

## Examen

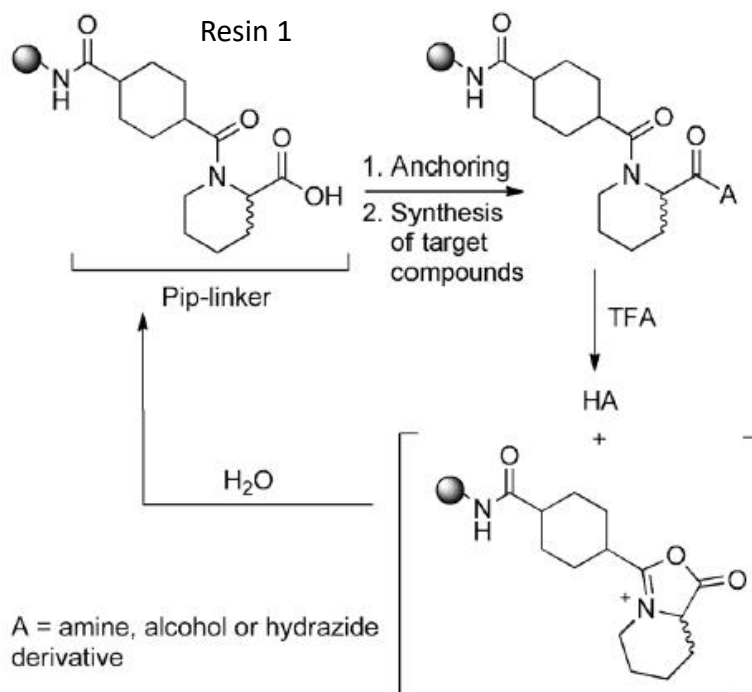
### HM CH395 : partie Peptides

Durée totale 45 minutes. Tous les documents sont autorisés

**LES REPONSES DOIVENT ETRE TRES CONCISES** (1-2 lignes maximum)

Extraits de la publication: *A New Highly Versatile Handle for Chemistry on a Solid Support: The Pipecolic Linker*. Masurier et al. *Chem A Eur J* 2012

Le linker pipecolique permet d'ancrer des amines sur un support solide. Il se clive par acidolyse suivant le schéma 1.

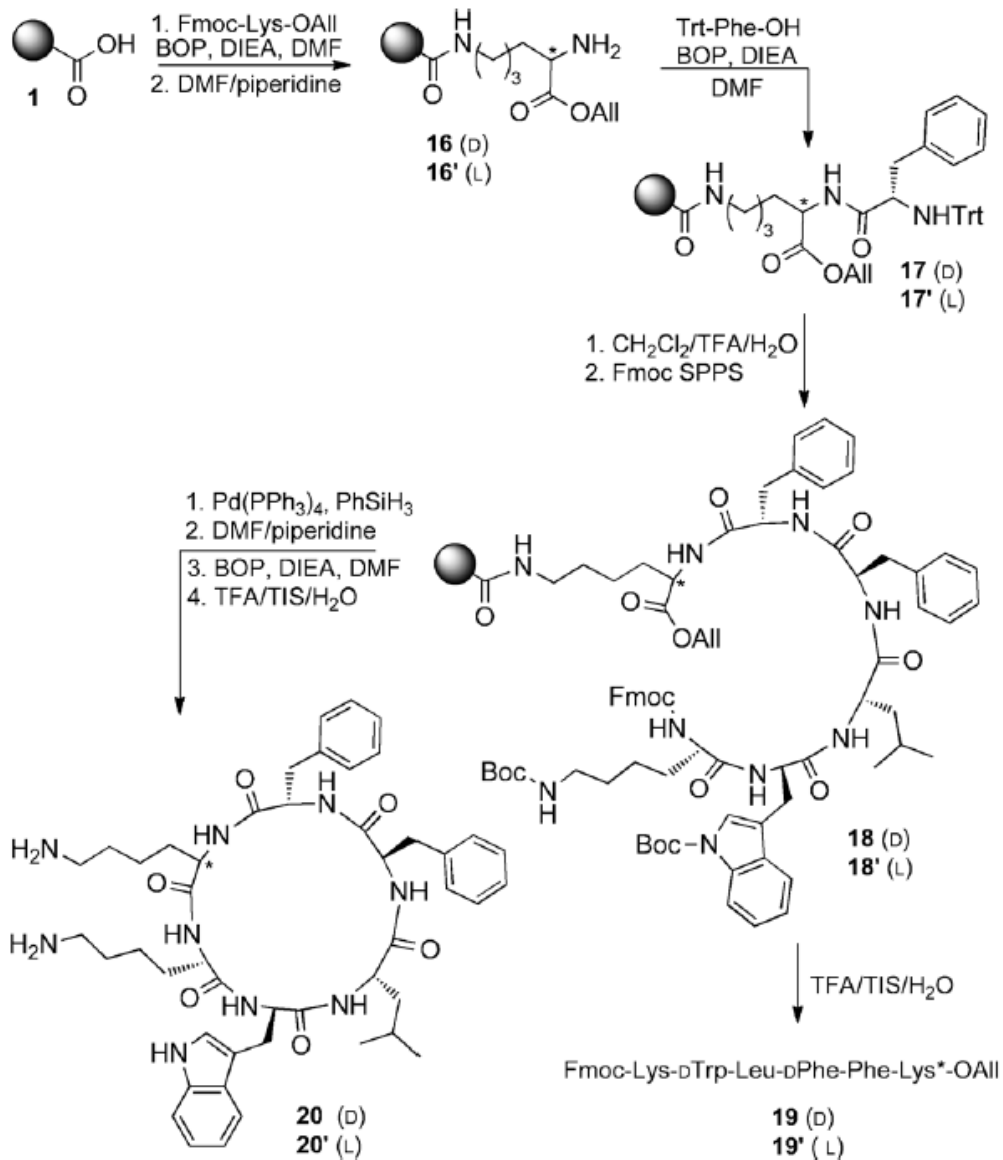


Scheme 1. Use of the pipecolic linker anchored on the aminomethyl polystyrene (PS) resin.

Ce linker a été choisi pour synthétiser les peptides cycliques 20 et 20'.

- 1) Quel est le type d'intermédiaire entre [ ] obtenu par traitement acide et citez un cas où le même type d'intermédiaire peut être obtenu en synthèse peptidique.

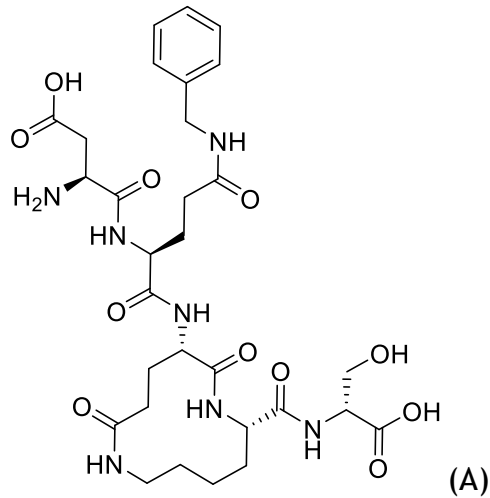
**Master Biomolécules Tronc Commun**  
**Année 2016-2017**  
**Session novembre 2016**



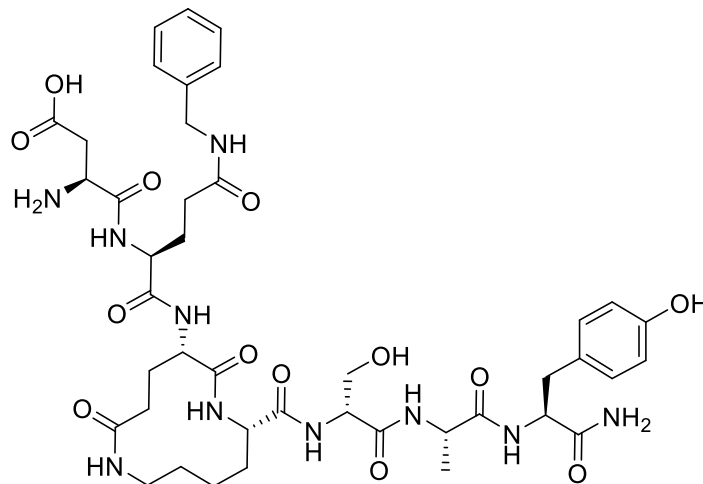
Scheme 5. Synthesis of cyclic peptides, Trt = trityl (triphenylmethyl) (coupling step: BOP, DIEA, Fmoc-DPhe-OH or Fmoc-Phe-OH or Fmoc-Leu-OH or Fmoc-DTrp(Boc)-OH or Fmoc-Lys(Boc)-OH; deprotection step: DMF/piperidine 80:20 v/v).

- 2) Pourquoi y a-t-il un trityl comme groupe protecteur et pas un Fmoc sur la molécule 17 ?
- 3) Le peptide 20' est le peptide que les auteurs voulaient obtenir pour des tests biologiques. Toutefois, les auteurs ont synthétisé aussi le peptide 20 pour contrôler la qualité de leur synthèse. Expliquer pourquoi ?
- 4) Proposez l'organigramme de synthèse du peptide (A) sur support solide. La benzylamine vous est fournie.

**Master Biomolécules Tronc Commun**  
**Année 2016-2017**  
**Session novembre 2016**

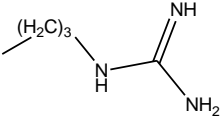
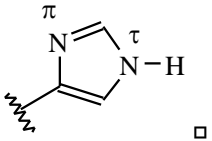
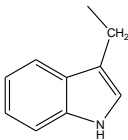


- 5) Après synthèse et purification, vous obtenez 338.5 mg de peptide A à partir de 4 grammes de résine fonctionnalisée à 0.5 mmol/g. Calculez votre rendement.



- 6) Sans réécrire de schéma de synthèse, expliquer les aménagements/modifications que vous proposeriez au schéma de synthèse de (A) pour permettre la synthèse de (B) sur une résine rink amide, en utilisant un dérivé de (A) comme fragment.
- 7) Expliquez pourquoi il est possible d'utiliser un peptide possédant plusieurs cystéines comme fragment dans une réaction de ligation native.
- 8) Citez un moyen de généraliser la NCL (native chemical ligation) à d'autres dérivés que des cystéines.

**Master Biomolécules Tronc Commun**  
**Année 2016-2017**  
**Session novembre 2016**

Chaîne latérale de l'acide aminé	Protection (abréviation)	Conditions de déprotection
<b>Arg</b> 	NO <sub>2</sub> Tos Mtr Pbf	H <sub>2</sub> /Pd/C ou HF HF TFA, 4-6 heures TFA, 30 min.
<b>Asp / Glu</b> (CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> ou 2-CO <sub>2</sub> H	OMe, OEt OBzl OtBu OcHx OAll	NaOH H <sub>2</sub> /Pd/C ou NaOH ou acide fort TFA HF Pd(Ph <sub>3</sub> P) <sub>4</sub> /PhSiH <sub>3</sub>
<b>Asn / Gln</b> (CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> ou 2-CO-NH <sub>2</sub>	Trt Xan	TFA TFA
<b>Cys</b> CH <sub>2</sub> -SH	AcM Mob Trt	I <sub>2</sub> HF/0 °C TFA/scavengers
<b>His</b> 	Trt (NH□) Bum (NH□) Bom (NH□)	TFA TFA H <sub>2</sub> /Pd/C
<b>Lys</b> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	Boc Alloc Z (ou ClZ) Fmoc	TFA Pd(Ph <sub>3</sub> P) <sub>4</sub> /PhSiH <sub>3</sub> HF DEA ou Pip
<b>Ser/Thr/Tyr</b> CH <sub>2</sub> -OH/CH(CH <sub>3</sub> )-OH/ CH <sub>2</sub> -Ph-OH <b>(Tyr seulement)</b>	tBu Bzl Dcb ou Z(2Br)	TFA H <sub>2</sub> /Pd/C ou HF HF
<b>Trp</b> 	Boc For (CHO)	TFA Pip ou NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>

**Master Biomolécules Tronc Commun**  
**Année 2016-2017**  
**Session novembre 2016**

<b>nom</b>	<b>Code 1 lettre</b>	<b>Code 3 lettres</b>	<b>Masse du résidu</b>
Alanine	A	Ala	71
Arginine	R	Arg	156
Asparagine	N	Asn	114
Acide Aspartique	D	Asp	115
Cystéine	C	Cys	103
Acide Glutamique	E	Glu	129
Glutamine	Q	Gln	128
Glycine	G	Gly	57
Histidine	H	His	137
Isoleucine	I	Ile	113
Leucine	L	Leu	113
Lysine	K	Lys	128
Méthionine	M	Met	131
Phénylalanine	F	Phe	147
Proline	P	Pro	97
Sérine	S	Ser	87
Thréonine	T	Thr	101
Tryptophane	W	Trp	186
Tyrosine	Y	Tyr	163
Valine	V	Val	99