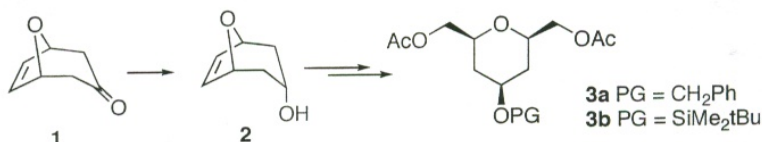


MASTER DE CHIMIE CMS

Epreuve de l'UE Biotransformation - mars 2008 - durée 1h (partie Pr P. Pale)

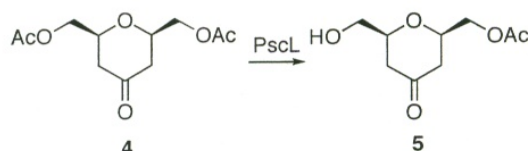
Les bryostatines constituent une famille de macrolides d'origine marine douée d'activité anticancéreuse très importante. Leur accès et leurs propriétés thérapeutiques ont suscité plusieurs travaux de synthèse. L'une de ces synthèses (Hoffmann, 1996) fait intervenir 2 fragments.

1) L'un est obtenu par une biotransformation de diacétates meso obtenus selon le schéma ci-dessous.



Qu 1.1: Quel réactif utiliseriez-vous pour passer de 1 à 2 ? justifiez la stéréochimie obtenue.

Qu 1.2: Proposer une séquence réactionnelle pour passer de 2 à 3a et 3b. Justifiez les stéréochimies.



La diacétoxycétone 4 issue de 3a-b est soumise à la lipase de *Pseudomonas cepacia* pour donner l'alcool 5.

Qu 1.3: De quel type de réaction s'agit-il ?

Qu 1.4: A quelle classe d'enzymes appartient cette lipase ?

Qu 1.5: Quel est le mécanisme de ces réactions enzymatiques ?

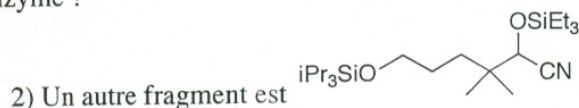
Le tableau ci-dessous décrit les conditions testées.

Qu 1.6: Quel est le rôle du tampon (buffer) ?

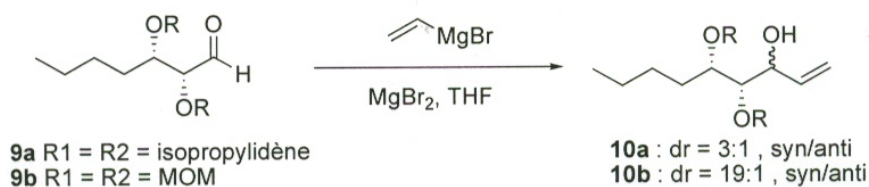
Qu 1.7: Quel est le rôle du solvant (MTB ether = MeOtBu ; petrolether = pentanes) ?

#	Solvent	Solvent/buffer	Units/mmol	Time [h]	Yield [%] ^a	[α] _D ^b	e.e. [%]
1	MTB-ether	4 : 1	1500	32	85	-6.4	50
2	toluene	2.5 : 1	1500	92	88	-8.5	66
3	toluene	1 : 2.5	1700	24	78	-8.8	68
4	toluene	1 : 4	1000	43	80	-9.1	70
5	petrolether	1 : 4	1500	24	80	-8.2	64
6	-	buffer only ^c	1500	78	43	-7.5	59

Qu 1.8: Les ee n'étant pas très élevés, que pourrait-on faire pour les améliorer, toujours avec cette enzyme ?

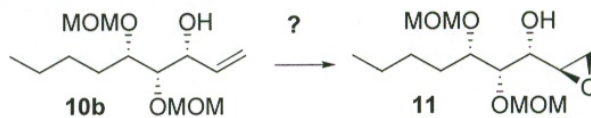


Qu 2.1: Quelle(s) biotransformation(s) permettrait de l'obtenir optiquement actif ?



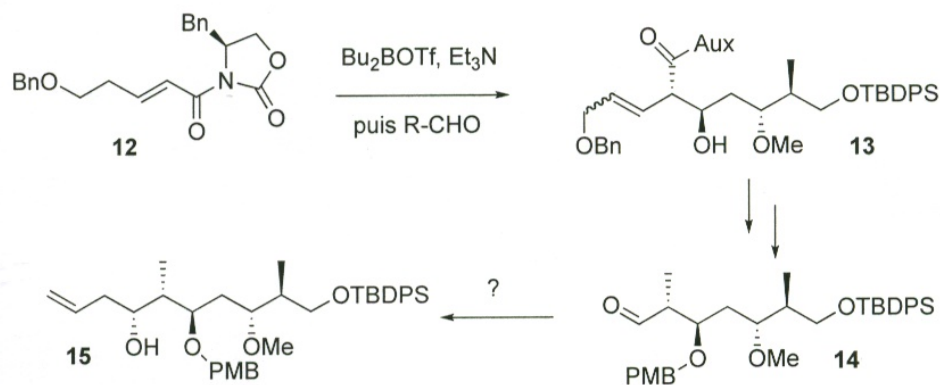
Qu 2.2: Expliquez par un modèle la formation du composé majoritaire. (9→10)

Qu 2.3: Pourquoi **9b** donne de meilleurs résultats que **9a**.



Qu 2.4: Comment feriez-vous **11**. Justifiez votre réponse.

3) Synthèse de l'ulapualide A; (Perkin Trans, 2000)



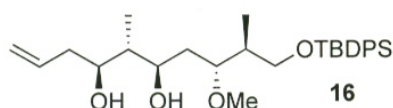
Qu 3.1 Expliquez la formation de l'énolate de **12**.

Qu 3.2 Expliquez d'un état de transition la formation de **13**

Qu 3.3 Proposez une séquence réactionnelle conduisant à **14** (pas de mécanisme).

Qu 3.4: L'addition d'un allyle grignard conduit à un diastéréoisomère de **15**. Pourquoi ?

Qu 3.5: Comment feriez-vous **15** alors ? Justifiez. (la réaction de Mitsunobu n'est pas efficace dans ce cas)



Qu 3.6: La réaction de Mitsunobu n'a pas conduit convenablement, après saponification, au produit **16**. Comment le prépariez-vous à partir de **15** ?