

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN QUÍMICA APLICADA



SÍNTESIS ORGÁNICA EN FASE SÓLIDA

CASO DE ESTUDIO

PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALIZACIÓN EN QUÍMICA APLICADA

OPCION: ANALÍTICA

PRESENTA: JORGE EDUARDO MORALES LÓPEZ



13 OCT 2006

SALTILLO COAHUILA

RECIBIDO AGOSTO 2006

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN QUÍMICA APLICADA



JORGE EDUARDO MORALES LÓPEZ

SÍNTESIS ORGÁNICA EN FASE SÓLIDA

CASO DE ESTUDIO

PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALIZACIÓN EN QUÍMICA APLICADA

OPCIÓN: ANALÍTICA

ASESORA:

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Gladys de los Santos Villareal'.

M.C. GLADYS DE LOS SANTOS VILLAREAL

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN QUÍMICA APLICADA



JORGE EDUARDO MORALES LÓPEZ

SÍNTESIS ORGÁNICA EN FASE SÓLIDA

CASO DE ESTUDIO

PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALIZACIÓN EN QUÍMICA APLICADA

OPCIÓN: ANALÍTICA

EVALUADORES

DR. ALFREDO ROSALES JASSO

M.C. HORTENSIA MALDONADO TEXTLE

ÍNDICE

I	INTRODUCCIÓN	1
II	ANTECEDENTES	5
2.1.	SOPORTES SÓLIDOS	5
2.2.	LIGANDOS Y ADICIÓN DE LIGANDOS A LA RESINA.	6
2.2.1.	Tipos de ligandos	6
2.2.2.	Cargas y Precargas	8
2.2.3.	Espaciadores	8
2.2.4.	Unión de los ligandos	9
2.2.5.	Grupos salientes y métodos para removerlos	9
2.3.	LIGANDOS Y METODOS PARA SU REMOCIÓN EN SÍNTESIS ORGÁNICA	10
2.3.1.	Ligandos que se remueven electrofílicamente	10
2.3.1.1.	Ligandos removidos por ácidos fuertes	10
a)	Resina Merrifield	10
b)	Ligandos PAM	11
c)	Ligandos del tipo bencidril	12
d)	Otro Ligando que pueden ser separados por ácidos fuertes	12
2.3.1.2.	Ligandos removidos por ácidos débiles	13
a)	Ligando Wang.	13
b)	Ligando Sasrin	14
c)	Ligando Rink	15
d)	Ligando Sieber	15
e)	Ligando Scal	16
f)	Ligando indol	16
g)	Ligando Tritil	17
2.3.1.3.	Ligandos basados en silicio	17
a)	Ruptura del Enlace C – Si	17
b)	Ruptura del Enlace Si – O	18
2.3.1.4.	Ligandos tipo cetal para la inmovilizacion de alcoholes	19
a)	Tetrahidropirano (THP) y otros ligandos tipo cetal	19
b)	Ligandos Amida	19

2.3.1.5.	Ligandos para la inmovilizacion de grupos carbonilo	20
a)	Ligandos cetal	20
b)	Ligandos del tipo enol éteres y enaminas	21
2.3.1.6.	Ligandos del tipo boronato	21
2.3.1.7.	Ligandos basados en <i>tert</i> -alcoxicarbonilos.	21
2.3.2.	Ligandos que se remueven nucleofílicamente	22
2.3.2.1.	Nucleófilos oxigenados	22
a)	Saponificación	22
b)	Ligandos que pueden removerse por enzimas	23
c)	Transesterificación Nucleofílica.	24
d)	Rompimientos nucleofílicos involucrando carbamatos	25
2.3.2.2.	Nucleófilos nitrogenados	25
a)	Amonólisis y aminólisis	25
b)	Formación de lactamas y carbamatos por ciclolibración	26
c)	Ligando del tipo Oxima	27
d)	Ligandos sensibles a la hidracina	28
2.3.2.3.	Ligandos sensibles a nucleófilos luego de ser activados	28
a)	Ligandos del tipo sulfuro/sulfona	28
b)	Ligando Kenner de seguridad	29
c)	Activación Boc-Benzamida	30
2.3.2.4.	Nucleófilos de carbono	30
2.3.2.5.	Nucleófilos de halógeno	31
2.3.2.6.	Nucleófilos derivados de tioles	32
2.3.3.	Ligandos que se remueven fotoquímicamente	32
2.3.3.1.	Ligandos del tipo <i>o</i> -nitrobencilo	33
a)	Ligandos ONB	33
b)	Ligandos ONB α -sustituidos	33
c)	Ligandos removibles fotoquímicamente para la síntesis de aldehídos	34
2.3.4.	Rompimiento asistido por metales	35
2.3.5.	Remoción de ligandos bajo condiciones reductivas	35
2.3.6.	Remoción de ligandos bajo condiciones oxidativas	36
2.3.7.	Rompimiento basado en reacciones de cicloadición y cicloreversión	37
III	OBJETIVO	38

IV	APLICACIONES	38
4.1	SÍNTESIS DE DENDRÍMEROS EN SOPORTES SÓLIDOS	39
4.2	SÍNTESIS DE POLÍMEROS POR POLIMERIZACIÓN RADICÁLICA EN SOPORTES SÓLIDOS	42
4.2.1	Polimerización RAFT en fase sólida	42
4.2.2.	Polimerización ATRP en fase sólida	46
4.2.3	3.2.3. Polimerización NMP en fase sólida	50
4.3	SÍNTESIS DE POLÍMEROS POR POLIMERIZACIÓN IÓNICA EN SOPORTES SÓLIDOS	54
4.3.1	Polimerización aniónica en soportes sólidos	54
4.3.2	Polimerización catiónica por apertura de anillos en fase sólida	58
4.4	OTROS MÉTODOS DE SÍNTESIS DE POLÍMEROS EN FASE SÓLIDA	62
4.4.1.	Isomerización y polimerización en fase sólida con grupos dieno terminales	62
4.4.2	Poliéteres no-PEG como soportes sólidos	62
V	CONCLUSIONES	64
VI	RECOMENDACIONES	66
VII	ABREVIACIONES	68

I. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el empleo de soportes sólidos en el área de síntesis orgánica se ha visto incrementado debido a las ventajas que esta metodología representa, dentro de las cuales destacan:

- a) La facilidad con la que las reacciones se llevan a cabo al requerir solo de tres etapas principales: adición de reactivos, filtrado de la mezcla de reacción y lavado del soporte sólido.
- b) La eliminación laboriosas rutas experimentales, ya que requiere de procesos simples de purificación como lavado y filtración.
- c) La posibilidad de utilizar concentraciones altas de reactivos.
- d) La recuperación de la resina (soporte sólido) para reutilizarla en síntesis posteriores.

De cualquier manera, aunque la síntesis en fase sólida es bastante práctica, es importante considerar algunos parámetros, tales como: la selección adecuada del soporte sólido, el método de adición y remoción de los reactivos sobre la resina. La elección del ligando correcto es uno de los factores decisivos para el éxito de cada una de las etapas de reacción. Este pequeño fragmento, se vuelve crucial en el diseño de una determinada ruta sintética.

El concepto de síntesis en fase sólida fue desarrollado originalmente por Merrifield en 1963, cuando realizó la síntesis del péptido L-leucyl-L-alanyl-glycyl-L-valine por la adición química de un intermediario a un soporte polimérico fabricado a base de poliestireno entrecruzado con un 2% de divinilbenceno para incrementar algunas de las propiedades y fuerza del material¹. Este experimento revolucionó la síntesis de péptidos debido a la velocidad y simplicidad de la técnica. Algunas de las ventajas obtenidas de este proceso fueron las siguientes:

- a) La facilidad con la que el producto pudo aislarse, lo cual se realizó por filtración.
- b) La eliminación del uso de reactivos en exceso para forzar la terminación de la reacción.

¹Merrifield, R.B. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 2914

- c) La reducción del tiempo total de síntesis.
- d) La posibilidad de automatizar el método como en el caso de los procesos de química combinatoria.

En el método de Merrifield, el enlace entre péptidos y la desprotección se llevan a cabo sobre la superficie del soporte sólido. Se tratan las partículas esféricas del copolímero entrecruzado preparado a partir de estireno con aproximadamente el 2 % de divinilbenceno con clorometil metil éter y cloruro de estaño (IV), para dar una resina en la cual alrededor del 10% de los anillos aromáticos llevan grupos $-\text{CH}_2\text{Cl}$ (figura 1). El péptido en formación se ancla a este polímero y los reactivos en exceso, las impurezas y los productos secundarios se eliminan con un lavado minucioso tras cada operación. Esta metodología simplifica en gran medida la purificación de los intermediarios de cada etapa de la.

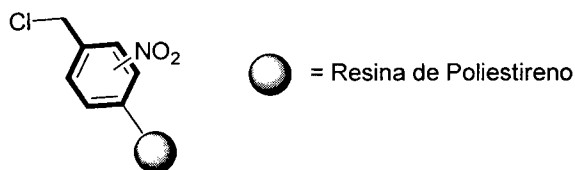


Figura 1. Representación del soporte sólido modificado por clorometilación.

Tal como se muestra en la siguiente figura, el procedimiento de la síntesis peptídica en fase sólida, comienza con la unión del aminoácido C-terminal al polímero clorometilado en la etapa 1. La sustitución nucleófila por el anión carboxilato de un aminoácido C-terminal protegido con N-tert-butoxicarbonil (N-Boc) desplaza el cloruro del grupo clorometilo del polímero, para formar un éster, que protege el extremo C al tiempo que lo ancla a un soporte sólido. Después, el grupo Boc se elimina por tratamiento con ácido (etapa 2), y el polímero que contiene el extremo N sin proteger se lava con una serie de disolventes orgánicos. Se eliminan los productos secundarios y solo quedan el polímero y el aminoácido C-terminal unido a él. Luego (etapa 3) se forma un enlace peptídico con un aminoácido N-Boc-protegido, mediante condensación en presencia de N, N'-diciclohexilcarbodiimida. El polímero se lava de nuevo cuidadosamente. A continuación se elimina el grupo protector Boc por tratamiento

ácido (etapa 4), y tras lavado, el polímero ya está listo para añadirle otro residuo aminoácido repitiendo el ciclo. Cuando se han añadido los aminoácidos, el péptido sintetizado se separa del soporte polimérico tratándolo con bromuro de hidrógeno en ácido trifluoroacético. Los residuos de aminoácidos se unen secuencialmente, empezando por el extremo C.

Añadiendo aminoácidos sucesivamente al aminoácido C-terminal, a Merrifield solo le llevó ocho días sintetizar la bradiquinina con un rendimiento del 68%. La actividad biológica de la bradiquinina sintética era idéntica a la de la natural.

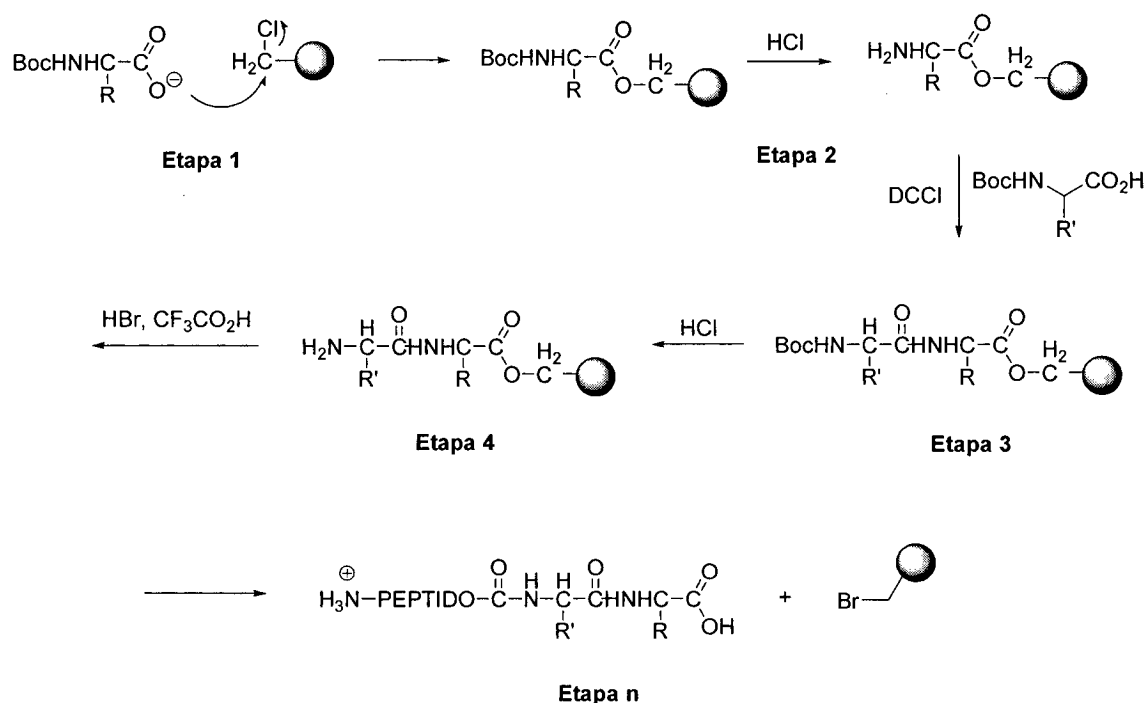


Figura 2. Síntesis de péptidos por el método de fase sólida de Merrifield

A partir de este desarrollo, Merrifield logró automatizar todos los pasos de la síntesis peptídica en fase sólida, y actualmente se dispone en el mercado de equipos controlados de manera automática. Utilizando una versión primitiva de su sintetizador de péptidos Merrifield publicó la síntesis del enzima ribonucleasa en 1969. En seis semanas realizó 369 reacciones, con las 11391 etapas necesarias para el ensamblaje de la secuencia de 124 aminoácidos de la ribonucleasa.

Sin embargo, la síntesis de péptidos en fase sólida no resuelve todos los problemas de purificación. Incluso si la etapa de acoplamiento de la síntesis de la ribonucleasa se desarrollara con un rendimiento del 99 %, el producto final estaría contaminado con muchos péptidos distintos, de 123 aminoácidos, de 122 aminoácidos, y así sucesivamente. De esta manera, a las seis semanas empleadas por Merrifield para la síntesis, siguieron cuatro meses de purificación del producto final. Desde entonces, la técnica ha sido refinada hasta el punto de conseguir rendimientos del 99 % y superiores. Se han sintetizado miles de péptidos y análogos de péptidos por el método de fase sólida².

La síntesis en fase sólida (SFS) permaneció prácticamente sin aplicaciones durante casi tres décadas, hasta que Ellman y sus colaboradores, publicaron un método para sintetizar 1,4-benzodiazepinas con altos rendimientos (85-100%)³.

En los últimos años la síntesis usando soportes poliméricos ha impactado a la comunidad científica. Los avances logrados en ésta metodología han contribuido a que su empleo sea diversificado hacia otras áreas de la investigación, no solo en la síntesis de compuestos activos biológicamente, sino en la preparación de moléculas orgánicas especiales y familias de ellas, así como también de algunos polímeros.

²Francis, A.C. Péptidos, Química Orgánica, 3ra. ed, McGraw Hill, 1999

³Bunin, B.A.;Ellman, J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10997

II. ANTECEDENTES

2.1. SOPORTES SÓLIDOS

La resina de poliestireno entrecruzado ha sido usada en síntesis orgánica desde 1963 cuando Merrifield utilizó un copolímero clorometilado de estireno y divinilbenceno (DVB). Este soporte insoluble es un gel entrecruzado que permite la penetración de reactivos y solventes entre los poros de las partículas del copolímero. Los tres soportes poliméricos más utilizados actualmente y preparados a partir de poliestireno son:

- a) Clorometil poliestireno preparado por postderivatización usando clorometilmetil éter y SnCl_4 .
- b) Hidroximetil poliestireno preparado a partir de la resina Merrifield por esterificación con acetato de potasio seguido por saponificación ó reducción del ester⁴.
- c) Aminometil poliestireno preparado por sustitución con ftalimida de potasio de la resina de Merrifield, seguido por una reacción de aminometilación⁵. La resina aminometilada permite el uso de una multitud de ligandos y espaciadores que pueden ser añadidos al sistema empleando los grupos amida, los cuales son estables aún bajo condiciones fuertemente ácidas.

También existen otros materiales como TentaGel (TG) y ArgoGel (AG), ambos copolímeros de poliestireno/DVB-polietilenglicol y (PS-PEG) desarrollados por Bayer para usos específicos y para solventes polares⁶. Los Crowns/pins (CP) son otro tipo de soportes constituidos por un injerto de polietileno/polipropileno sobre la cadena de poliestireno, vía iniciación fotoquímica⁷. La resina Kieselguhr/poliacrilomida (KPA)⁸ y el vidrio con tamaño de poros controlados (CPG)⁹ son también usados en diversos tipos de síntesis orgánicas. El copolímero poli(etilenglicol)/dimetilacrilamida (PEGA) es un material muy polar que aumenta

⁴ Wang, S.S. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1235.

⁵ Mitchel, A.R.; Kent, S.B. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 3795

⁶ Bayer, E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 113

⁷ Geysen, H.M.; Meloen, R.H. *J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1984**, 81, 3998

⁸ Dryland, A.; Seppard, R.C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 125

⁹ Alberico, F.; Pons, M. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 360.

sus propiedades en agua, posee flexibilidad y facilita el acceso de grandes macromoléculas como las enzimas, sin embargo tiene baja estabilidad mecánica¹⁰.

2.2. LIGANDOS Y ADICIÓN DE LIGANDOS A LA RESINA

Los puntos de unión entre el soporte sólido, el grupo espaciador y el ligando (grupo enlazante) deben ser químicamente estables durante la síntesis y de fácil remoción. Deben actuar sobre cualquier grupo funcional y generar altos rendimientos. Por tal motivo, los componentes principales en la síntesis en fase sólida [Soporte Sólido – Espaciador – Ligando] deben ser insolubles, inmovilizando los grupos protectores involucrados en la síntesis en fase sólida y su remoción debe ser fácil bajo condiciones suaves sin que el producto final resulte afectado. De 15 años a la fecha, un gran número de ligandos (más de 200) han sido desarrollados haciendo más eficiente la síntesis de una gran variedad de compuestos orgánicos.

2.2.1. Tipos de ligandos

Existe una clara distinción entre resinas y ligandos: la resina se considera un soporte inerte, químicamente inactivo, estable a las condiciones químicas y físicas de diferentes etapas de la síntesis y que pueda liberarse fácilmente. Los ligandos se consideran como grupos protectores inmovilizados que se clasifican en dos tipos:

- a) Ligandos integrales en donde el soporte sólido central forma parte del ligando.
- b) Ligandos no-integrales en donde el ligando se ancla al núcleo de la resina central.

Existen muchos ejemplos de ligandos integrales, algunos de ellos se muestran en la siguiente figura 3.

¹⁰ Meldal, M. *Tetrahedrom Lett.* **1992**, 33, 3077

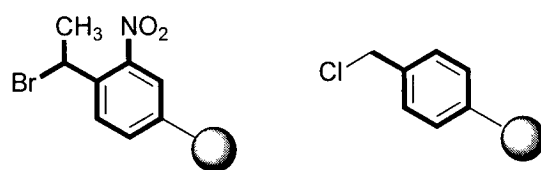


Figura 3. Ejemplos de ligandos integrales basados en poliestireno como soporte sólido.

La desventaja principal que presentan los ligandos integrales es el control sobre la síntesis, lo cual ocurre directamente sobre el soporte, ya que en muchas ocasiones crean efectos estéricos y electrónicos que pueden tener influencia directa sobre la ruta sintética.

La mayoría de los ligandos utilizados en síntesis orgánica en fase sólida son del tipo no-integral (Figura 4).

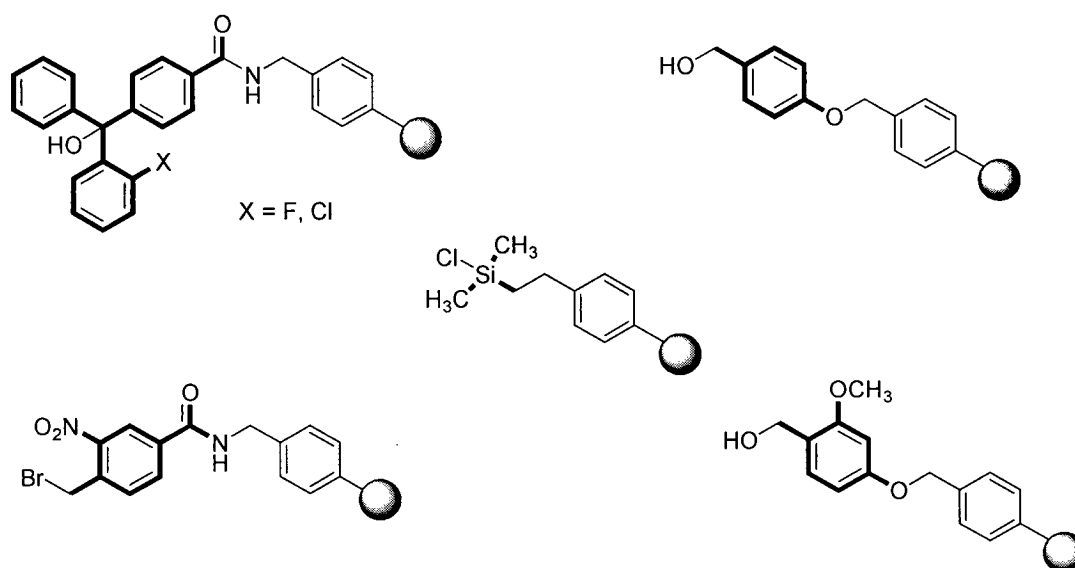


Figura 4. Ejemplos de ligandos no-integrales basados en resinas de poliestireno.

Estos ligandos pueden ser cargados sobre las resinas para luego transformarse antes de anclar los reactivos de la ruta sintética. Los ligandos que se copolimerizan con las resinas pueden considerarse como integrales o no-integrales¹¹.

¹¹ Borhan, B.; Wilson, J.A.; Gasch, M.J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7375

2.2.2. Cargas y Precargas

La elección ya sea de la precarga o carga directa es importante en SFS. El método de precarga se tiene cuando el ligando forma parte del monómero, mismo que al polimerizarse y experimentar entrecruzamiento no sufre cambios. Este método de precarga es el más eficiente y asegura altos niveles de carga de los reactivos, buenos rendimientos y pureza debido a que solo es posible anclar materiales puros al soporte sólido. El método de carga es cuando el ligando con sitios activos se une o enlaza al polímero entrecruzado. Es por lo regular menos eficiente ya que generalmente se requiere emplear una cantidad en exceso de reactivos, aunque es más rápido, al no requerir etapas previas a la reacción ni purificación de los productos obtenidos. Además, si todos los sitios derivatizados o activos en el ligando anclado a la resina no reaccionan pueden ocurrir reacciones secundarias. Existen algunos casos reportados en los que los ligandos anclados a las resinas no fueron purificados, lo que dio lugar a reacciones secundarias y a la presencia de productos impuros¹².

2.2.3. Espaciadores

Un grupo puede ser anclado al soporte sólido para actuar como unidad espaciadora. Su función principal es crear distancia entre el soporte sólido y los reactivos para generar propiedades similares a las obtenidas en solución, además de una mejor compatibilidad con el solvente. Los ejemplos típicos de espaciadores son las cadenas de PEG¹³ (como en la resina PS-PEG semejante al tentagel) ó las resinas alquílicas a base de PS¹⁴ ilustradas en la Figura 5.

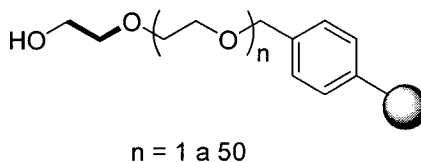


Figura 5. Espaciador común utilizado en SFS.

¹² Lu, G.-S.; Mojsov, s.; Tam, J. P. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3433.

¹³ Page, P.; Bradley, M.; Walters, I. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 794

¹⁴ Kobayashi, S.; Moriwaki, M. *Tetrahedrom Lett.* **1997**, 38, 4251

Es importante seleccionar un espaciador adecuado, ya que estos pueden alterar las características que llevan a la separación del ligando incrementando las complicaciones por efectos electrónicos.

2.2.4. Unión de los ligandos

Aunque la estructura del núcleo del ligando puede permanecer sin cambio, el grupo que se coloca entre el ligando y el soporte pueden modificar las condiciones en las que este vaya a ser posteriormente removido. Un ejemplo puede ser la resina Rink¹⁵, ilustrada en la siguiente figura 5, en la que altas concentraciones de TFA pueden algunas ocasiones romper alguno de los enlaces con el soporte de poliestireno e introducir impurezas coloreadas al producto final de la reacción.

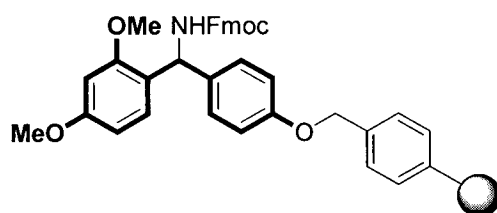


Figura 6. Resina Rink anclada a un soporte de poliestireno

2.2.5. Grupos salientes y métodos para removerlos

El ligando Rink puede ser empleado para unir un amplio rango de grupos funcionales a un soporte sólido, tales como ácidos carboxílicos, aminos, amidas, etc. Sin embargo cada funcionalidad puede removerse solo bajo condiciones específicas. Por ejemplo, una solución al 0.1 % de TFA en CH_2Cl_2 puede remover ácidos carboxílicos, mientras que una al 5 % de TFA en CH_2Cl_2 es necesaria para separar alcoholes y amidas¹⁶.

¹⁵ Rink, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3787

¹⁶ Garigipati, R. S.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 6807

2.3. LIGANDOS Y METODOS PARA SU REMOCIÓN EN SÍNTESIS ORGÁNICA

Los ligandos pueden clasificarse en siete categorías principales, mismas que a continuación se describen:

2.3.1. Ligandos que se remueven electrofilicamente

Existen dos maneras principales de separar un ligando de su soporte por vía electrofílica: mediante el empleo de protones y halógenos. Los más comunes son las fuentes de protones que pueden remover ácidos, amidas, alcoholes, tioles, amidinas, aminas, sulfonamidas, etc. Aunque la introducción de un grupo halógeno es útil, el rango de productos que puede ser removido, en esta área es a veces limitado.

2.3.1.1. Ligandos removidos por ácidos fuertes

a) Resina Merrifield

Esta metodología de síntesis en fase sólida fue inicialmente desarrollada para la preparación de péptidos. La metodología inicial involucra la reacción del ácido carboxílico libre del aminoácido N-protégido con benciloxycarbonil (Cbz) en la resina de clorometilpoliestireno nitrada. Con la subsecuente eliminación del grupo protector Cbz-amino con la mezcla HBr/CH₃CO₂H para generar aminas libres se observó que el enlace éster formado entre el péptido y la resina es demasiado estable y solo se logra remover aproximadamente un 3.2 % del grupo protector luego de 6h. Sin embargo, cuando la remoción se llevó a cabo en condiciones básicas por saponificación, el péptido pudo ser removido de manera cuantitativa. En la síntesis de Bradykinin, Merrifield¹⁷ protegió los grupos amino con tert-butiloxycarbonil (BOC), el cual puede ser eliminado con HCl 1M sin causar daño alguno al péptido unido a la resina. En este caso no fue necesario nitrar la resina, debido al ácido fuerte utilizado para la desprotección de la amina. Esta alternativa permitió el empleo de HF el cual da lugar a productos de alta pureza y buenos

¹⁷ Merrifield, R.B. *Biochemistry*; **1964**, 3, 1385

rendimientos. Además al ser muy volátil, el HF puede removerse por evaporación. Sin embargo, para eliminar reacciones secundarias durante el empleo de HF es necesario trabajar a bajas temperaturas (0°C) y cortos tiempos de reacción (30-60min)¹⁸ (Figura 7).

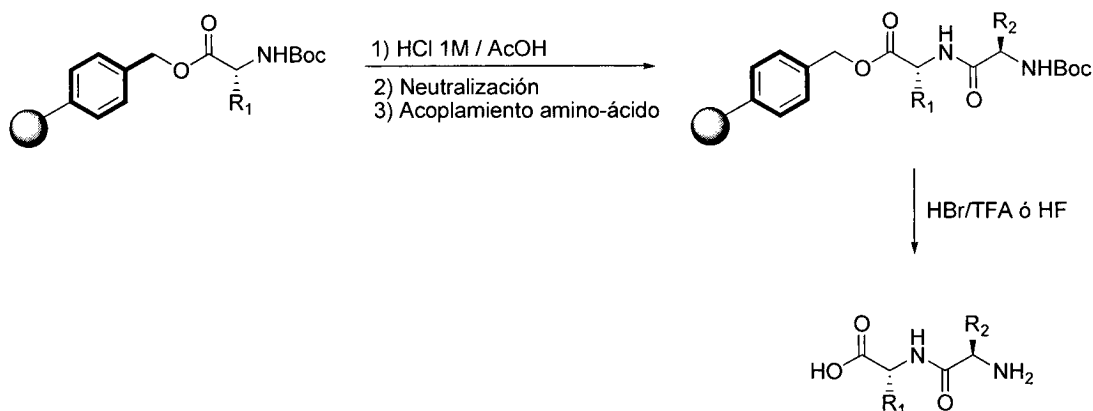


Figura 7. Resina Merrifield protegida con el grupo Boc

b) Ligandos PAM

La estabilidad de los ligandos basados en ésteres bencílicos frente al TFA no es del todo confiable. Por ejemplo, cuando la Ribonucleasa fue sintetizada utilizando esta resina, un promedio del 1.4 % de la cadena peptídica se perdió después de cada proceso de desprotección usando una solución de 50% TFA en CH₂Cl₂ por lo que puede decirse que no se obtuvieron los resultados esperados¹⁹. En 1976 Sparrow²⁰ decidió colocar un “espaciador” de cadena larga entre el punto de enlace del primer compuesto peptídico y el soporte sólido de PS. Se obtuvieron principalmente dos ventajas importantes: mejores rendimientos y mayor pureza en los productos de reacción.

Merrifield preparó el ligando electroattractor PAM (fenilacetamidometil) el cual incrementó la estabilidad del éster peptídico en aproximadamente 100 veces (Figura 8).

¹⁸ Gutte, B.; Merrifield, R.B. *J. Biol. Chem.* **1971**, 246, 1922

¹⁹ Karlsson, S.; Lindeberg, G. *U. Acta Chem. Scand.* **1970**, 24, 1010

²⁰ Sparrow, J.T. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1350

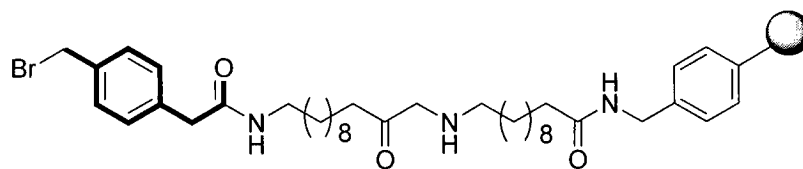


Figura 8. Ligando PAM (fenilacetamidometil)

c) Ligandos del tipo bencidril

La preparación de carboxamidas por acidólisis hace factible el uso del ligando bencidrilamina (BHA) diseñado por Marshall²¹ y selectivo para el rompimiento del enlace C-N, permitiendo la formación de una carboxamida (Figura 9).

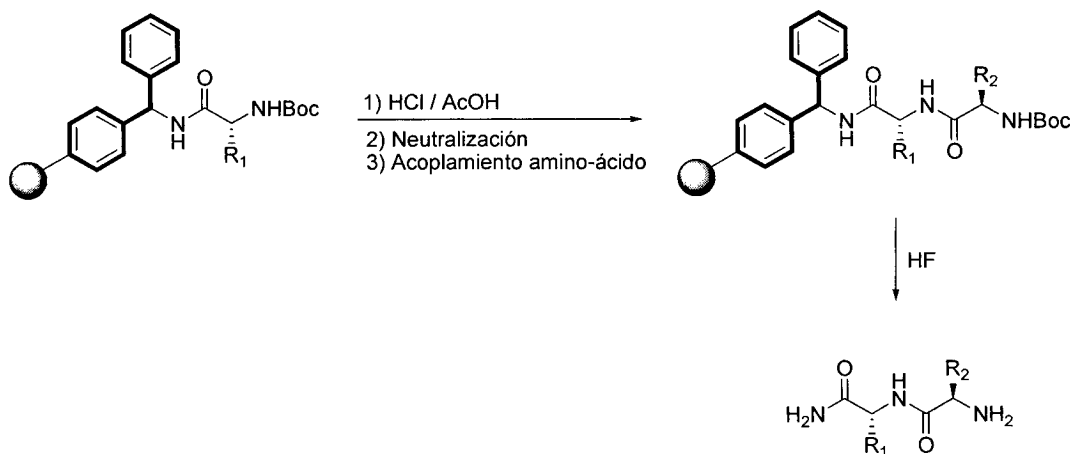


Figura 9. Síntesis de péptidos utilizando el ligando diseñado por Marshall

Un grupo estabilizante de carga como el fenilo puede añadirse en el carbón bencílico para aumentar la estabilidad del carbocatión permitiendo que el equilibrio sea desplazado hacia la obtención del producto libre.

d) Otros Ligandos que pueden ser separados por ácidos fuertes

Undén preparó el ligando ácido (4-(3-hidroxi-4-metiloxipentil)fenilacético) (OMPPA) para ser utilizado en la SFS usando Boc²². El autor estudió la estabilidad en presencia de TFA del

²¹ Pietta, P.G.; Marshall, G.R. *Chem. Commun.* **1970**, 650

²² Rosenthal, K.; Erlandsson, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 377.

enlace entre el ligando y el primer residuo y concluyó que este ligando fue más estable que el ligando PAM.

2.3.1.2. Ligandos removidos por ácidos débiles

Los procesos en los que se emplea HF y otros ácidos fuertes sufren de un problema común que limita su aplicación: son demasiado peligrosos por lo que no siempre pueden ser aplicados en la remoción de ligandos en SFS. Sin embargo, este tipo de sustancias han tenido una amplia aceptación debido a las considerables mejoras en cuanto a rendimientos de reacción y pureza de los productos que han podido obtenerse. Debido a que la sensibilidad del ligando frente al rompimiento ácido está relacionado con la estabilidad del carbocatión formado previo al rompimiento, la adición de más grupos electrodonadores debe disminuir la fuerza del ácido necesario para llevar a cabo el rompimiento entre el ligando y el producto.

Existen dos procedimientos que han podido ser aplicados satisfactoriamente: la adición de un grupo metoxi o alcoxi extra, lo que da lugar a los ligandos Wang, Sasrin y Rink, y la adición de grupos fenilo extra que genera otros derivados como el tritil y algunas modificaciones del ligante Rink.

a) Ligando Wang

En 1973, Wang utilizó el alcohol *p*-alcoxi-bencilo como ligando para la síntesis de péptidos en fase sólida bajo condiciones ácidas moderadas²³. El péptido final resultante pudo ser separado de su ligando con ácido trifluoroacético el cual permite conservar sin cambio todos los grupos protectores y las funcionalidades del péptido.

²³ Wang, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1328.

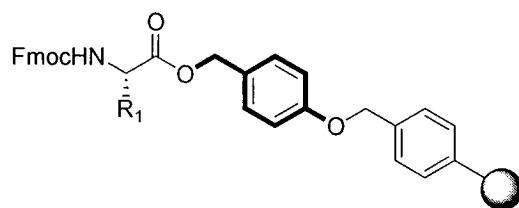


Figura 10. Ligando Wang como parte de una molécula protegida con un grupo Fmoc
Fmoc = 9-fluorofenil metiloxicarbonilo

El ligando Wang es ahora considerado como uno de los soportes de uso común en la SFS en presencia de ácidos cuando se utiliza el grupo protector Fmoc como parte de la estrategia de síntesis (Figura 10).

b) Ligando Sasrin

El ligando Sasrin (una resina súper ácida sensible) ligado a un soporte sólido a través de un enlace tipo éter fue utilizado por primera vez por Mergler²⁴. La adición uno o mas grupos metoxi al ligando Wang genera ligandos con mayor sensibilidad a la acidez, la cual puede ser mejorada por la estabilización del catión durante el rompimiento. Estos ligandos del tipo 2,4-dialcoxibencil alcohol son útiles para anclar ácidos que puedan luego ser removidos con TFA al 1% (Figura 11).

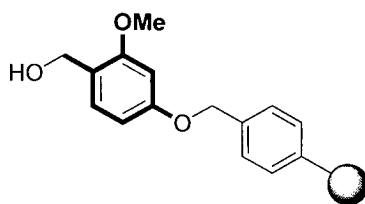


Figura 11. Estructura del ligando Sasrin

²⁴ Mergler, M.;Tanner, R. *Tetrahedrom Lett.* **1988**, 29, 4005

c) Ligando Rink

La introducción de grupos alcoxi en el sistema bencidrilo fue reportada por primera ocasión por Walter quien utilizó el ligando 4-(2,4-dimetoxifenilhidroximetil)fenoximetilpoliestireno el cual permite la preparación de un péptido utilizando AcOH al 10 % en CH₂Cl₂ para efectuar la separación²⁵ (Figura 12).

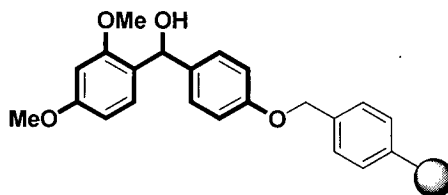


Figura 12. Estructura del ligando Rink

d) Ligando Sieber

En 1987 Sieber describió la preparación del ligando xantenilo, el cual permite la síntesis de amidas bajo condiciones bastante suaves (Figura 13).

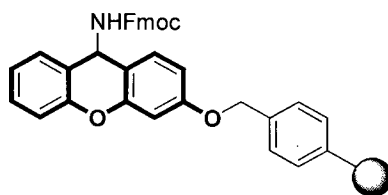


Figura 13. Ligando xantenilo sintetizado por Sieber.

²⁵ Rink, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3787.

e) Ligando Scal

En 1991 Lebl reportó la preparación de un ligando seguro y sensible a ácidos el cual permite extender la ortogonalidad de los sistemas utilizados para la síntesis de péptidos tipo amidas con C-terminal²⁶ (Figura 14).

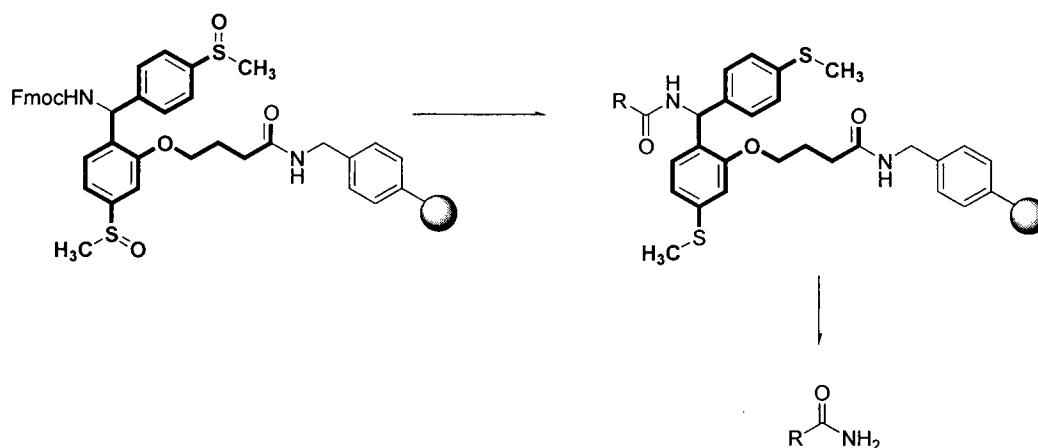


Figura 14. Ligando Scal basado en sulfóxidos

f) Ligando indol

Estep diseñó el ligando que se basa en el grupo 3-formil-indol, el cual permite anclar aminas por alquilación reductiva, para hacerlo posteriormente reaccionar con cloroformatos, isocianatos, cloruros de sulfonilo y ácidos. Luego, estos grupos pueden ser removidos empleando TFA en CH₂Cl₂ (2-50 %)²⁷ (Figura 15).

²⁶ Patek, M.; Lebl, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3891.

²⁷ Estep, K. G.; Neipp, C. E. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5300

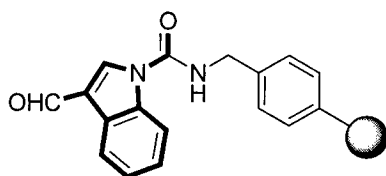


Figura 15 Ligando tipo indol sintetizado por Estep

g) Ligando Tritil

Los ligandos del tipo tritilo fueron desarrollados inicialmente por Leznoff y Fréchet²⁸. Ambos autores enfocaron el uso de este ligando en particular anclado a una resina de poliestireno como un grupo protector insoluble para la monoprotección de moléculas simétricas. El cloruro de tritilo ha sido utilizado para anclar selectivamente un grupo alcohol o un diol, preferentemente alcoholes primarios. El rompimiento fue realizado fácilmente utilizando ácidos como TFA anhidro ó HBr seco, (Figura 16).

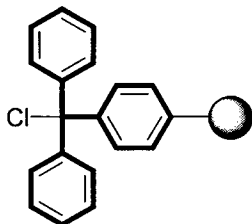


Figura 16. Ligando del tipo tritil anclado a una resina de PS

2.3.1.3. Ligandos basados en silicio

a) Ruptura del Enlace C – Si

Los grupos organosililados se han convertido en los grupos protectores más utilizados en síntesis orgánica desde que fueron introducidos en los años '70s. Aunque por lo regular son empleados para la protección de heteroátomos, también pueden ser utilizados en átomos de carbono. Estos grupos son compatibles con muchas de las transformaciones en química

²⁸ Fréchet, J.M.; Haque, K.E. *Tetrahedrom Lett.* **1975**, 16, 3055

orgánica y la ortogonalidad puede encontrarse fácilmente al utilizar reactivos específicos para remover el átomo de silicio tales como los ácidos y los iones fluoruro.

El enlace C – Si puede romperse cuantitativa y selectivamente dejando un átomo de hidrógeno en el lugar en el que el átomo de silicio estuvo colocado. Este proceso denominado protiodesililación puede llevarse a cabo generalmente en anillos aromáticos, (Figura 17).

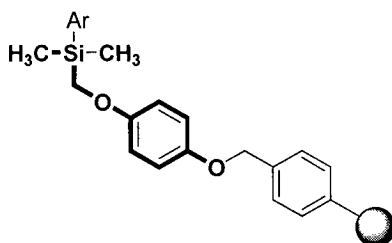


Figura 17. Ligando basado en la ruptura del enlace C-Si

b) Ruptura del Enlace Si – O

Un gran número de ligandos basados en Silicio han sido utilizados para anclar alcoholes. Su posterior remoción por lo general se realiza bajo condiciones nucleofílicas utilizando iones fluoruro ya que solo en algunos casos se ha reportado la remoción del silicio en medio ácido, (Figura 18).

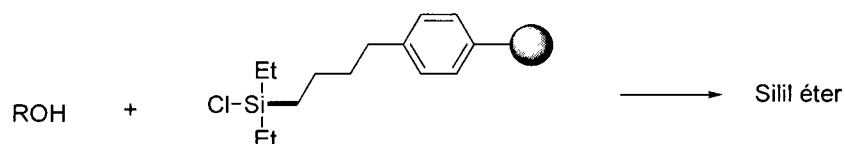


Figura 18. Ligando basado en el rompimiento del enlace Si – O

Varios alcoholes han sido utilizados por reacción directa el ligando ilustrado en la figura 17, cuyo silil éter correspondiente puede removerse con la mezcla de ácido acético/THF/H₂O en relación 6:6:1 a 50 °C durante 48 horas.

2.3.1.4. Ligandos tipo cetal para la inmovilización de alcoholes

Los ligandos Tritel, Wang y Rink han sido todos usados para inmovilizar alcoholes en fase sólida, siendo su reactividad modificada por la unión bencil éter modificada por los grupos a su alrededor.

a) Tetrahidropirano (THP) y otros ligandos tipo cetal

El ligando basado en THP fue introducido a las metodologías para SFS por Ellman con la intención de proveer un ligando que permitiera la protección de alcoholes secundarios impedido²⁹. Este nuevo mecanismo sería útil para síntesis orgánica y para bases fuertes estables y nucleófilos.

La remoción del grupo THP puede realizarse ya sea en la mezcla TFA/H₂O (95:5) en 15 minutos o con 2 equivalentes de ácido p-toluensulfónico en butanol (1:1) en 16 h. Los rendimientos obtenidos varían entre el 66 y 95 % para alcoholes primarios y secundarios y solo el 10% para alcoholes terciarios, (Figura 19).

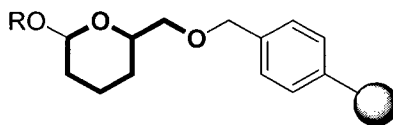


Figura 19. Ligando tipo cetal derivado del THP

b) Ligandos Amida

Los grupos aminos son conocidos por ser inestables y sensibles a la hidrólisis. Turner sintetizó el ligando que se muestra en la Figura 20 basado en un medio fenilacetilamino. Después del

²⁹ Chen, c.; Munoz, B. *Tetrahedrom Lett.* **1998**, 39, 3401

tratamiento con TFA/CH₂Cl₂/H₂O (9:10:1), el grupo fenilacetamida puede ser removido, dando lugar a la liberación de los alcoholes primarios y secundarios.

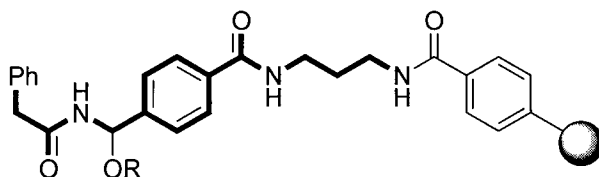


Figura 20. Ligando tipo amida

2.3.1.5. Ligandos para la inmovilización de grupos carbonilo

a) Ligandos cetal

Debido a que los cetales y acetales son los grupos que mas se emplean para proteger funcionalidades carbonilo, su uso como medio para anclar moléculas a una resina ha sido estudiado desde hace mucho tiempo en el área de SFS.

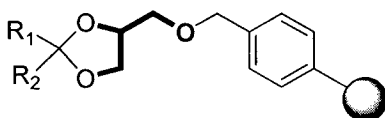


Figura 21. Ligando tipo cetal

Leznoff en 1973, utilizó un ligando perteneciente a la familia de los dioxolanos sustituidos obtenido a partir de la resina Merrifield por sustitución del cloruro por una sal de sodio del 4-metanol-2,2-dimetil-1,3-dioxolano³⁰. El principal objetivo del autor fue el proteger dialdehídos simétricos, sin embargo, en este proceso se encontraron algunas dificultades con los aldehídos impedidos estéricamente. Después de que en alguna otra porción de la molécula ocurrió una reacción química, el aldehído pudo recuperarse por tratamiento del ligando con la mezcla dioxano:HCl 1M durante 48 h, (Figura 21).

³⁰ Leznoff, C.C.; Wong, J.Y. *Can. J. Chem.* 1973, 51, 3756.

b) Ligandos del tipo enol éteres y enaminas

Las aminas quirales han sido empleadas para anclar cetonas y permitir mutilaciones enantioselectivas en soportes sólidos³¹. El rompimiento de la imina sobre el soporte da lugar a una α -metil cetona con un 94% de exceso enantiomérico. Los compuestos 2-aminobuta-1,3-dienos soportados fueron preparados usando reacciones de Diels-Alder, (Figura 22).

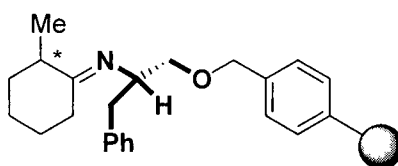


Figura 22. Ligando basado en una imina quiral

2.3.1.6. Ligandos del tipo boronato

Los ligandos derivados del ácido poliestirilborónico han sido utilizados para proteger algunos glicósidos³² y para la separación de mezclas cis-trans de dioles³³. Este sistema tiene algunas ventajas y desventajas. Los boronatos son sensibles al agua y una simple hidrólisis es suficiente para efectuar el rompimiento. Por tal motivo, la formación y posterior funcionalización de los boronatos requiere de trabajar en condiciones anhidras, (Figura 23).

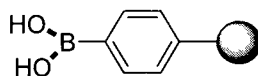


Figura 23. Ligando del tipo boronato

2.3.1.7. Ligandos basados en *tert*-alcoxicarbonilos

Los ligandos basados en el grupo *tert*-butiloxicarbonil (Boc) han sido utilizados desde 1969. Wang y Merrifield prepararon el ligando hidrazida que utilizaron para preparar un tetrapéptido

³¹ McArthur, C.R.; Worster, P. M. *Can. J. Chem.* **1982**, 60, 1836

³² Seymour, E.; Frechet, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 1149.

³³ Seymour, E.; Frechet, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 3669.

con un 76% de rendimiento³⁴. El grupo protector fue luego removido con una mezcla al 50% de TFA en CH₂Cl₂ durante 30 minutos. Este ligando en particular es lo suficientemente estable a bajas concentraciones de TFA (solo ocurre el 6% de remoción luego de 10 horas de exposición a 0.5 % de TFA) por lo que es muy utilizado para realizar SFS.

2.3.2. Ligandos que se remueven nucleofilicamente

2.3.2.1. Nucleófilos oxigenados

a) Saponificación

El proceso de saponificación para la remoción de ligandos y liberación de grupos ácido ha sido un proceso muy utilizado en SFS, desde la introducción de la química en fase sólida por Merrifield en 1963.

A pesar del hecho de que los ésteres benzoicos como los ilustrados en la siguiente figura 24 pueden ser liberados fácilmente utilizando solución de NaOH 0.1 M, en ocasiones es preferible utilizar condiciones aún más suaves que den lugar a una menor presencia de subproductos, tales como el empleo de 5 equivalentes de K₂CO₃ en metanol durante 48 horas a temperatura ambiente, o de hidróxido de tetrabutil amonio en THF³⁵.

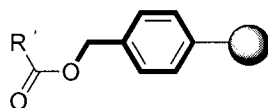


Figura 24. Saponificación de ésteres benzoicos

Snieckus también ha estudiado los procesos de saponificación de ésteres benzoicos, quién encontró finalmente que la mezcla de 5 equivalentes de LiOH (0.2M) en H₂O/MeOH/THF (1:2:5) bajo reflujo durante 2 días da lugar a productos puros³⁶.

³⁴ Wang, S.-S.; Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 6488.

³⁵ Yedidia, V.; Leznoff, C.C. *Can. J. Chem.* **1980**, 58, 1144.

Los ligandos participan de manera importante en la determinación de la facilidad con la que los grupos ésteres que están protegiendo podrán ser liberados. Los grupos electroattractores pueden contribuir incrementando la facilidad para el rompimiento de los enlaces y liberación de los productos.

La saponificación de ésteres ha sido también utilizada para la formación de alcoholes, usando ligandos derivados de grupos ácido y productos a base de grupos hidroxilo (Figura 25).

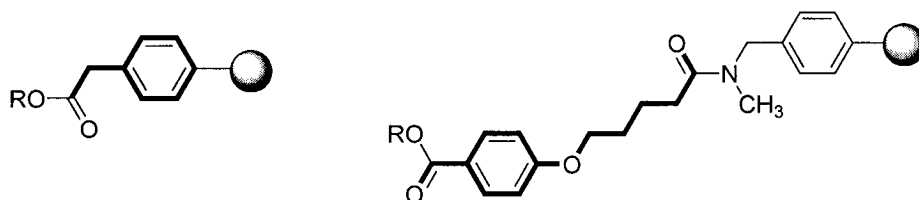


Figura 25. Otros ligandos que pueden ser removidos por saponificación

En este caso, los nucleófilos no tienen que ser iones hidróxido y de esta manera es posible emplear otros reactivos como la hidracina, amoníaco, etanolamina o metilamina para efectuar el rompimiento³⁷. Los polímeros que contienen cloruros de ácido se obtuvieron a partir de la resina Merrifield por Leznoff³⁸ y pueden ser utilizados también para preparar ligandos basados en grupos éster.

El uso de resinas carboxiladas específicas puede evitarse si se utiliza un espaciador dicarboxílico, como el que se muestra en la figura anterior.

b) Ligandos que pueden removerse por enzimas

Waldmann diseñó un ligando que puede ser removido por una enzima³⁹. El ligando 4-acetiloxibenciloxi puede ser hidrolizado por una enzima denominada Lipasa RB001-05.

³⁶ Chamoin, S.; Houldsworth, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4175.

³⁷ Pon, R.T.; Yu, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3327

³⁸ Leznoff, C.C.; Wong, J. Y. *Can. J. Chem.* **1972**, 50, 2892.

³⁹ Sauerbrei, B.; Jungmann, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1143

Turner demostró que un grupo amino protegido por una fenilacetamida puede ser hidrolizado cuando se utiliza la enzima penicilin amidasa dando lugar a “hemi-aminas” inestables, que posteriormente liberan el alcohol correspondiente⁴⁰ (Figura 26).

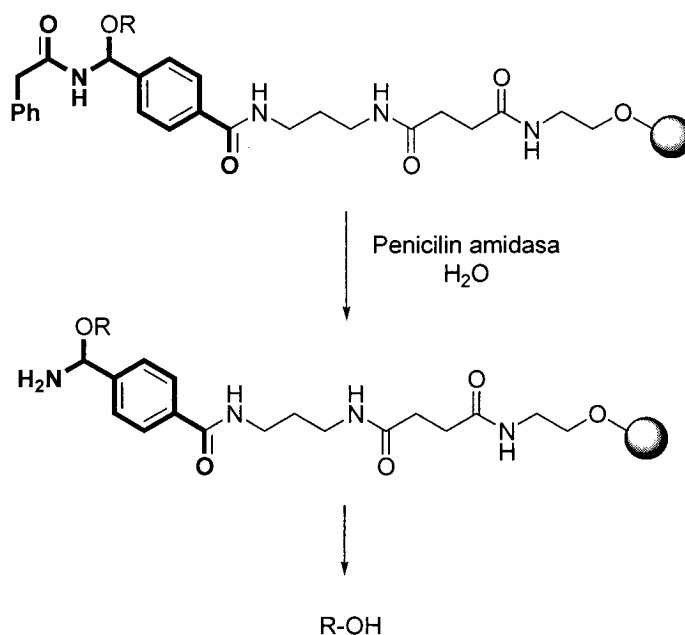


Figura 26. Preparación de alcoholes por rompimiento de ligandos con enzimas

c) Transesterificación Nucleofílica

Los ésteres en lugar de los ácidos pueden ser liberados por transesterificación ó por ataque nucleofílico de un alcóxido. En este proceso, por lo regular se obtienen buenos resultados con alcoholes primarios (MeOH, EtOH, BuOH), sin embargo en cada caso debe removerse cualquier presencia de humedad. La esterificación en solución por rompimiento y subsecuente tratamiento del ácido liberado con diazometano fue frecuentemente usada por Leznoff⁴¹, (Figura 27).

⁴⁰ Bohm, G.; Dowden, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3819.

⁴¹ Leznoff, C.C.; Goldwasser, J.M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 1875.

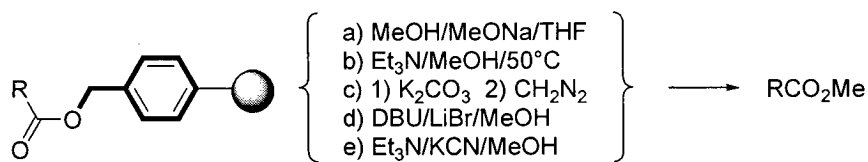


Figura 27. Preparación de metil ésteres por transesterificación nucleofílica

d) Rompimientos nucleofílicos involucrando carbamatos

Los ligandos tipo carbamato no impedidos de carbonatos pueden ser removidos de la resina si el grupo carbonilo se encuentra lo suficientemente activado, por ejemplo, con un átomo de nitrógeno o un grupo sulfonamida cercanos. Las condiciones básicas como MeONa en THF o LiOH en la mezcla THF/H₂O han sido utilizados para romper el enlace uretano en el ligando⁴². Algunos autores han confirmado que cuando los grupos uretano y sulfonamida se encuentran ligados al mismo átomo de nitrógeno, el rompimiento bajo condiciones básicas ocurre en el uretano más que en la sulfonamida (Figura 28).

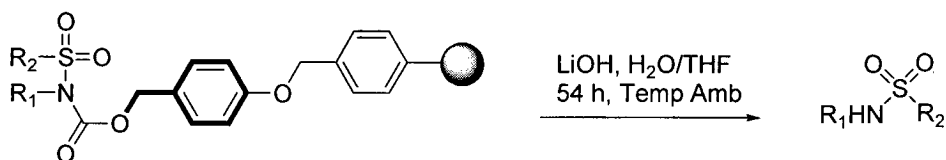


Figura 28. Rompimiento de ligandos involucrando carbamatos

2.3.2.2. Nucleófilos nitrogenados

a) Amonólisis y aminólisis

El desplazamiento de las reacciones que involucran nitrógeno por lo regular se dirige hacia la preparación de amidas a partir de grupos ésteres activados en un soporte, tales como los que se muestran en la Figura 29.

⁴² Raju, B. ; Kogan, T.P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3373.

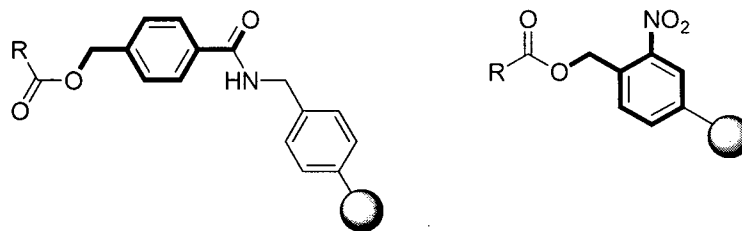


Figura 29. Ligandos para aminólisis.

Los ligandos son importantes para dichos desplazamientos nucleofílicos, por ejemplo, los grupos electroattractores presentes en el ácido hidroximetilbenzoico (HMBA) o el ligando del tipo 4-hidroximetil-3-nitrofenil incrementan la velocidad de la aminólisis, mientras que la presencia de grupos electrodonadores disminuyen dicha velocidad⁴³.

b) Formación de lactamas y carbamatos por ciclolibración

La formación de los enlaces amido ha sido utilizada para generar pequeños compuestos heterocíclicos utilizando el método de ciclolibración. La principal ventaja de esta estrategia es el hecho de que solo el producto deseado puede liberarse en la solución. Los mecanismos para la formación de compuestos con anillos heterocíclicos de 5 a 7, miembros se basa en la activación del grupo carbonilo (generalmente por una función éster) y el subsecuente ataque nucleofílico intramolecular por un átomo de nitrógeno. En muchos casos no se requiere de un ligando específico y el grupo éster simplemente está anclado a la resina Merrifield. En algunas ocasiones se puede utilizar un espaciador para facilitar la adsorción de la resina en el medio, a continuación se describen algunos ejemplos:

- i) *Dicetopiperazina*: Merrifield observó que el ácido acético en CH_2Cl_2 es efectivo para la formación y liberación de productos derivados de dicetopiperazina⁴⁴. Este ácido se prefiere para la ciclación debido a que ácidos más fuertes dan lugar a la formación de aminas protonadas en gran proporción como subproductos de reacción.

⁴³ Fridkin, M.; Patchornik, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 2953.

⁴⁴ Gisin, B. F.; Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 3102.

- ii) *Pirimidinadiona*: El nitrógeno de la amida puede ser involucrado en un ataque nucleofílico sobre la función carbamato. Las quinazolina-2,4-dionas pueden obtenerse de esta manera con rendimientos que van del 20 al 70%, usando Et₃N, MeOH a 60 °C por 24 h con pureza superior al 80%⁴⁵ (Figura 30).

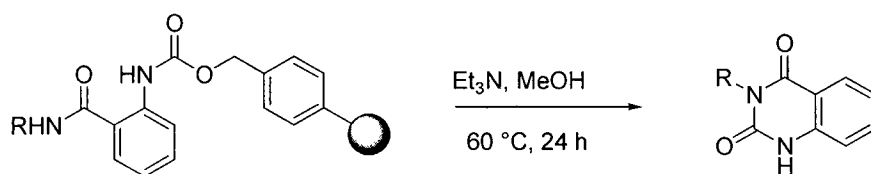


Figura 30. Síntesis de pirimidinadiones en fase sólida

- iii) *Hidantoínas*: Las hidantoínas pueden prepararse por ciclación y rompimiento de un grupo éster anclado. Este proceso también da lugar a productos con alta pureza.

c) Ligando del tipo Oxima

Los ésteres derivatizados con el ligando oxima pueden ser disociados bajo condiciones bastante suaves como la hidrazinólisis o aminólisis en comparación con los ésteres normales. Los ésteres del tipo aminoácido también pueden ser empleados como fuentes de aminas. Los péptidos cíclicos son un tipo importante de compuestos que se han preparado usando estos ligandos en rendimientos que van del 50 al 70 %⁴⁶, (Figura 31).

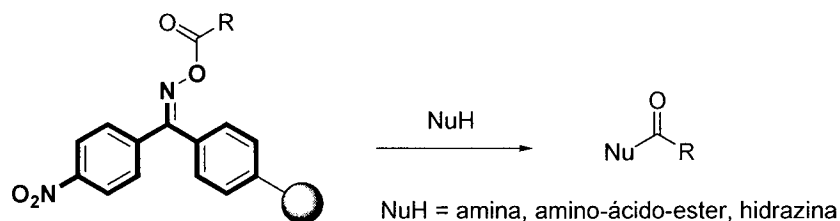


Figura 31. Grupo éster anclado en forma de oxima

⁴⁵ Gouilleux, L.; Fehrentz, J.-A. *Tetrahedrom Lett.* **1996**, 37, 7031.

d) Ligandos sensibles a la hidracina

Debido a su alta nucleofilicidad, la hidracina ha sido usada para romper muchos ligandos. El enlace formamidina puede ser removido por calentamiento en una solución etanólica de hidracina y ácido acético para la generación de aminas secundarias⁴⁷ (Figura 32).

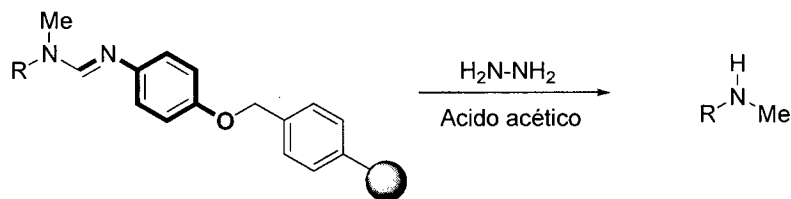


Figura 32. Preparación de aminas secundarias a partir del ligando formamidina

2.3.2.3. Ligandos sensibles a nucleófilos luego de ser activados

a) Ligandos del tipo sulfuro/sulfona

Es claro que el desplazamiento nucleofílico se facilita por grupos electroattractores cuando se colocan en las posiciones 2 o 4 de los ligandos aromáticos. Marshall observó un ligando basado en la transformación de un sulfuro a sulfona, cuando logró anclar aminoácidos en un ligando fenolsulfuro para dar un compuesto como el ilustrado en la figura 33. El desplazamiento del éster con otro grupo aminoácido fue realizado después de la oxidación del sulfuro con peróxido de hidrógeno, permitiendo la formación del enlace amino⁴⁸.

⁴⁶ DeGrado, W. F. ; Kaiser, E. T. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1295.

⁴⁷ Furth, P. S.; Reitman, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5403.

⁴⁸ Marshall, D. L.; Liener, I. E. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 867.

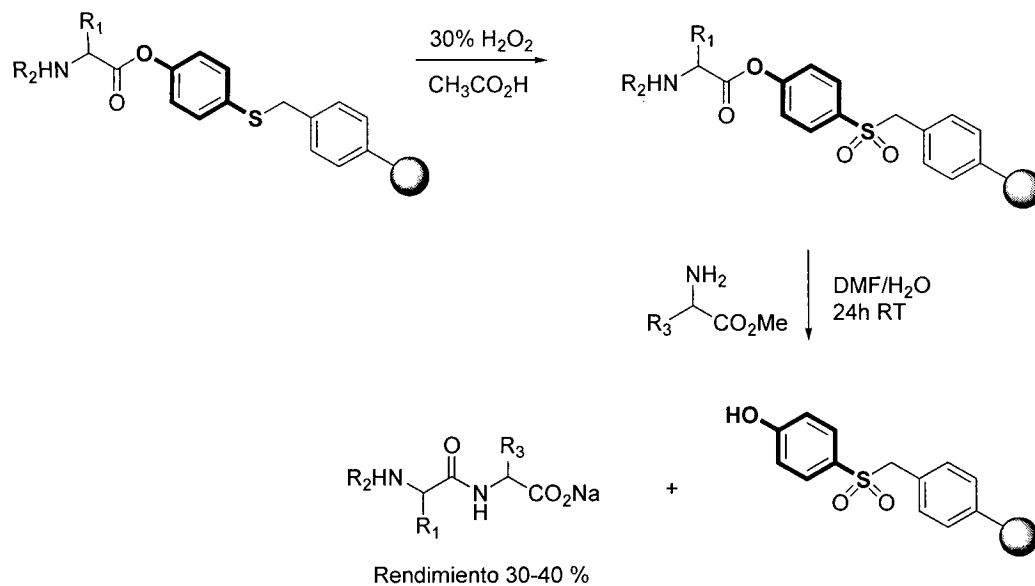


Figura 33. Ligando que actúa por la oxidación del sulfuro a sulfona

b) Ligando Kenner de seguridad

El principio de “seguridad” ha sido utilizado principalmente para ligandos del tipo acilsulfonamida, como el descrito por Kenner⁴⁹. Este tipo de ligandos son resistentes a condiciones ácidas (TFA, HBr-AcOH) usadas para la remoción de los grupos protectores conocidos como Boc, en donde las condiciones alcalinas ionizan el grupo NH haciendo el enlace amida insensible al ataque por hidroxilos y por otros nucleófilos, (Figura 34).

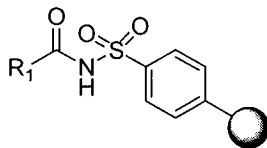


Figura 34. Ligando Kenner de la familia acilsulfonamida

c) Activación Boc-Benzamida

Estos ligandos de seguridad fueron desarrollados por Hulme para romper enlaces amida⁵⁰. La activación del carbonilo inerte de la benzamida se realiza a través de la preparación del intermediario Boc-carbamato. De esta manera el carbonilo de la amida se vuelve sensible a la hidrólisis con LiOH al 5% en H₂O₂ o alcoholisis con MeONa/MeOH/THF (1:1) permitiendo que un enlace amino inerte pueda romperse por hidrólisis básica en condiciones suaves, (Figura 35).

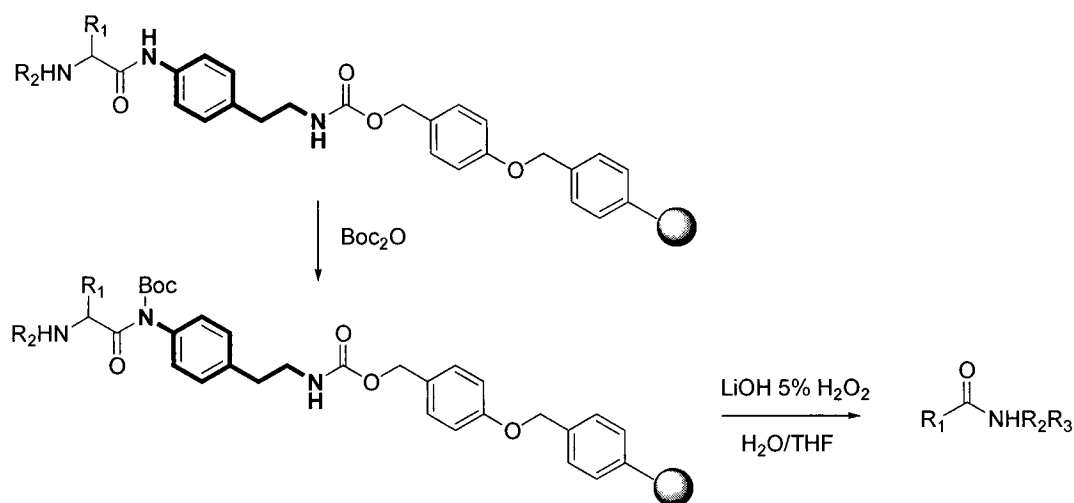


Figura 35. Activación con el grupo protector Boc

2.3.2.4. Nucleófilos de carbono

Los ligandos del tipo tioéster han sido removidos con reactivos organometálicos para generar cetonas⁵¹. La reacción con 5 a 10 equivalentes de reactivos de Grignard selectivamente generan cetonas, el intermediario tetraédrico puede ser aislado antes de efectuar la terminación de la reacción con una fuente de protones. Las cetonas se producen con rendimientos del 50 al 60 %, (Figura 36).

⁴⁹ Kenner, G. W.; McDermott, J. R. *chem. Commun.* **1971**, 636

⁵⁰ Hulme, C.; Peng, J.; Morton, G. *Tetrahedrom Lett.* **1998**, 39, 7227.

⁵¹ Vlattas, I.; Dellureficio, J. *Tetrahedrom Lett.* **1997**, 38, 7321.

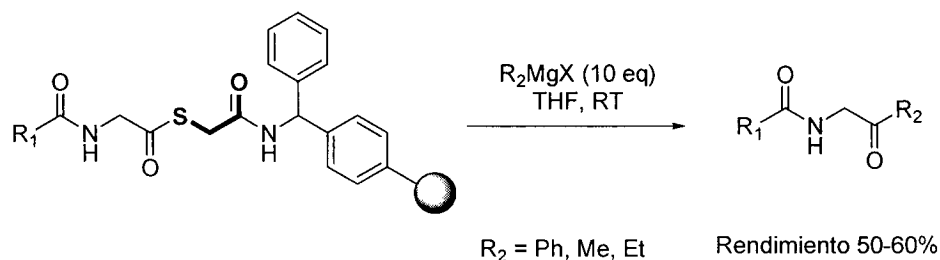


Figura 36. Síntesis de cetonas con reactivos de Grignard

2.3.2.5. Nucleófilos de halógeno

Los haluros han sido utilizados para remover productos de algunos soportes sólidos. Por ejemplo, los iones cloruro rompen los enlaces de aminas terciarias N-bencílicas inmovilizadas por tratamiento con α -cloroetilcloroformato (ACE-Cl) y subsecuente metanólisis en solución para generar aminas secundarias⁵². Las aminas secundarias se obtienen como sus correspondientes sales hidrocioradas con rendimientos que van del 70 al 96 % y pureza superior al 80%. Este proceso es muy útil para la preparación de aminas secundarias siempre y cuando los ligando empleados puedan ser anclados a la resina Merrifield, (Figura 37).

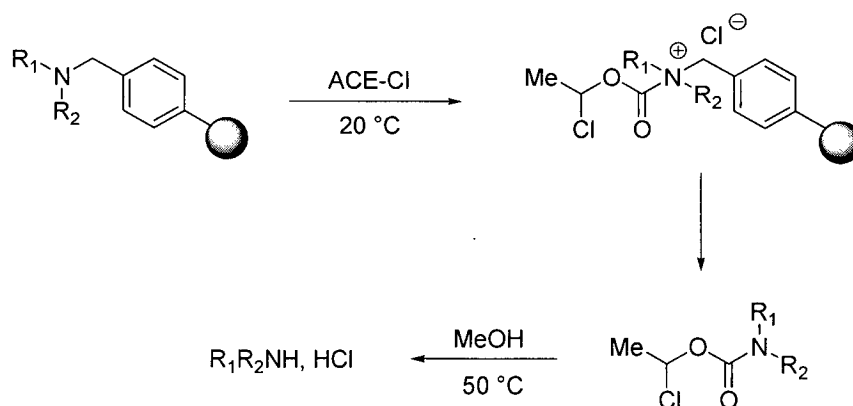


Figura 37. Síntesis de aminas secundarias utilizando un halógeno para remover el ligando.

⁵² Conti, P.; Demont, D.; Cals, J. *Tetrahedrom Lett.* **1997**, *38*, 2915.

2.3.2.6. Nucleófilos derivados de tioles

El ligando ilustrado en la figura 38 está basado en el ortonitrobenzen sulfonamida y ha sido utilizado para proteger aminas. El dióxido de azufre y la amina correspondiente se generan después del tratamiento con tiofenol. Se requieren 2 equivalentes de tiofenol para asegurar buenos rendimientos (62 a 100 %). Para retirar el exceso de reactivos se requiere realizar extracciones sucesivas⁵³.

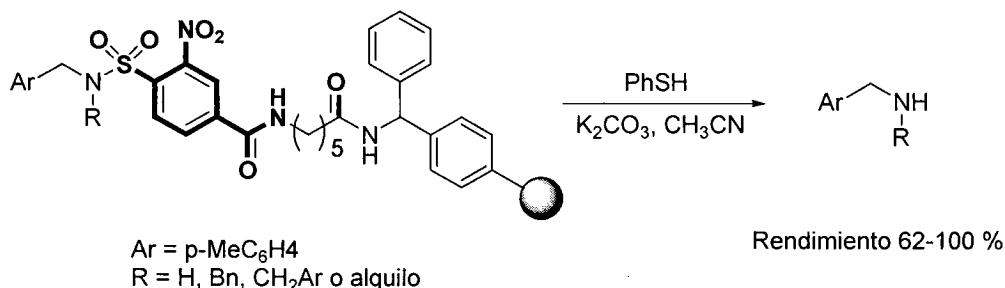


Figura 38. Remoción de ligandos por tioles

2.3.3. Ligandos que se remueven fotoquímicamente

La fotólisis ofrece un buen método de remoción de ligandos que ocurre bajo condiciones neutras. Los grupos protectores que pueden ser removidos fotoquímicamente han sido muy utilizados en la síntesis de carbohidratos, nucleótidos y péptidos. Su aplicación y extensión a la preparación de oligómeros se ha limitado por el hecho de que muchas especies orgánicas absorben luz o son sensibles a la radiación requerida para remover el ligando. Esto último influye en la velocidad con la que se lleva la fotólisis y los rendimientos del producto que pueden obtenerse. La luz utilizada debe solo ser absorbida por el grupo ligante y de ser posible no debe afectar otros grupos. Por tal motivo, el principal problema se vuelve el como alcanzar altos rendimientos en la ruptura de los enlaces con los ligandos.

⁵³ Kay, C. ; Murray, P.j. ; Sandow, L. *Tetrahedrom Lett.* **1997**, 38, 6941.

Se han logrado algunos avances importantes, por lo que a continuación se describen algunos ligandos que pueden ser removidos fotoquímicamente.

2.3.3.1. Ligandos del tipo *o*-nitrobencilo (ONB)

a) Ligandos ONB

Rich fue el primero en utilizar ligandos funcionarizados con *o*-nitrobencilo que pueden ser removidos vía fotoquímica preparados por la nitración de la resina de poliestireno nitrada y clorometilada. Sin embargo, como resultado de la sobre nitración se obtuvieron rendimientos moderados como resultado en la mayoría de las ocasiones en que fue utilizado⁵⁴, (Figura 39).

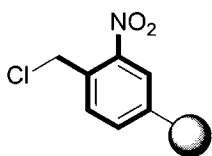


Figura 39. Ligando ONB

Algunos otros ligandos de este tipo han sido preparados, aunque los rendimientos no han podido ser optimizados en gran medida, se han sintetizado ligandos para diferentes aplicaciones y que pueden ser retirados fotoquímicamente, irradiando cerca de los 320 a 350 nm.

b) Ligandos ONB α -sustituidos

Con la intención de incrementar los rendimientos de reacción, se diseñaron estos ligandos. El mecanismo de fotorrompimiento involucra la conversión del grupo nitro a nitroso y la inserción de un átomo de oxígeno en el enlace C-H localizado en la posición bencílica como se observa en la figura 40. La obtención del producto va ligada a la obtención también de *o*-nitrosobenzaldehído como fotoproducto de reacción, mismo que posteriormente se transforma por entrecruzamiento en ácido azobenceno-2,2'-dicarboxílico de color rojo por lo que actúa

⁵⁴ Rich, D. H.; Gurwara, S. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 610.

como un filtro de luz reduciendo la absorción de la radiación por el ligando, reduciendo así por consecuencia el rendimiento de la reacción. Además, el aldehído puede también atrapar a la amina⁵⁵.

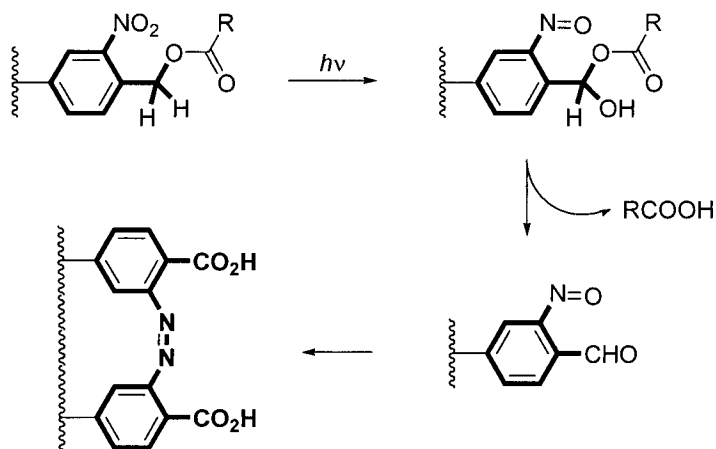


Figura 40. Ligando ONB α -sustituido

c) Ligandos removibles fotoquímicamente para la síntesis de aldehídos

Los ligandos basados en nitrofeniletilenglicol fueron desarrollados especialmente para la síntesis de aldehídos. Cuando se remueven, generan 2-nitrosohemiacetales los cuales experimentan un rompimiento espontáneo para dar lugar a la formación de los productos que contienen carbonilo y una resina compuesta de α -hidroxi-2-nitrosoacetofenona, (Figura 41).

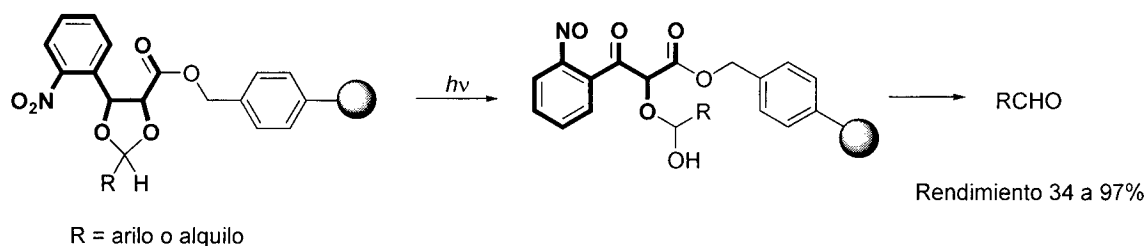


Figura 41. Reacción en donde ocurre la remoción fotoquímica del ligando

⁵⁵ Pillai, V. N. R. *Synthesis* 1980, 1.

2.3.4 Rompimiento asistido por metales

Dos distintos avances basados en las reacciones asistidas por metales han sido logrados en el área de las investigaciones que involucran el rompimiento entre el ligando y la resina en la SFS. El primero de ellos consiste en la activación de olefinas por metales de transición y el segundo en la activación-polarización de enlaces C-heteroátomo por ácidos de Lewis lo cual por lo regular “suaviza” las condiciones de remoción.

El principal problema que presentan estos métodos es que son invasivos y que resultan en la “contaminación” de los productos por especies metálicas, las cuales aún en cantidades catalíticas, incluso en trazas tan bajas como ppb, pueden ocasionar graves consecuencias, sobretodo cuando el método se emplea para la fabricación de productos farmacéuticos.

La transferencia del grupo alilo a un nucleófilo catalizada por paladio (0), que actúa como un atrapador del grupo alilo, puede ser utilizado para romper ligandos arílicos. Kunz, publicó en 1988 (Figura 42), el uso del ácido bromocrotónico como un ligando cuyo rompimiento se efectúa vía catálisis metálica⁵⁶.

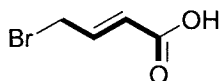


Figura 42. Ligando utilizado por Kunz a partir del ácido bromocrotónico

2.3.5 Remoción de ligandos bajo condiciones reductivas

Además de los rompimientos ácidos, básicos, nucleofílicos y fotolíticos, la reducción representa otro importante tipo de reacciones de rompimiento. Sin embargo, no es tan utilizada como otros métodos en SFS y en esta área se han desarrollado principalmente cuatro tipos de rompimientos reductivos:

- i) Hidrogenación catalítica
- ii) Reducción por disulfuros

⁵⁶ Kunz, H. ; Dombo, B. *Angew.Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 711.

- iii) Desulfurización
- iv) Ataque nucleofílico por hidruros o radicales hidrógeno.

A pesar de la existencia de muchos estudios relacionados con la hidrogenación catalítica en fase sólida durante los años 70s y a principios de los 80s, esta técnica no parece ser favorecida, lo cual se debe principalmente a algunos reportes en los que se mencionan infructuosos intentos para efectuar la hidrogenólisis de una resina del tipo bencil éster usando varios catalizadores⁵⁷. Los métodos de desulfurización y reducción por disulfuros han sido empleados solo en casos particulares y los reportes existentes al respecto son muy pocos, como para emitir un juicio adecuado sobre su eficiencia potencial como ligandos basados en esta estrategia.

El único método de reducción que al parecer ha tenido mayor uso, es el uso de hidruros. Sin embargo, este último genera preocupaciones en torno a los bajos rendimientos obtenidos y el exhaustivo trabajo de purificación, que debe ser realizado para recuperar los productos de reacción luego del rompimiento.

2.3.6 Remoción de ligandos bajo condiciones oxidativas

La oxidación representa una estrategia de las muchas existentes. A la fecha, se han realizado dos intentos principales, primero por sintetizar ligandos sensibles a la oxidación (ozonólisis de alquenos, oxidación de ligandos basados en azufre o selenio) y segundo para usar las propiedades existentes de los ligandos. Las estrategias de oxidación obviamente no son compatibles con la presencia de grupos sensibles en la molécula que pueden ser modificados por la utilización de agentes oxidantes como la benzoquinona (DDQ) o el ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA). Un ejemplo de este tipo se menciona a continuación:

El grupo protector *p*-metoxibencil éter puede experimentar transferencia de electrones al 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona para generar un ión oxonio el cual puede ser capturado

⁵⁷ Erickson, B. W.; Merrifield, R.B. Solid-Phase Peptide Synthesis In The Proteins, 3rd ed.

por agua dando lugar a la formación de un hemiacetal generando un alcohol y una resina de 4-metoxibenzaldehído, de acuerdo a la figura 43.

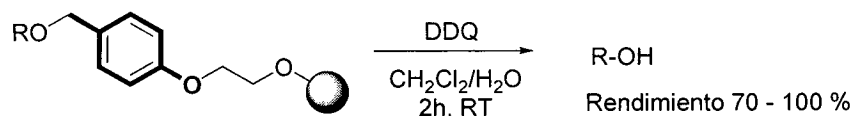


Figura 43. Rompimiento por un agente oxidante durante la preparación de alcoholes

2.3.7 Rompimiento basado en reacciones de cicloadición y cicloversión

Existen solo algunos ejemplos de cicloadiciones o cicloversiones Diels-Alder descritos en la literatura concerniente a la liberación de soportes en SFS. El cicloaducto que se muestra en la siguiente figura fue obtenido por la adición 1,3-dipolar de una α -dicetona anclada al ligando Wang, catalizada por rodio (II) y acetilendicarboxilato. El rompimiento se efectúa por calentamiento a 79°C en benceno durante 1 h, para liberar de manera limpia y eficiente furanos tetrasustituídos por cicloversión termolítica con un 70% de rendimiento y 98% de pureza, (Figura 44).

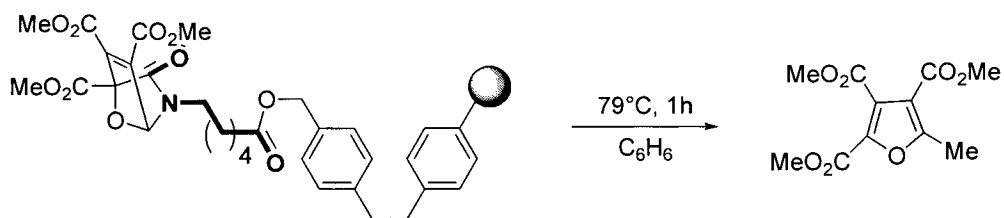


Figura 44. Obtención de furanos por ciclotermodireversión en SFS

III. OBJETIVO

Demostrar mediante la revisión bibliográfica presentada, que la síntesis en fase sólida de moléculas orgánicas y polímeros preparados principalmente por métodos vivientes como RAFT, ATRP, NMP y polimerizaciones iónicas, puede considerarse como una herramienta de gran utilidad con respecto a los métodos convencionales de síntesis. Lo anterior, por presentar una serie de ventajas que conllevan a una rápida y eficiente recuperación de las moléculas sintetizadas.

IV. APLICACIONES

La síntesis en fase sólida es una de las tecnologías más útiles para su aplicación en química combinatoria que ha experimentado recientemente intensos desarrollos, dentro de los cuales se incluye su empleo tanto en la síntesis de diversas moléculas orgánicas como en la preparación de polímeros⁵⁸.

El empleo de los soportes sólidos en diversos métodos de polimerización, es una metodología que se ha tornado atractiva para muchos científicos aproximadamente del año 2000 a la fecha. Los métodos controlados de polimerización, funcionan muy bien cuando las reacciones son soportadas en fase sólida al proveer los medios suficientes como para “anclar” los sitios de reacción, dando lugar a la preparación de polímeros de arquitectura controlada con altos rendimientos de reacción y alta pureza. Una de las ventajas, es que los productos o polímeros pueden recuperarse, primero por simple filtración unidos químicamente al soporte para luego ser removidos del mismo. En algunos casos el soporte puede ser reutilizado para posteriores experimentos.

A continuación se describen algunos ejemplos de trabajos científicos en donde se emplearon soportes sólidos para la síntesis de polímeros, principalmente, de polímeros de arquitectura controlada los cuales fueron preparados ya sea en una o varias etapas de reacción.

4.1 SÍNTESIS DE DENDRÍMEROS EN SOPORTES SÓLIDOS

Uno de los problemas asociados a la técnica de síntesis en fase sólida está dado por la baja cantidad de sitios activos que pueden tenerse en el medio de reacción. Es decir, la cantidad de resina empleada limita los lugares en los que iniciará una reacción. Esta característica de los soportes recae en ocasiones en dificultades para evaluar e identificar los productos finales en las reacciones.

La síntesis de dendrímeros en fase sólida, es uno de los métodos que permiten incrementar la carga del soporte⁵⁹.

La síntesis en fase sólida puede proveer soluciones para una gran cantidad de problemas asociados con la síntesis de dendrímeros, principalmente el tiempo requerido para efectuar la purificación de los mismos.

Todas las moléculas dendríticas ensambladas en un soporte, así como la gran mayoría de las que se preparan en solución, se basan en unidades monoméricas del tipo AB_2 ó AB_3 . En el año 2004, Dahan y colaboradores⁶⁰ presentaron el diseño de una unidad tetrafurcada del tipo AB_4 , que tiene la propiedad de permitir el incremento en la carga sobre la resina durante cada generación del dendrímero.

El éxito de la síntesis de dendrímeros en general y en fase sólida en particular, se basa en la facilidad con la que pueda tenerse el monómero. Por lo regular se utilizan compuestos que pueden adquirirse comercialmente para preparar unidades en solución vía reacciones de una o dos etapas. Sin embargo, el preparar monómeros en solución por rutas más largas y complejas, es demasiado costoso. En este trabajo, se reportó la preparación de monómeros ensamblados directamente en el soporte. Dicho desarrollo da lugar a grandes ventajas para la síntesis en

⁵⁸ Obrecht, D.; Villalgordo, J. M. *Solid-Supported Combinatorial and Parallel Síntesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries*; Pergamon: Oxford 1998.

⁵⁹ Swali, V; Wells, N. J.; Langley, G. J.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4902.

⁶⁰ Dahan, A.; Dimant, H.; Portnoy, M; *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 305-307.

fase sólida no solo para la preparación de dendrímeros, sino para la obtención de diversas unidades monoméricas.

En este caso, la síntesis reportada se basa en anclar a la resina Wang el compuesto 4-hidroxibenzaldehído usando la reacción de Williamson. El derivado diéster se obtuvo por una condensación de Knoevenagel con dimetil malonato usando cantidades catalíticas de acetato de piperidinio, como se observa en la figura 45.

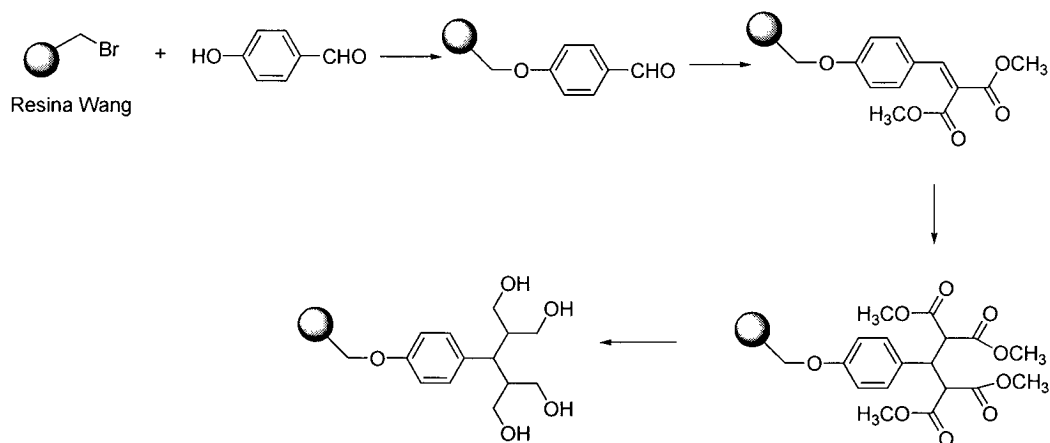


Figura 45. Síntesis de la primera generación del dendrímero.

Para preparar resinas con mayor carga se utilizaron como materias primas los productos de las transformaciones que se muestran en la figura 46, dando lugar a la segunda generación de los dendrímeros.

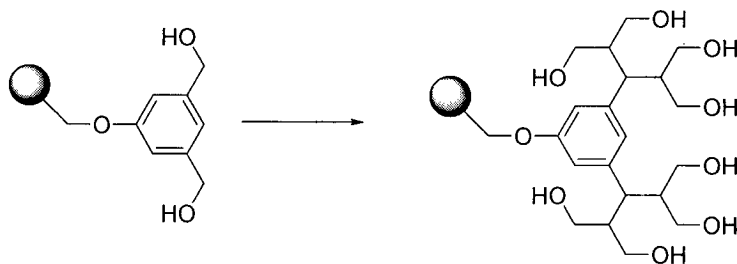


Figura 46. Síntesis de la segunda generación del dendrímero.

Así fue posible demostrar que pueden construirse dendrímeros de alta capacidad de carga, los cuales fueron preparados directamente sobre un soporte sólido.

Previamente, en el año 2003 los mismos autores habían reportado la síntesis de un dendrímero similar bajo una ruta sintética semejante a la anteriormente descrita, pero llegando a la preparación de “n” generaciones del dendrímero⁶¹.

En este caso, se prepararon dendrímeros en soportes sólidos, empleando también la resina Wang, basados en poli (arilbencil éter). Para tal efecto se utilizó dimetil 5-hidroxi-isoftalato y aplicando la secuencia de condensación-reducción de Mitsunobu se llegó a la obtención de un dendrímero de tercera generación preparado limpia y eficientemente. La síntesis se monitoreó empleando RMN-¹³C en fase gel y rompimiento acidolítico.

Este dendrímero del tipo arilbencil éter fue preparado con excelentes resultados hasta la tercera generación (Figura 47).

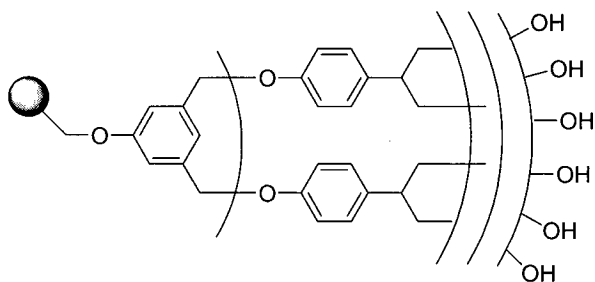


Figura 47. Dendrímero del tipo arilbencil éter de tercera generación.

De acuerdo al análisis del producto obtenido y su cuantificación, el rendimiento global de la reacción fue del 82%, es decir, bajo esta metodología, la eficiencia es cuantitativa.

⁶¹ Dahan, A.; Portnoy, M.; *Macromolecules*, **2003**, *36*, 1034-1036.

4.2 SÍNTESIS DE POLÍMEROS POR POLIMERIZACIÓN RADICÁLICA EN SOPORTES SÓLIDOS

El uso de soportes sólidos en polimerización radicalica viviente, como ya se había mencionado anteriormente, se ha vuelto muy atractivo desde hace algunos años. Las tres principales técnicas controladas conocidas como: ATRP (Polimerización Radicalica por Transferencia de Atomos), NMP (Polimerización mediada por Nitróxidos) y RAFT (Polimerización controlada por el proceso reversible de Adición-Fragmentación) pueden realizarse eficientemente en soportes sólidos.

La polimerización NMP fue una de las primeras técnicas de radicalica viviente en ser aplicada usando soportes sólidos, por modificación ya sea de sílica o de la resina Merrifield para dar lugar a la formación de cadenas poliméricas de peso molecular controlado injertadas sobre la superficie de la resina⁶².

ATRP también puede ser utilizada de la misma manera, solo que en este caso los iniciadores y catalizadores deben ser injertados químicamente a la resina para dar lugar al crecimiento de la cadena polimérica directamente en esos sitios. Así el catalizador puede ser también recuperado junto con la resina, lo que permite su reutilización posterior⁶³.

4.2.1. Polimerización RAFT en fase sólida

La polimerización RAFT es quizá la técnica de polimerización viviente controlada más versátil debido a su compatibilidad con una gran cantidad de monómeros y condiciones de reacción. El proceso de RAFT y los agentes de transferencia de cadena utilizados para mediar la polimerización han sido estudiados extensivamente desde hace ya algunos años. Las principales desventajas de esta metodología están asociadas a las impurezas atrapadas en el polímero final resultante, que incluyen principalmente: cadenas poliméricas muertas,

⁶² Husseman, M.; Malmstrom, E.; *Macromolecules*, **1999**, *32*, 1424-1431.

⁶³ Haddleton, D. M.; Kukulj, D.; *Macromolecules*, **1999**, *32*, 4769-4775.

monómero sin reaccionar y agente de transferencia de cadena no recuperable, además, el color y el olor que presentan los polímeros, es atribuido a los agentes de transferencia empleados.

Recientemente, en el 2005, Sébastien Perrier y sus colaboradores, reportaron los primeros experimentos en el empleo de un agente de transferencia de cadena unido químicamente a un soporte sólido a través de un grupo funcional denominado “Z”. De esta manera, se ofrece a esta área de estudio la gran ventaja de permitir la separación de las cadenas poliméricas vivientes puras ancladas directamente sobre el soporte sólido y separadas de las cadenas no vivientes, monómeros sin reaccionar, y otros subproductos de la reacción, los cuales permanecen en solución (Figura 48). Estos agentes de transferencia fueron sintetizados tanto en soportes orgánicos como inorgánicos⁶⁴.

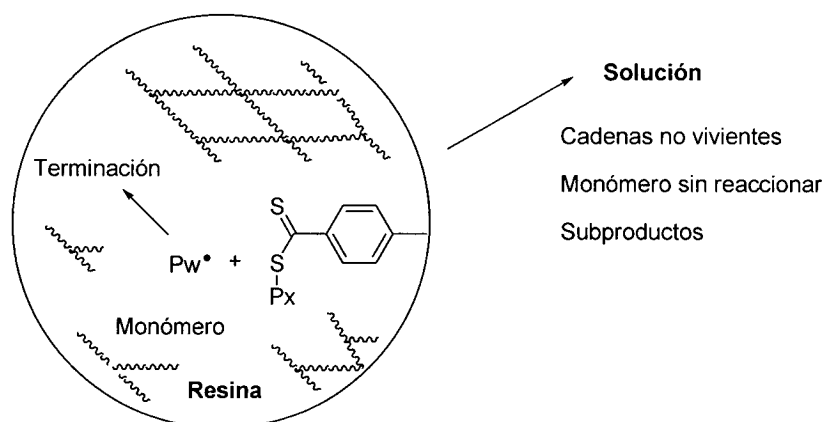


Figura 48. Agente de transferencia de cadena soportado sobre una resina para la polimerización RAFT.

Además, también en el 2005 se reportó la modificación de la resina Merrifield para generar algunos precursores de agentes de transferencia de cadena para RAFT⁶⁵. En este caso, se sintetizaron los derivados inmovilizados de tiocompuestos tiocarbónicos, empleando una ruta sintética de dos etapas que involucra la formación del ditiobenzoato de sodio sobre la resina Merrifield vía la reacción de la resina con metóxido de sodio y azufre elemental. Luego, el ditiobenzoato de sodio se esterifica por la adición de α -bromofenilacetato (Figura 49).

⁶⁴ Perrier, S.; Takolpuckdee, P.; Craig, M., *Macromolecules*, **2005**, *38*, 6770-6774.

⁶⁵ Takolpuckdee, P.; Craig, M.; Perrier, S., *Org. Letters*, **2005**, *7*, 16, 3449-3452

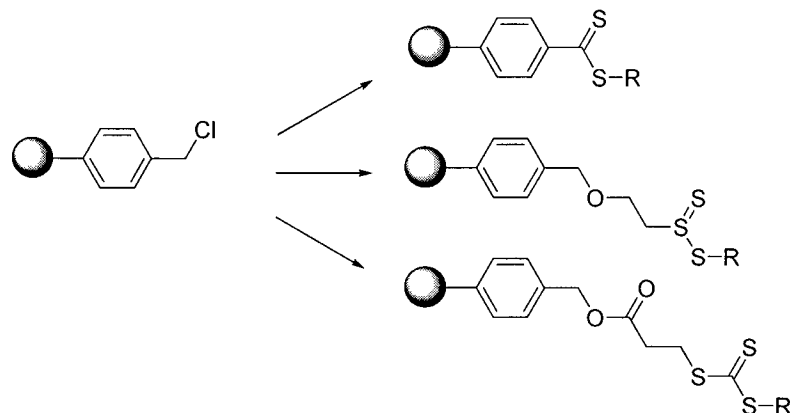


Figura 49. Agentes de transferencia inmovilizados sobre la resina Merrifield para su uso en RAFT.

La resina resultante se purificó por lavados con diversos solventes para remover cualquier reactivo sin reaccionar, subproductos y sales. El producto fue caracterizado por FT-IR y Analisis Elemental. Además, de manera análoga, también se preparó el derivado cianoisopropil ditiobenzoato soportado sobre la resina Merrifield.

En la polimerización RAFT mediada por estos agentes de transferencia soportados las cadenas poliméricas crecen lejos de la resina soporte antes de reaccionar de nuevo con el enlace C=S y efectuar la transferencia de cadena. Una observación directa de este proceso, es que las cadenas producto de reacciones de terminación permanecen en solución, mientras que las vivientes continúan ancladas al soporte sólido. Así este método permite la recuperación del producto simplemente por filtración. En este trabajo, se llevó a cabo la polimerización de MMA bajo las condiciones mencionadas utilizando tolueno como solvente.

Por otra parte, el interés e investigación relacionada al desarrollo de microesferas y nanoesferas “núcleo-coraza” y polímeros funcionales se ha visto incrementada en gran medida, desde que estas partículas han encontrado potencial utilidad como soportes para aplicaciones médicas y biomédicas.

En el año 2004, Barnes y colaboradores, reportaron la síntesis de microesferas en cuyo núcleo ha sido injertada una cadena de poliestireno entrecruzado con poli (divinilbenceno) por polimerización RAFT⁶⁶ (Figura 50). El núcleo de las microesferas se preparó por polimerización en emulsión. Las microesferas en el núcleo de poli (divinilbenceno) entrecruzado contienen dobles enlaces en la superficie de las partículas y pueden ser usados directamente para injertar polímeros por RAFT sobre la superficie sin la necesidad de efectuar alguna modificación. El agente RAFT usado fue el 1-feniletil ditiobenzoato (PEBD). Los tamaños de partícula se incrementaron de 2µm hasta 3.06 µm y el peso de la partícula se incrementó en un 6.5%. El agente PEBD controla la ganancia en peso de la partícula, su volumen y el peso molecular del polímero soluble. El PEBD también se utilizó para sintetizar microesferas con núcleo de poli(DVB) que contienen sitios activos grupos residuales en la superficie de la partícula y que aún pueden dar inicio a la polimerización RAFT. Estos sitios fueron utilizados para la polimerización del estireno como un polímero injertado. Las microesferas obtenidas se caracterizaron principalmente por ¹H-RMN y por cromatografía por exclusión por tamaño.

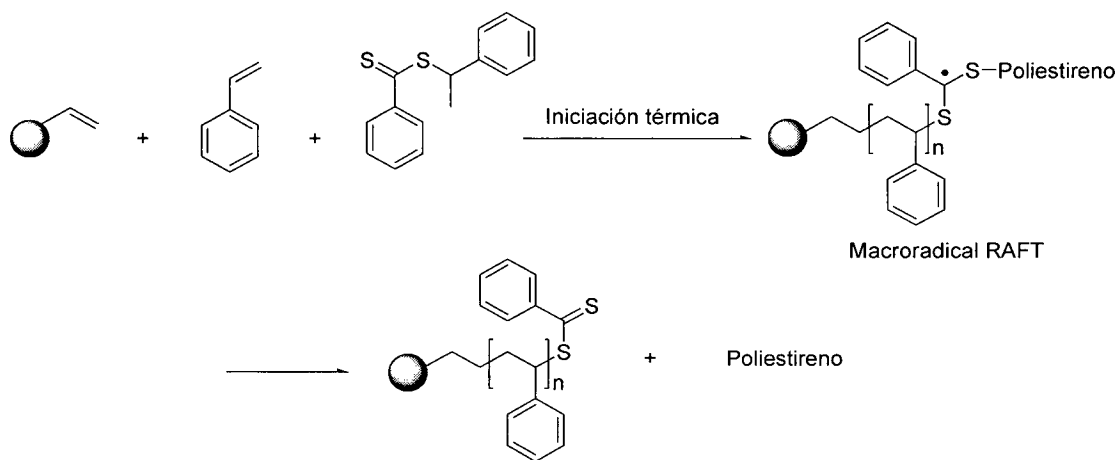


Figura 50. Representación de la polimerización RAFT en injerto de estireno sobre el núcleo de las microesferas.

⁶⁶ Barner, L.; Li, C.; Stenzel, M.; *J. of Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **2004**, *42*, 5067-5076.

4.2.2. Polimerización ATRP en fase sólida

Las polimerizaciones radicálicas vivientes del tipo ATRP desarrolladas inicialmente por Matyjaszewski y Sawamoto en las que emplearon complejos con metales como Cu y Ru, han tenido gran aplicación en la síntesis de polímeros controlados.

Sin embargo, quizá la principal desventaja de estos sistemas es la alta concentración de catalizador requerida para contar con velocidades aceptables de reacción. La relación típica [monómero]:[catalizador] es de 100:1 con cantidades estequiométricas de iniciador y polímeros de peso molecular de alrededor de 10,000 g/mol. Estas concentraciones altas ocasionan que las soluciones sean muy coloreadas e incrementan el costo del proceso.

Una solución potencial a este problema es el uso de catalizadores soportados en una resina, que tiene como principal ventaja la posibilidad de ser recuperados al término de la reacción, aún cuando se encuentren presentes en grandes cantidades, para ser reciclados.

Para tal efecto, en 1999, Haddleton y sus colaboradores reportaron la funcionalización de un soporte sólido base sílica con grupos 3-aminopropil para la polimerización de MMA mediada por el complejo de rutenio $\text{RuCl}_2\text{-PPh}_3$ ⁶⁷.

Este sistema muestra todas las características de una polimerización radicálica viviente, tales como el incremento proporcional del peso molecular en número (M_n) con la conversión, los relativamente bajos índices de polidispersidad, y las curvas de primer orden. La polimerización de MMA alcanzó el 91 % de conversión a las 4 h de reacción, en donde las cadenas de PMMA mostraron un $M_n = 20,000$ g/mol y un $\text{PDI} = 1.49$. Se encontró también que la polimerización de MMA en soporte sólido, catalizada por el complejo $\text{RuCl}_2\text{-PPh}_3$ no requiere de la adición de un alcóxido de aluminio como agente activante. La velocidad de reacción fue mayor a la de las polimerizaciones convencionales realizadas en solución homogénea, sin embargo, los índices de polidispersidad son también mayores. El contenido del complejo de rutenio en los polímeros obtenidos es de aproximadamente el 0.1% en peso,

⁶⁷ Haddleton, D.; Duncalf, D.; Kukulj, D.; *Macromolecules*, **1999**, *32*, 4769-4775.

lo que significa que el 90% del complejo catalizador permanece adsorbido en el soporte sólido.

Así esta alternativa representa una opción para minimizar el contenido del metal en el polímero final lo que por lo general imparte color, y sin la necesidad de posterior purificación. El catalizador recuperado en el soporte, puede ser reutilizado en reacciones subsecuentes. Los polímeros obtenidos por este proceso heterogéneo pueden ser luego usados como macroiniciadores para sintetizar copolímeros en bloque, ya que contienen grupos halógeno activos terminales.

En el año 2000, se reportó un sistema para ATRP basado en el uso de complejos de Cu/4,4'-di-n-heptil-2,2'-bipiridina para la polimerización en injerto de un polímero acrílico que contiene grupos de azúcar pendientes de la cadena principal⁶⁸. El polímero 3-*O*-metacrililoil-1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden-D-glucofuranosa, fue preparado sobre el sustrato en el cual se inmovilizó por la técnica Langmuir-Blodgett el iniciador: 2-(4-clorosulfonilfenil) etiltrimetoxisilano. Los estudios por microscopía de fuerza atómica confirmaron que se generó una capa homogénea de polímero injertado en el sustrato. El espesor de esta capa de injerto fue incrementando a medida que avanzó la reacción en proporción al peso molecular promedio en número (Mn). Esta relación proporcional entre el espesor y el Mn sugiere que existe un buen control en el crecimiento de las cadenas de injerto. Posteriormente, los grupos isopropilidenil del polímero resultante fueron convertidos cuantitativamente en grupos hidroxilo por tratamiento con ácido fórmico, produciendo así la primera superficie sólida existente injertada con un polímero bien definido que contiene grupos de glucosa.

Los glicopolímeros injertados en una superficie representan un interés particular en el diseño de sistemas modelo para procesos de reconocimiento, la representación esquemática de dicho trabajo se muestra en la siguiente figura 51.

⁶⁸ Ejaz, M; Ohno, K.; Tsujii, Y; Fukuda, T.; *Macromolecules*, **2000**, 33, 2870-2874.

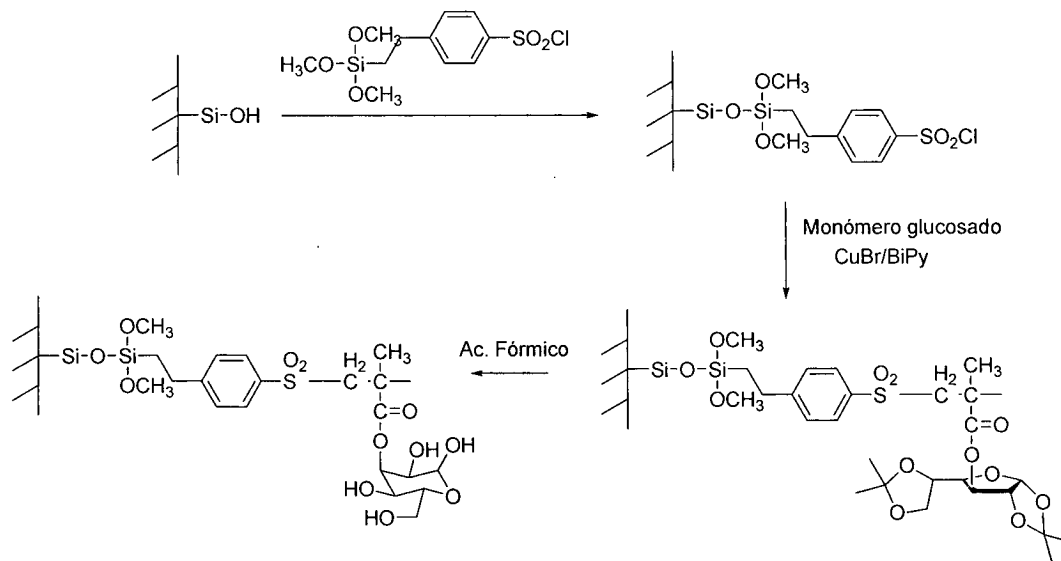


Figura 51. Polimerización controlada por ATRP para la obtención de un glicopolímero injertado.

Como puede observarse, la glucosa del glicopolímero fue injertada en la superficie del soporte por el método de polimerización ATRP.

Por otra parte, uno de los factores que aseguran el éxito de un sistema de polimerización radicalica viviente en fase sólida, está dado por la posibilidad de recuperar el complejo metálico que contiene el catalizador y de esta manera disminuir el costo que representa el catalizador en la reacción.

Por tal motivo, se ha reportado un trabajo de investigación en el que se presenta una nueva estrategia que permite inmovilizar el complejo CuBr/bipiridina en superficies de sílica⁶⁹ (Figura 52). Así, se sintetizó un ligando inmovilizable a base de un ligando organosilano-bipiridina que posterior a su preparación forma un complejo con CuBr para luego ser añadido a un soporte de sílica. Los materiales resultantes, se caracterizaron por una serie de técnicas que incluyen análisis termogravimétrico y calorimetría diferencial de barrido, espectroscopia FT-Raman, análisis elemental y algunas otras. La caracterización de estos materiales reveló

⁶⁹ Nguyen, J.; Jones, C.; *Macromolecules*, **2004**, *37*, 1190-1203.

que soportado sobre la sílica existe una mezcla de los complejos mono y bi-coordinados de cobre, además de ligando sin coordinar y en algunos casos cobre adsorbido sobre la sílica.

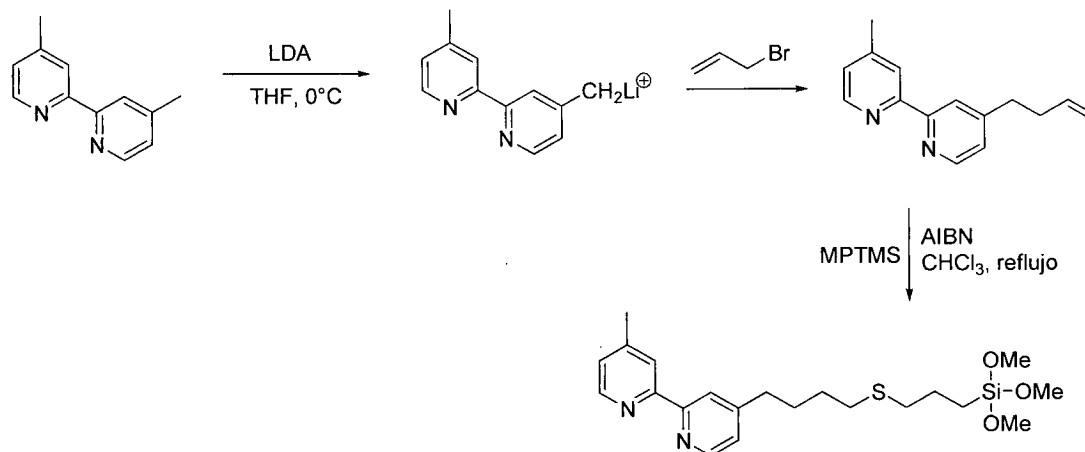


Figura 52. Catalizadores para ATRP a base del sistema Cu(I)/Bipiridina soportados sobre sílica.

Los catalizadores preparados fueron utilizados para la polimerización por ATRP de MMA, encontrándose que actuaron de manera eficiente dando como resultado conversiones mayores al 70%, distribuciones estrechas de peso molecular ($1.29 < PDI < 1.52$) y un bajo contenido de cobre residual en el polímero final.

En este caso, los resultados pudieron ser mejores, es decir, es posible controlar con mayor precisión el curso de la reacción. La razón probable para el comportamiento descrito, es la alta solubilidad del sistema en el soporte de sílica debido a las condiciones de reacción utilizadas. Una nueva metodología que permite la recuperación del catalizador consiste en el simple tratamiento del catalizador utilizado con AIBN. Los catalizadores así recuperados pueden ser reciclados obteniendo conversiones moderadas y estrechas distribuciones de peso molecular comparables con las del primer catalizador empleado en esta investigación.

Otro reporte que también describe la inmovilización de un catalizador para ATRP en un soporte a base de sílica y poliestireno corresponde al trabajo de Matyjaszewski y colaboradores, quienes inmovilizaron un sistema conformado por un haluro de cobre

acomplejado con varias aminas⁷⁰. En esta investigación se estudiaron parámetros como: el efecto del tamaño de las partículas del soporte, la cantidad de catalizador inmovilizada y la adición de especies de Cu(II) como desactivantes. En todos los casos se observó polimerización, sin embargo, la mayoría de las reacciones por lo regular no sucedieron de manera controlada en términos de peso molecular y polidispersidades como sucede en los sistemas homogéneos. El peso molecular encontrado no coincidió con el calculado teóricamente y las polidispersidades fueron bastante altas ($1.5 < M_w/M_n < 10$). Sin embargo, el control pudo mejorarse ya sea por un incremento en la concentración de catalizador añadido o por la adición de un desactivante. Una de las razones probables por las que se tiene control pobre de la reacción, es la baja movilidad del catalizador soportado y/o el efecto estérico e incompatibilidades entre el catalizador inmovilizado y la cadena de polímero. Por tal motivo, el sistema propuesto resultó menos eficiente al compararlo con el proceso ATRP llevado a cabo en solución homogénea. El sistema empleado en este caso se puede observar en la figura 53.

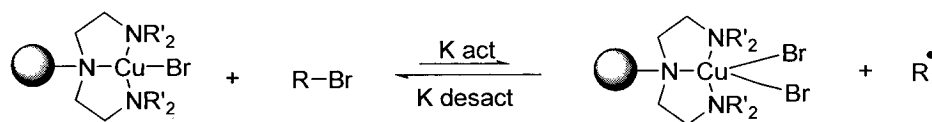


Figura 53. Catalizador para ATRP soportado en fase sólida.

4.2.3. Polimerización NMP en fase sólida

En contraste con el alto nivel de actividad científica reportado para la polimerización por ATRP en soportes sólidos, solo existen pocos estudios reportados en el área de la polimerización viviente controlada por NMP.

La polimerización NMP no requiere catalizadores y no involucra intercambios bimoleculares. La aplicabilidad a monómeros funcionales, continúa en expansión.

Recientemente, en el 2005, Bian y colaboradores reportaron la preparación de microesferas poliméricas a partir de la resina Merrifield vía polimerización NMP⁷¹. Con esta metodología,

⁷⁰ Kickelbick, G.; Paik, H.; Matyjaszewski, K; *Macromolecules*, **1999**, *32*, 2941-2947.

⁷¹ Bian, K.; Cunningham, M.; *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2005**, *43*, 2145-2154.

se demostró que cadenas de poliestireno, poliacetoxiestireno y copolímeros de poliestireno-*b*- (polimetilmetacrilato-*co*-estireno) pueden obtenerse como injertos de la resina Merrifield utilizando el nitróxido 2,2,6,6-tetrametil-1-peridiniloxi. El control de la polimerización fue realizado tanto en la superficie de la resina como por la adición de un nitróxido de sacrificio. El incremento fue significativo en el tamaño de la partícula (más de 5 veces el volumen de la partícula original de resina) mostró que el polímero no solo crece en la superficie de la resina sino también dentro de las partículas. Las microesferas fueron caracterizadas por FT-IR, análisis de tamaño de partícula y microscopía óptica.

La manera en que se obtuvo el nitróxido anclado a la resina Merrifield se ilustra en la figura 54 en donde también se esquematiza la polimerización.

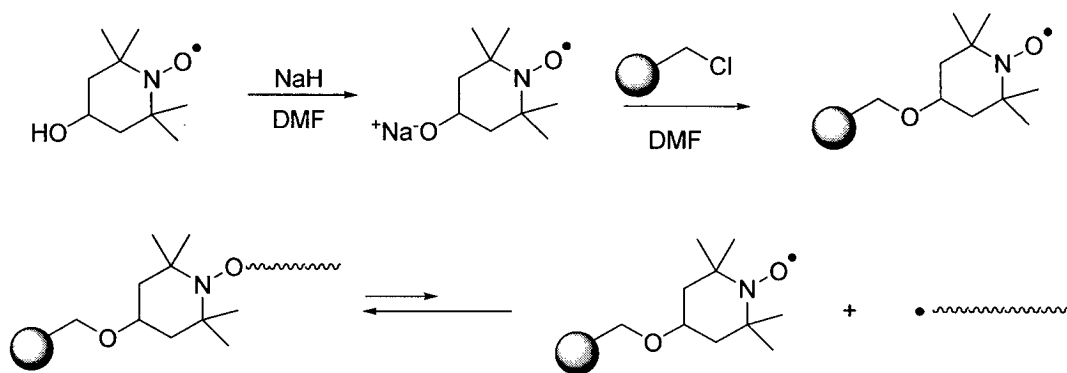


Figura 54. Preparación de la resina Merrifield modificada con TEMPO y su uso en la polimerización NMP.

Así, la polimerización NMP se utilizó para injertar cadenas de poliestireno y poliacetoxiestireno para preparar microesferas poliméricas. La polimerización radicalica viviente también permitió la preparación de copolímeros en bloque de arquitectura controlada.

Otro trabajo relacionado a la polimerización radicalica viviente por NMP fue publicado por Hodges y colaboradores⁷², en donde describen la modificación de la resina Merrifield, la cual es convertida en un iniciador por radicales libres al hacerla reaccionar con TEMPO-Na. Este proceso describe la polimerización en suspensión libre de solventes, la cual es útil para la

preparación de polímeros sobre soportes a partir de monómeros que contienen grupos electrofílicos que pueden ser destruidos al hacer la suspensión en agua. Las resinas denominadas “rastas” tienen una arquitectura molecular en la que las cadenas largas de polímero poseen grupos funcionales provenientes de grupos fenilos anclados directamente a la resina de poliestireno.

Esta metodología representa una alternativa viable para la preparación de polímeros soporte solubles, útiles en síntesis orgánica y síntesis de polímeros. Por lo general, el polímero soluble en agua más utilizado es el poli(etilenglicol), el cual puede anclarse a una resina para después experimentar algunas transformaciones químicas. Después de cada reacción, el polímero soportado puede ser aislado por precipitación. A partir de aquí pueden prepararse también dendrímeros solubles como soportes para química combinatoria o síntesis de polímeros.

En la figura 55 se ilustra la polimerización del 4-bromoestireno realizado sobre una resina modificada con TEMPO.

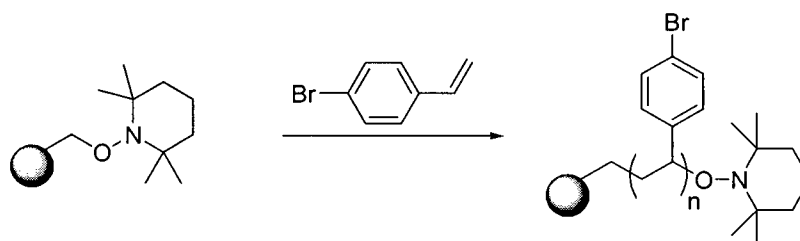


Figura 55. Polimerización de 4-bromoestireno empleando un soporte sólido

Este producto puede obtenerse al calentar la resina Merrifield modificada con 4-bromoestireno recién destilado en atmósfera inerte a 130 °C, lo que da lugar a la completa solidificación del monómero en 3 horas de reacción. Después de enfriar, la masa polimérica resultante se disuelve en diclorometano, que incluye el monómero remanente y el polímero obtenido. Por filtración y lavados sucesivos con metanol se obtiene la resina que contiene el polímero de bromoestireno.

⁷² Hodges, J. C.; Hari Krishnan, L. S.; Ault-Justus, S.; *J. Comb. Chem.* **2000**, 80-88

Otra aplicación a la polimerización radicalica viviente en soportes sólidos se ejemplifica con la preparación de un poli(2-hidroxietil metacrilato) (PHEMA) de alta densidad fabricado en la superficie de una película de poli(tetrafluoroetileno-co-hexafluoropropileno) (FEP)⁷³. Estos polímeros son biocompatibles, de ahí la importancia de su preparación. Para lograr obtenerlos, primero, una cantidad suficiente de peróxidos como iniciador se colocaron en la superficie de la película por plasma sin causar daño en la misma por el tratamiento con el O₂. Posteriormente, la polimerización llevada a cabo por el método RAFT se realizó a temperatura moderada y sin solvente para minimizar la absorción sobre la película de FEP y evitar así el crecimiento de las cadenas desde dentro de la película.

Los prerequisites para fabricar un polímero de alta densidad sobre un sustrato son los siguientes:

- (1) la introducción de una especie iniciante en la superficie que posea alta densidad.
- (2) la optimización de las condiciones para la polimerización radicalica viviente para tener una rápida iniciación y un crecimiento uniforme de las cadenas.
- (3) la selección adecuada del medio de polimerización para prevenir que las cadenas de polímero sean absorbidas por la superficie. Este último requerimiento es específico para los sustratos poliméricos, ya que las cadenas pueden crecer desde dentro del soporte formando una capa gruesa de injerto sobre el polímero, misma que en algunos casos puede ocasionar que la película sea demasiado grande y que tanto la estructura como las propiedades sean muy pobres.

Aunque existen muchas técnicas, incluyendo la reacción química y la irradiación con un haz de luz de alta energía, en este trabajo se seleccionó la irradiación por plasma para introducir especies iniciantes en la superficie de una película polimérica. El tratamiento por plasma es un método poderoso y efectivo que permite introducir peróxidos de manera selectiva (con una profundidad menor a 10 nm) en una superficie inerte que no contenga grupos funcionales reactivos. Debido a que la técnica de plasma puede ser aplicada a una gran variedad de sustratos poliméricos y la polimerización RAFT a un amplio rango de monómeros, este

⁷³ Yoshikawa, C.; Goto, A.; Tsujii, Y.; Fukuda, T.; *Macromolecules*, **2005**, *38*, 4604-4610.

proceso puede ser una ruta efectiva para la preparación de materiales funcionalizados con polímeros de alta densidad.

4.3. SÍNTESIS DE POLÍMEROS POR POLIMERIZACIÓN IÓNICA EN SOPORTES SÓLIDOS

Como ya se ha mencionado, uno de los objetivos clave de la síntesis en soportes sólidos, es su aplicación a la preparación de polímeros de arquitectura bien definida, lo cual solo puede lograrse con los métodos vivientes de polimerización.

Aplicaciones recientes de la modificación de las superficies de algunos materiales sólidos han demostrado ser un método prometedor que permite controlar con gran precisión el peso molecular y la composición de los polímeros formados, aunque los sistemas de reacción sean heterogéneos.

4.3.1. Polimerización aniónica en soportes sólidos

Basados en estas grandes ventajas, Tanaka y colaboradores, reportaron la síntesis de PMMA en un soporte sólido por polimerización aniónica, utilizando el enolato de Samario (III) como iniciador inmovilizado sobre una resina de poliestireno⁷⁴.

En este proceso, el enolato de samario puede ser generado fácilmente a partir de un intermediario como el 2-bromoisobutirato inmovilizado por su reducción con yoduro de samario (II) (SmI_2) obteniéndose PMMA con una estrecha distribución de peso molecular. Más adelante, el enolato de samario (III) formado y el sitio terminal propagante, reaccionan con un aldehído para dar como resultado el correspondiente PMMA funcionalizado⁷⁵. Este sistema puede ser también aplicado a la síntesis de poli(alilmetacrilato) y algunos otros copolímeros relacionados.

⁷⁴ Tanaka, M.; Sudo, A.; Endo, T.; *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.*, **2004**, 42, 4417-4423.

⁷⁵ Tanaka, M.; Sudo, A.; Endo, T.; *Chem. Commun.*, **2000**, 2503.

Este mismo enolato de samario (III) soportado en una resina sólida puede ser utilizado para la polimerización de 2-(trimetilsililo)etil metacrilato (TMS-HEMA) por polimerización aniónica viviente. Dicho proceso se muestra en la figura 56.

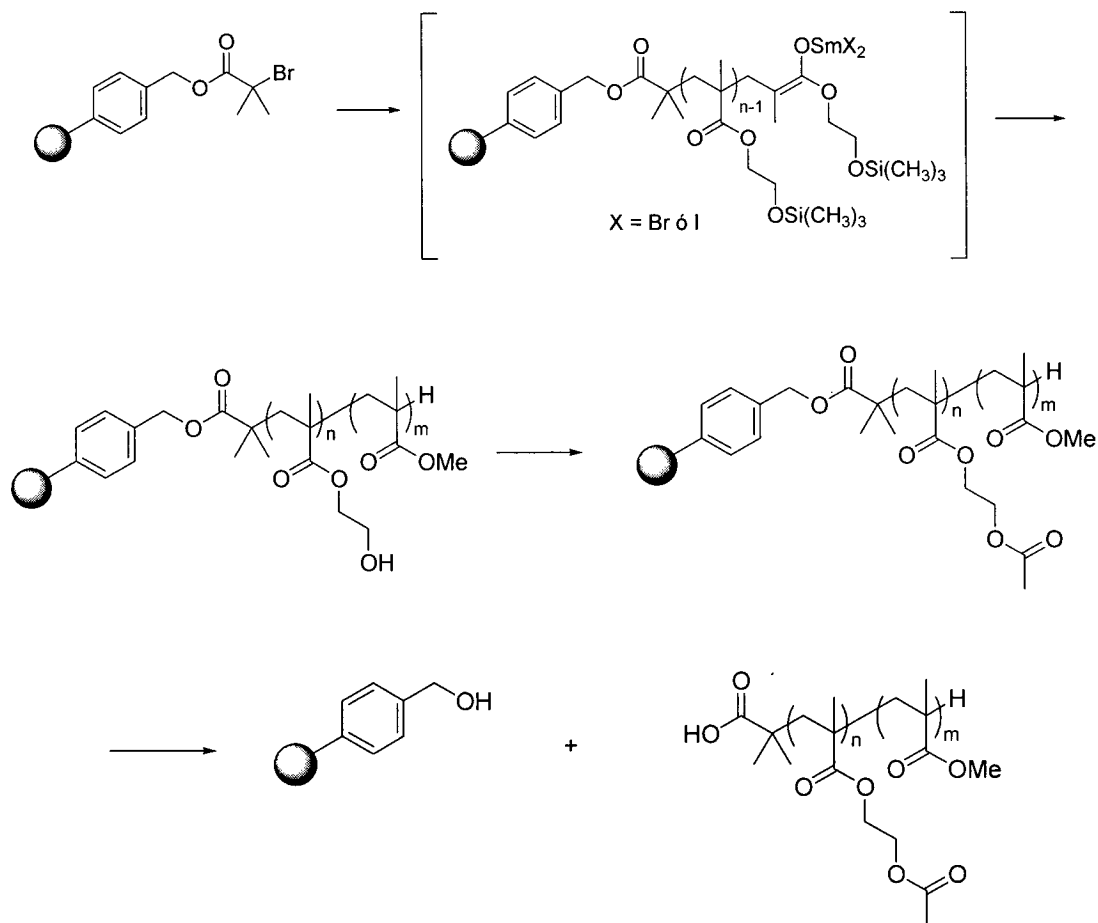


Figura 56. Preparación del copolímero en bloque TMS-HEMA por polimerización aniónica en SS.

Luego, el grupo sililo puede ser removido por el tratamiento de la resina con un ácido débil, para dar como resultado el PMMA bien definido conteniendo un grupo hidroxietilo al extremo de la cadena. El grupo hidroxilo de la cadena inmovilizada fue acetilado para dar el poli(2-acetoxietil metacrilato), que pudo ser cuantitativamente aislado de la resina por tratamiento con ácido trifluoroacético. Además, el grupo hidroxietilo puede ser también utilizado como iniciador para la polimerización por apertura de anillos de lactosas promovida por ácidos, que tiene como producto la formación del correspondiente copolímero injertado.

En este método, los reactivos residuales y en exceso pudieron ser removidos por filtración, lo que demuestra la gran aplicabilidad de esta técnica.

En el 2003, los mismos autores reportaron el mismo enolato de samario soportado en una resina de poliestireno entrecruzado, el cual fue empleado en la polimerización aniónica de alilmetacrilato (AMA) para dar como resultado el correspondiente poli(AMA) con cadenas de peso molecular controlado⁷⁶. De esta manera se prepararon copolímeros en dibloque, tribloque y tetrabloque con metilmetacrilato (MMA). Los polímeros soportados sobre una resina de poliestireno mediante un ligando del tipo bencil éter, fueron aislados cuantitativamente rompiendo el enlace con el ligando con ácido trifluoroacético (TFA). Durante este proceso de purificación, el grupo aliléster no sufrió modificaciones. El grupo alilo del copolímero poli(AMA-*b*-MMA) en la resina se transformó posteriormente en un grupo 2,3-dihidroxipropilo por oxidación con osmio. El copolímero resultante fue aislado de la resina de nuevo por tratamiento con TFA, el cual mostró ser anfifílico (Figura 57).

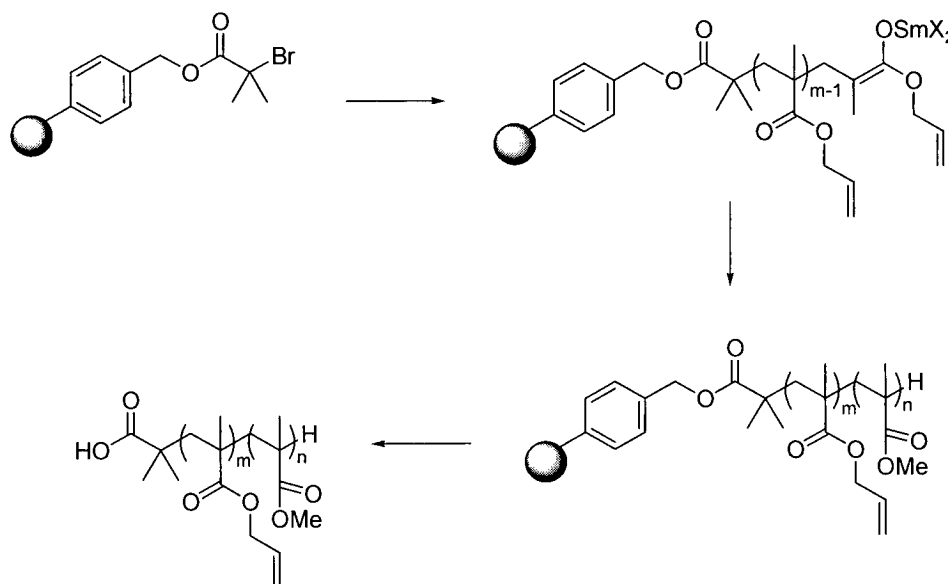


Figura 57. Preparación del copolímero en bloque poli(AMA-*b*-MMA) por polimerización aniónica

En este trabajo se demostró que es posible sintetizar poli(AMA) por un método viviente y que posteriormente este macroanión puede iniciar la polimerización de un segundo monómero

⁷⁶ Tanaka, M. Sudo, A.; Sanda, F.; Endo, T. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **2003**, *41*, 853-860.

como el MMA para dar como resultado el correspondiente copolímero en bloque soportado en fase sólida. La habilidad del sistema para controlar la composición del copolímero en bloque quedó demostrada con las copolimerizaciones en tribloque y tetrabloque. Los materiales obtenidos fueron separados fácilmente del medio primero por filtración (el polímero aún anclado a la resina) y luego por tratamiento con TFA, lo que hace al método como una alternativa prometedora para la síntesis de materiales funcionales.

En un trabajo posterior, el mismo iniciador enolato de samario, formado por la reducción con SmI_2 del éster bencílico del 2-bromoisobutílico ácido soportado, en conjunto con un ligando tipo cetal⁷⁷. El ligando cuyo método de obtención se muestra en la figura 58, fue preparado por la reacción del vinil éter con el grupo hidroximetilo de la resina de poliestireno en diclorometano y en presencia de *p*-toluensulfonato de piridinio como catalizador.

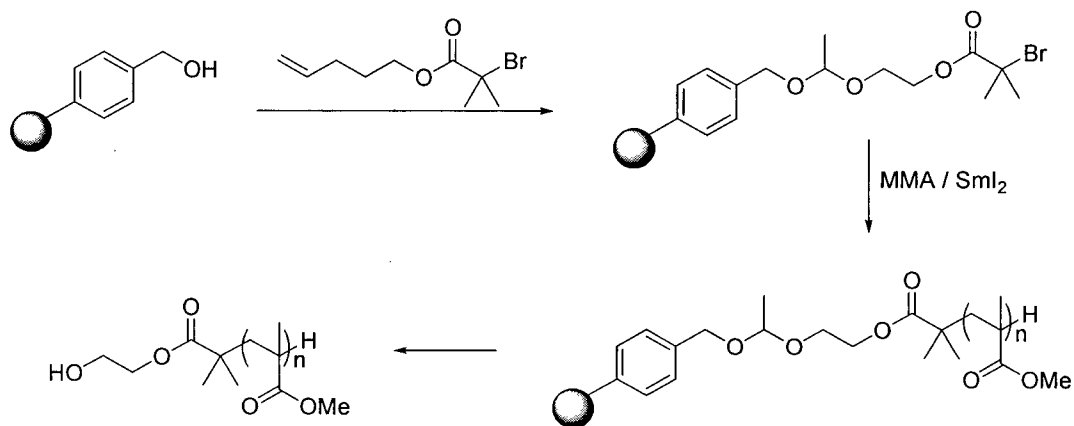


Figura 58. Preparación del ligando tipo cetal para polimerización aniónica.

Una vez sintetizado el ligando, se utilizó para efectuar la polimerización aniónica soportada del MMA. El polímero obtenido pudo ser recuperado satisfactoriamente por tratamiento de la resina con ácidos.

⁷⁷ Tanaka, M.; Sudo, A.; Endo, T.; *J. of Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2004**, 42, 5026-5029.

4.3.2. Polimerización catiónica por apertura de anillos en fase sólida

Otro método de polimerización realizado también en fase sólida, es aquel en el cual el mecanismo de acción involucra la apertura de anillos promovida por ácidos. Por ejemplo, la polimerización de una lactona, la cual puede ser iniciada por varios alcoholes para dar lugar al poliéster correspondiente que cuenta con una funcionalización al inicio de la cadena y un grupo hidroxilo terminal.

En un nuevo sistema de síntesis de polímeros en fase sólida, se reportó la preparación de un poliéster telequérico, el cual puede ser el precursor para la preparación de materiales biodegradables⁷⁸.

El sistema diseñado, descrito en la figura 59, involucra la inmovilización de un alcohol en una resina de poliestireno entrecruzado por una reacción de adición 1,4 del aminoalcohol sobre un grupo aciloilo, seguido por la polimerización por apertura de anillos de la ϵ -caprolactama promovida por un ácido y finalmente el aislamiento del poliéster obtenido de la resina por ruptura del enlace con el ligando β -aminoéster. El ligando puede ser removido con un haluro de alquilo y tratamiento sucesivo de la correspondiente sal de amonio con una amina terciaria, resultando en la degradación de Hoffman para liberar la amina funcionalizada de la resina con la regeneración del aciloilo original.

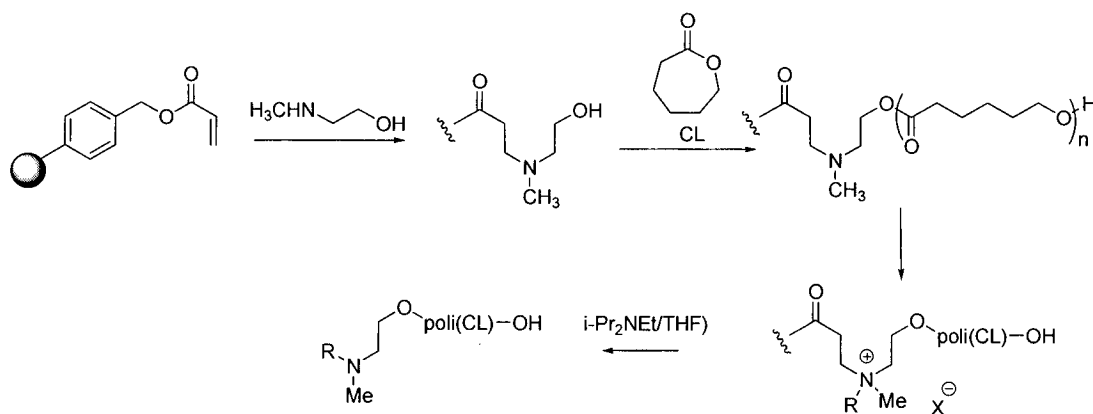


Figura 58. Preparación de policaprolactama por polimerización por apertura de anillos en fase sólida.

⁷⁸ Sudo, A; Endo, T.; *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2003**, *41*, 116-118.

Las condiciones para la disociación del grupo amino se consideran lo suficientemente suaves como para aislar el poliéster formado de la resina sin que ocurra el rompimiento de la cadena principal. Lo anterior brinda la oportunidad de funcionalizar el extremo del poliéster en el que inició la polimerización de manera simultánea con el aislamiento del polímero.

Otro reporte muestra la preparación de un polímero soportado en fase sólida generado a partir de un catalizador del tipo alquilideno rutenio también soportado⁷⁹. Este catalizador ha sido empleado para iniciar la polimerización por metatesis mediante la apertura de anillos (ROMP) de derivados del norborneno sobre un soporte, con la intención de preparar resinas de alto nivel de carga para su aplicación en química combinatoria (figura 60).

En la polimerización metatesis mediante la apertura de anillos (ROMP) el polímero consiste principalmente de unidades monoméricas repetitivas por lo que provee un método cuantitativo para obtener polímeros con alto nivel de carga sobre un soporte. En este caso se describe un método que combina la capacidad de un alto nivel de carga en el soporte con la versatilidad de la síntesis en fase sólida.

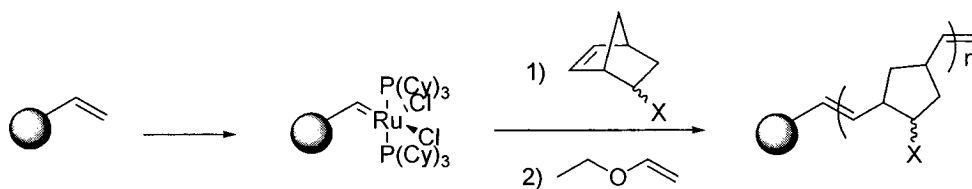


Figura 60. Polimerización de derivados de norborneno en un soporte sólido por ROMP.

El procedimiento de reacción consiste en hacer reaccionar el vinil poliestireno con el catalizador de rutenio para dar como resultado una resina color café y una solución casi incolora. La filtración de la resina en atmósfera inerte, seguida por lavados sucesivos y secado, dio como resultado un alquilideno rutenio soportado. Una vez purificada esta resina, fue estable en condiciones atmosféricas durante algunos meses sin que se observara pérdida alguna de su actividad catalítica. Posteriormente, el catalizador soportado se hizo reaccionar

⁷⁹ Barrett, A.; Cramp, S.; Roberts, R.; *Org. Letters*, **1999**, *1*, 7, 1083-1086

con 5-norbornen-2-ilmetil-4-bromobenzoato en diclorometano y se agitó durante 24 horas. Luego, se continuó con la polimerización por la adición de etil vinil éter. Las resinas obtenidas se filtraron y lavaron para remover el monómero sin reaccionar. El producto fue caracterizado por IR.

Por otra parte, también se ha efectuado la polimerización de 2-etil-2-oxazolína por apertura de anillos sobre una placa de oro. Existen reportes de la funcionalización de una cadena de estos polímeros con grupos alquilo en el extremo. La capa resultante con espesor de 10 nm de poli(N-propioniletlenimina) lineal (PPEI) fue de espesor uniforme y se encontró ser muy estable.

Debido a su confinamiento, los polímeros tipo “cepillo” responden a estímulos ambientales tales como la calidad del solvente, la fuerza iónica, temperatura, presión, etc., y lo hacen de manera colectiva y uniforme con un cambio en las propiedades de la superficie. Este comportamiento puede aprovecharse para construir dispositivos en escala nanométrica (figura 61).

Para obtener un polímero tipo cepillo uniforme, la densidad del injerto en la superficie tiene que ser uniforme, el índice de polidispersidad debe ser muy cercano al uno y finalmente las cadenas deben ser lineales.

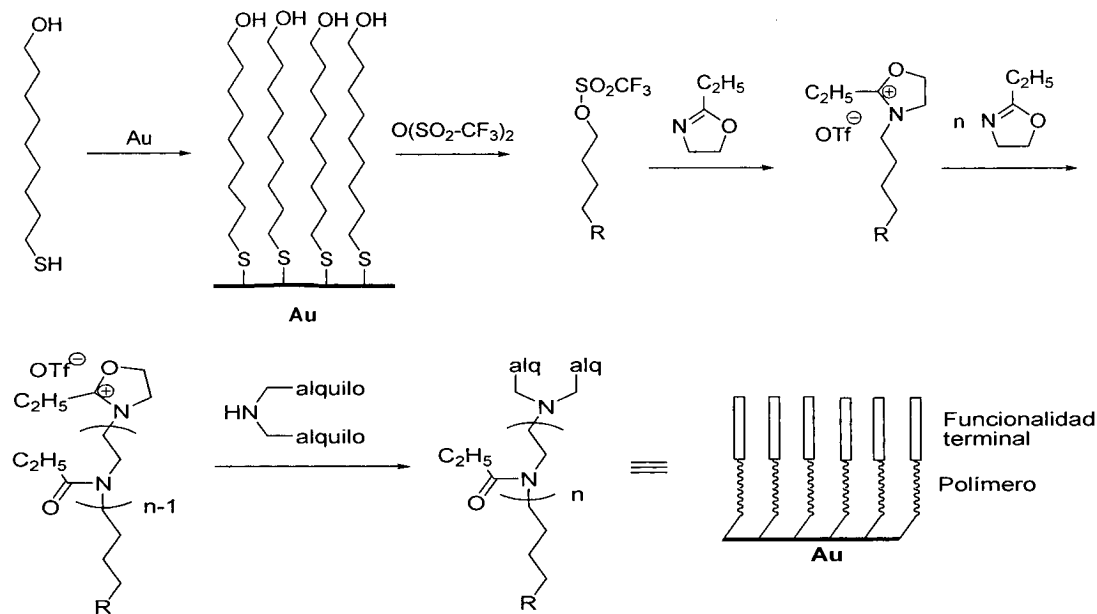


Figura 61. Esquema de reacción para la preparación de poli(N-acetilenimina) sobre una superficie de oro por ROMP.

En este trabajo se reportó la polimerización catiónica por apertura de anillos iniciada sobre la superficie. El monómero empleado fue un derivado sustituido de la 2-oxazolina resultando en un poli(N-acetilenimina). Este tipo de monómero posee un particular interés debido a la amplia variedad de 2-oxazolinias polimerizables. Los polímeros lineales resultantes son de polidispersidades estrechas y poseen hidrofobicidad y cristalinidad. El alto carácter viviente de la polimerización permite un método fácil para lograr la preparación de copolímeros en bloque por la adición consecutiva de diferentes monómeros. De igual forma, las funcionalidades terminales pueden ser introducidas con relativa facilidad usando nucleófilos tales como las aminas primarias y secundarias⁸⁰.

⁸⁰ Jordan, R.; Ulman, A. J., Am. Chem. Soc., 1998, 120, 2, 243-247

4.4. OTROS MÉTODOS DE SÍNTESIS DE POLÍMEROS EN FASE SÓLIDA.

4.4.1. Isomerización y polimerización en fase sólida con grupos dieno terminales

Los grupos dieno en posición terminal en cadenas lipídicas pueden experimentar isomerización cis-trans irreversible cuando las películas de los mismos soportadas en una resina sólida se incuban en atmósfera con humedad relativa en el intervalo de 20 – 100 %.

Por lo regular, la isomerización y polimerización puede ser modulada por la humedad relativa, la temperatura y el estado de fase del lípido. Tanto en condiciones secas como en exceso de agua la isomerización compite con una polimerización espontánea de los grupos dieno. De manera alternativa, la polimerización también puede realizarse con luz UV. El proceso es acompañado o precedido por la fotoisomerización cis-trans de los grupos dieno terminales. Las cinéticas de fotoisomerización y polimerización pueden ser monitoreadas por espectroscopia FT-IR usando por lo general las bandas de absorción características para los dienos.

La polimerización de lípidos en fase sólida destruye el arreglo cristalino de las cadenas, lo que causa defectos conformacionales entre las unidades de metilenos. Sin embargo, crea la oportunidad de obtener multicapas polimerizadas que contienen grupos funcionales bien orientados.

Con base a lo anterior, en 1999 se publicó un trabajo relacionado a la polimerización de los dienos terminales en un lípido por fotoisomerización y la reacción Diels-Alder para la fabricación de materiales biocompatibles⁸¹.

4.4.2. Poliéteres no-PEG como soportes sólidos

En este trabajo, se han discutido principalmente, aquellas aplicaciones en las que se ha logrado sintetizar polímeros de diferentes tipos utilizando como soporte una resina. En la

⁸¹ Binder, H.; Anikin, A.; Kohlstrunk, B.; *J. Phys. Chem. B*, **1999**, 450-460.

mayoría de los trabajos encontrados, el tipo de soporte empleado es una resina a base de poliestireno modificado o polietilenglicol, sin embargo, existen otros tipos, como por ejemplo los derivados de poliéteres que no han sido preparados a partir de polietilenglicol.

Las resinas de poliéter reportadas por Cavalli y colaboradores fueron sintetizadas por polimerización catiónica de vinil éteres⁸². En la figura 62 se muestra el método de preparación de un soporte sólido útil en el desarrollo de numerosos procesos de síntesis orgánica.

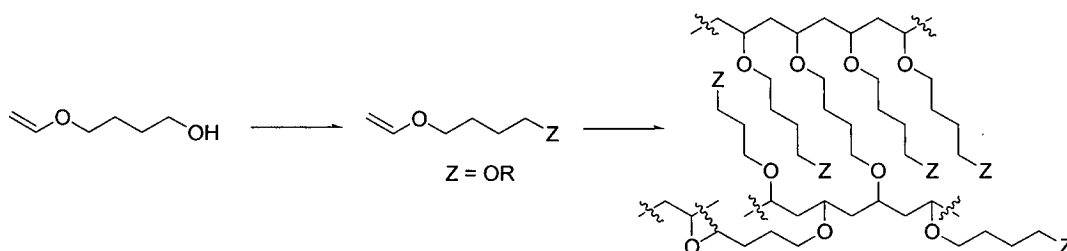


Figura 62. Preparación de una resina del tipo poliéter

⁸² Cavalli, G.; Shooter, A.; Pears, D.; Steinke, J.; *J. Comb. Chem.*, **2003**, *5*, 637-644.

V. CONCLUSIONES

Los soportes poliméricos han revolucionado la síntesis y purificación en la polimerización radicalica viviente de una infinidad de moléculas orgánicas y polímeros. Ellos han servido para inmovilizar catalizadores y reactivos, además de favorecer de alguna manera la compatibilidad con procesos cromatográficos y de extracción.

La ventaja principal radica en el hecho, de que estos soportes al ser sólidos e insolubles en el medio de reacción pueden ser removidos fácilmente, permitiendo la recuperación fácil y rápida de los productos obtenidos y su separación de los contaminantes. Incluso, en algunas ocasiones la resina puede ser recuperada para su uso posterior.

Un soporte sólido ideal no debe intervenir o interactuar de ninguna manera con la transformación sintética para la cual está siendo utilizada, su presencia debe notarse solo al momento de la separación. En realidad, existen algunas interacciones que pueden ocurrir entre la resina y cualquiera de las especies moleculares presentes, incluyendo el solvente. Por eso algunos soportes son mas adecuados para algunas aplicaciones en particular que para otras. Por tal motivo, se han desarrollado una amplia variedad de soportes para numerosas aplicaciones.

Las características principales que un soporte sólido debe cumplir son:

- a) Ser insolubles con todos los tipos de solventes orgánicos y acuosos.
- b) Ser inertes bajo diversas condiciones químicas o enzimáticas.
- c) Estar disponibles con un nivel de carga controlable para disminuir costos en los procesos de síntesis.
- d) Estar disponibles con un amplio rango de grupos funcionales, de tal manera que cualquier ligando, espaciador o alguna otra molécula pueda ser incorporada..

Sin embargo, ninguno de ellos cumple con todos estos parámetros en su totalidad, la mayoría de los soportes muestran solo algunas de estas características. Por ejemplo, la resina Merrifield, que por lo general es la más utilizada no es lo suficientemente hidrofílica como para permitir su uso en agua o en alcoholes pequeños.

A pesar de esto, dado que la mayoría de los sistemas orgánicos requieren del empleo de solventes de todo tipo y no necesariamente acuosos, el empleo de soportes sólidos ha revolucionado una buena porción de la investigación relacionada a la síntesis orgánica y de polímeros en la última década.

A la fecha, se ha encontrado que su aplicación empieza a diversificarse, abriéndose paso no solo en el campo de la química combinatoria para la preparación de bibliotecas de fármacos, sino para la síntesis de moléculas y macromoléculas especiales en mayor escala.

Dentro de las principales ventajas, como ya se ha mencionado anteriormente, se destaca la posibilidad de obtener productos con altos rendimientos, elevada pureza y fácilmente recuperables, en la mayoría de los casos por simple filtración y sin la necesidad de efectuar largos procesos de purificación.

VI. RECOMENDACIONES

Para el empleo de este tipo de sistemas, se recomienda tomar en cuenta algunas consideraciones tales como las que a continuación se mencionan:

- a) Realizar una adecuada selección del soporte sólido.
- b) Considerar el método de adición y remoción de reactivos sobre la resina.
- c) Tomar en cuenta la temperatura de reacción y el empleo de otras variantes como la presencia de desactivantes solubles y reacciones básicas que puedan influir en la reacción modificando las características originales del soporte por reacciones de oxidación ó reducción.
- d) Por otro lado también es conveniente analizar los productos de reacción, incluyendo los residuos en solución, ya que en ocasiones aunque el producto es viscoso porque no ocurrió una polimerización de la manera en que se esperaba, es posible obtener compuestos que fueron sintetizados en el soporte que pueden dar información importante.
- e) Analizar la carga de la resina ya que es un factor importante en la síntesis de polímeros, para lo cual es conveniente utilizar compuestos con grupos hidroxilo terminales que forman estructuras tales como los dendrímeros que mejoran la carga en la resina sirviendo como soporte iniciador para otra polimerización. En este caso, hay que evitar el uso de compuestos que en su estructura contienen grupos amina y amida ya que son inestables en transformaciones sintéticas o se coordinan con grupos catalíticos. La polimerización por metatesis genera soportes altamente cargados, en particular por apertura de anillos y compuestos insaturados.
- f) Determinar el tipo de enlace que une al polímero sintetizado con el soporte sólido el cual debe ser compatible con las condiciones de polimerización, pero débil como para facilitar las condiciones de separación.
- g) Analizar el impedimento estérico que es uno de los principales problemas, al igual que el modo de terminación.
- h) El empleo de soportes sólidos, en la polimerización viviente controlada facilita la formación de copolímeros en bloque, injertados y al azar con diferentes arquitecturas.

- i) El uso adecuado de los métodos de polimerización radicalica viviente controlada, que incluye la inmovilización de diferentes agentes controladores de polimerización en el soporte sólido, tales como los agentes transferencia en cadena para la técnica RAFT, catalizadores para la técnica ATRP, y mediador o iniciador tempo para la técnica NMRP, así como un iniciador adecuado en RAFT y NMRP.
- j) También es importante considerar factores como la adición de catalizador y nitróxido que ayuda al control de peso molecular.
- k) Seleccionar el tipo de soporte a emplear en función del ligando y monómero que participarán en la reacción. Por ejemplo la sílica como soporte ayuda a evitar el uso de catalizadores como el aluminio el cual en algunos casos específicos disminuye la velocidad de polimerización. El soporte divinilbenceno (DVB) por sus dobles enlaces en la superficie facilita el uso de la técnica RAFT para la preparación de poliestireno. La película del copolímero tetrafluoroetilen-*co*-hexafluoro propileno es conveniente para algunas polimerizaciones radicalicas viviente. El oro puede utilizarse como superficie en la preparación de polímeros hidrofílicos o lipofílicos.
- l) Los solventes utilizados son muy importantes ya que pueden hinchar al soporte y afectar la polimerización lo que produce que la polimerización inicie en la superficie y las cadenas crezcan desde una determinada profundidad del mismo de manera heterogénea y dispersa. Por tal motivo, es conveniente utilizar un no solvente para el soporte y favorecer el crecimiento de las cadenas desde la superficie y en forma ordenada.

VII. ABREVIACIONES

ACE-Cl	α -cloroetilcloroformato
AG	ArgoGel
AIBN	azobis(isobutironitrilo)
AMA	alilmetacrilato
ATRP	Polimerización Radicálica por Transferencia de Átomos
BHA	bencidrilamina
BOC	tert-butiloxicarbonil
Cbz	benciloxicarbonil
CP	Crown/pins
CPG	vidrio con cantidad de poros controlada
DDQ	diclorodicianobenzoquinona
DVB	divinilbenceno
HMBA	ácido hidroximetilbenzoico
KPA	Kieselguhr/poliacrilomida
MCPBA.	ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
MMA	Metilmetacrilato
<i>N</i> -Boc	<i>N</i> -tert-butoxicarbonil
NMP	Polimerización mediada por Nitróxidos
ONB	o-nitrobencilo
PAM	fenilacetoamidometil
PEBD	1-feniletil ditiobenzoato
PEG	Poli(etilenglicol)
PEGA	Poli(etilenglicol dimetilacrilamida)
PHEMA	Poli(2-hidroxietil metacrilato)
PPEI	Poli(<i>N</i> -propioniletilenimina) lineal
PS	Poliestireno
RAFT	Polimerización Reversible de Adición por Fragmentación
ROMP	Polimerización de apertura de anillo por metátesis
Sasrin	Resina superácida sensible
Scal	Enlace ácido sensible de seguridad
SFS	Síntesis en fase sólida
TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxy
TFA	Acido trifloro acético
TG	TentaGel
THP	Tetrahidropirano
TMS	Trimetilsilano

