

Tema 7

Síntesis Combinatoria. Ejercicios

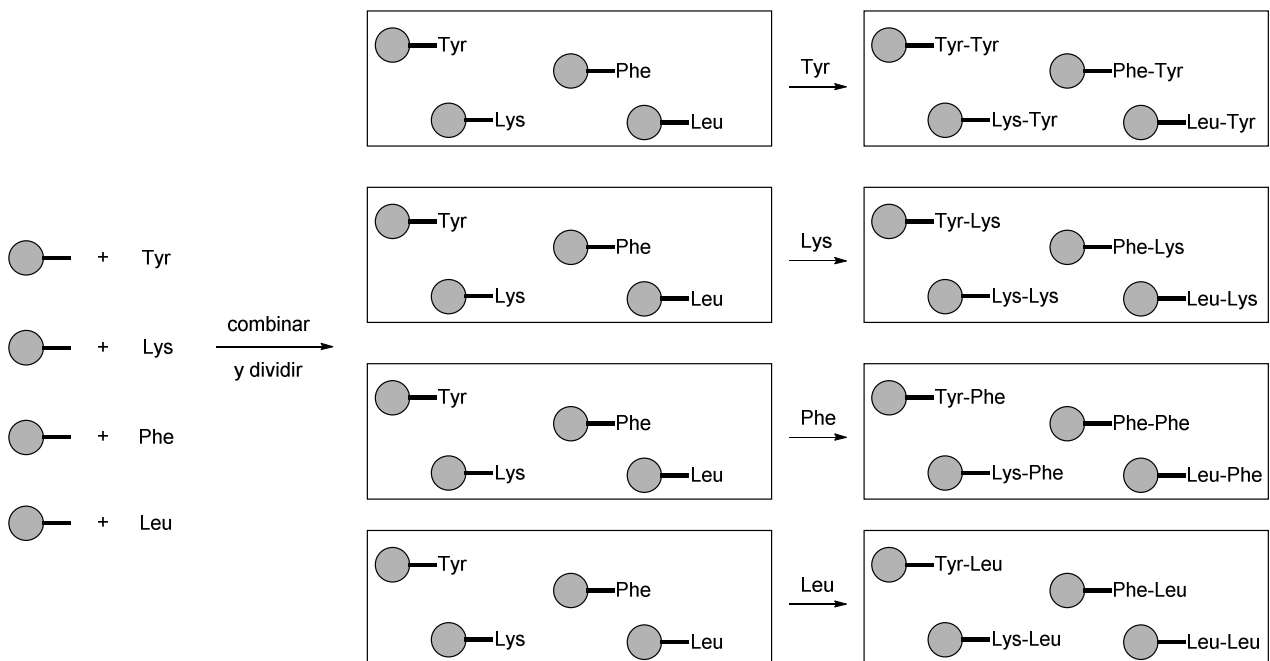
1.

Se podrían formar 16 dipéptidos: Tyr-Tyr, Tyr-Lys, Tyr-Phe, Tyr-Leu, Lys-Tyr, Lys-Lys, Lys-Phe, Lys-Leu, Phe-Tyr, Phe-Lys, Phe-Phe, Phe-Leu, Leu-Tyr, Leu-Lys, Leu-Phe, Leu-Leu.

La técnica de síntesis en paralelo es idéntica a la síntesis manual, con la salvedad de que se lleva a cabo de manera automatizada, es decir, se sintetizan todos los dipéptidos de manera análoga a lo que lo haría un experimentalista solo que lo realizaría un robot y todos a la vez.

La síntesis de empleando la técnica de Houghton implica la síntesis en fase sólida y en paralelo pero de manera manual y ayudados de *tea bags* o mallas etiquetadas que se mezclan y separan para facilitar la síntesis.

La técnica *mix and split* permite la preparación de los dipéptidos solo que, al contrario que en los casos anteriores, se sintetizarán como mezclas. A continuación se esquematiza la síntesis

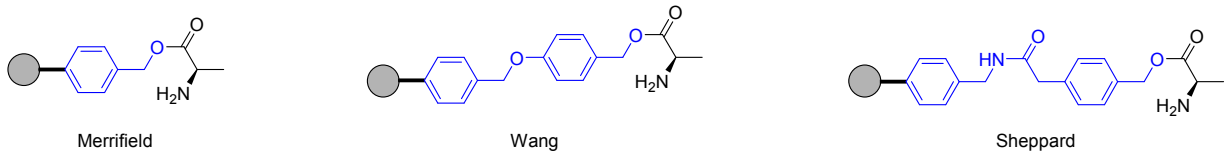


2.

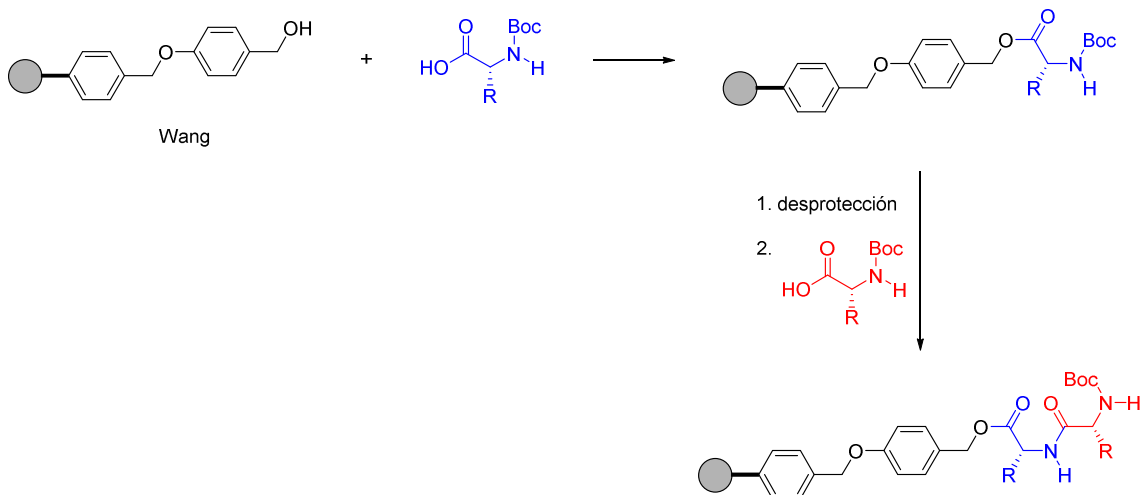
Bibliotecas aleatorias. Persiguen el objetivo de diversidad estructural
 Generalmente un núcleo químico común (starting point scaffold)
 Gran número de building blocks
 Alta diversidad
 Muchos objetivos
 Generación de estructuras lead
 >5.000 compuestos
 Síntesis en fase sólida
 Síntesis orientada a la diversidad (DOS)

Bibliotecas dirigidas. Persiguen el objetivo de estructuras análogas o similares
 Generalmente un núcleo químico común
 Número limitado de building blocks (estructuralmente similares)
 Dirigido hacia un objetivo específico
 Empleadas para optimizar estructuras lead
 <5.000 compuestos
 Síntesis en fase sólida, síntesis en disolución

3.

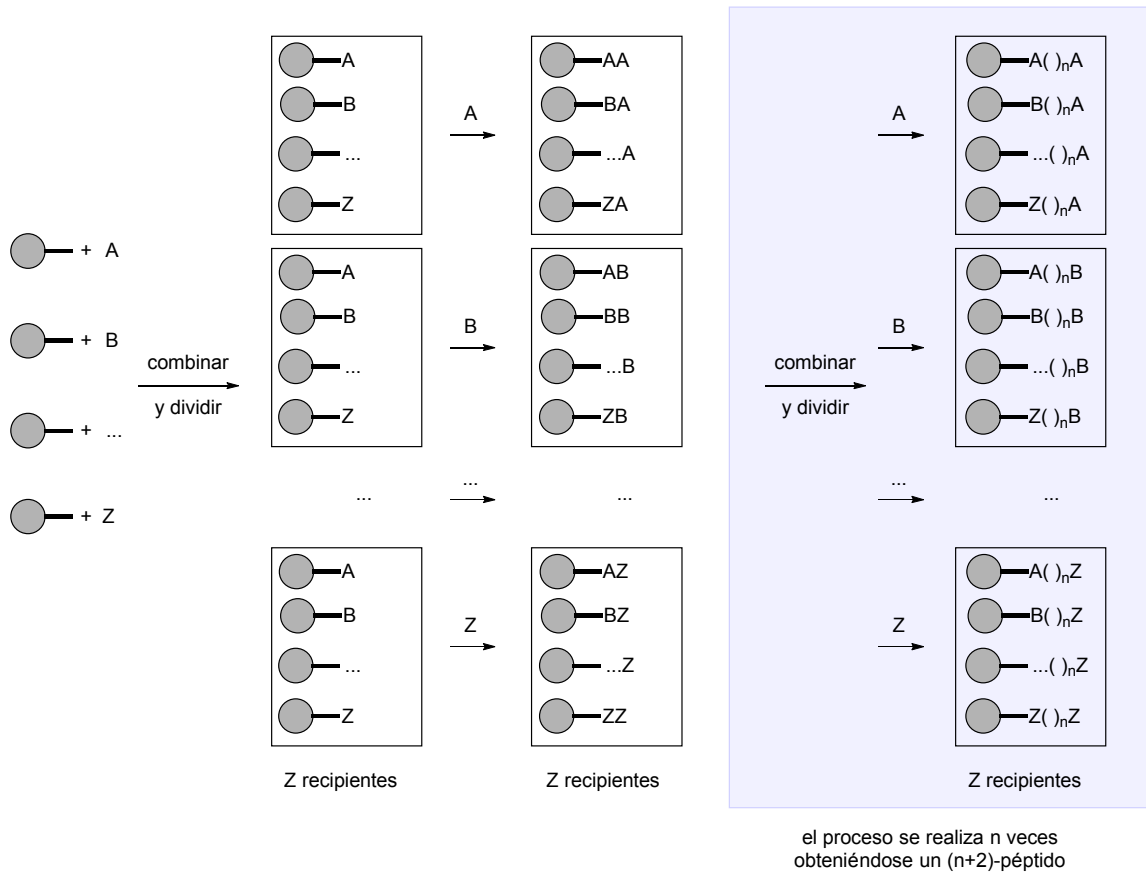


4.



5.

A continuación, se muestra un diagrama general para la síntesis de un (n+2)-péptido con la técnica *mix and split* donde n+2 representa un número entero de aminoácidos (en este caso 3 por ser un tripéptido) y A-Z los diferentes aminoácidos (en este caso serían 4: Ala, Val, Leu y Ser).



La técnica de Houghton emplearía un total de 64 *tea bags* y se empezaría anclando el primer aminoácido a 16 *tea bags*, cada uno (16 con el aminoácido Ala, 16 con Val, 16 con Leu, 16 con Ser). A continuación, cada una de las *tea bags* se haría reaccionar con el segundo aminoácido pudiendo juntarse aquellas que reaccionarían con el mismo aminoácido. Se necesitarán un total de tres operaciones de unión de aminoácidos (cada una por cuadruplicado) y tres de separación/combinación de *tea bags*.

La síntesis en paralelo emplearía 64 operaciones de unión de aminoácidos de manera automatizada.

Solamente en el caso de la técnica *mix and split* se obtendrían los tripéptidos como mezcla, en este caso compuesta por 16 aminoácidos.

6.

La síntesis en paralelo de 5 tripéptidos se realizaría fácilmente de manera automatizada. Se proveería al sintetizador automáticos de los correspondientes aminoácidos y se programaría para realizar la síntesis de manera análoga a lo que se haría manualmente.

La técnica *mix and split* no resultaría muy útil para la síntesis de únicamente 5 tripéptidos dado que se trata de una técnica que emplea gran variedad de sustratos de partida para obtener mezclas de un gran número de productos.

7.

El tipo de unión al sustrato para cada una de las resinas es diferente y permiten, por tanto, unir sustratos de diversa naturaleza. Por ejemplo, en la formación de péptidos uniendo el primer aminoácido por el grupo carboxílico, con la resina de Rink se generaría una amida y sin embargo con la de Merrifield y la de Wang un éster. Para estos dos últimos, además, la reacción necesaria para la unión es diferente.

8.

La deconvolución es el método para la identificación del componente o componentes activos de una mezcla. Es un método más rápido que la síntesis por separado de todos los componentes, aunque se necesita conservar muestras antes de cada etapa *mix and split*.

Para llevarlo a cabo se sigue el siguiente esquema (ejemplificado para un péptido):

Se observa qué última mezcla ha dado actividad y se reconoce el aminoácido final unido al péptido

Se añade este último aminoácido a las mezclas guardadas del paso anterior.

Se observa qué mezcla es activa.

(Se puede repetir el proceso).

Se sintetizan los componentes por separado y se analiza su actividad.

9.

El grupo NBoc se desprotege en medio ácido (TFA) y sin embargo el grupo NFmoc en medio básico (piperidina).

10.

Se necesitarían 20 operaciones de *mix and split* para formar las mezclas de los eicosapéptidos (20 aminoácidos). Si se quieren formar todos los posibles eicosapéptidos (un total de 20^{20}) cada mezcla contendría 20^{19} péptidos