

**HYDROLYSE ENZYMATIQUE : 1 - APPROCHE DANS L'ETUDE DE L'HYDROLYSE DE DIESTERS :  
SELECTIVITE PAR COMPETITION INTERMOLECULAIRE**

B. DE JESU<sup>\*</sup>, S. DROUILLARD, C. LAFARGE et B. MAILLARD<sup>\*</sup>

Laboratoire de Chimie Organique du Silicium et de l'Étain, associé au CNRS,  
Université de Bordeaux I, 351, cours de la Libération, 33405 - TALENCE (France)

Summary : Through competitive experiments, the enzymatic hydrolysis of monoesters has been shown to be influenced by the acyl and alcoxy parts of the ester. Very good selectivities have been observed in some cases with opposite results according to the enzyme involved (horse liver esterase or porcine pancreatic lipase).

Depuis quelques années, la synthèse organique fait de plus en plus appel aux bioréactifs que sont les enzymes en raison de leur spécificité. Les estérases, parmi les plus utilisées jusqu'à maintenant, ont été essentiellement employées pour hydrolyser des esters dans le but de dédoubler des racémiques (1) ou de créer des centres chiraux à partir de sites prochiraux (2). Plus récemment, les conditions douces de l'hydrolyse enzymatique ont été utilisées pour des substrats sensibles aux milieux fortement acides ou basiques (3).

Afin de résoudre un problème d'hydrolyse sélective d'une fonction ester dans une molécule en comportant plusieurs, nous avons envisagé d'utiliser les enzymes. Il nous a alors paru intéressant d'effectuer, comme travail préliminaire, une étude de sélectivité d'hydrolyse des esters par des enzymes d'accès facile et peu onéreux. Une confirmation de l'intérêt du travail que nous avons entrepris a été récemment apportée par BENEZRA et coll. (4) qui viennent de réaliser l'hydrolyse enzymatique d'une seule fonction du malate de diéthyle afin d'obtenir un synthon de la tulipaline B.

Une compétition entre le butyrate d'éthyle (B) et un autre ester (A), a été réalisée (hydrolyse à 50% du mélange). Dans le but de situer cette expérience par rapport à la saponification, nous avons effectué la même compétition en traitant le mélange d'esters par une solution de potasse aqueuse à froid (une demi-mole de potasse par mole d'ester à hydrolyser). Le tableau I rassemble les premiers résultats enregistrés.

La première analyse de ce tableau nous amène à souligner :

- . l'existence de sélectivités différentes pour les trois réactions d'hydrolyse d'un même couple d'esters
- . un comportement non identique pour les deux enzymes, voire même opposé (essai 5)
- . l'influence de la nature des groupes acyles (essai 1 à 5) et alcoyles (essai 6 à 8)
- . la complémentarité des réactions choisies suivant le mode d'hydrolyse (potasse et lipase dans l'essai 4 ; estérase ou potasse et lipase dans l'essai 5)
- . la possibilité d'améliorer les sélectivités par un choix judicieux du type d'ester mis en compétition (essai 5 et 9). Cette remarque est importante car au cours d'une synthèse, il est souvent possible de choisir un produit de départ sans affecter le cours de la réaction à effectuer
- . la difficulté actuelle de prévoir le sens de la sélectivité, que l'on prenne en compte les acidités relatives des acides formés ou l'encombrement stérique au voisinage de la fonction réactive.

## Composition de la fraction organique récupérée après réaction

-Essai	Ester A	Estérase (a)		Lipase (a)		Potasse (b)	
		A(%)	B(%)	A(%)	B(%)	A(%)	B(%)
1	Propionate d'éthyle	60	40	72	28	32	68
2	Isobutyrate d'éthyle	53	47	95	5	60	40
3	Crotonate d'éthyle	97	3	83	17	64	36
4	Cyanoacétate d'éthyle	66	34	79	21	10	90
5	Malonate de diéthyle	20	80	82	18	24	76
6	Butyrate de méthyle	37	63	20	80	27	73
7	Butyrate d'isopropyle	75	25	85	15	81	19
8	Butyrate de t-butyle	91	9	92	8	90	10
9	Malonate de diméthyle	0	100			32	68

a) 20 mmol de substrat A, 20 mmol de substrat B (butyrate d'éthyle dans les essais 1 à 8, butyrate de t-butyle dans l'essai 9), 2g de poudre de foie de cheval préparée selon (5) ou 1g de lipase pancréatique porcine, 20 mmol de tampon pH=8. Le pH est maintenu constant par addition de soude 1N. b) 20 mmol de substrat A, 20 mmol de substrat B, 40 ml de potasse 0,5N, 18 heures sous agitation à température ambiante.

En conclusion de ce travail préliminaire, nous retiendrons l'existence d'une sélectivité dans l'hydrolyse enzymatique compétitive de fonctions esters. Cette observation est un encouragement à la poursuite de notre travail sur l'hydrolyse enzymatique de diesters.

Remerciements : Les auteurs remercient Monsieur le Professeur C. TRIANTAPHYLIDES pour ses suggestions lors de la rédaction de cette note.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) J.B. JONES et J.F. BECK, Application of Biological Systems in Organic Chemistry, J.B. JONES Edit., Wiley Interscience, New-York 1976, vol.1, chap.4, p.107 et ref. citées.
- (2) a) P.MOHR, N. WAESPE-SARCEVIC, C. TAMM, K. GAWRONSKI, J.K. GAWRONSKI, *Helv.Chim.Acta*, 66, 2501, (1983) et ref. citées. b) M.SCHNEIDER, N. ENGELS, H. BOENSMANN, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.*, 23, 66 (1984) et ref.citées. c) M. SCHNEIDER, N. ENGELS, P. HONICKE, G. HEINEMANN, H. GORISCH, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.*, 23, 67, (1984) et réf. citées.d) K. LAUMEN, M. SCHNEIDER, *Tet.Lett.*, 25, 5875, (1984) et ref.citées.
- (3) W.E. LADNER, G.M. WHITESIDES, *J.Amer.Chem.Soc.*, 106, 7250, (1984).
- (4) C. PAPAGORGIOU, C. BENEZRA, *J.Org.Chem.*, 50, 1145 (1985).
- (5) E. STOTZ, *Methods of Enzymology*, Academic Press Inc., New-York, 1955, vol.I, p.657.

(Received in France 7 June 1985)