

Tentamen  
Biomoleculaire Chemie

2019

20 juni 2019

9:00 – 12:00

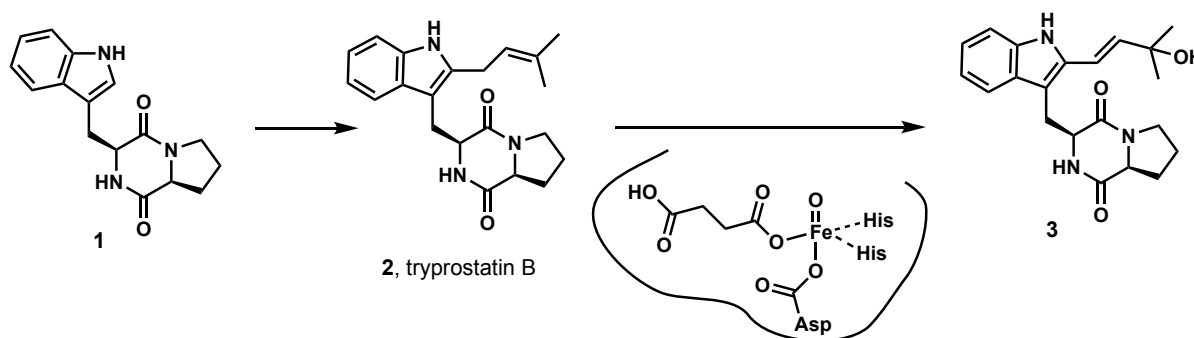
Schrijf op ALLE antwoordvellen je naam, student nummer en pagina  
nummer

Jeroen Codée  
Hermen Overkleeft

### Opgave 1 (4 + 8 + 8 punten)

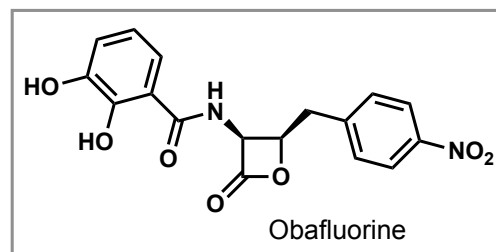
De fumitremorgines zijn cytotoxische verbindingen geproduceerd door schimmels. Hierbeneden staat een deel van een biosynthese route afgebeeld naar een fumitremorgine.

- Laat zien uit welke twee aminozuren diketopiperazine **1** bestaat.
- Diketopiperazine **1** wordt geprenyleerd om tryprostatine B (**2**) te geven. Welk reagens wordt voor deze transformatie gebruikt. Geef een plausibel mechanisme voor de vorming van tryprostatine B (**2**) uit **1**.
- Vervolgens wordt er een alcoholfunctie geïntroduceerd in tryprostatine B middels een ijzer oxoglutaraat enzym. De active site van dit enzym staat schematisch weergegeven in het schema. Geef het mechanisme voor de transformatie van **2** naar **3** en geef de formele oxidatie toestand van het ijzer atoom in de active site tijdens de transformaties aan.



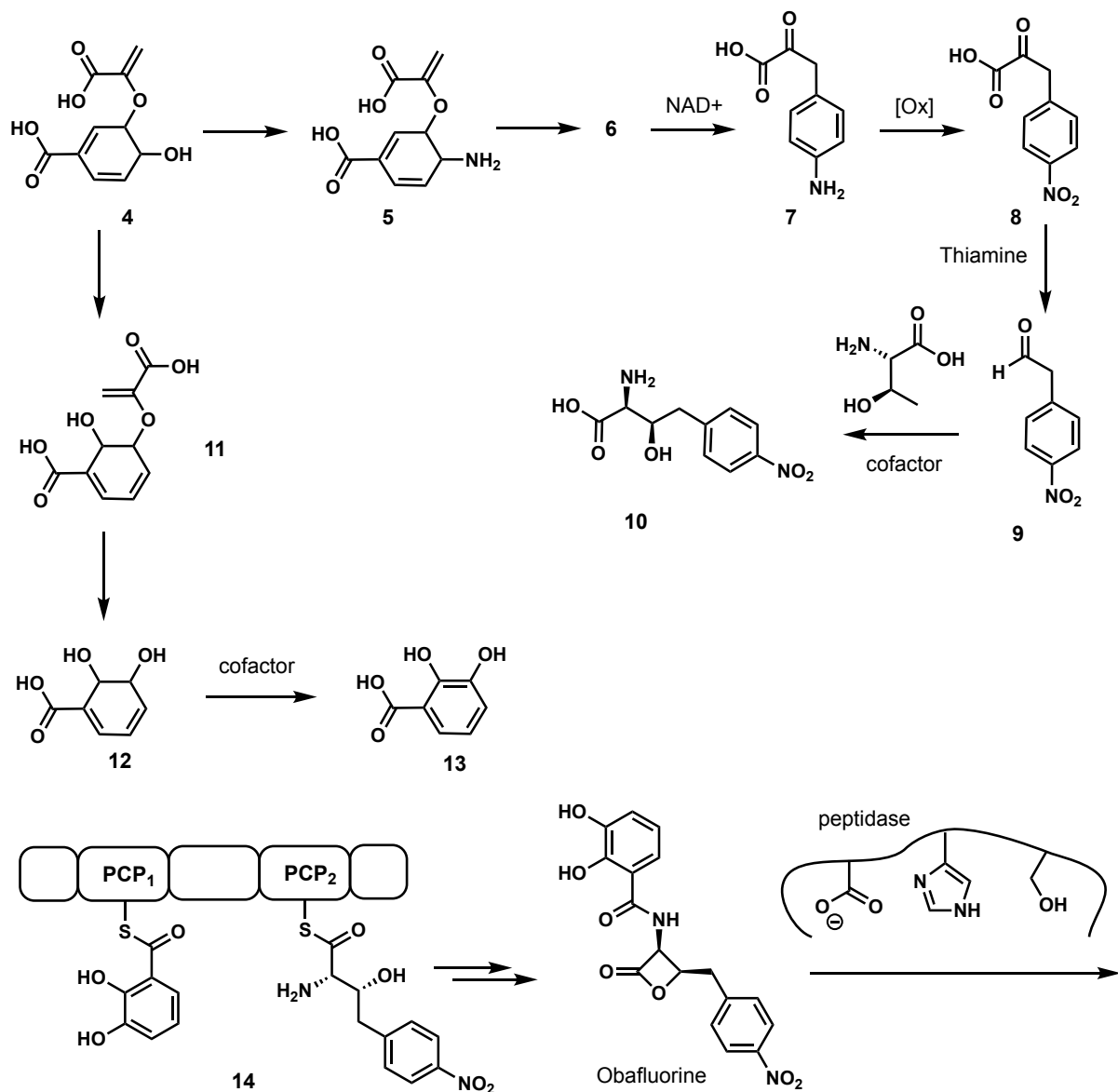
### Opgave 2 (8 x 8 punten)

Obafluorine is een  $\beta$ -lacton antibioticum dat wordt geproduceerd via een niet-ribosomaal eiwitsynthese proces. Hier beneden staan een aantal stappen uit de biosynthese van dit natuurproduct.



- Amine **5** (verkregen uit alcohol **4**) wordt omgezet in amine **6** dat vervolgens verder wordt omgezet in aniline **7**. In de tweede stap wordt  $\text{NAD}^+$  als co-factor gebruikt. Geef de mechanismen van de reacties die betrokken zijn bij de omzetting van **5** naar **7** en geef de structuur van **6**.
- Na oxidatie van aniline **7** tot nitrophenol **8**, wordt  $\alpha$ -ketozuur **8** omgezet in aldehyde **9**. Geef de mechanismen van de reacties die betrokken zijn bij de omzetting van **8** in **9**, waarbij gebruikt gemaakt wordt van thiamine als co-factor.
- Vervolgens wordt aldehyde **9** gekoppeld met L-threonine om **10** te geven. Hierbij wordt ook een co-factor gebruikt en wordt acetaldehyde ( $\text{CH}_3\text{CH}=\text{O}$ ) als bijproduct gegenereerd. Geef een mogelijk mechanisme voor deze transformatie.
- In een parallelle biosynthese route wordt alcohol **4** omgezet in alcohol **11**. Geef een mogelijk mechanisme voor deze transformatie (er wordt geen co-factor gebruikt).

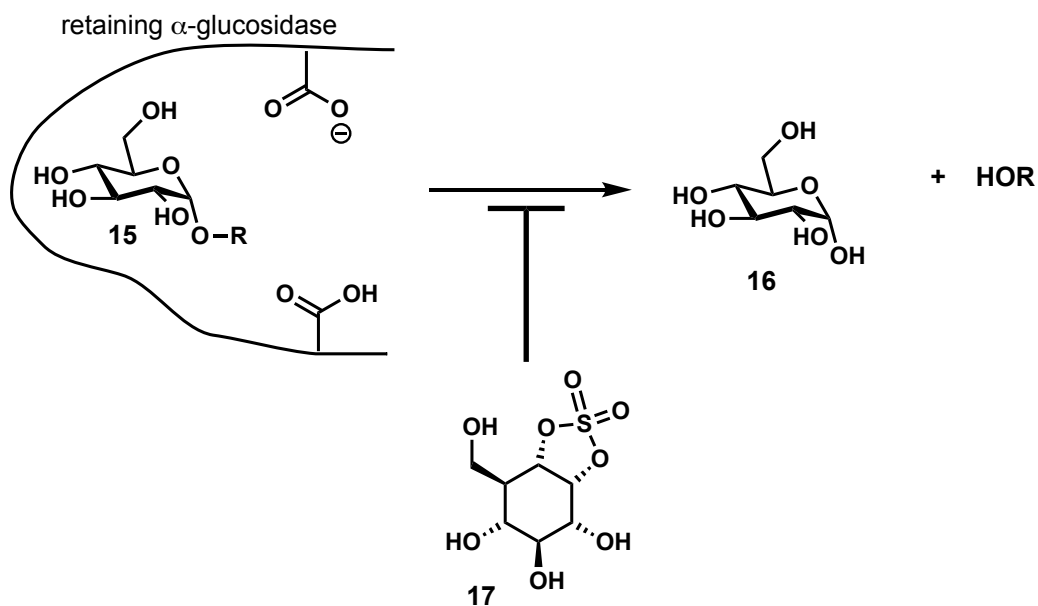
- E) Vervolgens wordt alcohol **11** omgezet in diol **12**. Geef een plausibel mechanisme voor deze omzetting (ook hier wordt geen co-factor gebruikt).
- F) Tenslotte wordt diol **12** omgezet in benzoëzuur **13**. Hierbij wordt een co-factor gebruikt. Geef een plausibel mechanisme voor de omzetting van **12** in **13**.
- G) Bouwstenen **13** en **10** worden vervolgens middels een niet-ribosomaal eiwitsynthese proces gekoppeld om obafluorine te geven. Geef de niet-ribosomale eiwitsynthese stappen die nodig zijn om vanuit **14** obafluorine te maken.
- H) Alhoewel het exacte mechanisme van het antibioticum obafluorine niet bekend is, zou een mogelijke verklaring voor de activiteit kunnen zijn dat het bacteriële proteases, waarvan hier beneden schematisch de active site staat weergegeven, remt. Beschrijf, onderbouwd door een reactiemechanisme, hoe obafluorine, proteases zou kunnen remmen.



### Opgave 3 (8 + 8 punten)

Retaining glycosidases breken glycosidische bindingen af onder vorming van het afgesplitste suikermolekuul met retentie van configuratie op het anomere centrum. Hier beneden staat schematisch de active site weergegeven van een retaining glycosidase dat  $\alpha$ -glucose bindingen verbreekt.

- Geef het mechanisme van de stappen die betrokken zijn bij de enzymatische splitsing van de weergegeven  $\alpha$ -glucose band in **15**.
- Cyclisch sulfaat **17** is een effectieve remmer van retaining  $\alpha$ -glucosidases. Leg uit aan de hand van een reactiemechanisme, hoe remmer **17** werkt.



Co-factoren

