

● **La sintesi di nuovi materiali polimerici**, intesi sia come supporti solidi o solubili per sintesi parallela e combinatoriale, sia come materiali utili per altre applicazioni scientifiche o industriali, è un'area che sta acquisendo importanza. Un gruppo attivo nel settore da alcuni anni è quello di Kim Janda allo Scripps Research Institute di San Diego. Qui di seguito presenteremo e commenteremo due recenti esempi.

Il primo (Spanka *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 3045) tratta della sintesi di un nuovo supporto solubile per sintesi organica supportata, caratterizzato da una natura di microgel che permette una maggiore solubilità in vari solventi usati in sintesi organica. Il monomero utilizzato per la sintesi è il vinilbenzene **1**, mentre sia divinilbenzene **2** sia il dietero **3** sono stati usati come cross linker (Figura 1).

In primo luogo, si è deciso di studiare l'influenza di parametri quali concentrazione, solvente e tempo di reazione sulla resa del microgel ottenuto, sulle sue proprietà chimico-fisiche e quindi sulla sua adattabilità a fungere da supporto solubile. Infatti, è noto come la formazione di microgel dipenda molto dalle condizioni sperimentali di polimerizzazione: una bassa concentrazione di monomero e un tempo adeguato ma non troppo lungo (per prevenire la transizione da polimero solubile ad insolubile) privilegiano uno stato di microgel, poi precipitato e recuperato per filtrazione dopo aggiunta graduale di metanolo od etanolo. È anche importante privilegiare un polimero di dimensioni sufficienti per evitare problemi di filtrazione (particelle troppo piccole intasano i filtri) ma non eccessive, che portano poi a problemi nell'eliminazione di residui di solventi o reagenti.

La concentrazione di **1** è stata variata dal 2,5 al 20% in peso rispetto al volume di solvente, mentre quella dei due agenti di cross-linking **2** o **3** è stata variata dal 2,5 al 15% molare rispetto ad **1**; il tempo di reazione è stato variato da 24 a 120 h; THF, DME e clorobenzene sono stati valutati come solventi. Il risultato dell'approccio parallelo/combinatoriale all'ottimizzazione strutturale del microgel ha portato a definire le seguenti condizioni sperimentali: soluzione al 5% in peso di **1** in THF, 5% molare di cross-linker **3**, AIBN come iniziatore di polimerizzazione, 96 ore di reazione a 60 °C. Il prodotto di reazione (50% circa di resa) è risultato essere un polimero avente una dimensione delle particelle fra 15 e 50 μm, ideale per un utilizzo sintetico.

Le condizioni sperimentali sono state modificate con l'introduzione di un monomero modificato **4** capace di originare un polimero **5** recante un gruppo alcolico adatto a funzionalizzazioni in fase solida (Figura 2). Il supporto **5** è stato validato preparando una piccola libreria di ossazoli già riportata usando supporti solidi classici, e verificando una resa ed una purezza finale dei prodotti simile a quella già descritta.

Un secondo lavoro (M. Delgado *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 4946) ha riportato la preparazione e validazione di idrogel a matrice polimerica utilizzati come carrier biologici per il trasporto di antigeni immunizzanti che non sono utilizzabili *in vivo* come tali a causa di problemi di stabilità e biodisponibilità. Le strutture dei monomeri, degli agenti di cross-linking e degli antigeni a struttura saccaridica **6-10** sono riportate in Figura 3. Il ganglioside GM₃ **6** è espresso a livelli elevati in alcune cellule tumorali, e sarebbe quindi importante poterlo utilizzare come agente immunizzante allo scopo di selezionare anticorpi monoclonali diretti contro questo antigene. Sfortunatamente, l'antigene ha poca immunogenicità quando amministrato ad animali come tale.

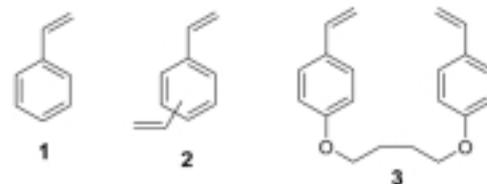


Figura 1

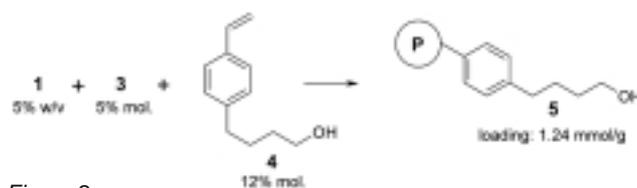


Figura 2

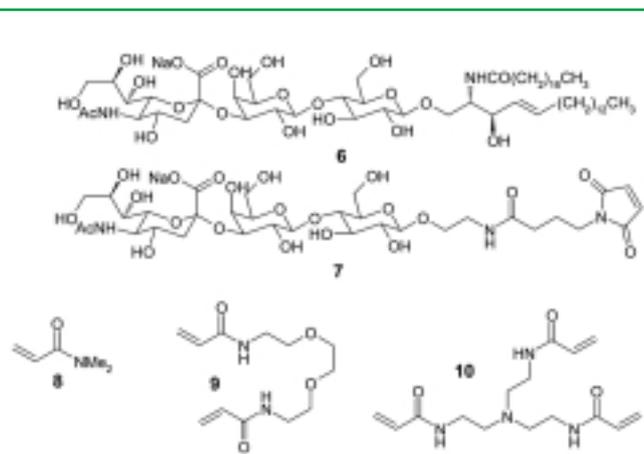


Figura 3

Il progetto qui riportato si riproponeva di sintetizzare una piccola libreria parallela di idrogel utilizzando come base di polimerizzazione l'acrilammide atossica **8** ed i due monomeri cross-linkanti **9** e **10** (Figura 3).

Lo schema di libreria prevedeva appunto due cross-linker, sei concentrazioni di cross linker (da 1 a 7,4 moli % rispetto a **6**) e due concentrazioni di materiale biologico incapsulato (BSA, proteina usata come carrier durante protocolli di immunizzazione, 0,9 e 0,4 mg/mL) a dare 24 diversi materiali incapsulati dopo polimerizzazione di circa un'ora in condizioni rispettose della natura delicata di materiale biologico.

Ognuno dei materiali è stato poi iniettato nel topo per la sua abilità nel provocare la selezione di anticorpi BSA-specifici, ovviamente comparando ogni miscela con l'iniezione di BSA non incapsulata.

Vari materiali hanno mostrato un significativo aumento dell'immunogenicità alla BSA nel topo; stranamente il cross-linker bifunzionale **9** ha dato migliori risultati alla più alta concentrazione di BSA mentre il trifunzionale **10** è risultato costantemente migliore a 0,4 mg/mL di BSA.

Il composto migliore (1% **10**, 0,4 mg/mL agente immunizzante) è stato poi usato per incapsulare il glicconiugato **7** (Figura 3) e BSA come carrier, ottenendo un significativo segnale di autoimmunizzazione dopo iniezione nel topo, mentre il solo composto **6** non provoca alcuna risposta immunitaria.