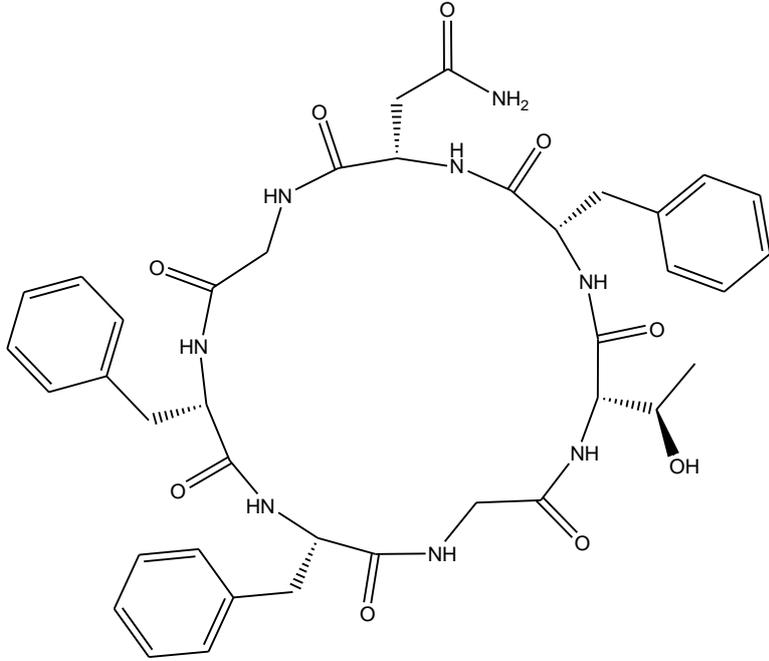


Examen

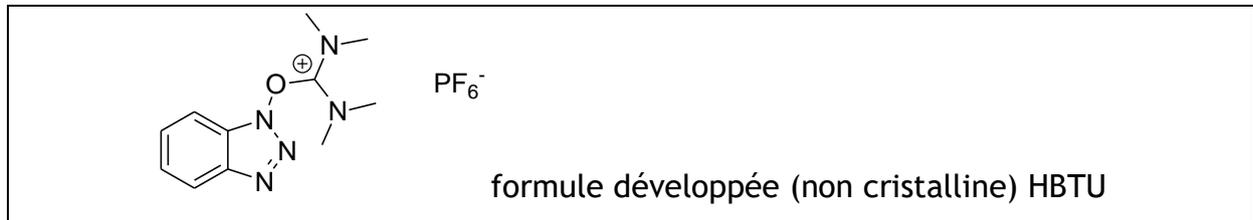
Aucun document autorisé hormis la table fournie avec le sujet

L' heptapeptide cyclique (1) est un analogue antimalarien de La Mahafacyclin B isolé du latex de *Jatropha mahafalensis* (Euphorbiaceae).



(1)

- 1) Sachant que vous désirez faire la cyclisation de (1) **après avoir clivé** un précurseur heptapeptide linéaire du support solide, proposez une synthèse de (1) en stratégie Fmoc/tBu.
- 2) Après clivage et lyophilisation du brut réactionnel, une cyclisation a été tentée en utilisant 3 eq de HBTU et 3 eq de diisopropyléthylamine. Les équivalents sont calculés par rapport au peptide linéaire à une concentration de 300 mM dans le DMF.



L'analyse LC/MS (ES+) de la tentative de cyclisation est très décevante et révèle au moins six pics (a à f) et de nombreux ions mono et dichargés.

HMCH394 –2015-16 session 2 – 1heure
Pr. G. Subra

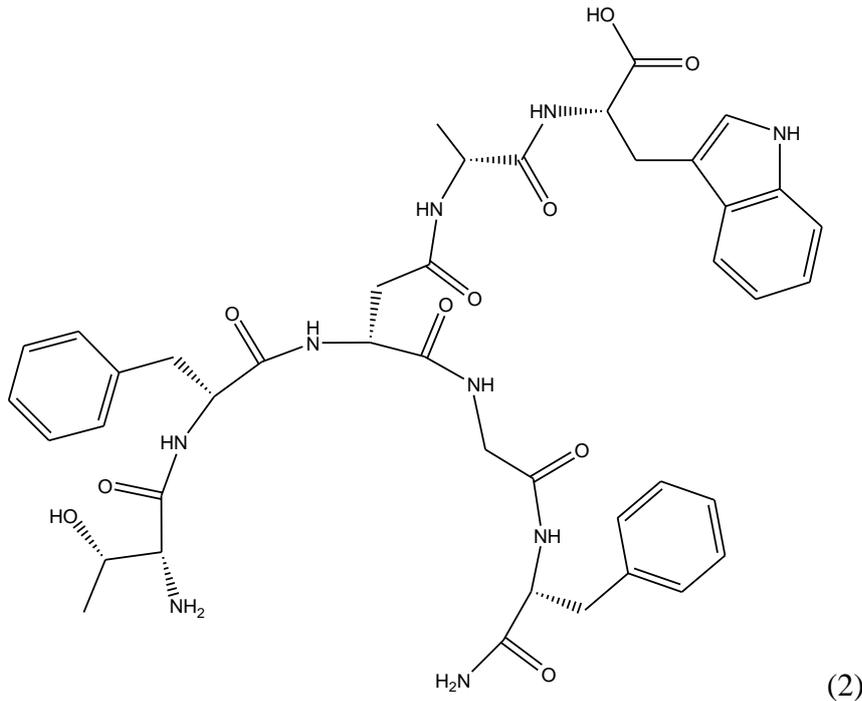
Analyse : colonne phase inverse C18 100% A->100% B en 5 minutes. A : eau 1/1000 TFA, B : Acétonitrile 1/1000 TFA.

composé	M/z (Daltons)	% aire du pic chromatogramme ($\lambda=200-250$ nm)
a	$[M+2H]^{2+} 771.4$	20%
b	$[M+H]^+ 771.4$	10%
c	$[M+H]^+ 887.5$	25%
d	$[M+2H]^{2+} 829.4$	10%
e	$[M+H]^+ 136.2$	15%
f	$[M+H]^+ 130.2$	10%
autres	Non identifiés	10%

Proposez une identité pour a,b,c,d,e et f.

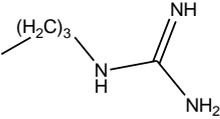
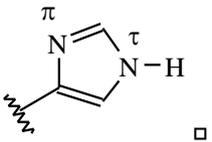
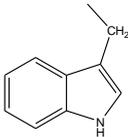
- 3) Quelle(s) conclusion(s) pouvez-vous tirer de cette analyse au sujet de la cyclisation? Sans changer la synthèse du précurseur linéaire, quelle(s) modification(s) au protocole de cyclisation proposeriez-vous ?
- 4) Pour réaliser des tests biologiques, on a besoin d'environ 1.93 g de (1). Sachant que votre rendement global de synthèse est de 25%, calculez la quantité nécessaire de résine fonctionnalisée à 0.5 mmol/g dont vous auriez besoin
- 7) Proposez la synthèse de l'analogue (2) sur support solide.

HMCH394 –2015-16 session 2 – 1heure
Pr. G. Subra



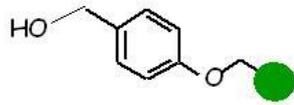
nom	Code 1 lettre	Code 3 lettres	Masse du résidu
Alanine	A	Ala	71
Arginine	R	Arg	156
Asparagine	N	Asn	114
Aspartate	D	Asp	115
Cystéine	C	Cys	103
Glutamate	E	Glu	129
Glutamine	Q	Gln	128
Glycine	G	Gly	57
Histidine	H	His	137
Isoleucine	I	Ile	113
Leucine	L	Leu	113
Lysine	K	Lys	128
Méthionine	M	Met	131
Phénylalanine	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

HMCH394 –2015-16 session 2 – 1heure
Pr. G. Subra

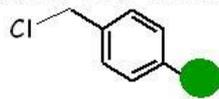
Chaîne latérale de l'acide aminé	Protection (abréviation)	Conditions de déprotection
Arg 	NO ₂ Tos Mtr Pbf	H ₂ /Pd/C ou HF HF TFA, 4-6 heures TFA, 30 min.
Asp / Glu (CH ₂) ₁ ou 2-CO ₂ H	OMe, OEt OBzl OtBu OcHx OAll	NaOH H ₂ /Pd/C ou NaOH ou acide fort TFA HF Pd(Ph ₃ P) ₄ /PhSiH ₃
Asn / Gln (CH ₂) ₁ ou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

HMCH394 –2015-16 session 2 – 1heure
Pr. G. Subra

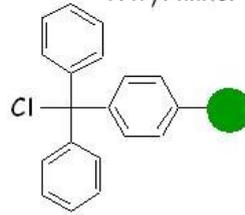
Wang linker-résine



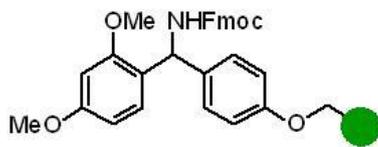
Merrifield linker-résine



Tryl linker-résine



Fmoc-rink amide linker-résine



MBHA (methyl benzhydramine)-PS

