

A SÍNTESE ORGÂNICA EM FASE SÓLIDA E SEUS SUPORTES POLIMÉRICOS MAIS EMPREGADOS

Marcos Marquardt e Vera Lucia Eifler-Lima*

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Ipiranga, 2752, 90610-000 Porto Alegre - RS

Recebido em 26/7/00; aceito em 6/4/01

THE SOLID PHASE ORGANIC SYNTHESIS AND ITS MOST USED POLYMERIC SUPORTS: In the last decade we have seen improved a powerfull tool to medicinal chemistry: the Solid Phase Organic Synthesis (SPOS). This methodology can be used to synthesize a large library of compounds in a short time by combinatorial chemistry, where simple chemical substances can be combined one to each other building a library of complex compounds. In this work we present the solid phase organic synthesis and their advantage upon the tradicional organic synthesis methodology, as well as the main polymers used in the SPOS technique.

Keywords: solid phase organic synthesis; polymer; drug design.

INTRODUÇÃO

A descoberta de novas substâncias com atividade terapêutica, até alguns anos atrás, era realizada praticamente por meio de abordagens empíricas e básicas, uma vez que os compostos eram sintetizados, ou obtidos muitas vezes a partir de fontes naturais, e eram testados, tanto *in vitro* como *in vivo*, de forma randomizada. Esta abordagem necessita de quantidades significativas de produtos para os testes biológicos, levando à necessidade da realização de sínteses repetidas vezes, tornando todo o processo demorado e muito trabalhoso.

Há mais de três décadas, uma inovadora metodologia para a síntese de peptídeos foi apresentada à comunidade científica por Bruce Merrifield¹. Tal metodologia veio revolucionar a síntese orgânica por suas características peculiares, uma vez que abandonou a tradicional rotina, própria da síntese em solução, e introduziu o uso de polímeros insolúveis como suporte, ligados covalentemente aos substratos (geralmente peptídeos ou aminoácidos)^{1,2}. A importância de suas descobertas, a partir de uma idéia aparentemente simples e, portanto, brilhante, o conduziu ao Prêmio Nobel de química em 1984, com a síntese da bradicinina³.

A partir deste primeiro estudo seguiram-se muitos outros, com o objetivo de esclarecer, aprimorar e estender a outros setores da pesquisa os princípios utilizados por Merrifield. Com isso, dezenas de novos polímeros foram sintetizados e modificados, reações foram testadas e otimizadas, técnicas de análises quali e quantitativas foram adaptadas. Concomitante a isso, a técnica em fase sólida era aplicada a novas classes de moléculas: peptídeos², nucleotídeos⁴, sacarídeos^{5,6} e, mais recentemente, sobretudo a partir da segunda metade da década de 80, moléculas de natureza não polimérica⁷⁻⁹, de menor peso molecular, incluindo nesta última categoria, moléculas de origem natural¹⁰. Atualmente, devido à grande diversidade das reações químicas existentes, estas pesquisas tornaram-se mais frequentes e o volume de trabalhos publicados cresce progressivamente, atestando a alta potencialidade dessa metodologia^{11,12}, que está se tornando ferramenta de rotina usada pela comunidade científica internacional¹³.

Neste contexto, a indústria farmacêutica não poderia ignorar as inúmeras vantagens desta metodologia para a síntese de seu principal produto que é o fármaco, contribuindo para isso com o surgimento de inúmeras empresas fornecedoras de

materiais específicos, altamente especializadas. O fator central do grande interesse é que a Síntese Orgânica em Fase Sólida (SOFS) possibilita a implementação da Química Combinatória¹³⁻²¹ com melhores resultados, trazendo vantagens no planejamento racional. Desta forma, seguiram-se publicações de SOFS de inúmeras classes de fármacos como²²: benzodiazepínicos, quinolonas, diidropiridinas, entre outros.

Portanto, devido à importância desta emergente metodologia na obtenção de moléculas orgânicas, principalmente visando a obtenção de novos fármacos, decidimos nesse trabalho realizar uma breve abordagem sobre a SOFS e seu uso, assim como de alguns suportes sólidos poliméricos insolúveis (comumente chamados de "resinas") mais empregados atualmente para a síntese de moléculas com baixo peso molecular, especialmente as potenciais candidatas a protótipos de fármacos. Esse trabalho não pretende fazer uma revisão sobre o assunto, mas sim discutir alguns aspectos que consideramos importantes para aqueles que desejam implementar esta nova metodologia e encontram alguma dificuldade de ordem prática.

NOÇÕES BÁSICAS DA SÍNTESE ORGÂNICA EM FASE SÓLIDA (SOFS)

Para se compreender claramente o significado da SOFS e se ter a noção exata das possibilidades oferecidas pela metodologia, é interessante realizar sua comparação com a síntese orgânica realizada em solução, e aqui didaticamente chamada de "síntese clássica". Com esse objetivo, a comparação ocorre apenas em função das dificuldades apresentadas pela síntese clássica e as vantagens mais evidentes da síntese com o auxílio de um suporte sólido.

Síntese Orgânica Clássica

Em síntese orgânica clássica, a qual tem por princípio básico a preparação de apenas um produto por experimento, inicia-se com determinada reação química entre um substrato e um reagente. Após certo período de tempo, certifica-se que a reação atingiu seu término (por cromatografia em camada delgada, espectroscopia de ressonância magnética nuclear ou no infra-vermelho) e inicia-se um processo de purificação que pode, muitas vezes, ser mais demorado que a própria etapa da síntese. Na síntese orgânica clássica, o surgimento de produtos secundários, devido a reações paralelas ou mesmo de degradação dos intermediários, leva, conseqüentemente, a um decréscimo do rendimento final da síntese. Além disso, a purificação

*e-mail: eifler@farmacia.ufrgs.br

costuma empregar evaporação de solventes, extração, cromatografia em coluna, cristalização, destilação e outras técnicas menos comuns.

Todas essas etapas, que podem ser usadas isoladamente ou em conjunto, podem ocasionar diversos problemas, conduzindo no final à diminuição do rendimento da reação. Primeiramente, o emprego de diversas técnicas acarretam perda de produto devido à própria rotina de trabalho, com a impossibilidade de recuperação total do mesmo após uma etapa de purificação. A demora na remoção do produto do meio reacional pode também levar a uma degradação do mesmo, quer pelo contato com o ar, exposição à luz, reação com produtos secundários ou restos de reagentes. O gasto de tempo ocasionado pelo processo de purificação, o qual pode ser de apenas algumas horas ou mesmo vários dias, talvez venha a ser a maior desvantagem da síntese orgânica clássica; sem contar a grande quantidade de solventes usada nesse processo, que acarreta no aumento da quantidade de resíduos químicos no laboratório.

Os problemas anteriormente descritos são agravados se considerarmos que na síntese orgânica dificilmente se utiliza uma única etapa para a obtenção do produto desejado. Frequentemente é necessária uma série de reações para atingir-se o objetivo, o que pode ocasionar um enorme prejuízo para a obtenção de produtos.

Entretanto, deve-se tornar claro que quando determinada publicação menciona a expressão “síntese orgânica clássica”, o autor está fazendo alusão à síntese orgânica realizada em solução, onde todos os componentes encontram-se devidamente solubilizados e em pleno contato com o solvente. Essa metodologia foi (e continua sendo) extremamente utilizada e, com certeza, jamais virá a ser substituída em sua totalidade pela SOFS. Na verdade elas se complementam, visto que as limitações existem de parte a parte e são intrínsecas a sua própria natureza.

Síntese Orgânica em Fase Sólida - SOFS

A síntese orgânica em fase sólida (*Solid Phase Organic Synthesis, SPOS*) utiliza polímeros insolúveis^{12,23} cujo arcabouço muitas vezes é constituído por poliestireno que, inertes às condições de reação empregadas, fornecem um sustento físico às moléculas de substrato neles ancoradas; possuem também regiões definidas, de alta reatividade química denominadas “sítio ativo”, ou mais comumente, “ligantes” (*Linker* ou *Anchoring group*).

O princípio geral desta técnica é o de manter um determinado substrato “preso” ao polímero através de uma ligação covalente com o ligante (Figura 1). Isso permite o contato entre o substrato S (ligado ao polímero) e os reagentes em solução durante uma determinada reação. Seguem-se então as modificações químicas realizadas em outra parte da molécula do substrato, isto é, no complexo P-S insolúvel. Uma vez realizadas todas as modificações planejadas, o polímero é liberado por meio de reação de clivagem, fornecendo o produto M-S (solúvel), praticamente puro, livre de contaminantes, como, por exemplo, excesso de reagentes ou de solventes.

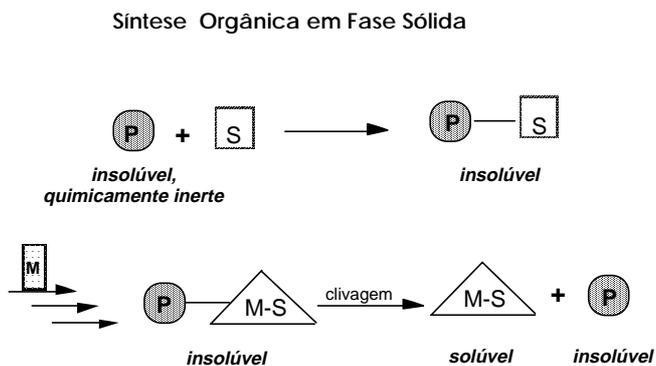


Figura 1. Princípio da SOFS: P = polímero; S = substrato; M = modificações químicas; M-S = produto da síntese (funcionalizado).

As vantagens do uso de um polímero insolúvel podem ser evidenciadas no momento em que se encerra a síntese e dá-se início à etapa de purificação^{12a}. Ao término de cada uma das etapas da reação o solvente, os reagentes, e qualquer outro composto que não permaneça ligado ao polímero são eliminados por meio de uma lavagem e filtração com o auxílio de um funil de vidro sinterizado (Figura 2).

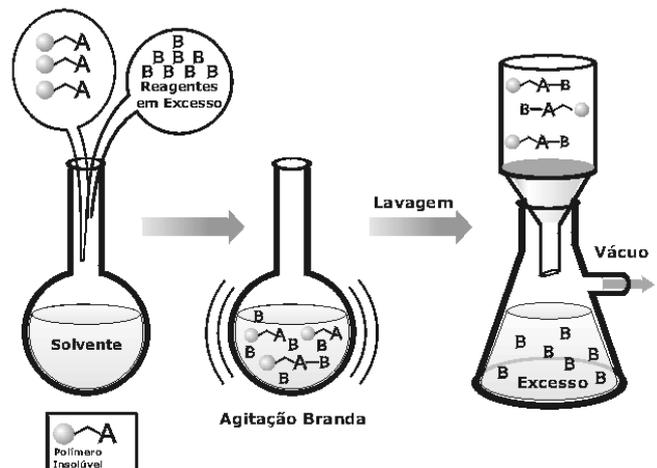


Figura 2. Etapa de purificação de um produto obtido com síntese orgânica em fase sólida.

Para que essa lavagem seja realizada adequadamente, costuma-se usar uma série de solventes com diversos graus de polaridade, os quais exercem um efeito de compactação/descompactação do polímero, favorecendo a expulsão das impurezas do interior da estrutura polimérica²⁴. O produto pode então ser isolado e separado da resina por meio de uma hidrólise em meio básico²⁵, ácido¹, enzimática²⁶⁻²⁹, ou em condições menos comuns (por exemplo, ligantes fotolábeis, que sofrem clivagem quando expostos a determinados comprimentos de onda)^{30,31}.

O acompanhamento da reação também constitui-se em outra grande diferença quando comparada à síntese clássica^{12,21,23}, já que os intermediários da SOFS não podem ser purificados, pelo menos rotineiramente. Na síntese em fase sólida em geral as reações são finalizadas, ocorre o processo de lavagem/filtração e o produto daquela etapa poderá ser identificado por infravermelho (particularmente útil para a SOFS), ser titulado ou medida a ressonância magnética nuclear de hidrogênio ou de carbono. O uso deste último método analítico implica em maior grau de dificuldade, relacionado com diversos fatores como a natureza do solvente e a grande quantidade de material necessário para uma boa resolução, à mobilidade dos átomos da amostra e à pouca homogeneidade da matriz da amostra³². Visando melhorar a performance na SOFS desta tão importante ferramenta do químico orgânico que é a ressonância magnética nuclear, alguns pesquisadores têm estudado o comportamento de diversas resinas frente aos solventes orgânicos mais empregados no preparo de amostras analíticas, obtendo assim uma boa tendência do comportamento destas resinas em solventes de diversas polaridades³³. Outros pesquisadores, ainda, têm se dedicado ao desenvolvimento e otimização de novos métodos em ressonância magnética nuclear para caracterizar os compostos ligados à resina³⁴⁻³⁶.

A clivagem do produto final, além de simplesmente separá-lo da resina, constitui-se de fato na última etapa da síntese¹⁴, podendo ocorrer sem mudança significativa da estrutura final, mas também promover reações de ciclização com a concomitante hidrólise da ligação polímero-substrato (uma série de 1,4-benzodiazepin-2-onas foi obtida por essa metodologia³⁷) ou ainda produzir modificações estruturais quando se usam agentes nucleofílicos. Estes, ao romperem a ligação, ligam-se à mesma

posição anteriormente ocupada pela resina e constituem-se em si próprios como novas modificações estruturais, como por exemplo, a clivagem mediante o ataque do íon metóxido com conseqüente formação de um éster no produto final³⁸.

Estas técnicas de clivagem são relativamente comuns, já sendo citadas na literatura disponível³⁹. Witt descreve as três diferentes metodologias de clivagem principais e apresenta um esquema gráfico do assunto¹⁴, (Figura 3). Nessa figura, o substrato **I** (*building blocks*) se liga à resina **II**, formando um novo polímero resina-substrato **III**, que sofrerá as mais variadas modificações em sua estrutura, conduzindo a **IV**. Este por sua vez sofrerá uma das três técnicas de clivagem mencionadas anteriormente. Elas, entretanto, não se encontram completamente disponíveis ao pesquisador, para a sua livre escolha. Ao contrário, as condições empregadas dependem, quase sempre, da natureza do polímero e das características do composto a ser separado do mesmo, sendo que a utilização incorreta de reagentes ou métodos de clivagem pode ocasionar tanto degradação como separação incompleta do produto⁴⁰.

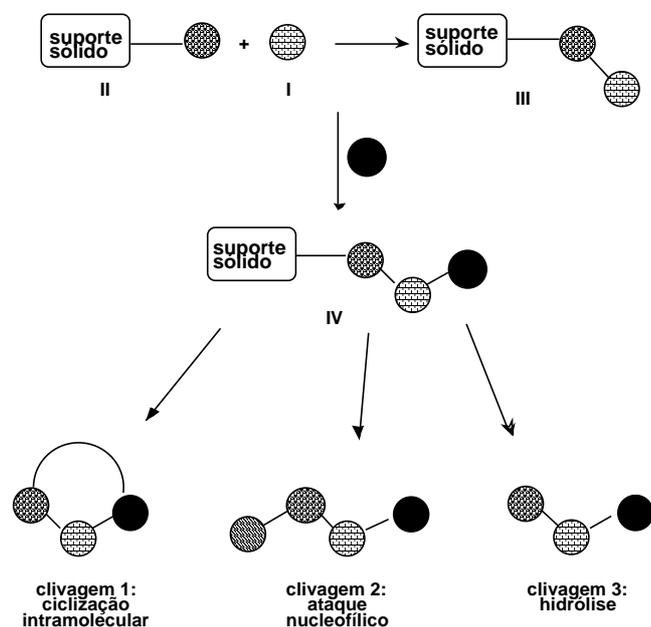


Figura 3. Principais meios de clivagem do complexo polímero-substrato, com formação diferenciada do produto final a partir do método escolhido (adaptado de Witt¹⁴).

Entre as diversas vantagens da SOFS encontram-se a grande possibilidade de favorecimento de formação dos produtos, uma vez que permite o uso de excesso de reagentes (já que são facilmente eliminados ao final)¹⁷; de maneira oposta, pode-se facilitar a formação de compostos cíclicos, através da inibição de reações intermoleculares entre os substratos^{41,42} (já que se encontram ligados à resina sem possibilidade de contato direto). Essa técnica diferenciada possibilita que se utilize reações similares para a obtenção de inúmeros análogos estruturais (formação de congêneres) ao mesmo tempo. A possibilidade de automação da “rotina” de reação/lavagem pelo uso de aparelhos especialmente designados para essa finalidade, juntamente com a possibilidade de recuperação dos polímeros^{12a} constitui-se, do ponto de vista econômico, em fator bastante atrativo. Aliada a todas essas características, têm-se uma técnica de relativa rapidez de execução, sendo essa talvez a mais importante das conquistas obtidas com o uso da SOFS.

Quanto aos fatores anteriormente mencionados podemos citar três aspectos de abordagem relevantes. O primeiro é que as características da SOFS permitiram o surgimento de uma

inovadora metodologia na descoberta de moléculas bioativas: a química combinatória. Por esse meio realiza-se a síntese simultânea de diversas moléculas (Figura 4), às quais diferem entre si por determinadas características estruturais (no caso de peptídeos, por exemplo, mantém-se constante toda cadeia e, para uma única posição, substitui-se por n aminoácidos). Então, exemplificando com uma das abordagens possíveis, genericamente, a família de moléculas de uma mesma classe (“quimioteca”, *library*) é, após a síntese, testada farmacologicamente em conjunto e, caso sejam detectadas alterações relevantes na atividade biológica, procede-se a operações específicas que permitam o isolamento da molécula ativa^{12.a,16,17}.

Química Clássica: operações artesanais = molécula por molécula



Química Combinatória = economia de operações

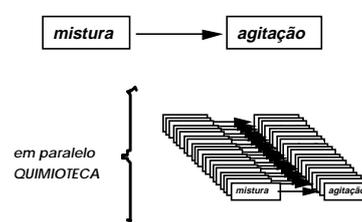


Figura 4. Possibilidades oferecidas pela SOFS: Química combinatória x química clássica.

Os outros aspectos relevantes a serem exaltados estão diretamente relacionados a dois problemas também já mencionados anteriormente e muito comuns na síntese em solução: o primeiro é a natural rapidez do processo de síntese como um todo (em oposição à tradicional lentidão da síntese clássica), pois procedimentos geralmente laboriosos são substituídos pela rápida lavagem com solventes no momento da purificação; essa vantagem é provavelmente a mais notória das possibilidades a serem exploradas. O segundo, não menos importante, é o aumento global no rendimento da reação, que é uma conseqüência direta da rapidez na purificação diminuindo a possibilidade de degradação dos produtos.

Portanto, é possível, em um curto espaço de tempo, conseguir-se a síntese de novas substâncias seja pela produção simultânea de diversas moléculas, através de síntese combinatória, ou seja pela purificação adequada, podendo-se assim dar continuidade à próxima etapa de síntese. Por fim a clivagem do produto final por meio de um reagente pré-determinado fornece um produto em tempo relativamente curto e com um índice de pureza consideravelmente alto.

Reações Possíveis

Atualmente são inúmeras as revisões disponíveis sobre a SOFS, sendo que em algumas delas, de maneira bem específica e sistemática, podem ser encontradas todas as reações publicadas num determinado período de tempo e classificadas por tipo de ligação formada ou de reação envolvida¹². Desta forma, citaremos algumas das reações possíveis até aqui desenvolvidas, apenas objetivando fornecer uma visão global do grau de potencialidade da SOFS. Em realidade, o que está ocorrendo atualmente é que os pesquisadores estão adaptando as reações normalmente realizadas em solução para a técnica da SOFS, sendo que nem todas podem ser aplicadas a esta metodologia. Entretanto, muitas já foram otimizadas, podendo ser citadas: as cicloadições [3+2], [2+2], [4+2], condensações,

oxidações, reduções, Reação de Michael, ataques nucleofílicos, aminações redutoras, alquilações (N-, S-, O- ou C-), reações com organometálicos, Reação de Mitsunobu, hidrólises, fosforilações, acilações (N- ou O-), sendo que as pesquisas em síntese de heterociclos estão aumentando^{22,43}, devido à reconhecida importância destas estruturas na terapêutica.

CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE OS POLÍMEROS MAIS EMPREGADOS NA SOFS

Em relação ao uso de polímeros, deve-se diferenciar entre as possíveis aplicações dos mesmos na síntese orgânica. É de conhecimento geral, que muitos dos materiais atualmente disponíveis para consumo são constituídos por polímeros com características específicas, os quais podem ser empregados para diferentes finalidades³. Esses materiais geralmente possuem uma estabilidade química relativamente alta, pois são utilizados para produtos de uso cotidiano. Entretanto, como mencionado anteriormente, muitos polímeros têm sido utilizados na química orgânica justamente por apresentarem reatividade química específica, sendo utilizados como verdadeiros reagentes, com características vantajosas em relação aos reagentes tradicionais. Tais compostos são geralmente denominados “reagentes poliméricos”, podendo atuar dentre outras funções⁴⁴ como agentes de halogenação, alquilação, catalisadores, oxidantes ou redutores.

Finalmente, existem polímeros que representam um meio-termo entre os dois casos acima expostos, sendo denominados muitas vezes de resinas e que são utilizados na SOFS. Estes possuem nas suas cadeias ligações cruzadas, formando uma rede polimérica, o que lhes confere comportamentos específicos. Nesse último caso, como mencionado anteriormente, a reação química tem ocorrência em sítios específicos - os ligantes, *linker* - da rede polimérica, insolúvel e inerte quimicamente, com o único objetivo de promover uma ligação covalente estável entre o polímero e o substrato; nas etapas posteriores de síntese é desejável que o polímero mantenha-se tão estável quanto possível, a fim de não influenciar o processo. Algumas vezes também são empregados polímeros lineares (solúveis, homopolímeros) com o objetivo de atuar como um suporte inerte para o substrato⁴⁵. A aplicação de técnicas que permitam o uso de polímeros solúveis em síntese orgânica tem crescido recentemente, pois combina os benefícios da síntese clássica realizada em solução com a facilidade de purificação fornecida pela SOFS, entretanto, as dificuldades decorrentes de sua utilização podem ultrapassar os benefícios obtidos^{30,46}. A principal desvantagem deste último tipo de polímero⁴⁶, é que as reações somente podem ser efetuadas em solventes nos quais ele é solúvel, trazendo dificuldades ao químico orgânico.

Importância do Conhecimento Adequado

A síntese em fase sólida, longe de se tornar um simples processo automático de ligação, reação e enxágüe, constitui-se em uma metodologia com muitas variáveis importantes a serem consideradas. É preciso salientar que a SOFS caracteriza-se pelo **planejamento da síntese como um todo**, isto é, de todos os passos a serem utilizados. Devem ser observados, de forma geral, a natureza do polímero escolhido, a natureza dos solventes, reagentes e substratos adequados. A estrutura do produto que se deseja obter, os métodos de acompanhamento das reações e, por fim, a metodologia empregada para a separação (clivagem) do produto final da resina são todos fatores importantes. Em uma revisão realizada por Frechet já em 1980, é ressaltado que desempenho inadequado mostrado em muitos trabalhos pode ser consequência direta da escolha inadequada das condições de reação e/ou dos suportes utilizados³⁰.

Na realidade, mesmo que cada etapa de uma seqüência de síntese seja realizada com rendimentos satisfatórios, o rendimento global pode ser extremamente baixo devido às perdas

cumulativas características de cada passo. Esse fato é de fundamental interesse quando se fala na síntese de biopolímeros, pois há a possibilidade de se formar impurezas com características muito semelhantes às moléculas desejadas e, consequentemente, de difícil detecção⁴⁷. O conhecimento prévio e adequado dos polímeros disponíveis para esse tipo de pesquisa vem a facilitar o planejamento de uma síntese²³, permitindo decidir, com menor probabilidade de erros, o solvente, a temperatura, os reagentes e outras condições a serem empregadas em função do polímero disponível (o qual geralmente pode constituir a parte mais onerosa do material de pesquisa).

Aspectos Físico-Químicos Gerais

Quando se menciona os termos “polímeros” e *linkers* deve-se lembrar que tais palavras se aplicam a uma série de compostos utilizados em síntese em fase sólida, dos quais muitos se encontram disponíveis comercialmente. Embora muitas vezes sejam chamados vulgarmente de “resinas”, apresentam entre si diferenças de fundamental importância, as quais permitem sua classificação de acordo com suas especificações químicas^{12a}.

Genericamente, pode-se descrever uma resina utilizada em suporte sólido como uma estrutura complexa, a qual é formada por polímeros reticulados compostos por unidades monoméricas constantes³, formando uma espécie de rede (Figura 5). Os feixes desta são interligados transversalmente através de um monômero bi-funcional (ligações cruzadas, *cross-linking*) formando, na maioria delas, uma esfera (*bead*), de tamanho padronizado. A intervalos mais ou menos regulares surgem funções químicas diferenciadas (ligantes, *linkers*), que podem constituir-se por apenas um átomo ou mesmo serem formadas por moléculas de dimensão considerável com diversos grupos funcionais^{1,48}. Na Figura 5 está esquematizada a Resina Wang que, como veremos mais adiante, constitui-se de polivinilbenzeno/poliestireno (PVB/PS), tendo como ligante o grupamento -CH₂OH.

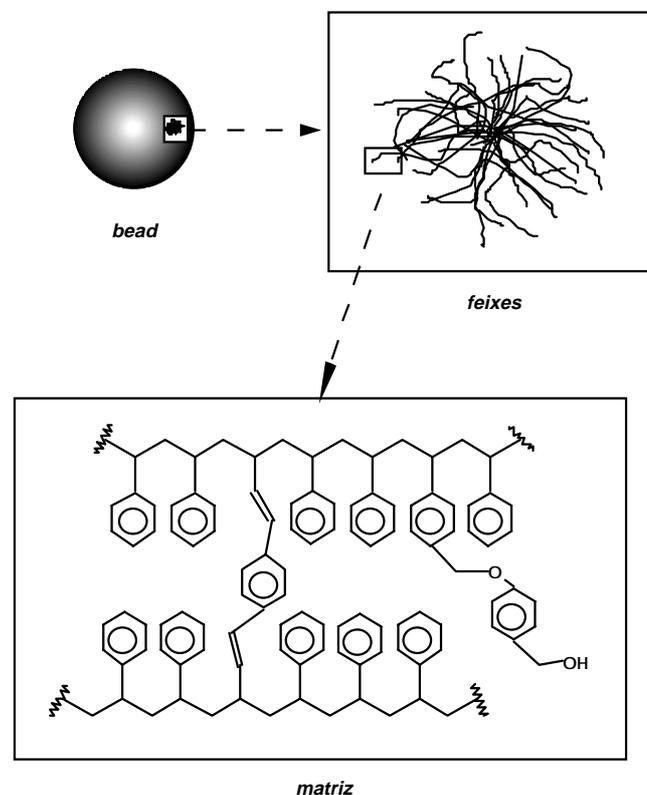


Figura 5. Visualização progressiva de uma resina, a partir de uma unidade macroscópica e as cadeias poliméricas que a compõem até a fórmula molecular de um determinado polímero.

Estas estruturas complexas (a rede polimérica) são convenientemente representadas por esferas ligadas a funções químicas específicas, as quais por sua vez representam o ligante (ou parte do mesmo). Apesar das figuras utilizadas não fornecerem qualquer informação além da função química responsável pela ligação com o substrato, como pode ser observado pela Figura 6, facilitam sua reprodução gráfica não impedindo a compreensão da reação.

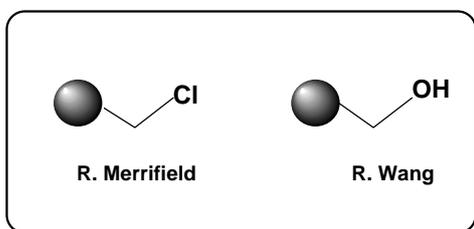


Figura 6. Exemplo de simbologia utilizada para representar duas das resinas mais empregadas: Resina Merrifield e Resina Wang. A representação destaca apenas o grupo funcional que é deslocado e seu átomo de carbono vicinal, enquanto o restante do ligante e polímero são representados pela esfera.

Em geral, as características físicas da resina são determinadas pelo seu arcabouço, enquanto que as características químicas (tipo de grupo funcional aceitável pelo polímero, condições de clivagem, grupo funcional formado após clivagem, etc.) são determinadas pelo ligante^{12c,12d,49}. Em relação às características físicas, o grau de resistência frente à agitação mecânica, temperatura, pressão e comportamento quando em contato com solventes, são bastante influenciados pela proporção de ligações cruzadas existentes no polímero; esse último fator também é fortemente determinado pelas características dos ligantes, ainda que em menor extensão²⁴. Estas resinas possuem pouca superfície de contato (ca 0,1-1 mm de diâmetro, no estado seco), apresentando pouca difusão das moléculas, mesmo as pequenas, ao interior da rede polimérica⁴⁶. Contudo, determinados solventes podem “inchar”, (descompactar) estas resinas, fazendo com que os ligantes, que estão no interior da rede polimérica, fiquem expostos, disponíveis para a ligação com o substrato, como será discutido a seguir.

O grau de ligações cruzadas é responsável direto pelas duas principais estruturas apresentadas pelas resinas atualmente utilizadas: polímero-gel e resina macro-reticular⁴⁶. Polímeros-gel são constituídos de poliestireno (PS) e divinilbenzeno (DVB); estando este último em proporções que variam normalmente na faixa entre 0,5-20%⁴⁶. Os polímeros-gel desenvolvidos para o uso na SOFS apresentam uma proporção relativamente baixa de ligações cruzadas (0,5-2,0%), formando uma estrutura com alto grau de mobilidade; por esse motivo, os poros desse tipo de resina são de tamanho variável e sujeitos à influência de solventes. Como a maior proporção de ligações cruzadas aumenta a rigidez e conseqüentemente diminuem a flexibilidade, os polímeros-gel são compostos com relativa estabilidade e menos sujeitos à hidrólise mecânica^{30,46}. Polímeros-gel constituem a maior parte das resinas utilizadas e, quando mencionados, serão denominados apenas por “polímeros”.

As resinas macro-reticulares possuem muitas ligações cruzadas e conseqüentemente alta rigidez física, podendo ser utilizadas em colunas de síntese devido ao fato de seus poros praticamente não sofrerem variações na presença de solventes. Estas colunas são de vidro e preenchidas com a resina, sendo semelhante à técnica de cromatografia em coluna. Por outro lado, sua estrutura possui tal grau de compactação que grande parte dos sítios de ligação não estão expostos ao substrato, resultando em baixa capacidade de ligação³⁰. Ambos os tipos de resinas são comercializadas sob a forma de esferas (*beads*), a qual é também a forma mais utilizada. Estas resinas, diferentemente das

anteriores, possuem uma rede polimérica não-uniforme com grande superfície de contato, com um diâmetro de ca 50 a 1000 m²g⁻¹ no estado seco⁴⁶.

Uma segunda forma⁵⁰ na qual as resinas macro-reticulares podem ser encontradas é sob a forma de *pins* as quais são extrusões com a forma semelhante a de um cotonete, sendo ligadas em conjunto a uma base e utilizadas na síntese simultânea de compostos bioativos, os quais também podem ser avaliados por testes farmacológicos em série, diretamente ligados ao polímero⁵¹.

Com relação ao solvente escolhido, é de grande importância que seja capaz de promover adequada solvatação do polímero, de maneira que a descompactação da rede polimérica exponha satisfatoriamente os seus ligantes. Como mencionado, os polímeros-gel permitem pouca difusão de moléculas no interior da rede polimérica, portanto é desejado que os solventes inchem seus poros, revertendo esse comportamento. Uma ampla faixa de solventes pode ser utilizada nas reações^{12c}, tais como dimetilformamida, tetraidrofurano, acetonitrila, diclorometano, dimetilsulfóxido, dentre outros. A escolha criteriosa é fundamental para os polímeros-gel, que possuem alta mobilidade; enquanto que para as resinas macro-reticulares, não é necessário esse cuidado devido a sua rigidez característica.

Embora prefira-se utilizar temperaturas próximas à ambiente tanto quanto possível, a necessidade de altas temperaturas para se obter êxito em uma determinada síntese constitui-se regra e não exceção, sendo possível trabalhar de -78° a 155°C^{12a,c}. Numa publicação recente de síntese de quinolonas com a utilização da Resina Merrifield, está relatado que a resina mostrou-se muito estável quando exposta a uma temperatura de 260°C em uma determinada etapa da síntese⁵². Um fato em comum entre os polímeros com baixo grau de ligações cruzadas, é que agitações mecânicas excessivas (agitadores magnéticos, por exemplo) podem ocasionar a ruptura dos mesmos, acarretando consideráveis perdas da massa total do polímero^{12c,46}. Para contornar esse problema, costuma-se empregar agitadores mecânicos (*shakers*), aparelhos de ultra-som e borbulhamento de gás inerte a fim de promover a adequada agitação do meio de reação. O borbulhamento de gás inerte no meio reacional ajuda na descompactação da rede polimérica, fazendo com que o sítio ativo do polímero esteja mais disponível para a ligação com o substrato⁴⁶.

EXEMPLOS DE RESINAS DESENVOLVIDAS ESPECIALMENTE PARA A SOFS

Os polímeros aqui descritos serão apresentados em função de seu arcabouço (diretamente relacionado com as características físicas dos mesmos) pelo fato de que é relativamente difícil definir se uma determinada resina é realmente diferente ou apenas sofreu alguma modificação química no local de ligação ao substrato. Os ligantes, responsáveis pelas características químicas (condições de clivagem, seleção do grupo funcional que pode ligar-se, tipo de função química formada após clivagem) serão citados à medida que as resinas que os contenham sejam mencionadas e analisadas. A sua análise detalhada será restrita a alguns exemplos pois, devido à grande variedade de funções químicas encontrada na literatura⁵³, seria necessário um enfoque extenso, o que foge à idéia inicial desse trabalho.

Os polímeros utilizados em SOFS podem ser originados basicamente de duas maneiras: a) a primeira é a partir da síntese química por polimerização de monômeros iniciais^{25,30}, os quais geralmente se constituem em três diferentes unidades: um agente com ligações cruzadas, outro destinado a servir como ligantes e um último responsável pela base do polímero em si; b) a segunda alternativa consiste na modificação química de polímeros já existentes^{1,30,46}. A última opção é a mais empregada, sendo responsável pelo surgimento de várias resinas que atualmente se encontram disponíveis.

Na verdade, a estratégia mais utilizada (no caso dos polímeros-gel) são as resinas derivadas, na sua grande maioria, de um arcabouço constituído por exemplo de poliestireno-divinilbenzeno (PS/DVB), poliestireno-poli(etileno)glicol (PS/PEG) e poliestireno-poli(amida) (PolyHipe)^{40,46}. O desenvolvimento de novas resinas busca aprimorar as características básicas necessárias para a SOFS, quais sejam uma boa descompactação frente a diversos solventes para favorecer a exposição dos ligantes (isto é, deve permitir tanto quanto possível o uso de solventes de diferentes polaridades), devem possuir estabilidade mecânica e devem ser inertes quimicamente a diversos tipos de reações²⁹, devendo ainda favorecer o andamento da reação em questão⁵⁴. Em vista disso, cresce o número de trabalhos visando solucionar problemas específicos, como por exemplo o uso de resinas nas reações enzimáticas. Estas reações necessitam de solventes polares, preferencialmente a água, o que dificulta o uso das resinas constituídas por polivinilbenzeno/poliestireno, visto o baixo poder de descompactação desse tipo de arcabouço polimérico em meio aquoso. No exemplo citado, uma das estratégias escolhidas para contornar esta limitação é a modificação de resinas constituídas de poli(etileno)glicol²⁹, aproveitando as características físicas desse álcool.

Concomitante ao desenvolvimento de novos arcabouços, há a procura por novos ligantes, visando a obtenção de uma maior diversidade química nas resinas empregadas^{55,56}. De fato, os trabalhos publicados atualmente propõem uma imensa gama de grupos funcionais disponíveis para reagir com os mais variados tipos de substratos. Dentre os ligantes desenvolvidos encontram-se grupamentos OH, Br, Cl, NH₂, CHO, COOH, SH, entre outros⁵³. Essa diversidade permite que tenhamos a síntese de moléculas das mais variadas classes químicas. Na Figura 7 encontram-se esquematizadas algumas das resinas constituídas de poliestireno-divinilbenzeno mais empregadas.

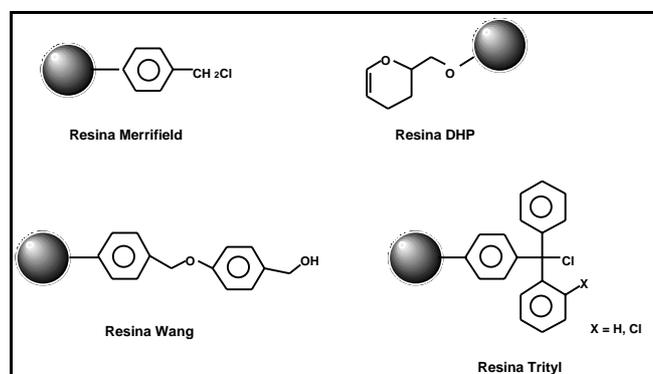


Figura 7. Principais resinas PS/DVB disponíveis comercialmente.

A) Suportes constituídos de poliestireno/divinilbenzeno (PS/DVB): Polímeros-Gel

Como mencionado anteriormente, a estrutura de poliestireno/divinilbenzeno constitui o arcabouço mais utilizado em SOFS, sendo encontrado em muitas resinas, nos mais variados exemplos de emprego em síntese. A grande maioria das resinas que a utilizam são formadas pela simples modificação química do ligante do polímero originalmente utilizado por Merrifield. Os níveis de ligações cruzadas variam de 0 a 100% de sua massa total. Esses polímeros apresentam uma boa capacidade de descompactação, podendo aumentar em até cinco vezes o volume em relação ao seu volume seco inicial, capacidade esta que pode variar de acordo com o ligante conectado ao polímero^{12a,24}. Aqueles que possuem níveis baixos de ligações cruzadas (1%) apresentam uma limitada estabilidade térmica, que pode variar de acordo com o solvente empregado. As resinas PS/DVB são particularmente vantajosas porque, atualmente, é possível reali-

zar a sua recuperação e reutilização, quando as condições de reação não são muito drásticas. Dentre as resinas disponíveis no mercado encontram-se⁵⁷: clorometil PS/DVB (Resina Merrifield), clorotril PS/DVB, hidroximetilada PS/DVB (Resina Wang), diidropirano, rinkamida, resina HMPB-BHA, entre outras⁵⁸.

a. A Resina Merrifield

A resina Merrifield, que possui este nome em homenagem ao pesquisador responsável pela concepção da SOFS⁵³, é caracterizada quimicamente como clorometilpoliestireno/divinilbenzeno e é ainda a mais empregada. A primeira resina utilizada¹ tratava-se de uma modificação química do já conhecido co-polímero poliestireno/divinilbenzeno, o qual foi escolhido por apresentar boa estabilidade termo-mecânica. Esta resina, composta de dois monômeros altamente hidrofóbicos, isto é, divinilbenzeno fazendo as ligações cruzadas e estireno como componente polimérico propriamente dito, pode apresentar, como mencionado anteriormente, diferentes características em função do grau de ligações cruzadas presente na mesma^{1,46}.

Em uma abordagem empírica¹, Merrifield utilizou polímeros cujo índice de ligações cruzadas variava de 1 a 16%, elegendo aquele com índice de 2% como o mais apropriado para esse tipo de trabalho (verificando que abaixo desse índice havia fragilidade excessiva e, acima, rigidez demasiada). Após a seleção, realizou a clorometilação utilizando clorometileter e SnCl₄, que resultou em um produto apresentando um átomo de cloro ligado a um carbono primário. Pode-se visualizar o polímero final obtido por Merrifield como uma cadeia carbonada onde, a cada dois átomos de carbono, surge uma cadeia lateral aromática; estes por sua vez se encontram interligados transversalmente por anéis benzeno intercalados por dois átomos de carbono (divinilbenzeno); nessa estrutura, um em cada cinco anéis conteriam um átomo de cloro ligado a um carbono primário (Figura 8).

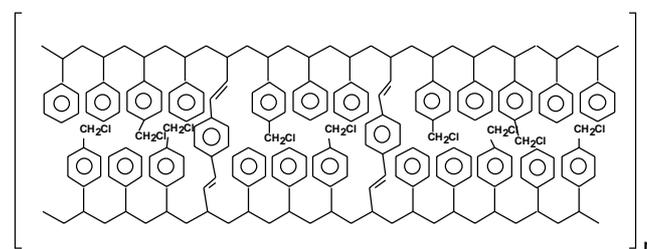


Figura 8. Estrutura molecular da Resina Merrifield observando-se os ligantes (clorometileno) (adaptado de Carey³).

O ligante é especialmente suscetível ao ataque de grupos carboxílicos⁵³ já que o suporte foi concebido inicialmente para a ligação de peptídeos. Contudo, os peptídeos geralmente possuem características hidrofílicas e, logo, podem não ser solvatados em ambientes menos polares. Observando-se os monômeros constituintes, conclui-se que a resina Merrifield possui caráter altamente lipofílico e, portanto, não tem capacidade de interagir adequadamente em ambientes muito polares. Mais especificamente, a resina não apresenta descompactação em solventes próticos⁵⁹. Desenvolve-se, assim, um paradoxo entre polímero e peptídeo, onde o ambiente ideal para um é inadequado para o outro, e vice-versa⁶⁰.

A condição ideal, onde ambas as cadeias poliméricas encontrariam-se distendidas o suficiente para minimizar possíveis impedimentos estéricos, não é nesse caso obtida, sendo essa provavelmente a maior desvantagem não apenas da Resina Merrifield, mas de todas as resinas que baseiam-se apenas em arcabouços de poliestireno/divinilbenzeno²⁴, isto é, polímeros-gel. Porém, em um estudo comparativo com outros

suportes, entre eles a poli(acrilamida e o polietilenoglicol (a serem apresentados posteriormente), onde, ao invés de aminoácidos isolados foram acoplados segmentos de peptídeos, a Resina Merrifield demonstrou surpreendentemente maior eficiência que as demais⁶¹.

Em solventes polares apróticos, entretanto, a interação é mais adequada, conseguindo-se a exposição satisfatória de seus ligantes²⁴. Portanto, os solventes utilizados devem ser previamente destilados e devidamente armazenados para que impeçam-se ao máximo a presença de água nos meios reacionais.

Quanto aos reagentes para clivagem, utiliza-se principalmente ácidos fortes⁵⁰ (ácidos fluorídico, trifluoracético e trifluorometanossulfônico), ainda que ligações éster sejam mais facilmente hidrolizadas em condições alcalinas. A possível causa deste comportamento diferenciado é atribuída à baixa capacidade de penetração dos íons hidroxila no interior da resina uma vez que, com os íons metóxido, consegue-se uma hidrólise eficiente do peptídeo⁶².

Buscando uma melhoria no perfil reacional da Resina Merrifield, algumas modificações foram realizadas, tanto no ligante como no esqueleto de polivinilbenzeno-poliestireno. Existe atualmente disponível no mercado⁵⁷, além de duas diferentes resinas com diferentes concentrações de ligações cruzadas (1% DVB e 2% DVB), resinas com poros de diversos tamanhos: 70-90 mesh, 100-200 mesh, 200-400 mesh. Também podem variar em relação à concentração de cloro, pois encontramos resinas que variam de 1,0 - 1,6 mmol Cl/g resina, 0,5 - 1,0 mmol Cl/g resina, 0,6 - 1,0 mmol Cl/g resina, 2,0-2,5 mmol Cl/g resina. Estas modificações visam principalmente aumentar o poder de entumescimento (descompactação) da resina e assim aumentar o poder de ligação das mesmas.

b. Resina Diidropirano - Resina DHP

A Resina DHP foi desenvolvida por Thompson e Ellman⁶³ a partir da Resina Merrifield (clorometilpoliestireno/divinilbenzeno 1%), com o objetivo de providenciar um ligante que permitisse a ligação de hidroxilas, já que outras metodologias disponíveis para esse tipo de acoplamento eram consideradas problemáticas devido à fragilidade da ligação formada entre o substrato e o polímero durante as condições de reação. Estes pesquisadores aliaram a conhecida utilidade do diidropirano como grupo protetor de álcoois às resinas de PS/DVB.

O reagente utilizado (6-hidroximetil)-3,4-diidro-2H-pirano) fornece um ligante com algumas características interessantes. A primeira delas é o afastamento da estrutura polimérica inicial pois, em comparação com o cloro original, o grupo funcional do ligante encontra-se com uma relativa liberdade espacial. Apesar disso, álcoois terciários demonstraram um poder de acoplamento insuficiente, devendo-se esse fato, provavelmente, ao seu inerente impedimento estérico⁶³. A resina obtida demonstrou ser de grande utilidade para o acoplamento de álcoois primários e secundários, obtendo-se um bom percentual de clivagem com o ácido trifluoracético (entre 66 e 95%).

c. Resina de Hidroxi-álquil PS - Resina Wang

Esta resina, mais conhecida por Resina Wang, apresenta uma hidroxila como parte fundamental do ligante⁶⁴, possuindo várias reações similares à Resina Merrifield, principalmente em relação às técnicas de clivagem. A ligação de substratos a este polímero pode, por exemplo, ser obtida com o auxílio de um grupo carboxilato ao ligante⁵³.

A diferença fundamental entre as Resinas Wang e Merrifield se encontra na alta labilidade do ligante da primeira frente ao meio ácido, permitindo a utilização de meios de clivagem não tão agressivos⁶⁵. Com relação à solvatação, também há grande semelhança entre ambas, com a Resina Wang apresentando em geral alta expansão em tetraidrofurano, média expansão em uma

mistura de água/tetraidrofurano e praticamente nenhuma solvatação em metanol²⁴. Um exemplo encontrado na literatura recente pode ser citado⁵⁴, onde os autores relatam os diferentes rendimentos obtidos na reação de substituição, envolvendo uma série de aminas terciárias e um éster α -halogenado ligado à resina, frente a diferentes solventes. Foi observado que os rendimentos foram baixos em diclorometano, embora este seja reconhecido como um bom solvente para solvatar a resina, moderados em diclorometano/isopropilamina e em dimetilformamida, altos em acetonitrila e máximos (95%) em dimetilsulfóxido, como era esperado para este tipo de reação, sendo então o solvente escolhido. O exemplo citado mostra bem o comportamento particular deste tipo de resina frente aos solventes, devendo ser portanto cuidadosamente selecionados antes de iniciar a reação.

d. Resina de Cloreto de Tritila - Resina Trityl

O ligante dessa resina possui características peculiares, que a tornam verdadeiramente vantajosa em relação às anteriores. Sendo formada por um átomo de cloro ligado a um carbono terciário cujo radicais são fenilas, o ligante torna-se altamente estabilizado devido à ressonância proveniente dessa estrutura. Este fato torna-o suscetível à clivagem em meios ainda mais brandos que a resina Wang proporcionando, portanto, um ambiente menos hostil para produtos instáveis em meio ácido⁵³. Seu comportamento frente a solventes é ainda mais semelhante ao apresentado pela Resina Merrifield do que a própria Resina Wang²⁴.

B) Suporte de Polietilenoglicol/poliestireno (PEG/PS)

Analisando-se superficialmente, a resina baseada nessa estrutura parece constituir-se em mais uma modificação da Resina Merrifield, devido à presença (em ambas) de poliestireno como agente de ligação-cruzada. Entretanto, este suporte, juntamente com os polímeros de PS/DVB, consta entre os mais utilizados para síntese em fase sólida^{23,63}.

No princípio o polietilenoglicol (PEG) foi utilizado isoladamente como suporte para a síntese de peptídeos em fase líquida, afim de evitar os problemas decorrentes do uso dos polímeros de poliestireno⁴⁷. Porém, a impossibilidade do procedimento "lavagem-clivagem" (impedindo o seu emprego em síntese automática), a dificuldade nos estágios de clivagem e filtração através de membranas e problemas de solubilidade oriundos da ligação a peptídeos de maior peso molecular exigiram um aprimoramento do suporte⁴⁶.

Para contornar esses problemas, procedeu-se à ligação de polietilenoglicol à resina Merrifield, obtendo-se um polímero final apresentando uma proporção de 70% de PEG e apenas 30% de poliestireno⁴⁷. A estrutura poderia ser estabelecida como uma matriz hidrofóbica relativamente rígida composta basicamente por anéis benzeno, característica das resinas de poliestireno. Os átomos de cloro do ligante, entretanto, são substituídos por polietilenoglicol, fazendo com que longas cadeias laterais de grande mobilidade (que equivale à PEG livre) e alta capacidade de solvatação (PEG apresenta solubilidade em uma ampla gama de solventes) partam perpendicularmente da matriz. Esse estranho aspecto onde, de uma estrutura básica partem ramificações, levou pesquisadores a chamarem esse tipo de resina de "polímeros-tentáculo" (*tentacle polymers*)⁴⁶.

Além das vantagens características da SOFS, o novo polímero apresentou uma característica inteiramente nova em relação aos suportes anteriores, quanto à interação com solventes. Suportes geralmente apresentam uma capacidade variável de descompactação, a qual varia de acordo com as propriedades específicas do polímero e com o solvente utilizado. A resina Merrifield, por exemplo, quando em contato com uma série de solventes (água, metanol, diclorometano, tolueno, dimetilformamida e outros)

sofre desde uma variação volumétrica desprezível (em meio aquoso) até um aumento de mais de cinco vezes em relação ao seu volume seco (tetraidrofurano)^{12a,24}. A resina *tentacle*, ao contrário, quando exposta à água, álcoois e éter, apresenta um fator de variação entre 2 a 4 vezes, e 5 vezes em diclorometano e tolueno⁴⁶, ou seja, possui um índice de expansão relativamente constante²⁴.

A funcionalização é realizada na extremidade distal da cadeia de PEG, fazendo com que o ligante se encontre em uma excelente condição em termos de liberdade espacial. Entre os vários grupos funcionais disponíveis têm-se: hidroxila (TentaGel OH), amina (TentaGel NH₂), tiol (TentaGel SH), carboxila (TentaGel COOH) e átomo de bromo ligado à carbono primário (TentaGel Br). Essa grande variedade de grupos funcionais disponíveis aumenta em muito as possibilidades na escolha de uma determinada ligação polímero-substrato, permitindo portanto maior liberdade no planejamento de uma síntese.

A resina PEG/PS apresenta, entretanto, ainda algumas limitações devido à presença de elevados níveis de polietilenoglicol como, por exemplo, dificuldades de secagem, baixo poder de ligação dos ligantes, e facilidade de rompimento da ligação benzil-éter existente entre as cadeias de PEG e o esqueleto de PS, levando à contaminação dos produtos pelo PEG^{46,66}.

C) Suportes Baseados em Poliacrilamida

Ao contrário do caso anterior, onde o polímero inicial tem-se mantido em uso simultaneamente ao surgimento de novas resinas (às quais vêm a fornecer novas possibilidades e não substituir definitivamente a resina Merrifield), os polímeros baseados em uma estrutura poliacrílica passaram por um aprimoramento mais rigoroso. Suportes inicialmente relatados foram gradualmente substituídos por outros mais elaborados pois, ao contrário da resina Merrifield, os precursores com esse arcabouço demonstraram problemas bem mais relevantes.

Em 1975, Atherton e colaboradores⁶⁷ relataram a síntese de um novo suporte a partir da modificação de um polímero então disponível comercialmente, a poliacrilamida. Entretanto, ao contrário de Merrifield, a síntese desse novo suporte foi realizada a partir da introdução de novos monômeros na reação de polimerização inicial, com a adição de um agente funcionalizante (N-tert-butoxicarbonil-β-alanil-N-acrilolhexametilenodiamina) e de um agente para as ligações cruzadas (N,N-bisacrilol-etilenodiamina), originando assim uma resina mais polar.

O polímero final, apesar de ser um polímero-gel, demonstrou uma excelente capacidade de descompactação, aumentando em dez vezes o seu volume seco, quando em contato com dimetilformamida e ácido acético; também era bem solvatado em água, ainda que com menor aumento de volume. Em diclorometano, ao contrário, a solvatação não era suficiente para promover uma boa exposição dos ligantes.

A comprovação da utilidade da resina foi demonstrada posteriormente pelos mesmos pesquisadores, que realizaram satisfatoriamente a síntese de parte da proteína β-lipotropina⁶⁸. Infelizmente o produto final obtido com esses monômeros, possuía uma distribuição irregular do agente funcionalizante (ligante), além de considerável parte do mesmo ser formada por polímero amorfo. Por esse motivo, Arshady e colaboradores⁶⁹ desenvolveram, quatro anos depois, um segundo polímero com características mais uniformes em termos de distribuição do ligante. Nesse estudo, utiliza-se metilato de acrilolaisarcosina como agente funcionalizante que, por ter uma massa molecular bem mais próxima a dos demais monômeros, produz uma distribuição mais homogênea no momento da polimerização. Apesar de não ser mencionado no trabalho, a boa capacidade de solvatação em solventes altamente polares (obtida com o polímero original) possivelmente foi mantida, já que, dos três monômeros utilizados inicialmente, apenas um foi substituído. O substituinte, por sua vez, continha boa parte das

características do monômero original (apesar de ser menor em relação a este) e qualquer alteração resultante dessa troca provavelmente não provocaria modificações relevantes. O ligante dessa resina fornece uma amina livre, a qual é mantida protegida durante a reação de polimerização, o que permite o acoplamento de aminoácidos e outras moléculas. A sua utilidade foi comprovada com a síntese de dois compostos distintos: um deca-peptídeo e um nucleosídeo e, em ambos, os rendimentos foram considerados satisfatórios⁶⁹.

Sintetizada em 1979, o polímero poli(N-acrilpirrolidina) (PAP)²⁵ surgiu quase que simultaneamente ao aprimoramento da resina polidimetilacrilamida⁶⁹. Com o objetivo de ultrapassar as dificuldades oferecidas na síntese e otimização desse polímero, o novo suporte foi produzido com reagentes diferentes dos anteriormente usados, vindo a apresentar características físico-químicas peculiares.

Foram utilizados três monômeros: N-acrilpirrolidina (reagente polimérico), N,N-bis(acrilil)-1,2-diaminoetano (*cross-linking*) e hidrocloreto de N-acrilil-1,6-diaminohexano (agente funcionalizante). Esses reagentes foram escolhidos visando, entre outros fatores, uma boa solubilidade em meio orgânico e aquoso; além disso, teve-se o cuidado de selecioná-los visando à maior proximidade entre suas características físico-químicas, o que resultaria em uma distribuição mais homogênea.

O polímero resultante apresentou uma capacidade de solvatação bastante promissora, com grande alteração volumétrica em metanol, etanol, propanol, ácido acético e, principalmente, água e ácido trifluoretanólico²⁵. Em solventes polares apróticos como por exemplo diclorometano, clorofórmio, dimetilformamida e N-metilpirrolidina, a interação foi comparável à obtida com Resina Merrifield, não ocorrendo a solvatação adequada apenas em acetona e acetato de etila. Além dessa ampla faixa de afinidade, a resina poli-(N-acrilpirrolidina) permite o uso de hidróxido de sódio como reagente de clivagem, enquanto as resinas anteriores permitiam^{1,48} no máximo, um abrandamento das condições ácidas de clivagem.

O polímero apresenta também boa versatilidade frente a modificações no *linker*, evidenciando a possibilidade de se sintetizar resinas derivadas desse esqueleto básico. Foram realizadas três alterações utilizando reagentes específicos de modo a fornecer três novos grupos funcionais distintos (S-carbomoi, dinitrofenil e 4-(oximetil)fenilacetamida) e, nesses exemplos, a síntese de peptídeos transcorreu normalmente, com a clivagem final realizada em meio alcalino²⁵.

D) Miscelânea

O constante aprimoramento das resinas utilizadas em síntese em fase sólida ocasionou o surgimento de polímeros e ligantes que demonstram características inteiramente novas em relação à primeira resina utilizada (resina Merrifield). Atualmente, diferentes materiais se encontram em desenvolvimento e, mesmo que alguns ainda não representem uma alternativa interessante, poderão vir a tornarem-se concretas opções de trabalho.

Uma das mais atraentes abordagens na procura de novos suportes tem sido a utilização de celulose modificada. Um sério problema decorrente do uso desse tipo de suporte é o elevado índice de racemização do produto final, o qual foi parcialmente superado com o uso de 2,4,6-mesitileno-sulfonil-3-nitro-1,2,4-triazol por Blanckmeyer⁷⁰. Entretanto, não há (pelo menos no momento) vantagens que justifiquem a substituição dos polímeros tradicionais por celulose.

A utilização de suportes para síntese em coluna, comentada anteriormente, exige a presença de polímeros com capacidade de expansão relativamente constante frente a diversos solventes. Pela dificuldade de encontrar-se tais características nas tradicionais resinas, Dryland e Sheppard propuseram⁷¹ o uso de terra de diatomáceas (kieselgur), pela alta rigidez que possuem, revestida por um polímero-gel orgânico (polidimetilacrilamida). Entre as

desvantagens decorrentes dessa técnica estão a relativa instabilidade da sílica quando exposta a reagentes corrosivos e a irregularidade superficial da mesma, quando em comparação com os tradicionais *beads*⁴⁷.

Um segundo tipo de suporte igualmente interessante (também desenvolvido para síntese sob condições de pressão) surgiu com o aperfeiçoamento da idéia anterior^{46,72}. Com a utilização de partículas rígidas de poliestireno e divinilbenzeno, sintetizou-se um material polimérico de natureza diversa à tradicional resina Merrifield, cuja estrutura (de aspecto semelhante a uma esponja), apresenta alta rigidez. Esse material possui um diâmetro de 5-10 µm e é utilizado como suporte para um segundo polímero-gel de poliamida, que por sua vez, é o responsável pela ligação ao substrato. Denominado comercialmente de PolyHipe, esse tipo de suporte possui baixa capacidade de ligação ao substrato quando comparado aos tradicionais polímeros-gel, sendo também ineficiente para o acoplamento de segmentos de peptídeos⁶¹.

Em relação aos ligantes, o desenvolvimento de sítios de ligação multi-destacáveis⁴⁸ representa uma inovação na metodologia de síntese e, mais particularmente, na clivagem do complexo polímero-substrato; em geral são constituídos por um ligante com duas regiões (funções éster) suscetíveis à hidrólise. Entretanto, esta ocorre apenas em condições específicas e distintas sendo possível, portanto, a clivagem regioseletiva, isto é a manutenção de uma das regiões e a conservação da outra. Assim, tal clivagem pode ocorrer entre a ligação polímero-substrato (fornecendo um produto livre) ou na região mais interna do ligante, com a obtenção de um produto onde uma de suas extremidades encontra-se protegida.

CONCLUSÕES

Em termos gerais, pode-se afirmar que os aspectos básicos referentes à síntese orgânica em fase sólida foram abordados. A análise de um assunto tão extenso com um enfoque tão abrangente justifica-se pelo fato de que é relativamente complicado encontrar informações básicas na literatura disponível. Estas, infelizmente, estão dispersas nos mais variados meios (artigos, revisões, livros), o que dificulta um pouco o seu acesso. A exposição realizada permite uma melhor compreensão do assunto em dois diferentes aspectos.

Primeiramente, têm-se uma noção adequada da natureza da metodologia propriamente dita, pois muitos de seus termos característicos (*beads* e *linkers*, por exemplo) foram devidamente explorados, mesmo que se saiba que a terminologia básica ainda não esteja completamente definida⁷³. As traduções adotadas e efetuadas neste texto ficam como propostas para futura discussão, não tendo portanto a intenção da imposição.

O segundo aspecto refere-se à delimitação das possibilidades oferecidas pela metodologia, pois procurou-se ressaltar tanto as principais vantagens do emprego de polímeros como suporte sólido, como as limitações e cuidados a serem observados na utilização dos mesmos (solventes, temperatura, entre outros). De fato, ainda que uma série de precauções devam ser tomadas para o uso desse tipo de metodologia, esta continua a representar uma inovadora ferramenta para a síntese de moléculas orgânicas. Nesse contexto, a SOFS constitui-se em um instrumento valioso para a química medicinal, pois sua simplicidade de execução permite a obtenção, em uma só vez, de moléculas em série com alto grau de pureza. Se empregada no planejamento racional para a obtenção de novos fármacos, tendo como abordagem central o uso da química combinatória, essa metodologia pode conduzir a uma grande diversidade química, aumentando assim as chances de se encontrar um protótipo para uma determinada atividade farmacológica e realizar seu estudo de Relação Estrutura vs Atividade (R.E.A).

A economia de purificação nas etapas intermediárias da rota sintética é uma das maiores vantagens desta metodologia, fazendo com que mais e mais pesquisadores a utilizem. No

Brasil, o uso da mesma para obtenção de moléculas de natureza não-polimérica ainda é muito recente, sendo pequeno o número de grupos dedicados ao seu emprego. Entretanto, considerando-se o atraente fator econômico e as vantagens anteriormente comentadas, existe a nítida tendência de expansão de seu uso. Até o presente, entretanto, existem poucas resinas disponíveis no mercado nacional, o que restringe as pesquisas com uso da SOFS. Por outro lado, é reconhecido o alto desenvolvimento da química de polímeros, com a contribuição decisiva de pesquisadores brasileiros atuantes nesta área. Portanto, a formação de parcerias, visando o surgimento de novas resinas a fim de que sejam utilizadas na SOFS para o desenvolvimento de novas moléculas bioativas, deve ser a tendência. Esperamos com este artigo ter esclarecido algumas das dúvidas existentes, principalmente entre os estudantes que se dedicam à química orgânica, mais precisamente à síntese orgânica.

AGRADECIMENTOS

À Professora Dra. Cynthia Z. REMOR (Instituto de Química/UFRGS) pela leitura e sugestões aportadas a este manuscrito. À CAPES pela concessão de financiamento ao segundo autor, para a missão de Estágio de Curta Duração no Laboratoire de Chimie Therapeutique, Rennes, França (processo: BEX2572/97-4) e aos Professores Drs. Phillipe URIAC e Michelle DAVID (deste mesmo laboratório) pela agradável e providencial acolhida e, sobretudo, pelos primeiros passos na SOFS.

REFERÊNCIAS

1. Merrifield, R. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149.
2. Pinilla, C.; Appel, J.; Blondelle, S.; Dooley, C.; Dorner, B.; Eichler, J.; Ostresh, J.; Houghten, R. A.; *Biopolymers (Peptide Science)* **1995**, *37*, 221.
3. Carey, F.; *Organic Chemistry*; 3th Ed. Cap. 27. McGraw-Hill, New York, 1996.
4. Mei, H.Y.; Czarnik, A.W.; In *Combinatorial Chemistry and Molecular Diversity in Drug Discovery*; Gordon, E.M. & Kerwin Jr., F. Ed.; Wiley-Liss; Nova Iorque, 1998; p 165.
5. Rademann, J.; Schmidt, R. R.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3989.
6. Frechet, J.; Schuerch, C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 492.
7. Chen, C.; Randall, A.; Miller, R. B.; Jones, D.; Kurth, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2661.
8. Kim, S. W.; Hong, C. H.; Lee, K.; Lee, E.; Koh, J.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 735.
9. Bolton, G.; Hodges, J.; *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 32.
10. a) Seneci, P.; Sizemore, C.; Islam, K.; *Tetrahedron* **1998**, *6319*. b) Phoon, C.W.; Abell, C.; *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 485.
11. Wang, H.; Ganesan, A.; *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 186.
12. Para uma maior informação acerca da SOFS, veja as seguintes referências: a) Früchtel, J.S.; Jung, G.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 17. b) Thompson, L. A.; Elmann, J.; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555. c) Hermkens, P. H.; Ottenheijm, H.; Rees, D.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4527. d) Hermkens, P. H.; Ottenheijm, H.; Rees, D.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5643-5678. e) Booth, S.; Hermkens, P.H.H.; Ottenheijm, H.C.J.; Rees, D.C.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15385. f) Lorschach, B. A.; Kurth, M. J.; *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1549.
13. Houghten, R. A.; Pinilla, C.; Appel, J. R.; Blondelle, S. E.; Dooley, C. T.; Eichler, J.; Nefzi, A.; Ostresh, J. M.; *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3743.
14. Witt, S. W. In *The Practice of Medicinal Chemistry*; Wermuth, C. Ed.; Academic Press, London, 1996; p.117.
15. Michelet, D.; Helene, C.; *Pour La Science* **1997**, *241*, 50.

16. a) Furlán, R.L.E.; Labadie, G.R.; Pellegrinet, S.C.; Ponzo, V.L.; *Quim. Nova* **1996**, *19*, 411. b) Dias, R. L. A.; Côrrea, A. G.; *Quim. Nova* **2001**, *24*, 236.
17. Floyd, C.; Lewis, C.; Whittaker, M.; *Chem. Brit.*, **1996**, *March 8*, 24.
18. Czarnik, A. W.; *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 1.
19. Borman, S.; *Chem. Eng. News* **1999**, *March 8*, 33.
20. Dagani, R.; *Chem. Eng. News* **1999**, *March 8*, 51.
21. a) Verdine, G. L.; *Nature* **1996**, *384*, 11. b) Hogan Jr., J.C.; *Nature* **1996**, *384*, 17.
22. Uma boa revisão sobre a síntese de heterocíclis em SOFS pode ser encontrada em: Nefzi, A.; Ostresh, J. M.; Houghten, R. A.; *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 449.
23. Yan, B.; *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 621.
24. Santini, R.; Griffith, M. E.; Qi, M.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8951.
25. Stahl, G.L.; Walter, R.; Smith, C. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5383.
26. Elmore, D. T.; Guthrie, D. J. S.; Wallace, A. D.; Bates, S. R. E.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1033.
27. Meldal, M.; Auzanneau, F. I.; Hindsgaul, O.; Palcic, M. M.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1849.
28. Schuster, M.; Wang, P.; Paulson, J. C.; Wong, C. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1135.
29. Rademann, J.; Grøtli, M.; Meldal, M.; Bock, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5459.
30. Frechet, J. M.; *Tetrahedron* **1980**, *37*, 663.
31. McKeown, S.; Watson, S. P.; Carr, R. A. E.; Marshall, P.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2407.
32. Fitch, W. L.; Look, G. C.; Detre, G. In *Combinatorial Chemistry and Molecular Diversity in Drug Discovery*; Gordon, E.M. & Kerwin Jr., F. Ed.; Wiley-Liss; Nova Iorque, 1998; p 349.
33. Keifer, P. A.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1558.
34. Look, G.; Holmes, C. P.; Chinn, J. P.; Gallop, M. A.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7588.
35. Anderson, R. C.; Stokes, J. P.; Shapiro, M. J.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5311.
36. Lorgé, F.; Wagner, A.; Mioskowski, C.; *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 25.
37. Bunin, B. A.; Ellman, J. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10997.
38. Frenette, R.; Friesen, R. W.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*: 9177.
39. Grenne, T. W.; *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley, New York, 1981.
40. Wells, N. J.; Davies, M.; Bradley, M.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6430.
41. Crowley, J.; Rapoport, H.; *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3215.
42. Overberger, C.G.; Sannes, K.N.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 99.
43. Franzen, R. G.; *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 195.
44. Akelah, A.; *Synthesis* **1981**, 413.
45. a) Gravert, D.; Janda, K.; *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 489. b) Vaino, A. R.; Goodin, D. B.; Janda, K. D.; *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 330-336. c) Molteni, V.; Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Benaglia, M. T.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1257. D) López-Pelegrián, J. A.; Janda, K. D.; *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1917.
46. Sherrington, D. C.; *Chem. Commun.* **1998**, 2275.
47. Bayer, E.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 113.
48. Tam, J.; Tjoeng, F.; Merrifield, R. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6117.
49. Looyd-Willians, P.; Alberício, F.; Giralt, E.; *Tetrahedron* **1993**, *49*, 11065.
50. Terret, N. K.; Gardener, M.; Gordon, D. W.; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8135.
51. Jung, G.; Beck-Sickinger, A. G.; *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 367.
52. Srivastava, S. K.; Haq, W.; Murthy, P. K.; Chauhan, P.M.S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1885.
53. Blackburn, C.; Alberício, F.; Kates, S. A.; *Drugs Fut.* **1997**, *22*, 1007.
54. Cosquer, A.; Pichereau, V.; Le Mée, D.; Le Roch, M.; Renault, J.; Carboni, B.; Uriac, P.; Bernard, T.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 49.
55. Adams, J.H.; Cook, R.M.; Hudson, D.; Jammalamadaka, V.; Lyttle, M.H.; Songster, M.F.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3706.
56. Zheng, A.; Shan, D.; Shi, X.; Wang, B.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7459.
57. Exemplo disponível no mercado: Calbiochem-Novabiochem AG, Weidenmattweg 4, Postfach, CH-4448 Läfelfingen/Switzerland. Internet: <http://www.nova.ch>
58. Para maiores informações sobre as resinas disponíveis, suas características e aplicações em química combinatória, veja os seguintes sites na Internet: a) www.5z.com/divinfo b) www.combinatorial.com
59. Sarin, V. K.; Kent, S. B. H.; Merrifield, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5463.
60. Rajasekharan, V. N.; Mutter, M.; *Top. Curr. Chem.* **1982**, *106*, 119-175.
61. Anderson, R.; Stokes, J.; Pedroso, E.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 360.
62. Tesser, G. I. E.; Buis, J. T.; *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1069.
63. Thompson, L. A.; Elmann, J.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9333.
64. Wang, S.-W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1328.
65. Green, J.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4287.
66. Toy, P.H.; Janda, K.D.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6329.
67. Atherton, E.; Clive, D. L. J.; Sheppard, R. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6584.
68. Atherton, E.; Caviezel, M.; Over, H.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1977**, 819.
69. Arshady, R.; Atherton, E.; Gait, M. J.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1979**, 423.
70. Blankmeyer-Menge, B.; Nimtz, M.; Frank, R.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1701.
71. Dryland, A.; Sheppard, R. C.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1986**, 125.
72. Small, P. W.; Sherrington, D. C.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1989**, *21*, 1589.
73. Lebl, M.; *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 3.