

Examen

GM CH351 : partie Peptide

Durée totale 1 heure. Aucun document autorisé hormis les tables fournies avec les sujets
LES REPONSES DOIVENT ETRE TRES CONCISES (1-3 lignes maximum)

ORGANIC
LETTERS

2012
Vol. 14, No. 19
5110–5113

Total Synthesis of Cyclocitropside A and Its Conversion to Cyclocitropsides B and C via Asparagine Deamidation

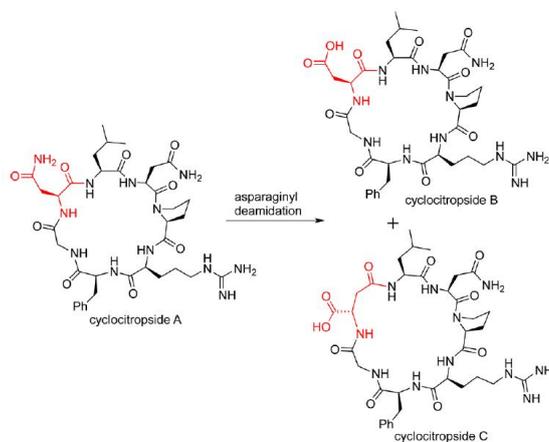
Robert E. Thompson, Richard J. Payne,* and Katrina A. Jolliffe*

School of Chemistry, The University of Sydney, NSW 2006, Australia

richard.payne@sydney.edu.au; kate.jolliffe@sydney.edu.au

Received August 28, 2012

ABSTRACT



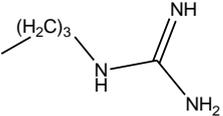
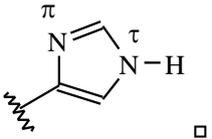
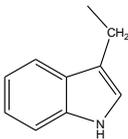
The total syntheses of three closely related cyclic peptide natural products, cyclocitropsides A–C, are described. Cyclocitropside A could be readily converted into cyclocitropsides B and C through an asparagine deamidation pathway, indicating that this is a plausible biosynthetic route to these compounds.

- 1) Proposez une synthèse de la cyclocitropsine A avec les recommandations suivantes :
 - La synthèse doit être faite sur support
 - La cyclisation doit se faire en solution
 - Votre laboratoire aimerait aussi synthétiser les analogues B et C et votre synthèse doit pouvoir permettre facilement cette divergence.
- 2) Vous devez obtenir 741 mg de cyclocitropsine A à partir d'une résine fonctionnalisée à 0.5 mmol/g. Le rendement de synthèse+purification étant de 20%, calculez la quantité de résine de départ à utiliser.

Master Biomolécules Tronc Commun
Année 2013-2014
Session avancée de novembre 2013

- 3) Par quel intermédiaire passe l'asparaginyl deamidation'. Dans quel cas l'observe-t-on en SPPS classique ?
- 4) Proposez deux synthèses où la cyclisation se ferait aussi sur support solide. Ne donnez pas le schéma de synthèse complet, juste l'étape clé et le type de linker utilisé.
- 5) Un autre analogue A' de la cyclocitropsine possède une cystéine à la place de l'asparagine notée en rouge. Proposez un système de cyclisation en solution alternatif.
- 6) On vous propose de conjuguer A' à une sonde fluorescente. Que proposeriez-vous comme méthode de synthèse du conjugué ?

Master Biomolécules Tronc Commun
Année 2013-2014
Session avancée de novembre 2013

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/0°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

Master Biomolécules Tronc Commun
Année 2013-2014
Session avancée de novembre 2013

nom	Code 1 lettre	Code 3 lettres	Masse du résidu
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