinaires (SVT) liées aux enzymes (modèle « clé-serrure »).
	UTILISER L'OUTIL MATHÉMATIQUE	Développer un calcul littéral et exploiter une relation mathématique	Calculer le rendement global d'une synthèse en connaissant le rendement de chaque étape de la synthèse.
COMMUNIQUER	S'INFORMER	Identifier, trier, comparer les informations pour les exploiter	Sélectionner les différentes informations <u>utiles</u> et les associer entre elles. Choisir les bonnes réactions de protection/déprotection pour minimiser le nombre d'étapes (rendement maximal).
	S'EXPRIMER	S'exprimer correctement à l'écrit	Maîtriser la langue française et utiliser un vocabulaire scientifique rigoureux.