

Synthèse d'un depsipeptide

Les depsipeptides sont des peptides dans lequel une ou plusieurs des liaisons amide sont remplacées par des liaisons ester. Nous allons nous intéresser à la synthèse du composé S, présenté sur la Figure 6, qui est un depsipeptide cyclique présentant une activité inhibitrice sur la croissance des tumeurs hypoxiques.

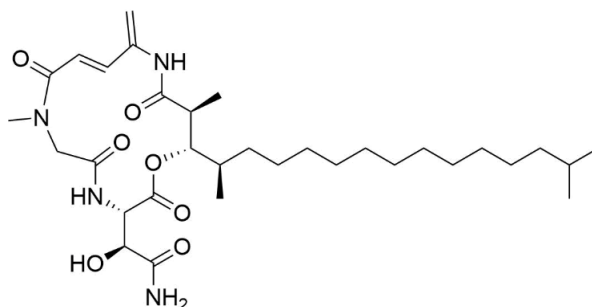


FIGURE 6 – Formule topologique du composé S.

La molécule de départ pour la synthèse du composé S est l'acide isopalmitique, ou acide 14-méthylpentadécanoïque, présenté sur la Figure 7.

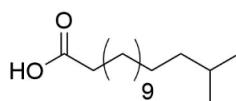


FIGURE 7 – Formule topologique de l'acide isopalmitique.

L'acide isopalmitique est un acide gras présent dans le lait de vache et les produits laitiers. Il est synthétisé par des bactéries présentes dans la panse des ruminants. Comme de nombreuses biosynthèses, celle-ci fait intervenir le dioxyde de carbone comme produit. La molécule de départ est la valine qui est transformée en isobutyryl-CoA suivant les étapes décrites sur le Schéma 1.

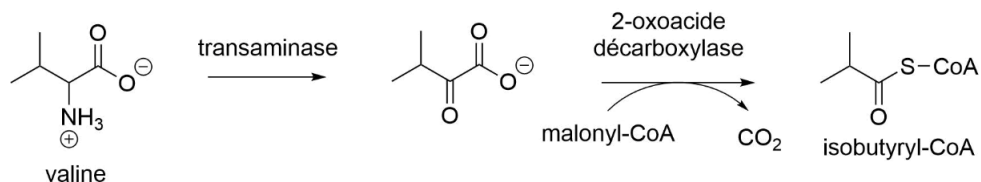


SCHÉMA 1 – Synthèse de l'isobutyryl-CoA. CoA désigne la Coenzyme A.

1. Indiquer les fonctions présentes sur la molécule de valine et préciser si la valine est chirale.

Solution: La molécule possède une fonction amine et une fonction carboxylate.
La valine possède un seul atome de carbone asymétrique, elle est donc chirale.

2. Donner le nom en nomenclature officielle de l'anion issu de la réaction de la valine catalysée par la transaminase.

Solution: Il s'agit de l'ion 3-méthyl-2-oxobutanoate.

Le mécanisme de l'action de la 2-oxoacide décarboxylase est présenté sur le Schéma 2. R et R' désignent les chaînes latérales de la thiamine pyrophosphate n'intervenant pas dans le mécanisme et E2 est une enzyme. La réaction se déroule dans une poche enzymatique.

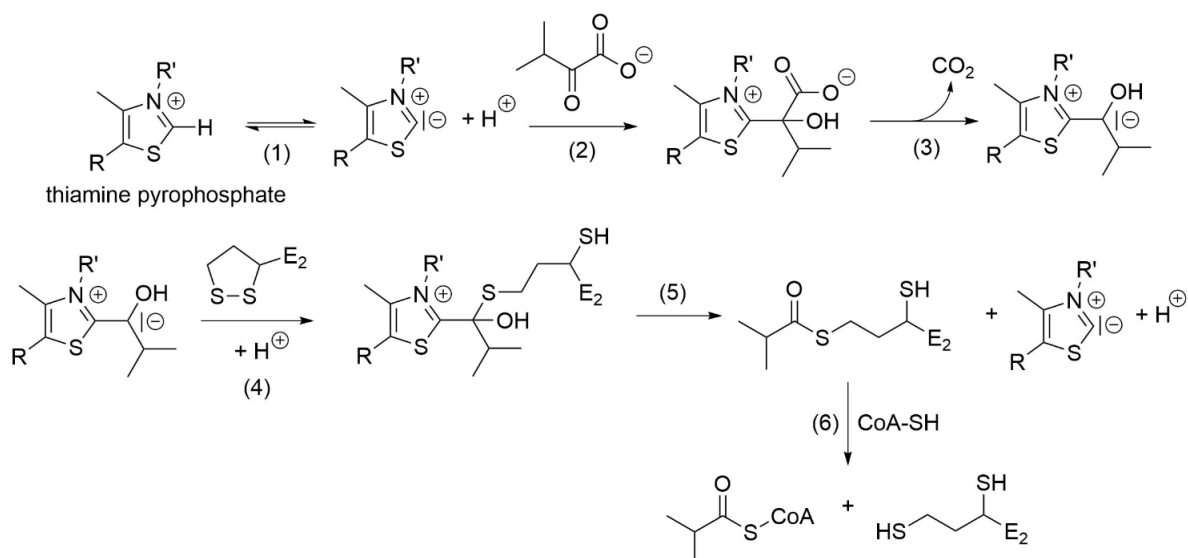
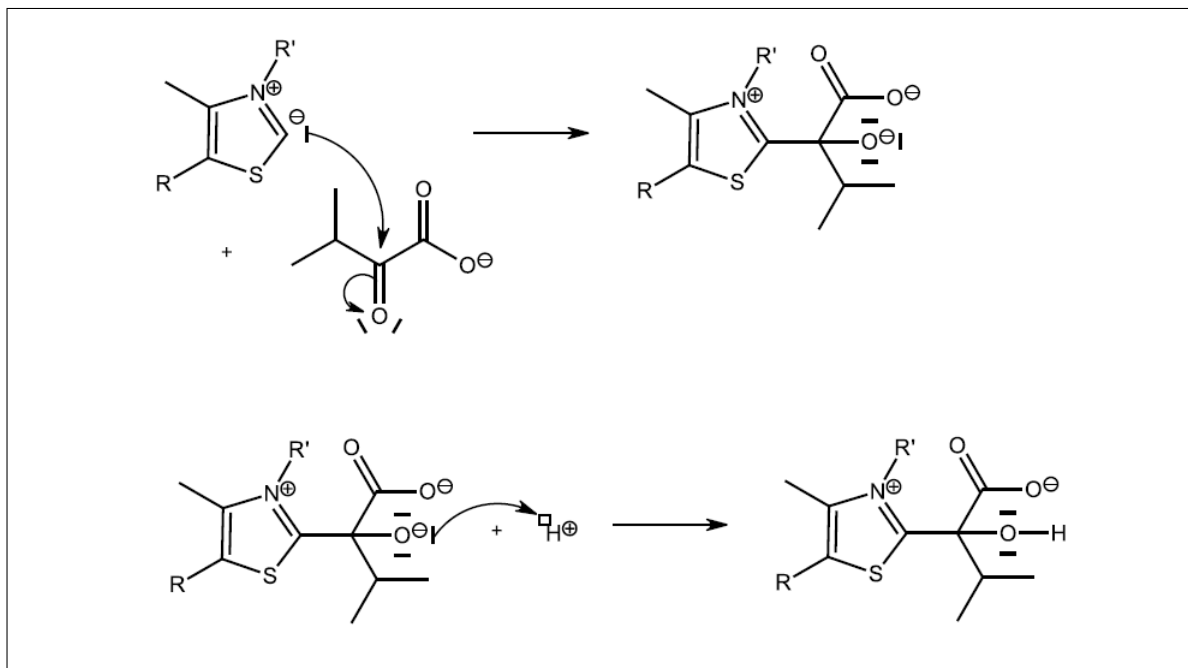


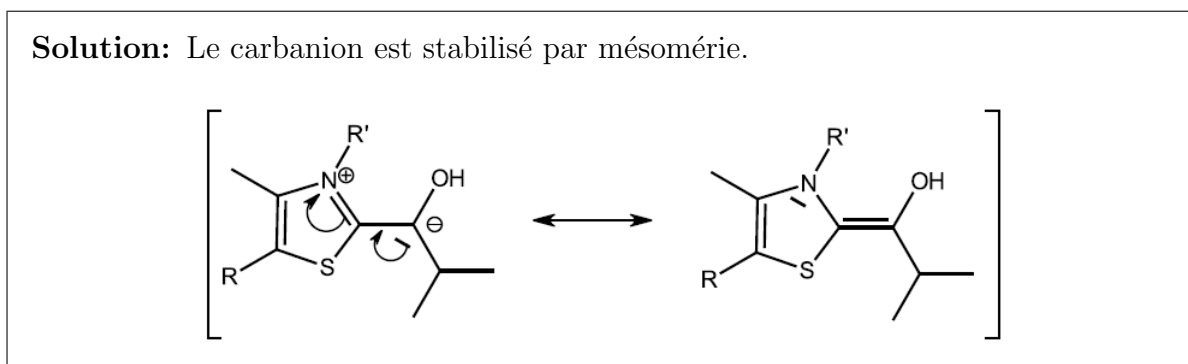
SCHÉMA 2 – Mécanisme de décarboxylation.

3. Détailler l'étape (2) de ce schéma mécanistique.

Solution: Il s'agit d'une addition nucléophile, suivie d'une reprotonation :

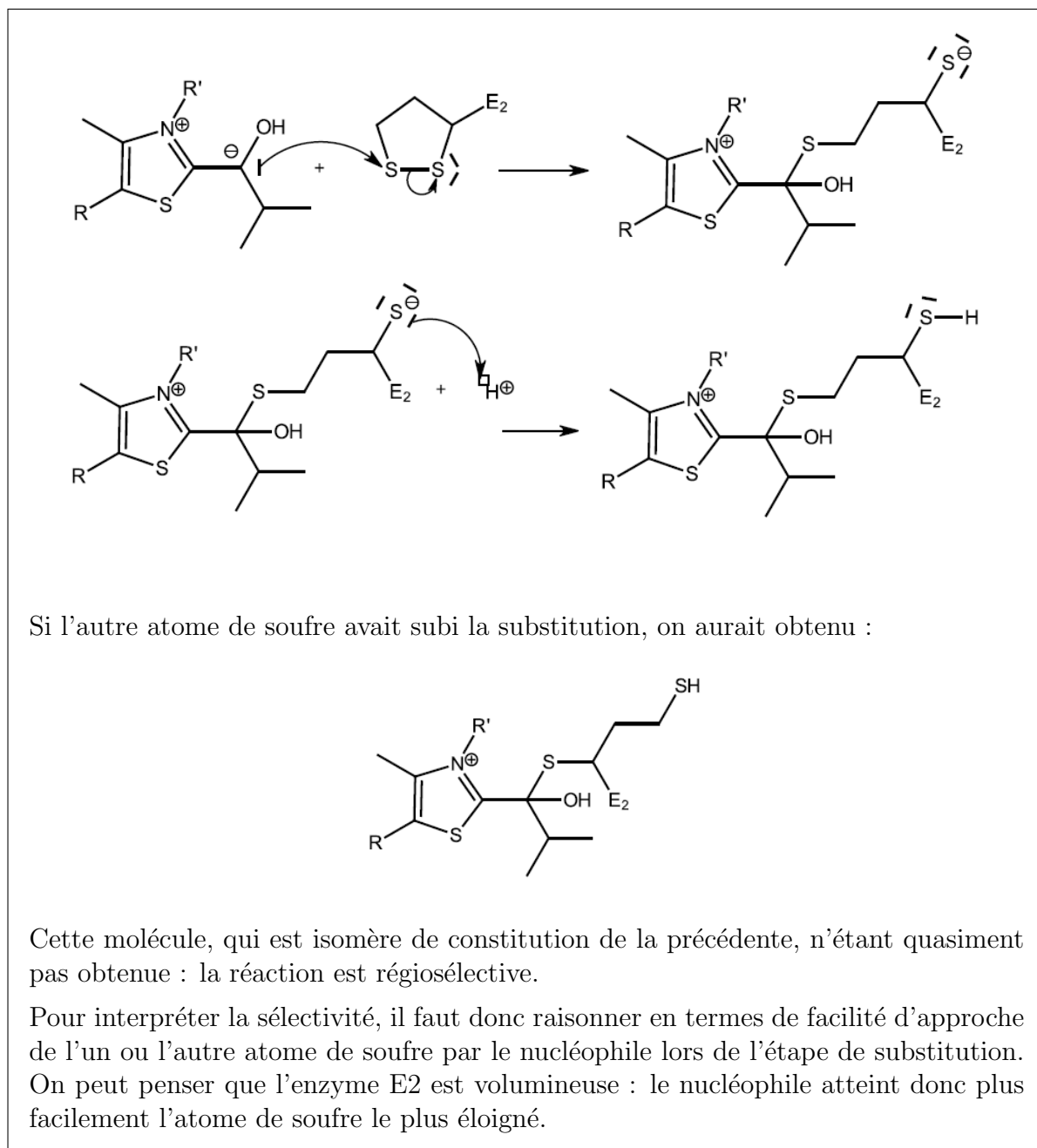


4. Justifier la stabilité du carbanion formé lors de l'étape (3).



5. Détailler l'étape (4) de ce mécanisme. Si l'autre atome de soufre subissait l'attaque du nucléophile, quel autre produit obtiendrait-on ? Ce produit n'étant quasiment pas obtenu, comment qualifie-t-on la réaction en terme de sélectivité ? Comment peut-on interpréter cette sélectivité ?

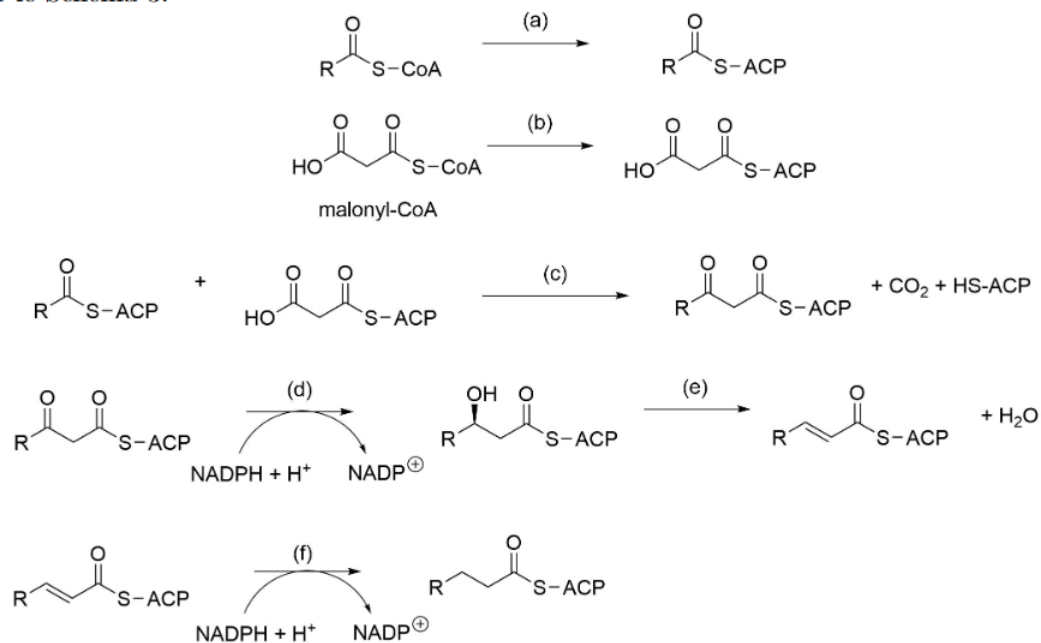
Solution: Il s'agit d'une substitution nucléophile par mécanisme S_N2 , suivi d'une protonation :



Une fois l'amorce synthétisée, la chaîne carbonée est allongée selon le processus décrit sur le Document 1. Ce processus se répète de manière itérative jusqu'à obtenir la molécule désirée.

Document 1 - Mécanisme d'élongation des acides gras.

L'élongation de la chaîne se fait à partir de l'amorce d'acyl-CoA selon le mécanisme présenté sur le Schéma 3.



ACP = acyl carrier protein / CoA = coenzyme A / NADPH = nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (coenzyme)

SCHÉMA 3 – Mécanisme d'élongation de la chaîne carbonée.

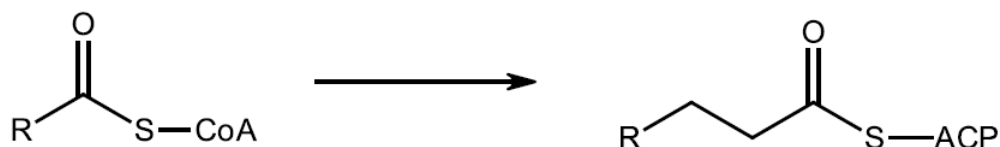
L'étape (f) forme un acyl-ACP qui peut être remis en jeu dans l'étape (c) et ainsi procéder à une nouvelle élongation de la chaîne carbonée.

Lorsque la molécule a atteint la taille désirée, le composé est alors converti en alkyl-CoA puis hydrolysé en acide carboxylique.

Toutes les étapes sont catalysées par des enzymes non indiquées sur le mécanisme.

6. Indiquer le nombre d'atomes de carbone dont la chaîne carbonée principale s'est allongée lors du mécanisme décrit sur le Document 1. En déduire le nombre d'équivalents de malonyl-CoA nécessaires à la synthèse de l'acide isopalmitique à partir de l'isobutyryl-CoA.

Solution: D'après le document 1, la séquence d'élongation réalise la transformation :

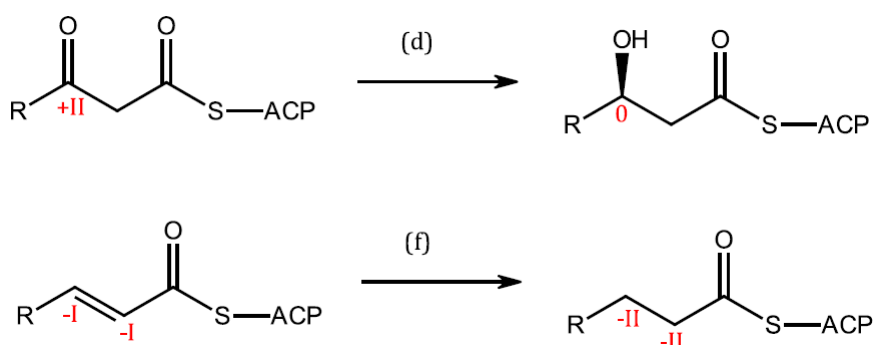


En comparant les deux molécules, on en déduit que la séquence allonge la chaîne carbonée de deux atomes de carbone.

Cette élongation se produit en utilisant un équivalent de malonyl-CoA. Pour synthétiser l'acide isopalmitique à partir de l'isobutyryl-CoA, on constate qu'il faut allonger la chaîne carbonée principale de 12 atomes de carbone. Il faut donc répéter six fois la séquence d'élongation proposée.

7. En déterminant les nombres d'oxydation adéquats, identifier le rôle du réactif NADPH dans les étapes (d) et (f) du mécanisme d'élongation.

Solution:



Le NADPH est un réducteur.

8. Proposer une méthode pour réaliser la transformation (e).

Solution: La réaction de l'étape (e) est une déshydratation intramoléculaire d'un alcool secondaire en alcène : chauffage en milieu acide.