



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Farmacia

**SÍNTESIS EN FASE SÓLIDA Y
QUÍMICA COMBINATORIA.
EJEMPLOS EN EL CAMPO DE LOS
HETEROCICLOS**

Coloma Fullana Alzamora

ÍNDICE

1. Resumen	Página 1
2. Introducción	Página 2
3. Objetivos	Página 5
4. Metodología	Página 5
5. Resultados y discusión: Química combinatoria y síntesis en fase sólida	Página 5
5.1. Soportes sólidos	Página 5
5.2. Espaciadores	Página 16
5.3. Síntesis en fase sólida de heterociclos	Página 25
5.3.1. Beta-Lactamas	Página 25
5.3.2. Pirrolidinas	Página 26
5.3.3. Pirroles	Página 27
5.3.4. Furanos	Página 29
5.3.5. Tiofenos	Página 31
6. Conclusiones	Página 33
7. Bibliografía	Página 33

1. RESUMEN

Producir mezclas de compuestos mediante reacción química es algo trivial y fácil de realizar. De hecho, este es el resultado normal de las reacciones químicas que se vienen realizando desde hace siglos. Sin embargo, generar *mezclas controladas* de productos químicos de estructura y propiedades similares ha llegado a ser uno de los paradigmas de las nuevas estrategias de síntesis y ensayo en la industria farmacéutica y la mayoría de los métodos utilizados para generarlas utilizan estrategias de química combinatoria en fase sólida.

La Síntesis Orgánica sobre soportes sólidos, introducida por Bruce Merrifield en 1963, constituye una de las vías más utilizadas actualmente en la preparación de nuevos fármacos. En contraste con la síntesis tradicional, la síntesis en fase sólida evita la necesidad del aislamiento y purificación de los intermedios sintéticos, ya que ésta se lleva a cabo por lavados exhaustivos del soporte sólido al que están anclados dichos intermedios. Además, este procedimiento hace posible el uso de excesos de reactivos, o de catalizadores difíciles de separar. Se han utilizado un gran número de soportes sólidos, de los que el más común es la resina de poliestireno entrecruzada y diversamente funcionalizada. También se suelen utilizar espaciadores, entre la resina y el compuesto a sintetizar, los cuales se pueden clasificar dependiendo del grupo funcional que liberen, destacando los que liberan grupos funcionales como: ácidos carboxílicos, amidas, sulfonamidas, aminas o alcoholes y fenoles.

La Química Combinatoria nace de la necesidad actual de la industria farmacéutica de crear grandes *Bibliotecas Químicas o Quimiotecas*, para la búsqueda de nuevas cabezas de serie o para la optimización de los ya existentes. Así, una *Quimioteca combinatoria* se genera mediante la exhaustiva y sistemática producción de elementos constitutivos (building blocks) que representan una variedad de componentes o fragmentos reactivos que van a ser incorporados a los productos finales. La combinación de los principios de la Química Combinatoria con las técnicas desarrolladas de Síntesis en Fase Sólida ha hecho posible en los últimos años, la creación eficaz de tales *Quimiotecas* en la búsqueda de nuevos fármacos cada vez más eficaces.

En el presente trabajo se realiza una revisión bibliográfica sobre estas estrategias de química combinatoria y síntesis en fase sólida, aplicadas a la síntesis de heterociclos, entre los cuales se han elegido aquellos de mayor relevancia en la síntesis de fármacos: β -lactamas, pirrolidinas, pirroles, furanos y tiofenos.

2. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, disciplinas como la biología molecular, la bioquímica o las ciencias genómicas han sufrido un enorme desarrollo y han incrementado el número de dianas biológicas potencialmente relevantes (receptores, enzimas, factores de transcripción, moduladores o chaperonas) que han sido identificadas y aisladas de forma pura y en cantidades macroscópicas, pudiéndose estudiar su estructura y función en los seres vivos. Además, se espera que la total elucidación del genoma humano amplíe el número de nuevas dianas biológicas.

El descubrimiento de nuevas dianas biológicas ha sido paralelo al desarrollo de nuevos métodos de ensayo. Generalmente, después de que una proteína haya sido identificada y seleccionada se expresa y purifica utilizando técnicas bioquímicas modernas. Una vez que el material está disponible en forma pura y en suficiente cantidad, las fases de la determinación estructural y el desarrollo del ensayo, normalmente, empiezan simultáneamente. El uso de sistemas informáticos modernos, robóticos y de miniaturización ha permitido que los ensayos que lleven a cabo en forma de “screening” de alto rendimiento. Utilizando técnicas de “screening” de alto rendimiento es posible examinar cientos de compuestos por día frente a una determinada diana biológica. El “screening” de quimiotecas se puede dividir en dos categorías: en primer lugar se lleva a cabo un “screening” virtual para predecir o simular como un compuesto en particular interacciona con una molécula determinada y, en segundo lugar, se lleva a cabo un “screening” experimental, en el cual se puede determinar la actividad de cientos de compuestos de manera real.

Se puede definir la química combinatoria como el conjunto de técnicas que permiten la síntesis simultánea de un gran número de compuestos mediante la combinación sistemática de diversos precursores. Se puede considerar que este tipo de química está inspirado en la naturaleza, ya que a partir de un número limitado de constituyentes pueden obtenerse un número casi ilimitado de compuestos, al igual que en la naturaleza, por ejemplo, a partir de los 20 aminoácidos naturales se obtienen todas las proteínas constituyentes de los seres vivos.

La Química Combinatoria se utiliza actualmente en la síntesis de distintos tipos de compuestos orgánicos, incluyendo la preparación de nuevos fármacos, aplicándose tanto en la fase de preparación de la colección original de fármacos a ensayar para la búsqueda de un prototipo o “cabeza de serie” como en su optimización (Figura 1). Hasta hace unos años la síntesis química de nuevos compuestos constituía el paso limitante en el proceso de búsqueda o de optimización de prototipos para el desarrollo de nuevos fármacos. Por este motivo se iniciaron los métodos de síntesis de alta eficacia y química combinatoria, que pueden proporcionar una mayor diversidad química de forma más rápida que la síntesis convencional.

Es importante comprender la necesidad de optimización y diversidad con la que se debe plantear la investigación en la búsqueda de nuevos fármacos. La velocidad de síntesis o el

número de sustancias que puedan sintetizarse por unidad de tiempo añade un nuevo reto a la síntesis orgánica. Por tanto, el objetivo de cualquier proceso de diseño de nuevos fármacos es sintetizar el mayor número de compuestos de la forma más rápida posible para que, en combinación con las técnicas biológicas de cribado (*screening*) automatizado, puedan acelerarse los procesos de búsqueda y optimización de cabezas de serie.

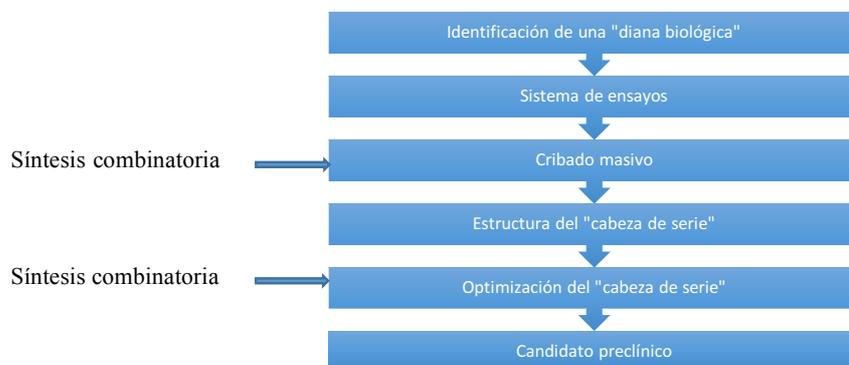


Figura 1. Sistema actual de búsqueda de nuevos fármacos.

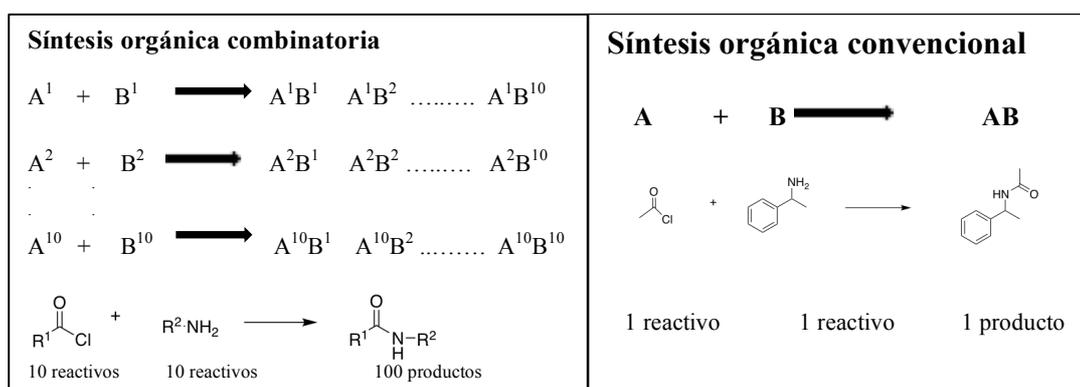


Figura 2. Comparación entre la síntesis convencional y la combinatoria.

Como observamos en la Figura 2 (Delgado A. y cols., 2002) si en vez de combinar los productos de partida A y B para formar el producto AB se combinan 10 productos de tipo A ($A_1 - A_{10}$) con 10 de tipo B ($B_1 - B_{10}$), de forma que cada molécula de tipo A reaccione con cada molécula de tipo B, se habrán generado 100 compuestos de tipo AB. Si este método se aplica a procesos de varias etapas en los que intervengan además las moléculas C y D, el número de compuestos generado es de 10^4 . El conjunto de estos compuestos, obtenidos en forma de mezclas o individualmente, recibe el nombre de colección combinatoria.

Actualmente, además, se utilizan nuevos métodos de síntesis más rápidos y eficaces que los utilizados tradicionalmente (reacciones en fase homogénea, normalmente en disolución) como la síntesis en fase sólida, procesos en paralelo y automatización, que posibilitan la obtención de grandes bibliotecas de compuestos en espacios cortos de tiempo.

A diferencia de la síntesis tradicional en fase líquida disuelta, la síntesis en fase sólida evita la necesidad de aislamiento y purificación de los intermedios de síntesis. La purificación se lleva a cabo por lavados exhaustivos del soporte sólido para separar los restos de reactivos,

subproductos y disolventes. Esto posibilita el uso de reactivos, catalizadores o disolventes difíciles de separar durante los pasos intermedios de la síntesis. Asimismo, las reacciones intermedias pueden completarse usando grandes excesos de reactivos que son fácilmente reciclados.

Además de las ventajas ya enumeradas, en la Figura 3 se describen algunas otras ventajas y desventajas del empleo de la síntesis en fase sólida con respecto a la síntesis combinatoria en disolución. En la elección de una u otra hay que tener en cuenta el producto que queremos obtener aunque, en general, se prefiere la síntesis en fase sólida por dos razones fundamentalmente:

1. Las reacciones pueden hacerse cuantitativas, ya que los reactivos pueden emplearse en exceso, en uno o varios ciclos de reacción.
2. La facilidad de separación de los productos de reacción, anclados al soporte, del exceso de reactivos y demás productos secundarios que puedan quedar en disolución.

	VENTAJAS	DESVENTAJAS
FASE SÓLIDA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Los reactivos pueden utilizarse en exceso sin problemas de separación posterior y, por tanto, las reacciones pueden completarse. 2. Purificación del producto por lavado del soporte. 3. Secuencias de reacción sencillas de automatizar. 4. Síntesis <i>Split</i> posible (“One bead, one compound”). 5. Pseudo-dilución 	<ol style="list-style-type: none"> 1. No está bien desarrollada (requiere gastar tiempo en desarrollo). 2. Requiere pasos de reacción adicionales para anclar y desanclar del soporte. 3. El soporte y el <i>linker</i> pueden limitar la química. 4. No hay métodos analíticos desarrollados para el seguimiento de reacciones.
DISOLUCIÓN	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pueden utilizarse, en principio, todas las reacciones orgánicas. 2. Las condiciones de reacción conocidas no necesitan adaptación. 3. No se precisan pasos de reacción adicionales para anclar y desanclar el soporte sólido. 4. Pueden producirse cantidades ilimitadas del producto. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. El empleo de reactivos en exceso requiere un esfuerzo adicional en la purificación. 2. Difícil automatización de los pasos de aislamiento y purificación.

Figura 3. Comparación de síntesis combinatoria en fase sólida y en disolución.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo consiste en realizar una revisión bibliográfica para ofrecer una visión global y actualizada sobre la química combinatoria y la síntesis en fase sólida aplicada al campo de los heterociclos. Concretamente, el estudio se centra en el estudio de diferentes tipos de soportes sólidos que se utilizan para este tipo de síntesis, los espaciadores más utilizados y los métodos de síntesis en fase sólida de varios heterociclos como son beta-lactamas, pirrolidinas, pirroles, furanos y tiofenos.

4. METODOLOGÍA

Para realizar este trabajo se ha realizado, en primer lugar, una lectura de libros y tratados de Química Farmacéutica y Síntesis Orgánica para tener una idea general del tema tratado: Introducción a la síntesis de fármacos (Delgado A., Minguillón C. y Joglar J.), Panorama actual de la Química Farmacéutica (Galbis J.A.) y Modern Heterocyclic Chemistry (Álvarez-Builla J., Vaquero J.J. y Barluenga J.) A partir de esto, se han hecho búsquedas sistemáticas de artículos sobre química combinatoria y síntesis en fase sólida en las bases de datos PubMed y Scifinder. La búsqueda se ha llevado a cabo delimitando la búsqueda de artículos con varias palabras clave como: química combinatoria, síntesis en fase sólida, soportes sólidos... Finalmente se han buscado artículos que se centren en la síntesis en fase sólida de heterociclos, centrándonos en las β -lactamas, pirrolidinas, pirroles, furanos y tiofenos.

Además, se ha empleado ChemDraw Professional 16.0 como herramienta de dibujo de las diferentes estructuras que se han considerado necesarias para facilitar la comprensión del texto.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN: QUÍMICA COMBINATORIA Y SÍNTESIS EN FASE SÓLIDA

5.1. SOPORTES SÓLIDOS

Durante muchos años los soportes poliméricos han sido principalmente usados para inmovilizar sustratos, reactivos y catalizadores. Además, las matrices poliméricas insolubles son muy utilizadas en procesos de separaciones sólido-líquido. Los polímeros que han sido utilizados en la síntesis de pequeñas moléculas orgánicas pueden ser agrupados en las siguientes clases:

1. Polímeros orgánicos entrecruzados: Son insolubles en disolventes orgánicos. Pueden estar en forma de polímeros microporosos o geles (ej. Poliestireno-*co*-polidivinilbenceno, poli(4-vinilpiridina) o como polímeros macroporosos (ej. Perlas derivadas del poliestireno).
2. Polímeros orgánicos lineales: normalmente son solubles en ciertos disolventes orgánicos pero insolubles en otros (ej. Polietilenglicol, poliestireno).
3. Dendrímeros: su solubilidad depende del tamaño y la forma.

4. Soportes inorgánicos: como el gel de sílice, alúmina, las arcillas, el grafito o el cristal poroso.

La síntesis en fase sólida empezó con la síntesis de polipéptidos de Merrifield (Merrifield,1963). Debido a los ciclos altamente repetitivos de eliminación de grupos protectores, procedimientos de lavado y de acoplamiento, la síntesis de péptidos se convirtió en un objetivo ideal para la síntesis en fase sólida. En las últimas décadas, dicha síntesis se ha convertido en una tecnología altamente automatizada.

En los últimos años, debido a la creciente demanda de nuevas moléculas para el “screening” de alto rendimiento, la síntesis de pequeñas moléculas en soportes sólidos se ha realizado, generalmente, utilizando polímeros lineales solubles como el polietilenglicol (Douglas y cols., 1995; Han y cols., 1995), soportes derivados del poliestireno (Andreatta y Rink, 1973; Hayatsu y Khorana, 1967; Hayatsu y Khorana, 1966; Shemyakin y cols., 1965) u otras matrices insolubles. Con el primero, el sustrato es aislado y purificado mediante precipitación (Douglas y cols., 1995; Han y cols., 1995; Hayatsu y Khorana, 1967; Hayatsu y Khorana, 1966), ultrafiltración (Mutter y cols., 1971), diálisis o filtración de gel. Esta tecnología aprovecha la combinación de la química en disolución, bien establecida, con procedimientos sencillos de purificación. Sin embargo, estos procedimientos de purificación muchas veces consumen mucho tiempo y no siempre es fácil adaptarlos a sistemas automatizados.

En la mayoría de los casos, en la síntesis en fase sólida se utilizan matrices poliméricas insolubles, algunas de cuyas ventajas son:

1. La purificación se puede llevar a cabo simplemente con ciclos de lavado y filtración.
2. Se permite el uso de grandes excesos de reactivos con el beneficio de que se llevan a cabo las reacciones hasta la terminación total. El exceso de reactivos se elimina fácilmente lavando con disolventes adecuados.
3. Las etapas de reacción, lavado y filtración pueden ser fácilmente automatizadas.

Entre los soportes poliméricos que se han empleado en la síntesis en fase sólida, las resinas derivadas de poliestireno reticuladas, con cantidades variables de divinilbenceno, son de las más utilizadas. Dependiendo del protocolo de polimerización estas resinas pueden ser micro o macroporosas. Algunas resinas que tienen muchas aplicaciones en la síntesis orgánicas son:

1. Matrices derivadas de poliestireno reticulado: Las esferas de poliestireno reticuladas se obtienen mediante copolimerización iniciada por radicales libres de estireno y cantidades variables de divinilbenceno. Mezclas en suspensión acuosa de estireno y divinilbenceno, en presencia de un iniciador de radicales libres como el peróxido de benzoílo o azoisobutironitrilo, se calientan a una temperatura adecuada para la polimerización. La fase

acuosa produce una dispersión fina de la mezcla de monómeros y sirve como medio para controlar la temperatura de reacción aunque no participa en ella. La coalescencia de las gotas de monómeros conduce a la asociación y a la formación de conglomerados. Se añaden estabilizadores de suspensión tales como polivinilalcohol o derivados de celulosa para evitar agregaciones y para asegurar un proceso de polimerización reproducible. Estos fenómenos de agregación también pueden suprimirse por adición de sales a la fase acuosa produciendo un cambio en las fuerzas superficiales. De esta manera la polimerización continúa en cada gota e inicia la formación de un lecho de polímero. El tamaño del lecho se puede controlar mediante la velocidad de agitación, la relación relativa entre la fase acuosa y la fase monomérica, la cantidad y la naturaleza de los estabilizadores de la suspensión y mediante la temperatura de reacción.

En esencia, las propiedades de hinchamiento de las esferas de resina dependen del grado de reticulación y, por tanto, de la cantidad relativa de divinilbenzeno en el monómero central (Hohenstein y Mark, 1946; Wisnlow y Matreyek, 1951). Las resinas que contienen un bajo grado de reticulación (normalmente 1-2% de divinilbenzeno) muestran una mayor capacidad de hinchamiento que aquellas con un mayor contenido de éste (>5%) (Heitz y Michels, 1971). Por lo tanto, el tamaño y la forma de las partículas de resina se pueden controlar hasta cierto punto mediante esta técnica de polimerización en suspensión.

2. Resinas de poliestireno funcionalizadas: la aplicación de resinas derivadas de poliestireno está generalizada porque el estireno consiste en un esqueleto de alquilo químicamente inerte que lleva cadenas laterales arilo químicamente reactivas que se pueden modificar fácilmente. Actualmente se puede generar fácilmente una amplia gama de diferentes tipos de resinas de poliestireno con diversas propiedades físicas simplemente modificando el grado de reticulación. Además, están disponibles comercialmente numerosos monómeros derivados del estireno. La característica principal del poliestireno y, por tanto, una de las principales razones de su uso generalizado es que la cadena principal es químicamente estable a la mayoría de las condiciones de reacción mientras que los grupos fenilo laterales pueden ser fácilmente funcionalizados de muchas maneras a través de sustituciones aromáticas electrofílicas o a través de litiaciones.

En general hay dos procedimientos para obtener copolímeros de poliestireno/divinilbenzeno funcionalizados. Como se observa en la Figura 4, en el procedimiento A se obtiene un poliestireno reticulado con divinilbenzeno por copolimerización de monómeros de estireno con cantidades variables de divinilbenzeno seguido de la introducción química del correspondiente grupo funcional. En el procedimiento B el grupo funcional ya está incorporado en un monómero de estireno modificado.

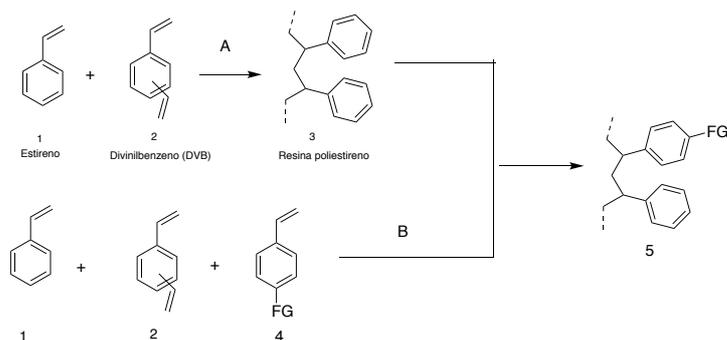


Figura 4. Procedimiento de obtención de copolímeros de poliestireno/divinilbenzeno funcionalizados.

La modificación química del poliestireno reticulado (procedimiento A) ofrece la ventaja de que sólo los anillos bencénicos accesibles están funcionalizados. A su vez, la desventaja de este procedimiento es que las reacciones sobre los polímeros son más lentas y difíciles de monitorizar. Esto puede afectar significativamente a los rendimientos debido a reacciones secundarias y, por tanto, al grado de carga.

El procedimiento B asegura la posición exacta de los grupos funcionales y, normalmente, un alto grado de carga, pero necesita la síntesis previa de los monómeros apropiados. Debido a que la primera funcionalización determina la carga de la resina es importante que estas reacciones se realicen con altos rendimientos y reproducibilidad.

3. Poliestirenos clorometilados: aunque el clorometil poliestireno se utilizaba como intermedio para la síntesis de resinas de intercambio iónico, no fue hasta la introducción por Merrifield (Merrifield, 1963) de la síntesis de péptidos en fase sólida cuando atrajo la atención como soporte funcionalizado para síntesis en fase sólida. Los poliestirenos clorometilados se sintetizan fácilmente por alquilación de Fiedel-Crafts de poliestireno con cloruro de metoximetileno en presencia de un ácido de Lewis como el SnCl_4 (Merrifield, 1963; Pepper y cols., 1953).

En cuanto a las propiedades de hinchamiento de los poliestirenos clorometilados, se ha demostrado (Nieuwstad y cols., 1976) que con un contenido de cloro de hasta del 19% no hay descenso significativo en la capacidad de hinchamiento.

Para poliestirenos solubles (sin reticulación de divinilbenzeno), se ha demostrado por RMN que la relación de para- a orto-clorometilación es de 95:5 (Pinnell y cols., 1984). Por lo tanto, se puede esperar la misma relación para resinas con un bajo grado de reticulación. El uso de ZnCl_2 en lugar de SnCl_4 en la reacción de clorometilación con cloruro de metoximetileno conduce a una resina con un bajo grado de funcionalización (Feinberg y Merrifield, 1974). Por otra parte, utilizando $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalizador y cloruro de etoximetileno como agente alquilante, el grado de carga puede ser controlado por la cantidad de catalizador utilizado (Sparrow, 1975).

Las resinas clorometiladas también se han sintetizado por copolimerización de estireno, divinilbenzeno y clorometilestireno (**7**) (comúnmente como una mezcla 3:2 de isómeros meta y para), aunque este enfoque puede conducir a pérdidas sustanciales de contenido de cloro (Ford y Yacoub, 1981; Balakrishnan y Ford, 1982; Arshady y cols., 1976) (Figura 5).

La resina de Merrifield (**6**) con un contenido de cloro de hasta un 22% (que corresponde a 1 átomo de cloro por anillo aromático) se puede obtener por copolimerización de 4-metoximetilestireno (**9**) y divinilbenzeno y una posterior conversión utilizando BCl_3 en CCl_4 (Figura 6).

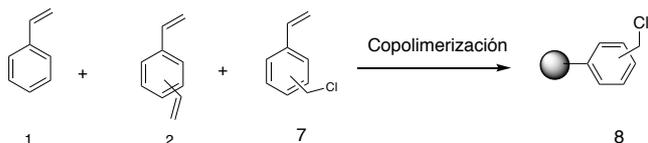


Figura 5. Síntesis de resinas clorometiladas.

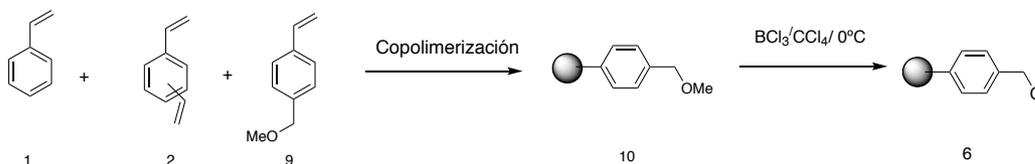


Figura 6. Síntesis de la resina de Merrifield.

La cloración de 4-metilpoliestireno (**12**) (obtenido por copolimerización de estireno, divinilbenzeno y 4-metilestireno) con NaOCl en presencia de un catalizador de transferencia de fase (Mohanraj y Ford, 1986) demostró ser un método valioso para la preparación de clorometilpoliestireno microporoso (1% divinilbenzeno reticulado) así como clorometilpoliestireno macroporoso (20% de reticulación de divinilbenzeno) (Figura 7).

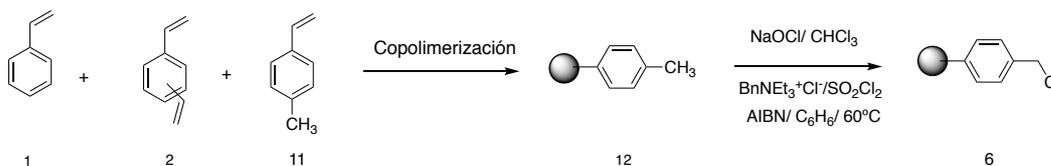


Figura 7. Síntesis de clorometilpoliestireno (micro- y macroporoso).

4. Resinas de poliestireno aminometilado: los poliestirenos reticulados aminometilados constituyen resinas muy valiosas y versátiles para diversas aplicaciones. El grupo amino puede ser fácilmente acilado para la introducción de un espaciador y moléculas enlazadoras (Mitchell y cols., 1978; Mitchell y cols., 1976; Sparrow, 1976; Tam y cols., 1980). Se han utilizado también para la síntesis de carbodiimidas unidas a polímeros (Weinshenker y Shen, 1972; Weinshenker y cols., 1977; Ito y cols., 1975). En la figura 8 podemos observar algunos de los procedimientos sintéticos más habituales para la síntesis de poliestirenos aminometilados.

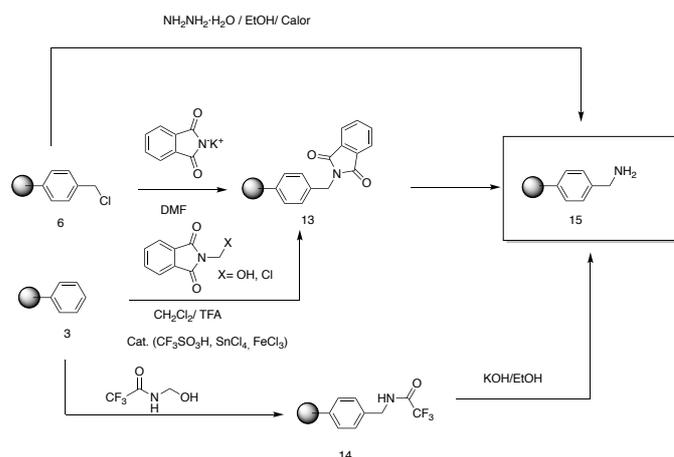


Figura 8. Ejemplos de síntesis de poliestirenos aminometilados.

Aunque las resinas de aminometilo (**15**) se pueden obtener por reacción del poliestireno clorometilado (**6**) con amoníaco no acuoso (Rich y Gurwara, 1975) con buena conversión, la reacción es bastante lenta. Sin embargo, se obtienen conversiones excelentes utilizando ftalimida de potasio (Sparrow, 1976; Weinshenker y Shen, 1972; Ito y cols., 1975; Mitchell y cols., 1976) seguido por tratamiento con hidracina. El mismo intermediario ftalimido puede obtenerse a partir del poliestireno **3** y N-(hidroximetil)- o N-(Clorometil)ftalidimida en presencia de un ácido catalizador como HF, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ o SnCl_4 (Mitchell y cols., 1978; Mithcell y cols., 1976). El grado de carga (normalmente $0.05\text{-}3.6 \text{ mmol g}^{-1}$) puede ser controlado por la cantidad de reactivo y la concentración del catalizador utilizando N-(clorometil)ftalimida en CH_2Cl_2 y utilizando FeCl_3 como catalizador (Zikos y Ferderigos, 1995). Cargas tan altas como 7.3 mmol g^{-1} se pueden conseguir, pero las resinas obtenidas muestran propiedades de hinchamiento muy limitadas. Las resinas aminometiladas también pueden obtenerse mediante la reacción de poliestireno con N-(hidroximetil)trifluoroacetamida seguido de hidrólisis con KOH en EtOH (Mitchell y cols., 1976).

5. Otras resinas de poliestireno funcionalizadas: además del aminometilpoliestireno (**15**), se pueden preparar muchas otras resinas de poliestireno funcionalizadas a partir de resinas de clorometilo mediante una sustitución nucleofílica. Por ejemplo, cuando la resina de Merrifield se trata con KOAc en DMA a 85°C se obtiene el polímero acetilado **16** (Arnold y cols., 1989; Wang, 1975). Mediante la reducción del polímero **16** con LiAlH_4 o hidrazinolisis a temperatura ambiente se obtiene una resina de hidrometilpoliestireno (**17**) (Wang, 1975). Como alternativa, la resina **17** se puede obtener directamente por reacción de la resina **6** con KOH a reflujo con 1-pentanol (Figura 9) (Deans y Rotello, 1997).

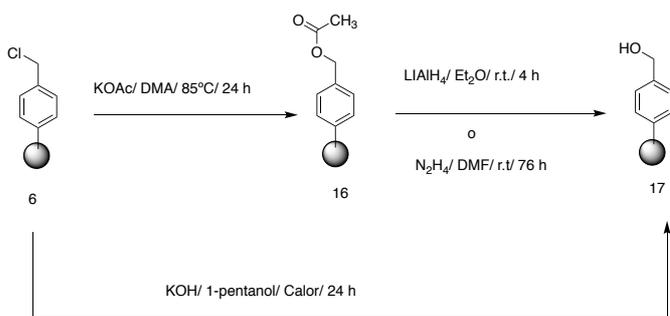


Figura 9. Síntesis de otras resinas de poliestireno funcionalizadas.

La reacción de la molécula 6 con tiourea en reflujo en etanol/dioxano a reflujo conduce a una sal de tiouronio enlazada al polímero 18 (Obrecht y cols., 1997) que puede hidrolizarse en el tiol 20. Por otro lado, la reacción de la molécula 6 con KSac en DMF proporciona la molécula 19, que también se puede reducir con LiBH₄ para dar la resina tiol (Figura 10) (Kobayashi y cols., 1996).

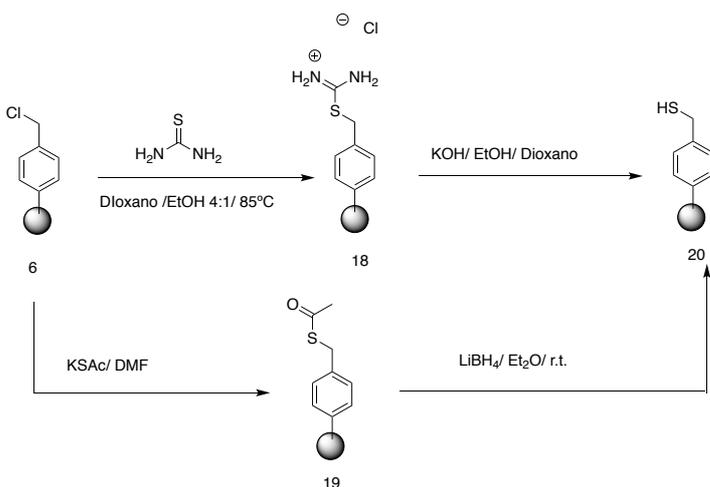


Figura 10. Síntesis de la resina tiol.

Además, la resina de Merrifield (6) se transforma fácilmente en nitrilo (21), que se puede transformar en el correspondiente ácido carboxílico (22) o en el cloruro de ácido (23) (Kusama y Hayatsu, 1970). La fosfina 24 se obtiene fácilmente mediante la reacción con Li/CIPh₂ (Figura 11).

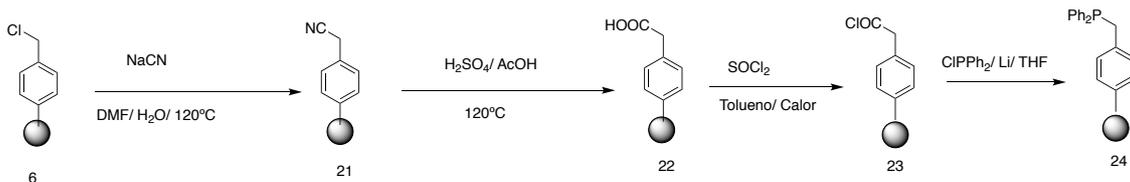


Figura 11. Síntesis de resina con fosfina.

Finalmente, la oxidación de la resina de Merrifield (**6**) también puede proporcionar la correspondiente resina de benzaldehído **25** y, por tanto, el ácido benzoico **26** (Figura 12) (Beebe y cols., 1995; Frechet y Schuerch, 1971).

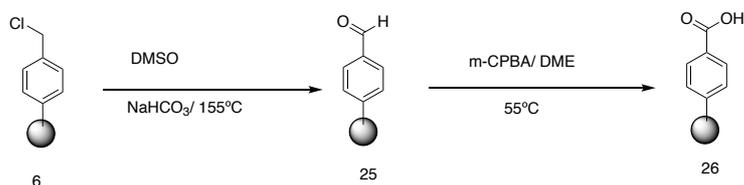


Figura 12. Resina de ácido benzoico.

La síntesis de otros polímeros funcionalizados que contienen unidades separadoras o enlazadoras usualmente comienza con una alquilación de Friedel-Crafts de la resina de poliestireno básica **3**. La reacción de poliestireno con óxido de propileno en presencia de SnCl₄ produce una resina que contiene un grupo β-hidroxilo. Antes de la adición del reactivo, la resina se trata con el catalizador ácido de Lewis para proporcionar un complejo (Park y cols., 1997). La alquilación de resinas de poliestireno con ω-bromoalquenos en presencia de ácido trifluorometanosulfónico da lugar al bromoalquilpoliestireno **28** (Figura 13).

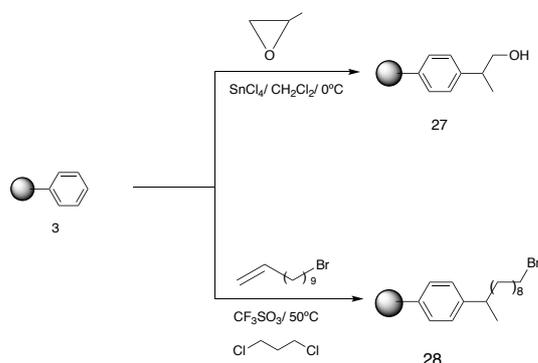


Figura 13. Alquilación de resinas de poliestireno con ω-bromoalquenos.

En la Figura 14 se pueden observar varios ejemplos de síntesis de resinas que son ampliamente utilizadas en la síntesis en fase sólida.

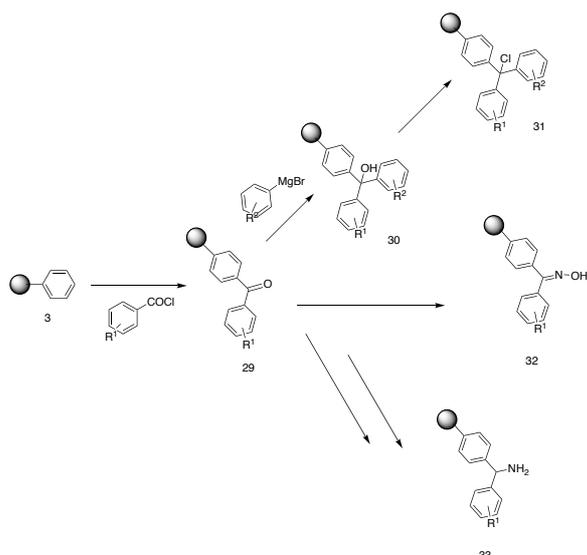


Figura 14. *Síntesis de diversas resinas.*

6. Resinas de TentaGel: los polímeros de TentaGel, desarrollados originalmente por Bayer y Rapp (Bayer, 1991; Rapp, 1996) consisten en una matriz de poliestireno recubierta covalentemente con cadenas de polietilenglicol (PEG). Inicialmente estaban destinados a la síntesis de péptidos en fase sólida. Posteriormente, las resinas de TentaGel han encontrado amplias aplicaciones en el campo de la síntesis en fase sólida de quimiotecas de moléculas pequeñas (Virgilio y Ellman, 1994; Hermkens y cols., 1996). Las cadenas de polietilenglicol se introducen mediante polimerización aniónica de óxido de etileno con gránulos de poliestireno reticulado hidroxilado (Figura 15).

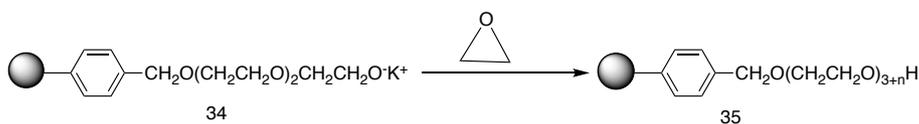


Figura 15. *Síntesis de resinas de TentaGel.*

Un procedimiento alternativo para las resinas de TentaGel es la utilización de la funcionalización de β -hidroxi-poliestirenos, lo que evita el injerto de grupos de éter bencílico, lábiles al ácido, a la cadena principal polimérica (Figura 16) (Park y cols., 1997).

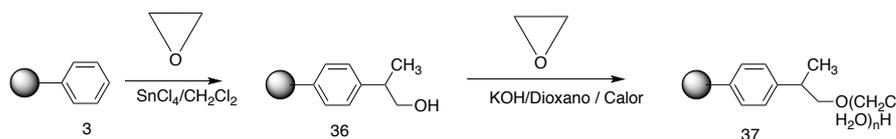


Figura 16. *Reacción de introducción de cadenas de polietilenglicol a resinas TentaGel.*

Las resinas de TentaGel se componen de hasta un 60-80% de unidades de polietilenglicol. Estas unidades de PEG determinan en gran medida sus propiedades físicas. Por tanto, se han observado buenas propiedades de hinchamiento en disolventes polares próticos como H₂O,

MeOH, CH₂Cl₂, MeCN, THF o DMF, mientras que en disolventes apolares, como el dietiléter, no se observa apenas hinchamiento. En general, muestran propiedades de hinchamiento complementarias a las resinas de poliestireno.

Las características más importantes de las resinas de TentaGel son las derivadas de la alta flexibilidad que le aportan las cadenas de PEG, lo que puede ser observado mediante RMN (Bayer, 1991) (Rapp, 1996). Los centros reactivos se asignan al final de los espaciadores de PEG y son, por lo tanto, fácilmente accesibles. Sin embargo las cargas de resinas TentaGel disponibles en el mercado oscilan entre 0.15 y 0.3 mmol g⁻¹, que son significativamente inferiores a los de las resinas de poliestireno.

7. Nuevos soportes poliméricos: PEGA es un copolímero de bis(2-acrilamidapropil)PEG1900, 2-acrilamidaprop-1-il[2-aminoprop-1-il] PEG 300 y N,N-dimetilacrilamida (Figura 17) (Meldal, 1992). Las perlas PEGA tienen excelentes propiedades de hinchamiento en disolventes no próticos como el CH₂Cl₂ y DMF y también en disolventes próticos como los alcoholes, H₂O y en tampones acuosos. Para la síntesis de péptidos difíciles de sintetizar en otros soportes poliméricos, la reacción de acoplamiento de los correspondientes aminoácidos es más rápida y con mayor eficiencia en resinas PEGA. Además, las resinas PEGA también son compatibles con las reacciones catalizadas por enzimas y han sido utilizadas para la síntesis enzimática de un glicopéptido utilizando β-(1-4)-galactosiltransferasa (Meldal y cols., 1994).

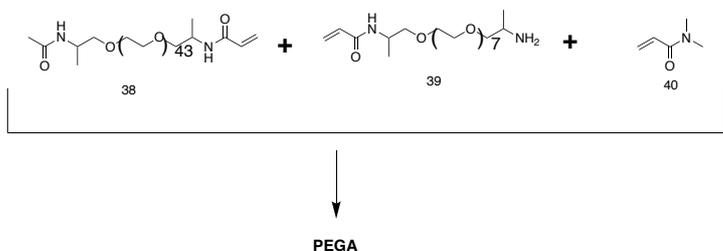


Figura 17. Síntesis de PEGA.

En los últimos años se han sintetizado dos nuevas resinas de PEG-reticulado derivadas de polioxietileno/poliestireno (POEPS) y de polioxietileno/polioxipropileno (POEPOP) útiles para la síntesis en fase sólida. Estas resinas carecen del esqueleto del polímero derivado de la amida y, de esta manera, se mejora la estabilidad química (Renil y Meldal, 1996). POEPS se obtiene por la polimerización de los monómeros 56 y 57 como observamos en la figura 18.

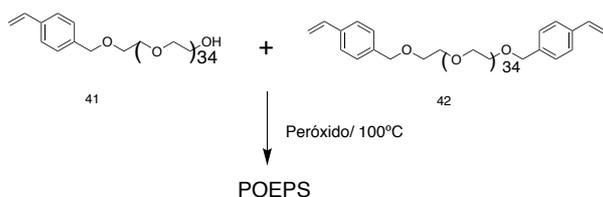


Figura 18. Síntesis de POEPS.

Las resinas de POEPOP se obtienen por polimerización aniónica de los monómeros 58 y 59 cómo se puede observar en la Figura 19.

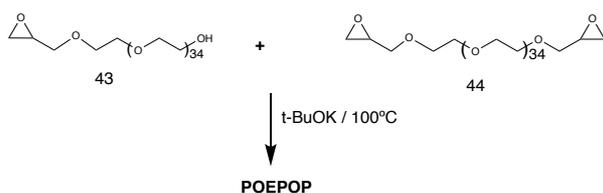


Figura 19. Síntesis de POEPOP.

La capacidad de carga se puede controlar por la relación correspondiente de los monómeros. Tanto la resina POEPS cómo la POEPOP muestran excelentes propiedades de hinchamiento en disolventes tales como CH_2Cl_2 , DMF y H_2O .

8. Resinas CLEAR: pertenecen a un grupo de resinas altamente reticuladas con buenas propiedades de hinchamiento. Se obtienen por polimerización de los monómeros 45-50. Las resinas CLEAR difieren de los polímeros reticulados estándar por la incorporación de moléculas ramificadas tales como la 60 y la 65. Los grupos amino presentes en los monómeros 46 y 47 constituyen los puntos de fijación para los espaciadores (Figura 20). Estas resinas tienen excelentes propiedades de hinchamiento en disolventes polares próticos y apróticos tales como DMF, TFA, H_2O , MeOH, MeCN, THF y CH_2Cl_2 , mientras que se hinchan gradualmente en disolventes más lipófilos tales como el tolueno, AcOEt y hexanos. Además, estas resinas muestran una alta estabilidad mecánica. Sus propiedades han sido comparadas con poliestireno, PEGA y las resinas TentaGel (Kempe y Barany, 1996).

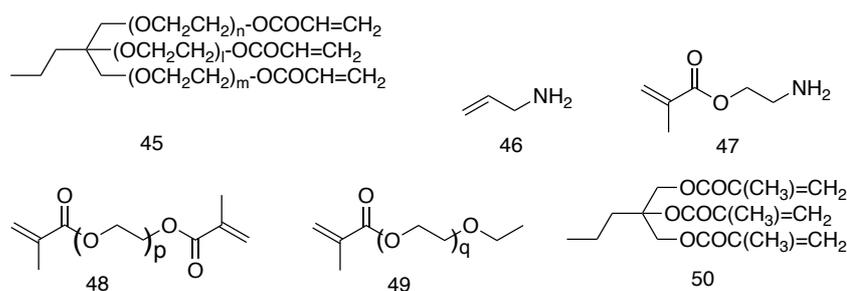


Figura 20. Monómeros.

5.2. Espaciadores para la síntesis orgánica en fase sólida.

Los espaciadores desempeñan un papel clave en la estrategia sintética en un soporte sólido. Éstos enlazan covalentemente el soporte polimérico y las moléculas que están siendo sintetizadas. Los espaciadores son, en general, moléculas bifuncionales que contienen en un extremo un grupo de anclaje para la fijación al soporte sólido y en el otro extremo un grupo funcional disociable utilizado para las transformaciones químicas posteriores y para los procedimientos de desanclaje. Considerando que los espaciadores están diseñados para liberar un grupo funcional específico (por ejemplo, ácidos carboxílicos y amidas en la síntesis de péptidos), la síntesis de diversas quimiotecas de compuestos de bajo peso molecular ha requerido la introducción de nuevos espaciadores y, por tanto, de nuevas estrategias de desanclaje. Entre ellos, el uso de espaciadores que permiten el desanclaje en la ciclación asistida y el desanclaje multidireccional ha emergido como una potente herramienta en la síntesis orgánica en fase sólida.

Un espaciador debe permitir la fijación fácil del material de partida al soporte sólido a través de un grupo funcional dado. Debe ser también químicamente inerte durante la formación de las moléculas diana y, por tanto, ser estable en una amplia variedad de condiciones de reacción. Finalmente, también debe permitir un desanclaje selectivo bajo condiciones de reacción muy específicas sin dañar el producto final. Después del desanclaje, se obtendrá el producto original o bien se generará un nuevo grupo funcional. Además, el espaciador de seguridad ha sido redescubierto para la síntesis combinatoria. Éste normalmente se transforma en un compuesto químicamente inerte en el último paso antes del desanclaje.

Los espaciadores y las estrategias de desanclaje se pueden agrupar en las siguientes categorías:

1. Espaciadores que liberan un grupo funcional específico; desanclaje monofuncional.
2. Espaciadores que permiten el desanclaje mediante la ciclación asistida.
3. Espaciadores que permiten el desanclaje multidireccional mediante:
 - a. Sustitución nucleofílica o electrofílica directa.
 - b. Mediante activación del espaciador.

5.2.1. Espaciadores que liberan un grupo funcional específico. Desanclaje monofuncional.

El desanclaje de resinas monofuncional ha atraído un gran interés en el campo de la síntesis orgánica en soporte sólido (Früchtel y Jung, 1996; Blackburn y cols.,1997). Las estrategias de desanclaje monofuncional son muy adecuadas para la construcción de bibliotecas combinatorias específicas, donde un importante grupo farmacológico dado, el cual permanece constante, se libera en el último paso. Por tanto, la unión a la resina también sirve como grupo protector durante toda la síntesis. Los espaciadores pueden ser clasificados de acuerdo con los

grupos funcionales que se liberan de la resina. Por tanto, alguno de los muchos espaciadores que hay liberan:

1. Ácidos carboxílicos
2. Amidas
3. Sulfonamidas
4. Aminas
5. Alcoholes y fenoles
6. Otros grupos funcionales

5.2.1.1. Espaciadores que liberan ácidos carboxílicos.

El mayor número de espaciadores descritos son los utilizados para liberar ácidos carboxílicos (y también amidas) ya que están estrechamente relacionados con la síntesis de péptidos. Las estrategias en fase sólida que conducen a compuestos con un grupo ácido carboxílico, que generalmente se libera al final de la síntesis, son de gran interés para muchas clases de compuestos.

Hay tres estrategias diferentes que son utilizadas generalmente para la unión de ácidos carboxílicos a las resinas:

1. Acilación de alcoholes bencílicos unidos a la resina (**67**; Figura 21) (Blankemeyer-Menge y cols., 1990; Sieber, 1987; Albericio y Baranys, 1998).
2. *O*-alquilación de carboxilatos de haluros bencílicos unidos a la resina (**66**) (Gisin, 1973; Collini y Ellingboe, 1997; Nugiel y cols., 1997).
3. *O*-alquilación de ácidos carboxílicos en condiciones de Mitsunobu (Barlos y cols., 1987; Barlos y cols., 1989).

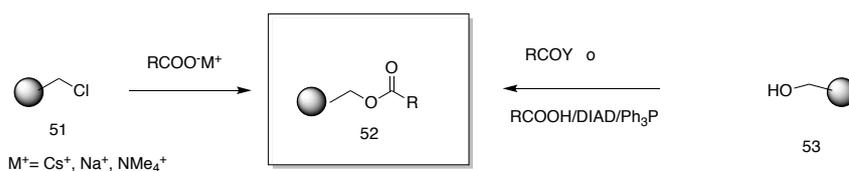
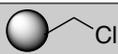
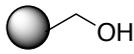
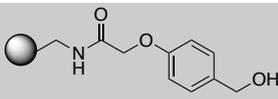
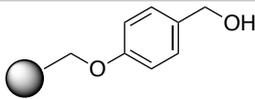
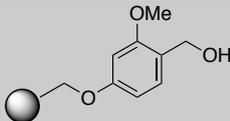
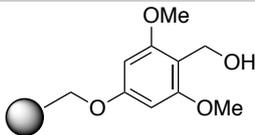
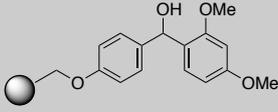
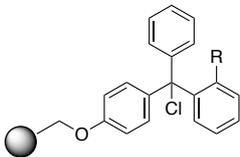
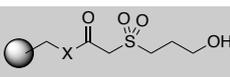
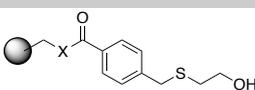
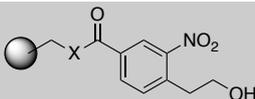
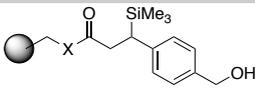


Figura 21. Estrategias para la unión de ácidos carboxílicos a las resinas.

Los espaciadores que liberan un grupo ácido carboxílico pueden ser agrupados de acuerdo con el método de desanclaje (Tabla 1). Por tanto, hay espaciadores que se separan en condiciones ácidas (Tabla 1, líneas 1-8), en condiciones básicas o neutras (líneas 9-14), bajo catálisis de un metal de transición (línea 15) y espaciadores que son fotoescindible (líneas 16 y 17).

Nombre	Estructura	Desanclaje	Referencia
1 Resina de Merrifield		HF, CF ₃ SO ₃ H	Barrany y Merrifield, 1979
2 Resina hidroximetil		HF, CF ₃ SO ₃ H	Tam y cols., 1983
3 Resina Pam		HF/TFA	Mitchell y cols., 1976
4 Resina Wang		50% TFA	Wang, 1973
5 Resina Sasrin		1% TFA	Mergler y cols., 1988
6 Resina HAL		0.1% TFA	Albericio y Barany, 1991
7 Resina Rinck		1% TFA	Rinck, 1987
8 Resina trietil	 R= H, Cl	1%TFA/ AcOH	Barlos y cols.,1990
9	 X=O, NH	NaOH	Katli, 1992
10	 X= O, NH	NH ₃ /TFE	García-Echevarría, 1997
11	 X=O, NH	DBU/Piperidina	Albericio y cols., 1991
12	 X=O, NH	Bu ₄ NF	Ramage y cols., 1987

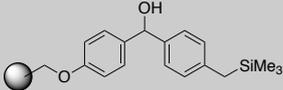
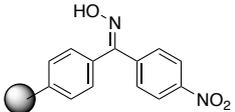
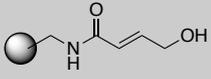
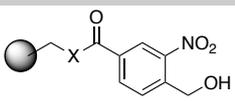
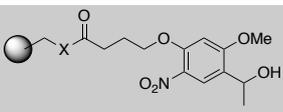
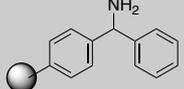
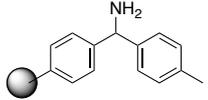
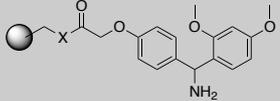
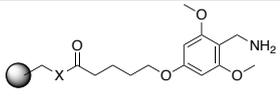
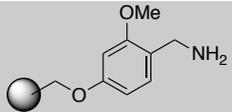
13			Bu ₄ NF, CsF	Routledge y cols., 1997
14	Resina Kaiser		N ₂ H ₄	DeGrado y Kaiser, 1980
15			Pd(PPh ₃) ₄	Kunz y Dombo, 1988
16		 X= O, NH	hv/ 350nm	Rich y Gurwara, 1975
17		 X= O, NH	hv/ 350nm	Hammer y cols., 1990

Tabla 1. Espaciadores más utilizados que liberan un grupo ácido carboxílico.

5.2.1.2. Espaciadores que liberan amidas.

Como en el caso de los espaciadores liberadores de ácidos carboxílicos, hay un gran número de espaciadores conocidos que, tras el desanclaje, liberan un grupo funcional amida. En la Tabla 2 se puede observar espaciadores que liberan un grupo amida: en condiciones ácidas (líneas 1-6) y espaciadores fotoescindibles (líneas 7 y 8).

	Nombre	Estructura	Desanclaje	Referencia
1	BHA		HF, CF ₃ SO ₃ H	Tam, 1985
2	MBHA		HF, CF ₃ SO ₃ H	Matsueda y Stewart, 1981
3	Resina Rink-Amida	 X=O, NH	TFA	Rink, 1987
4	Resina PAL	 X=O, NH	TFA	Albericio y Barany, 1987
5			TFA	Sarantakis y Bicksler, 1997

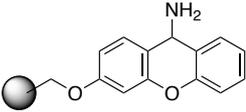
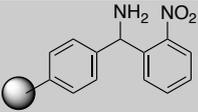
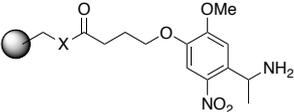
6	Resina Sieber		1% TFA	Sieber, 1987
7			hv/ 350 nm	Ayayagosh y Pillai, 1995
8		 X= O, NH	hv/ 350 nm	Teaque, 1996

Tabla 2. Espaciadores más utilizados que liberan un grupo amida.

5.2.1.3. Espaciadores que liberan aminas.

Algunos de los espaciadores más utilizados que liberan el grupo amina se representan y agrupan de acuerdo con sus condiciones de reacción de liberación en la Tabla 3.

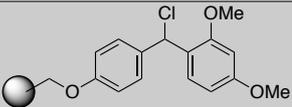
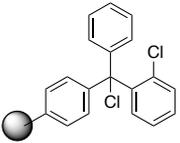
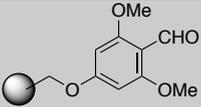
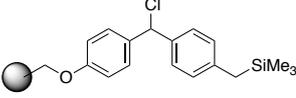
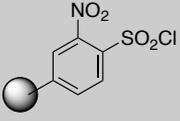
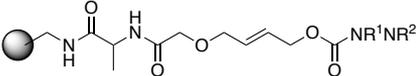
Nombre	Estructura	Desanclaje	Referencia
1 Cloruro de Rink		TFA	Garigipath, 1997
2 Resina clorotritil		TFA	Barlos y cols., 1991
3 Resina BAL		TFA/ Et ₃ SiH	Swayze, 1997
4		Bu ₄ NF/ CsF	Routledge y cols., 1997
5		PhSH, K ₂ CO ₃	Kay y cols., 1997
6		Pd(0)	Kaljuste y Unden, 1996

Tabla 3. Espaciadores más utilizados que liberan un grupo amina.

5.2.1.4. Espaciadores que liberan alcoholes, dioles y fenoles.

Se han desarrollado varias estrategias para los espaciadores que se unen a alcoholes y fenoles. Algunos de los ejemplos más ampliamente utilizados se pueden observar en la Tabla 4.

Nombre	Estructura	Desanclaje	Referencia
1 Cloruro de Rink		TFA	Garigipath, 1997
2 Resina de clorotritil		TFA	Barlos y cols., 1991
3		TFA/PPTS/EtOH	Thompson y Elman, 1994
Resina Wang		TFA	Wang, 1973
Resina Sasrin		1% TFA	Mergler y cols., 1988
4		Bu ₄ NF/CsF	Routledge y cols., 1997
5		TFA	
6		H ₃ O ⁺	Fréchet, 1981
7		H ₃ O ⁺	Fréchet, 1981
8		LiBH ₄	Kobayashi y cols., 1996
9		HF, anisol	Alsina y cols., 1997
10		hv/ 350 nm	Alsina y cols., 1997

Tabla 4. Espaciadores que liberan alcoholes, dioles y fenoles.

5.2.1.5. Espaciadores que liberan ácidos hidroxámicos.

Las metaloproteinasas de matriz (MMPs) tales como la colagenasa, la gelatinasa y otras (Davidson y cols., 1997) son utilizadas como dianas principales en varias áreas terapéuticas (por ejemplo, en antiinflamatorios y en oncología). Un tipo importante de inhibidores de las MMPs son los ácidos hidroxámicos. Varios fármacos o candidatos a fármacos contienen un resto de ácido hidroxámico. Por tanto, los espaciadores que liberan el resto de ácido hidroxámico son herramientas muy valiosas para la construcción de bibliotecas enfocadas a las MMPs. En la Tabla 5 se pueden observar algunos espaciadores que liberan el grupo funcional ácido hidroxámico.

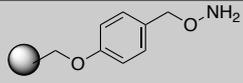
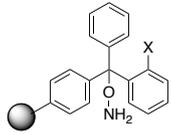
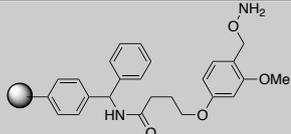
Nombre	Estructura	Desanclaje	Referencia
1		TFA/ iPr_3SiH	Richter y Desai, 1997
2 Resina tritil		TFA/ Et_3SiH	Mellor y cols., 1997
3		TFA/ $iPrSiH$	Floyd y cols., 1996

Tabla 5. Espaciadores que liberan el grupo funcional ácido hidroxámico.

5.2.2. Desanclaje asistido por ciclación.

Entre las diversas estrategias de desanclaje descritas en la bibliografía, las de desanclaje asistido por ciclación son ampliamente utilizadas puesto que ofrecen ciertas ventajas: en primer lugar, sólo las moléculas unidas al soporte sólido que han pasado por toda la secuencia sintética necesaria para la reacción de ciclación serán separadas. En segundo lugar, incluso en aquellos casos en los que las etapas de síntesis individuales no proceden cuantitativamente, la ciclación conducirá a productos puros.

Cómo se esperaba, el desanclaje mediante ciclación asistida es independiente de la naturaleza del espaciador utilizado (sólo depende de la secuencia que es necesaria para sintetizar los correspondientes precursores) y, por tanto, hay muchos espaciadores que son compatibles con este tipo de desanclaje.

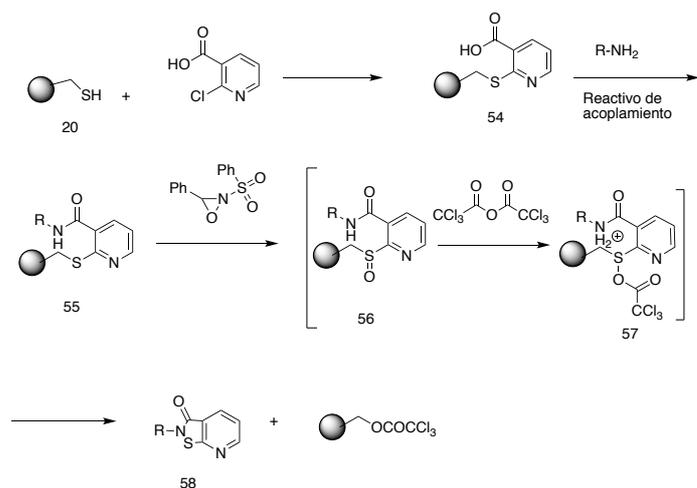


Figura 22. Ejemplo de desanclaje asistido por ciclación.

5.2.3. Estrategias de desanclaje multidireccional.

Las reacciones de múltiples componentes se pueden distinguir de los procesos de síntesis química clásica en que utiliza tres o más compuestos químicos de partida para la formación del producto. En general se obtienen rendimientos más altos de la obtención del producto que en la química clásica.

El desanclaje multidireccional, además, ofrece la ventaja de que, en el último paso del desanclaje, se incorpora un elemento adicional en el producto final que se produce (hay mucha diversidad en cuanto a este elemento que se añade). De esta manera, el número de compuestos se multiplica por el número de elementos que se pueden incorporar.

Las principales estrategias son:

1. Desanclaje directo mediante reacciones de sustitución nucleofílica: en las siguientes figuras (Figura 23 y Figura 24) se pueden observar algunos ejemplos representativos de espaciadores y estrategias que permiten el desanclaje multidireccional de la resina utilizando nucleófilos como aminas, tiolatos, alcoholatos y C-nucleófilos como organolitios o reactivos de Grignard.

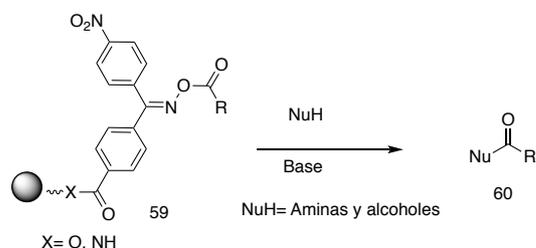


Figura 23. Ejemplo de desanclaje multidireccional mediante sustitución nucleofílica.

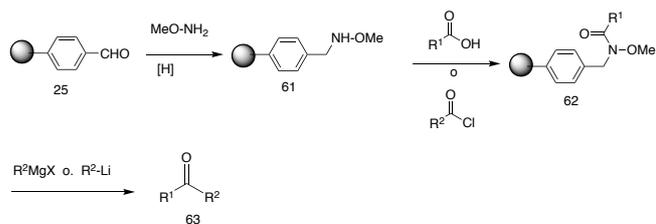


Figura 24. Ejemplo de desanclaje multidireccional mediante sustitución nucleofílica.

2. Desanclaje directo mediante reacciones de sustitución electrofílica: la mayoría de los espaciadores que permiten el desanclaje electrofílico multidireccional de la resina se basan en la química del silicio y también, en menor medida, en el germanio (Han y cols., 1996; Plunkett y Ellman, 1997; Doi y cols., 2004).

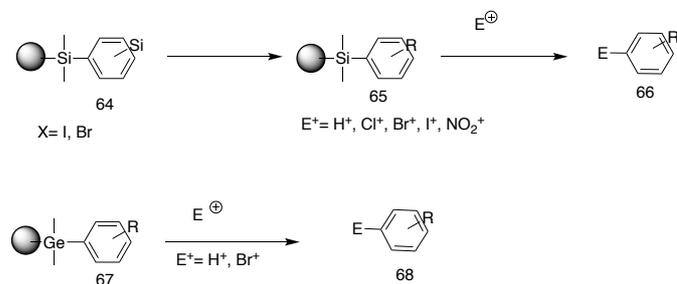
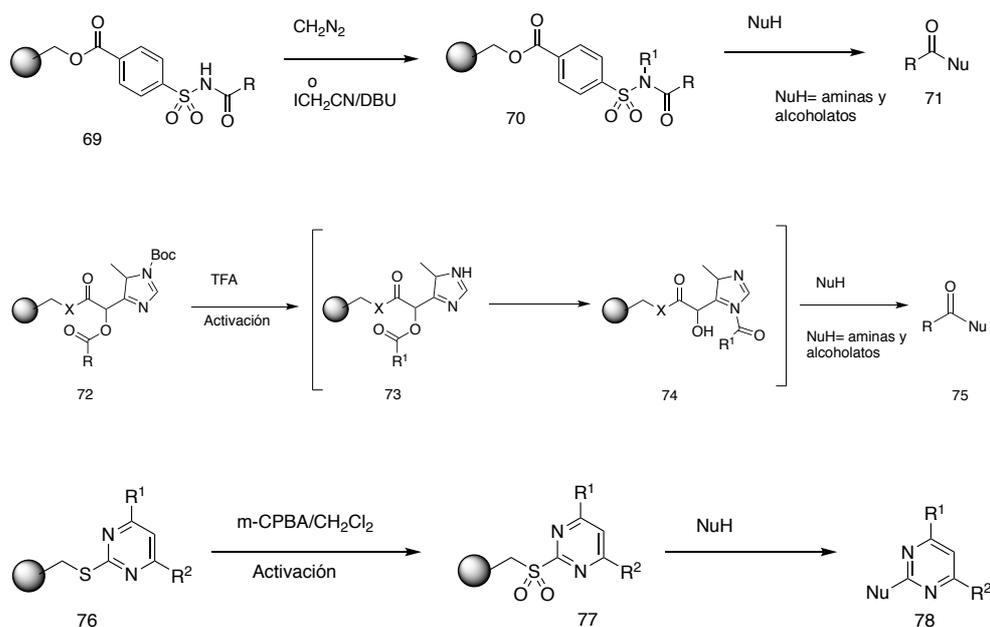


Figura 25. Ejemplos de desanclaje directo mediante sustitución electrofílica.

3. Desanclaje mediante reacciones de acoplamiento cruzado.

4. Activación del espaciador antes del desanclaje.

En la Figura 26 se pueden observar diferentes ejemplos de desanclaje multidireccional.



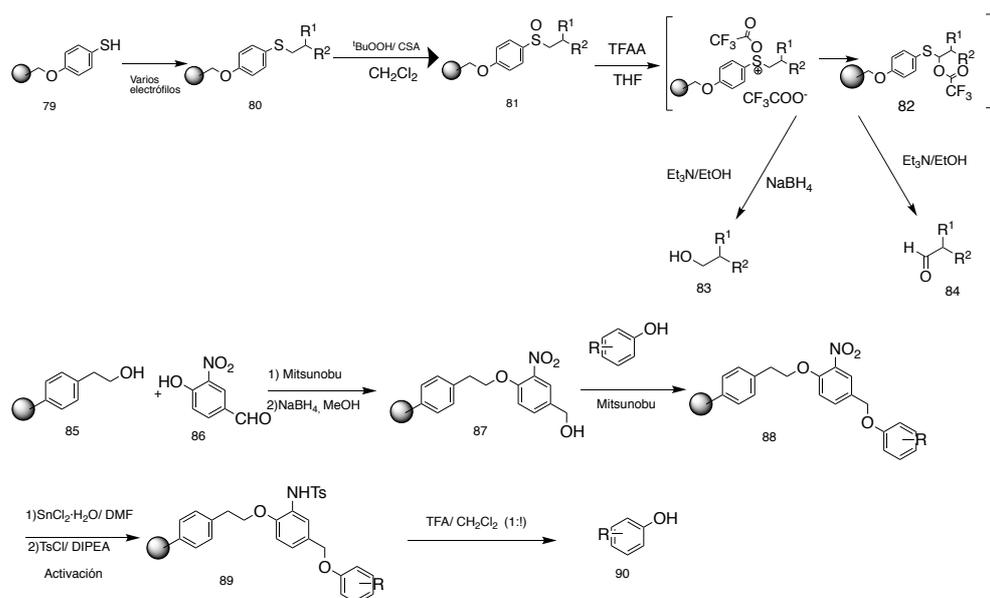


Figura 26. Ejemplo de desanclaje multidireccional.

5.3. Síntesis en fase sólida de heterociclos.

Los heterociclos son compuestos muy importantes debido a su importancia química y biológica: éstos se encuentran en muchos productos naturales como vitaminas, hormonas, antibióticos, alcaloides o en herbicidas, fármacos, tintes y otros productos de gran importancia.

El interés en la síntesis en fase sólida de heterociclos se originó en la industria farmacéutica debido a que los heterociclos juegan un papel clave en el desarrollo de nuevos fármacos.

A continuación se podrán observar algunos ejemplos de heterociclos que son sintetizados mediante síntesis en fase sólida.

5.3.1. Síntesis de β -lactamas.

Las β -lactamas son compuestos farmacológicamente muy importantes. En la preparación en un soporte sólido se obtienen mejores resultados si se lleva a cabo mediante una reacción entre iminas unidas a las resinas y cetonas. Debido a la alta reactividad de las cetonas, éstas son menos apropiadas para ser utilizadas como intermedios unidos a la resina.

En la Figura 27 se observa un ejemplo de la síntesis en fase sólida de una β -lactama. En éste caso, aunque la formación de las β -lactamas correspondientes se produjo con alta selectividad *cis*, la diastereoselectividad inducida por el centro asimétrico del aminoácido es moderada. Con una cetona ópticamente activa se podría conseguir una diastereoselectividad más elevada.

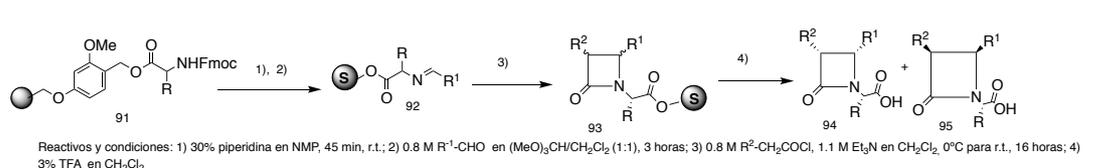


Figura 27. Síntesis de β -Lactamas.

5.3.2. Síntesis de pirrolidinas.

La preparación de pirrolidinas mediante reacciones de cicloadición de iluros de azometino es un proceso bien conocido y ha sido ampliamente estudiado. Las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar son procesos importantes para la preparación de varios heterociclos debido a las condiciones de reacción y a que se forman varios enlaces de manera simultánea en una sola operación. Uno de los primeros ejemplos descritos de la preparación de pirrolidinas mediante síntesis en fase sólida fue descrito por Hollinshead (Hollinshead, 1996), que desarrolló un protocolo de síntesis en fase sólida para la preparación de pirrolidinas altamente funcionalizadas basado en la reacción de los iluros de azometino con cetonas- α,β -insaturadas ancladas a la resina.

En el ejemplo de la Figura 37 se observa como la resina de Wang clorada (**96**) (Mergler y cols., 1989) se acopla a la 3-hidroxiacetofenona (**97**) con Cs₂CO₃/NaI en DMF, proporcionando una acetofenona unida al soporte sólido (**98**). La condensación de Knoevenagel con diferentes aldehídos aromáticos utilizando una solución 0.5 M de MeONa/ MeOH proporciona la enona **99**. Ésta enona α,β -insaturada unida al soporte sólido se somete después a una cicloadición 1,3-dipolar con iluros de azometina N-metalizada. En presencia de DBU y LiBr como ácido de Lewis se obtiene la pirrolidina altamente sustituida **101** con alta regio- y diastereoselectividad. Al derivado **101** se le pueden introducir grupos acilo o sulfonilo en el átomo de nitrógeno de la pirrolidina.

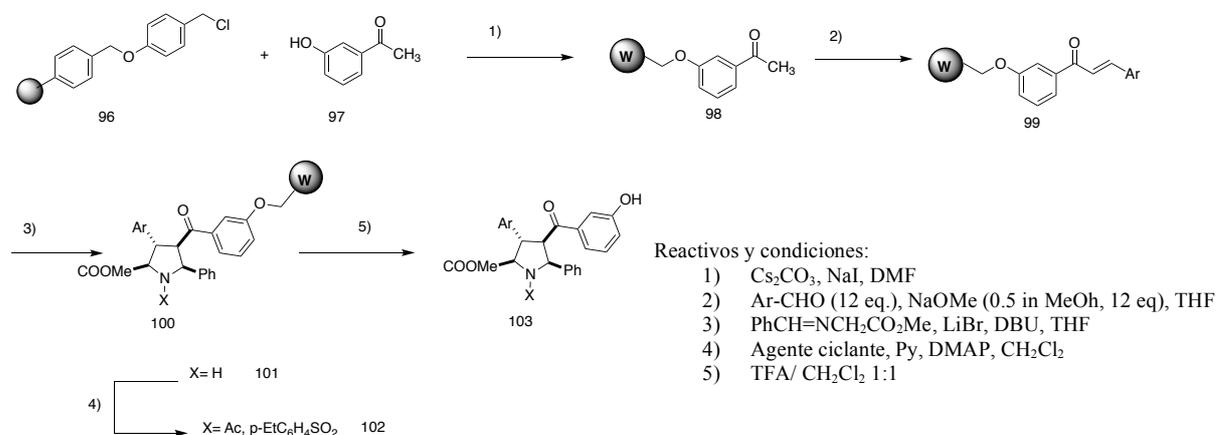
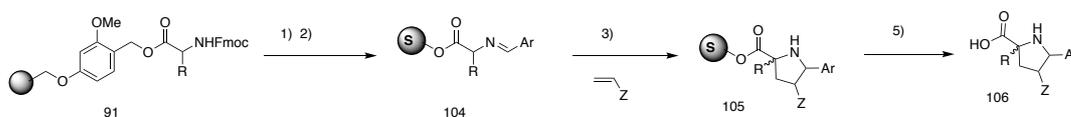


Figura 28. Síntesis de pirrolidinas.

El desanclaje monofuncional de las pirrolidinas del tipo **103** a partir de la resina Wang se consigue en condiciones ácidas estándar (TFA al 50% en CH₂Cl₂) para este espaciador para proporcionar una colección de compuestos que pueden purificarse por cromatografía o cristalización.

Gallop *et al.* (Murphy y cols., 1995) desarrollaron un protocolo para la síntesis en fase sólida de pirrolidinas altamente sustituidas a partir de los Fmoc-aminoácidos unidos a la resina **91** de Sasrin, lábil a los ácidos; después se lleva a cabo la desprotección del grupo Fmoc con piperidina y la posterior reacción de condensación con diferentes aldehídos aromáticos y heteroaromáticos a temperatura ambiente en trimetilortoformiato puro como agente deshidratante, lo que proporciona las correspondientes ariliminas **104**. La formación de *N*-metaloazometina promovida por el ácido de Lewis y la posterior reacción de cicloadición con diferentes olefinas deficientes en electrones (por ejemplo, acrilatos, cinamatos, enonas conjugadas...) en condiciones básicas proporciona la pirrolidina **105**. Los análogos de la prolina **106** se caracterizan por un desanclaje de la resina con un ácido suave en TFA al 10% con rendimientos de entres 50 y 80% y con diastereoselectividades comprendidas entre 2:5:1 y más de 10:1 (Figura 29).



Disolventes y condiciones: 1) 20% piperidina en DMF, 20 min, r.t. 2) 1M Ar-CHO en (MeO)₂CH₂, 4h 3) 1M olefin, 1M AgNO₃, 1M Et₃N en MeCN, 8 h. 4) 10% TFA en CH₂Cl₂

Figura 29. Síntesis de análogos de prolina.

En este caso se utiliza también la estrategia basada en el desanclaje monofuncional (liberación de un ácido carboxílico). En este caso en particular, debido a que las prolinas funcionalizadas y los análogos de prolina se encuentran frecuentemente como residuos C-terminales en numerosos inhibidores de la acetilcolinesterasa (ACE), esta química se utilizó para generar una biblioteca de mercaptoacil prolinas como potenciales inhibidores de ACE, por lo que la liberación de un grupo de ácido carboxílico tiene que permanecer constante.

Durante la etapa de desanclaje se puede introducir otros elementos en el anillo de pirrolidina mediante desanclaje electrofílico multidireccional.

5.3.3. Síntesis de pirroles.

Los pirroles sustituidos se encuentran comúnmente en productos naturales (Furstner, 2003; Bailly, 2004), en fármacos (Thompson, 2001; Tubrao y cols., 2000), en materiales conductores y en insecticidas (Loughlin y cols., 2004). El sistema del anillo del pirrol ha sido sintetizado en soportes sólidos mediante pocos métodos.

Un ejemplo es el que se observa en la Figura 30, en la cual se sintetizan pirroles pentasustituídos usando una condensación multicomponente. La condensación de una amina unida a la resina **107** y un aldehído, seguida por adición de ácido carboxílico e isocianuro (reacción de Ugi), da como resultado la formación de *N*-alquil-*N*-acil- α -amino amidas unidas a la resina (**108**), la cual se acila y se hidroliza en un solo paso dando el compuesto **109**. Cuando se trata con anhídrido acético puro o cloroformiato de isobutilo y trietilamina en tolueno, seguido por la adición de una serie de ésteres acetilénicos, proporciona los pirroles pentasustituídos del tipo **108**. La reacción procede *in situ* mediante la ciclación del intermedio a través de una cicloadición [3+2] con varios alquinos. Los productos correspondientes se liberan de la resina con TFA al 20% para proporcionar el compuesto **110** (desanclaje monofuncional que libera amidas) con un rendimiento total de un 35-75% en ocho etapas. Para los alquinos asimétricamente sustituidos se ha obtenido una mezcla isomérica de pirroles (**110**) con una relación aproximadamente de 4:1.

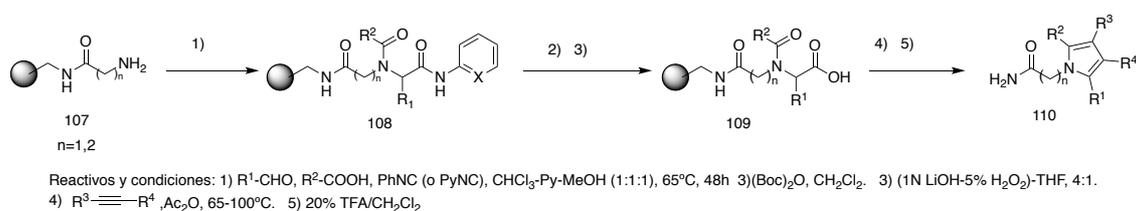


Figura 30. Síntesis de pirroles.

Otro método para la síntesis en fase sólida de pirroles fue desarrollado por Jung *et al.* (Trautwein y cols., 1998) mediante la adaptación de la síntesis de pirroles de Hantzsch en soporte sólido. En este caso, la resina amida de Rink (**111**) acetoacetilada se convierte en las triamidas (**112**) unidas a la resina. Estos compuestos (**112**) reaccionan con α -bromocetonas (**113**) para dar el pirrol **114**. Mediante el desanclaje con 20% de TFA en CH_2Cl_2 se obtiene pirrol-3-carboxamida (**115**) con una alta pureza.

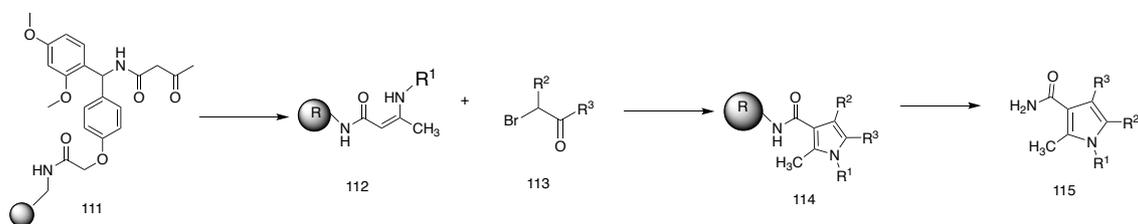


Figura 31. Síntesis de pirroles.

Además, el método de Hantzsch sobre soportes sólidos ha sido utilizado con éxito para la ciclocondensación de nitroalquenos (**117**) con enaminonas (**116**), o como alternativa, en una ruta

de tres componentes con aldehídos y nitroalcanos para proporcionar una resina enlazada al derivado pirrólico (**118**). Como en el caso anterior, el desanclaje monofuncional en condiciones ácidas (se produce la liberación de un grupo amida) proporciona derivados del pirrol carboxamida **119** (Figura 32) (Trautwein y Jung, 1998).

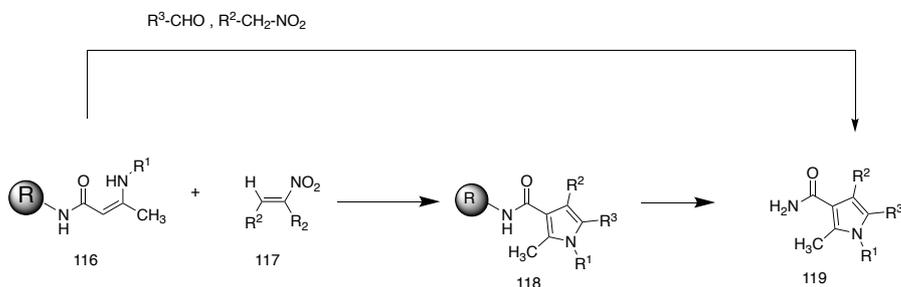
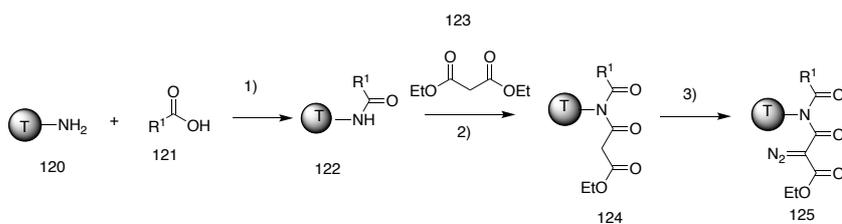


Figura 32. Síntesis de pirroles.

Otro ejemplo reciente es la síntesis en fase sólida de pirroles mediante una condensación de Paal-Knorr de 1,4-dicetonas en soporte de polímero con aminas primarias (Raghavan y Anuradha, 2003). Con un enfoque diferente también se han descrito cicloadiciones 1,3-dipolares sobre vinilsulfonas unidas a un polímero y la posterior anulación del pirrol para obtener isoxazolinopirrol-2-carboxilatos (Hwang y Kurth, 2002; Hwang y cols., 2004).

5.3.4. Síntesis de furanos.

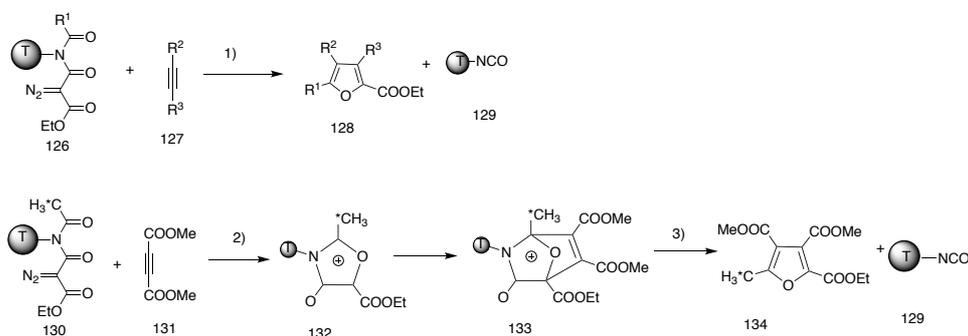
Gallop *et al.* desarrolló una estrategia de unión para la síntesis de furanos sustituidos basada en la generación en un soporte sólido. El paso clave de este protocolo es que se aprovecha la ventaja de la eficiencia de la reacción de cicloadición [3+2] con acetilenos deficientes en electrones, seguido por una reacción de cicloversión promovida térmicamente. Para esta síntesis se utiliza una resina amino TentaGel (**120**). De este modo, **120** se aciló con diferentes ácidos carboxílicos (**121**) utilizando diisopropilcarbodiimida (DIC) en presencia de cantidades catalíticas de 4-dimetilaminopiridina (DMAP). La amida **122** se convierte en la imida **124** cuando se trata dos veces la resina con una mezcla 1:1 (v/v) de cloruro de malonilo (**123**) con benzeno a 60°C. La reacción cuantitativa de diazo-transferencia a la diazoimida **125** se lleva a cabo a temperatura ambiente usando tosilazida en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_3\text{N}$. La optimización de esta secuencia es facilitada usando ^{13}C -RMN de fase gel, para monitorizar estas transformaciones, utilizandouna resina acetilada inicialmente Ac_2O marcado ($2\text{-}^{13}\text{C}$). El análisis indicó que tanto la amida como la formación de diazoimida procedían con una conversión >95% (Figura 43).



Reactivos y condiciones: 1) DIC, DMAP, DMF. 2) 123, benceno, 60°C. 3) TsN₃, Et₃N, CH₂Cl₂, 18h.

Figura 33. Síntesis de furano.

Las diazoimididas unidas a la resina **126** son capaces de reaccionar posteriormente con diferentes acetilenos deficientes en electrones (**127**) en benceno a 80°C durante 2 horas en presencia de Rh₂(OAc)₄ como catalizador (Figura 34). El análisis de los productos mostró exclusivamente presencia de los furanos deseados (**128**) y el exceso de acetileno sin reaccionar que, cuando es suficientemente volátil (como por ejemplo los ésteres de propiolato), se elimina al vacío para proporcionar furanos (**128**) con un alto grado de pureza. Para evitar la contaminación del producto con acetileno residual no volátil se han añadido dos pasos en la reacción de cicloadición. De este modo, la diazoimida marcada con ¹³C (**130**) reacciona con un gran exceso de dimetil acetilenodicarboxilato (DMAD) (**131**) en presencia de Rh₂(OAc)₄ a temperatura ambiente para, de manera anticipada, atrapar el intermedio bicíclico **133** en el soporte polimérico. Después de lavar las perlas con disolventes adecuados para eliminar el exceso de acetileno, a la resina **132** se le añade benceno y se calienta a 80°C para promover la ciclorreversión. El análisis mediante HPLC del producto de esta reacción mostró la presencia del furano 140 puro sin acetileno ni otras impurezas. Los restos de resina no contenían ninguna etiqueta ¹³C, lo que indica que no se produce la ciclorreversión a temperatura ambiente, mientras que en el ¹³C-RMN en fase gel después de la termólisis no se observó resonancia de carbonos enriquecidos, lo que sugiere que la cicloadición se da de manera eficaz a temperatura ambiente.



Reactivos y condiciones: 1) Rh₂(OAc)₄, benceno, 80°C 2) Rh₂(OAc)₄, benceno, r.t. 3) Benceno, 80°C

Figura 34. Síntesis de furanos.

Sin embargo esta secuencia de ciclorreversión escalonada (temperatura ambiente / térmica) fracasó, proporcionando furanos a partir de derivados de acetileno activados por un único grupo atractor de electrones (por ejemplo, ésteres de propiolato). Estos derivados, menos reactivos que el DMAD, no sufren cicloadiciones en los dipolos inmovilizados a temperatura ambiente.

En otra estrategia utilizada, los furanos 2,5-disustituidos se sintetizan sobre un soporte sólido mediante hidroxialquilación de alilsulfonas unidas a un polímero. Por lo tanto, el 4-hidroxifenilsulfonilmetano (**130**) se une directamente a la resina de Merrifield (**6**) para dar el correspondiente arilsulfonilmetano **131**. Con la desprotonación de esta resina con LDA y el tratamiento con dietilclorofosfato y la posterior adición de 2-metoxi aldehídos (reacción de Horner-Wadsworth-Emmons) se obtienen vinil sulfonas (**132**). El tratamiento con *t*-BuOK permite la isomerización de alcoxialil aril sulfonas (**133**), que cuando se tratan con una base fuerte a 0°C reaccionan con aldehídos para dar el compuesto **134**. Se observó una conversión óptima en resinas hidroxialquiladas cuando se usa *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) como aditivo. Finalmente, el tratamiento de **134** con dos equivalentes de TFA en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente produce la formación de furanos 2,5-disustituidos (**135**) con la liberación simultánea de la resina. Los rendimientos globales para este proceso de 5 pasos oscilan entre 13 y 32%. En este caso no es necesaria otra purificación distinta para la eliminación de los disolventes (Arvanitis y cols., 2002)(Figura 35).

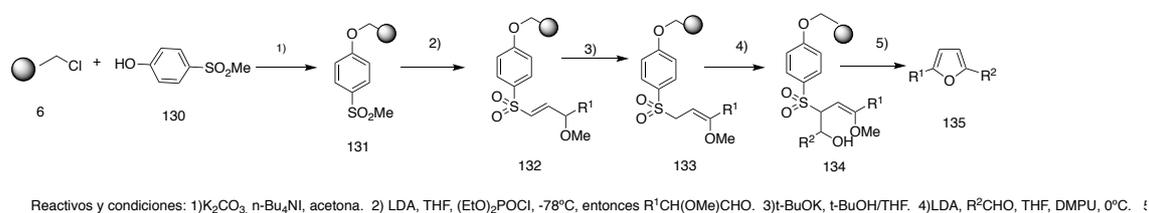


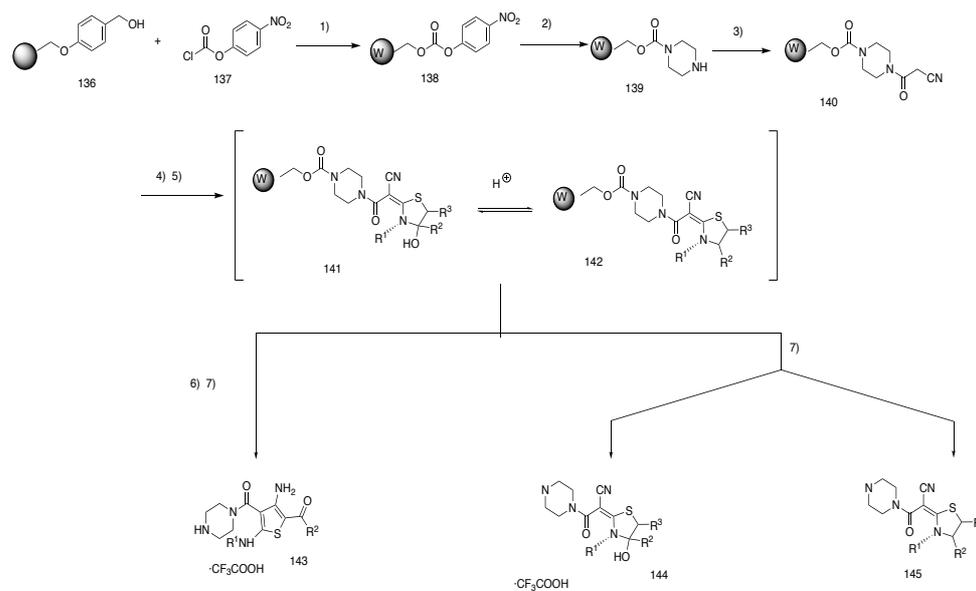
Figura 35. Síntesis de furanos.

5.3.5. Síntesis de tiofenos.

Basándose en un espaciador aminoalquiluretano unido a la resina de Wang **136**, Zaragoza *et al.* (Zaragoza y Petersen, 1996) desarrollaron una síntesis en fase sólida de 3-aminotiofenos sustituidos adaptando la síntesis de tiofenos de Laliberté (Zaragoza, 1996). Por tanto, como se puede observar en la Figura 36 en esta síntesis la resina de Wang **136** se trata principalmente con cloroformiato de 4-nitrofenilo (**137**) en presencia de pirimidina para formar el compuesto **138** y después se hace reaccionar con piperazina en DMF para obtener el compuesto **139** que se trata con ácido cianoacético, lo que forma el compuesto **140**. La siguiente reacción de la cianoacetilpiperazina unida a la resina (**140**) con isotiocianatos alifáticos o aromáticos en presencia de 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) seguida de S-alquilación con α -

haloacetonas en condiciones ligeramente ácidas o neutras proporciona dos moléculas intermedias (**141** y **142**) (se determina la forma predominante mediante las propiedades electrónicas de los sustituyentes R^1 - R^3). El tratamiento de los intermediarios **141/142** con DBU en DMF y el posterior desanclaje de la resina con TFA produce 3-aminotiofeno **143** como trifluoroacetatos (desanclaje monofuncional que libera un grupo amida). Sin embargo, la secuencia sintética del producto **143** tiene algunas limitaciones. Por ejemplo, se obtienen mezclas complejas de productos en los casos que se utilizan isotiocyanatos o α -haloacetonas que donadores de electrones fuertes y, en general, no se producen tiofenos por haloacetonas alifáticas.

Por el contrario, con el tratamiento directo de los intermedios **141/142** con TFA se obtienen dos 2-metileno-2,3-dihidrotiazoles (**144** y **145**) de configuración desconocida. La secuencia de reacción que conduce a estos compuestos muestra una mayor tolerancia hacia la variación del patrón de sustitución. Generalmente se obtienen productos puros, tanto para isotiocyanatos que absorben electrones y α -haloacetonas. Para la mayoría de los casos estudiados, los 2-metileno-2,3-dihidrotiazoles se obtienen como productos únicos.



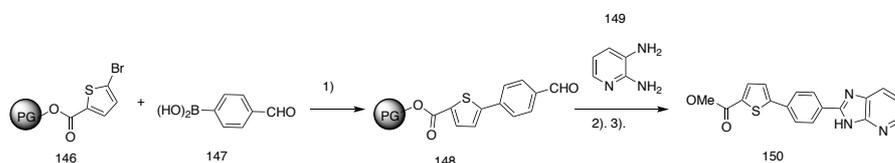
Reactivos y condiciones: 1) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Py}$, entonces 137. 2) Piperazina, DMF, r.t. 13 horas. 3) ácido cianoacético, DIC, DMF. 4) $\text{R}^1\text{-NCS}$, DBU, DMF, 18 horas. 5) $\text{R}^2\text{-COCH(R}^3\text{)X}$, DMF, AcOH. 6) DBU, DMF, 20 horas. 7) 50% TFA en CH_2Cl_2

Figura 36. Síntesis de tiofenos.

Debido a que el tiofeno es suficientemente ácido para ser metalizado directamente por tratamiento con $n\text{-BuLi}$, la litación se lleva a cabo con tiofenos unidos a poliestireno. Los compuestos organolitados resultantes reaccionan con varios electrófilos tales como amidas (para producir cetonas), haluros de alquilo, aldehídos y Me_3SiCl (Li y Ganesan, 1998). A parte de esto, los bromotiofenos unidos a polímeros pueden metalizarse mediante tratamiento con reactivos de Grignard. Los compuestos de tienilmagnesio resultantes pueden ser tratados directamente con

nucleófilos de carbono para proporcionar los correspondientes tiofenos derivados (Boymond y cols., 1998).

Los halotiofenos unidos a polímeros también son buenos sustratos para las reacciones de acoplamiento de Suzuki, Heck, Negishi y Stille (Rottländer y Knoche, 1997; Marquais y Arlt, 1996). Por ejemplo, el acoplamiento de Suzuki da el bromotiofeno **146** unido a polietilenglicol (PEG) soluble y a ácido p-formilfenilborónico (**147**) proporciona biaril (**148**). Debido al alto poder de solubilización del PEG, la reacción se lleva a cabo como una síntesis en fase líquida. Mediante el tratamiento de la molécula **148** con 2,3-piridindiamina (**149**) se produce una heterociclación en la cual se produce una imina como intermediario. El nitrobenzoceno actúa como oxidante en la etapa de cierre del anillo. Finalmente, la transesterificación con NaOMe proporciona el derivado de tiofeno **150** (Figura 36).



Reactivos y condiciones: 1) Pd(PPh₃)₄, 2M Na₂CO₃, DMF, 110°C, 10 h. 2) 150, nitrobenzoceno, 180°C, 72h. 3) NaOMe/MeOH.

Figura 37. Síntesis de derivados de tiofenos.

6. Conclusiones.

La química combinatoria constituye actualmente un campo muy importante de la síntesis orgánica y es muy utilizada en la industria farmacéutica debido a su alto potencial y su gran utilidad en la elaboración de *Quimiotecas* de nuevos compuestos químicos relacionados, para la obtención de nuevos prototipos cabezas de serie y en la optimización de los ya existentes.

La síntesis en fase sólida, que al principio sólo era utilizada para la síntesis de péptidos, ha ampliado su uso debido a sus grandes ventajas y los buenos resultados que se han obtenido. Por tanto, actualmente se aplica a la síntesis de un gran número de compuestos químicos, como por ejemplo, los heterociclos descritos en este trabajo.

La simbiosis entre estas dos poderosas herramientas constituye una de las más eficaces estrategias de síntesis orgánica de mezclas controladas de multicompuestos químicos que, como, se ha indicado, es una de las más utilizadas actualmente en la síntesis de nuevos fármacos.

7. Bibliografía.

Álvarez-Builla J., Vaquero J.J. y Barluega J. Modern heterocyclic chemistry. Volumen 4. Berlin: Wiley-Vch; 2011.

Arnold L.D., Assil H.I. y Vederas J.C. Polymer-supported alkyl azodicarboxylates for Mitsunobu reactions. J. Am. Chem. Soc. 1989. 111: 3973-3976.

Atherton E., Clive D.L.J. y Sheppard R.C. Polyamide supports for polypeptide synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* 1975. 97: 6584-6585.

Balkenhohl F., Bussche-Hünnefel C.v.d., Lansky A. y Zechel C. Combinatorial Synthesis of Small Organic Molecules. *Angewandte Chemie International Editions in English.* 1996; 35: 2288.

Beebe X., Schore N.E. y Kurth M.J. Polymer-supported synthesis of cyclic ethers: electrophilic cyclization of isoxazolines. *J. Org. Chem.* 1995. 60: 4196-4203.

Blankemeyer-Menge B., Nimtz M. y Frank R. An efficient method for anchoring fmoc-amino acids to hydroxyl-functionalised solid supports. *Tetrahedron Letters.* 1990. 31: 1701-1704.

Bray A.M, Chiefari D.S., Valerio R.M. y Maeji N.J. Rapid optimization of organic reactions on solid phase using the multipin approach: synthesis of 4-aminoproline analogues by derivative amination. *Tetrahedron Letters.* 1995; 36: 5081-5084.

Collini M.D. y Ellingboe J.W. The solid phase synthesis of tri-substituted indoles. *Tetrahedron Letters.* 1997. 38: 7963-7966.

Deans R. y Rotello V.M. Model systems for flavoenzyme activity. Molecular recognition of flavin at the polymer-liquid interface. *J. Org. Chem.* 1997. 62: 4528-4529.

Delgado A., Minguillón C. y Joglar J. Introducción a la síntesis de fármacos. 1ª ed. Madrid: Editorial síntesis; 2002.

Delpiccolo C.M., Méndez L., Fraga M.A. y Mata E.G. Exploring the solid-phase synthesis of 3,4-disubstituted beta-lactams: scope and limitations. *J. Comb. Chem.* 2005. 7: 331-344.

Delpiccolo C.M.L., Méndez L., Fraga M.A. y Mata E.G. Exploring the solid-phase synthesis of 3,4-disubstituted β -lactams: scope and limitations. *J. Comb. Chem.* 2005. 7: 331-344.

Doi T., Yoshida M., Hijikuro I. Y Takahashi T. An efficient synthesis of polymer-supported silyl linkers using a di-Grignard reagent. *Tetrahedron Letters.* 2004. 45: 5723-5726.

Douglas S.P., Whitfield D.M. y Krepinsky J.J. Polymer-supported solution synthesis of oligosaccharides using a novel versatile linker for the synthesis of D-Mannopentaose, a structural unit of D-Mannans of pathogenic yeasts. *J. Am. Chem. Soc.* 1995; 117: 2116-2117.

Feinberg R.S. y Merrifield R.B. Zinc chloride-catalyzed chloromethylation of resins for solid phase peptide synthesis. *Tetrahedron.* 1974. 30: 3209-3212.

Floyd C.D., Lewis C.N., Patel S.R. y Whittaker M. A method for the synthesis of hydroxamic acids on solid phase. *Tetrahedron Letters.* 1996. 37:8045-8048.

Ford W.T. y Yacoub S.A. A carbon-13 NMR method to determine the origin of crosslinked chloromethyl polystyrenes used in polymer-supported synthesis. *J. Org. Chem.* 1981. 46: 819.

Fréchet J.M. y Schuerch C. Solid-phase synthesis of oligosaccharides I. Preparation of the solid support. Poly[p-(1-propen-3-ol-1-yl)styrene]. *J. Am. Chem. Soc.* 1971. 93:492-496.

Galbis Pérez J.A. Panorama actual de la química farmacéutica. 2ª ed. Sevilla: Secretariado de publicaciones US; 2004.

Griffith J.P., Kim J.L., Kim E.E., Sintchak M.D., Thompson J.A., Fitzgibbon M.J. et al. X-ray structure of calcineurin inhibited by the immunophilin-immunosuppressant FKBP-₁₂-FK506 complex. *Cell.* 1995; 82: 507-522.

Han H., Wolfe M., Brenner S. y Janda K.D. Liquid-phase combinatorial synthesis. *PNAS.* 1995; 92: 6419-6423.

Han Y., Walker S.D. y Young R.S. Silicon directed ipso-substitution of polymer bound arylsilanes: Preparation of biaryls via the Suzuki cross-coupling reaction. *Tetrahedron Letters.* 1996. 37: 2703-2706.

Hayatsu H. y Khorana H.G. Deoxyribooligonucleotide synthesis on a polymer support. *J. Am. Chem. Soc.* 1966: 88: 3182-3183.

Hayatsu H. y Khorana H.G. Polynucleotides. LXXII. Deoxyribooligonucleotide synthesis on a polymer support. *J. Am. Chem. Soc.* 1967. 89:3880-3887.

Hollinshead S.P. Stereoselective synthesis of highly functionalised pyrrolidines via 1,3-dipolar cycloaddition reactions on a solid support. *Tetrahedron Letters.* 1996. 37: 9157-9160.

Hubbard S.R., Wei L., Ellis L. y Hendrickson W.A. Crystal structure of the tyrosine kinase domain of the human insulin receptor. *Nature.* 1994; 372: 746-754.

Kempe M. y Barany G. CLEAR: a novel family of highly cross-linked polymeric supports for solid-phase peptide synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* 1996. 118: 7083-7093.

Kobayashi S., Hachiya I., Suzuki S. Y Moriwaki M. Polymer-supported silyl enol ethers. Synthesis and reactions with imines for the preparation of an amino alcohol library. *Tetrahedron Letters.* 1996. 37: 2809-2812.

Kramer R.A., Schaber M.D., Skalka A.M., Ganguly K., Wong-Staal F. y Reddy E.P. HTLV-III gag protein is processed in yeast cells by the virus pol-protease. *Science.* 1986; 231: 1580-1584.

Liu R., Li X. Y Lam K.S. Combinatorial chemistry in drug Discovery. *Current opinion in Chemical Biology.* 2017. 38: 117-126.

Maeji N.J., Valerio R.M., Bray A.M., Campbell R.A. y Geysen H.M. Grafted supports used with the multipin method of peptide synthesis. *Reactive Polymers.* 1994; 22: 203-212.

McDonal N.Q., Murray-Rust J. y Blundell T. The first structure of a receptor tyrosine kinase domain: a further step in understanding the molecular basis of insulin action. *Structure*. 1995; 3: 1-6.

Meldal M. Pega: a flow stable polyethylene glycol dimethyl acrylamide copolymer for solid phase synthesis. *Tetrahedron Letters*. 1992. 33: 3077-3080.

Mergler M., Nyfeler R. y Gosteli J. Peptide synthesis by a combination of solid-phase and solution methods III resin derivatives allowing minimum-racemization coupling of n - α -protected amino acids. *Tetrahedron Letters*. 1989. 30: 6741-6744.

Merrifield, R.B. Solid phase peptide synthesis. I. The synthesis of a tetrapeptide. *J. Am. Chem. Soc.* 1963; 85: 2149-2154.

Mitchell A.R., Erickson B.W., Ryabtsev M.N., Hodges R.S. y Merrifield R.B. Tert-butoxycarbonylaminoacyl-4-(oxymethyl)phenylacetamidomethyl-resin, a more acid-resistant support for solid-phase peptide synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* 1976. 98: 7357-7362.

Mitchell A.R., Kent S.B.H., Engelhard M. y Merrifield R.B. A new synthetic route to tert-butyloxycarbonylaminoacyl-4-(oxymethyl)phenylacetamidomethyl-resin, an improved support for solid-phase peptide synthesis. *J. Org. Chem.* 1978. 43: 2845-2852.

Mitchell A.R., Kent S.B.H., Erickson B.W. y Merrifield R.B. Preparation of aminomethyl-polystyrene resin by direct amidomethylation. *Tetrahedron Letters*. 1976. 17: 3795-3798.

Mutter M., Hagenmaier H. y Bayer E. *Angewandte Chemie, International Edition in English*. 1971; 10: 811.

Mutter M., Hagenmaier H. y Bayer E. New method of polypeptide synthesis. *Angewandte Chemie international edition in English*. 1971. 10: 811-812.

Nugiel D.A., Wacker D.A. y Nemeth G.A. Facile preparation of chloromethylaryl solid supports using methanesulfonyl chloride and Hunig's base. *Tetrahedron Letters*. 1997. 38: 5789-5790.

Park B.-D., Lee H.-I., Ryoo S.-J y Lee Y.-S. Convenient method for preparing polystyrene having β -hydroxy group: Its application to the synthesis of polyethylene glycol-grafted polystyrene resin. *Tetrahedron Letters*. 1997. 38: 591-594.

Pinnell R.P., Khune G.D., Khatri N.A. y Manatt S.L. Concerning the chloromethylation of alkylbenzenes and polystyrenes by chloromethyl methyl ether. *Tetrahedron Letters*. 1984. 25: 3511-3514.

Relles H.M. y Schluenz R.W. Chemical transformations with regenerable, polymer-supported trisubstituted phosphine dichlorides. Efficacious incorporation of phosphorus reagents on polymer supports. *J. Am. Chem. Soc.* 1974. 96: 6469-6475.

Renil M. y Meldal M. POEPOP and POEPS: Inert polyethylene glycol crosslinked polymeric supports for solid synthesis. *Tetrahedron Letters*. 1996. 37: 6185-6188.

Rich D.H. y Gurwara S.K. Preparation of a new o-nitrobenzyl resin for solid-phase synthesis of tert-butyloxycarbonyl-protected peptide acids. *J. Am. Chem. Soc.* 1975. 97: 1575-1579.

Ross R., Raines E.W. y Bowden-Pope D.F. The biology of platelet-derived growth factor. *Cell*. 1986; 46: 155-159.

Sabina P., Rafal K., Andrzej B. y Wojciech C.M. Creating the new from the old: Combinatorial libraries generation with Machine-Learning-Based compound structure optimization. *Journal of chemical information and modeling*. 2017. 57: 133-147.

Schunk S. y Enders D. Solid-phase synthesis of monocyclic B-Lactam derivatives. *J. Org. Chem.* 2002. 67: 8034-8042.

Shemyakin M.M., Ovchinnikov, Y.A., Kiryushkin A.A. y Kozhevnikova I.V. Synthesis of peptides in solution on a polymeric support I. Synthesis of glycyglycyl-l-leucylglycine. *Tetrahedron Letters*. 1965. 6: 2323-2327.

Sieber P. An improved method for anchoring of 9-fluoenylmethoxycarbonyl-amino acids to 4-alkoxybenzyl alcohol resins. *Tetrahedron Letters*. 1987. 28: 6147-6150.

Sparrow J.T. An improved procedure for the chloromethylation of polystyrene-divinylbenzene. *Tetrahedron Letters*. 1975. 16: 4637-4638.

Sparrow T.J. An improved polystyrene support for solid phase peptide synthesis. *J. Org. Chem.* 1976. 41: 1350-1353.

Tam T.J., Tjoeng F.S. y Merrifield R.B. Design and synthesis of multidetachable resin supports for solid-phase peptide synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* 1980. 102: 6117-6127.

Virgilio A.A. y Ellman J.A. Simultaneous solid-phase synthesis of beta-turn mimetics incorporating side-chain functionality. *J. Am. Chem. Soc.* 1994.116: 11580-11581.

Weber L. Multi-component reactions and evolutionary chemistry. *Drug Discovery Today*. 2002. 7: 143-147.

Weinshenker N.M. y Shen C. M. Polymeric reagents I. Synthesis of an insoluble polymeric carbodiimide. *Tetrahedron Letters*. 1972. 13: 3281-3284.

Winslow F.H. y Matreyek W. Particle size in suspension polymerization. *Ind. Eng. Chem.* 1951. 43: 1108-1112.

Zikos C.C. y Ferderigos N.G. Preparation of high capacity aminomethyl-polystyrene resin. *Tetrahedron Letters*. 1995. 36: 3741-3744.



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Farmacia

Trabajo de Fin de Grado

Grado en Farmacia

SÍNTESIS EN FASE SÓLIDA Y QUÍMICA COMBINATORIA. EJEMPLOS EN EL CAMPO DE LOS HETEROCICLOS

Coloma Fullana Alzamora

Tutores: D. Juan Antonio Galbis Pérez y D^a Elsa Galbis Fuster

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica

Tipología del trabajo: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA