



HIGHLIGHTS TECNOLOGIE INNOVATIVE

a cura di Pierfausto Seneci - Dipartimento di Chimica organica - Università di Milano, pierfausto.seneci@unimi.it

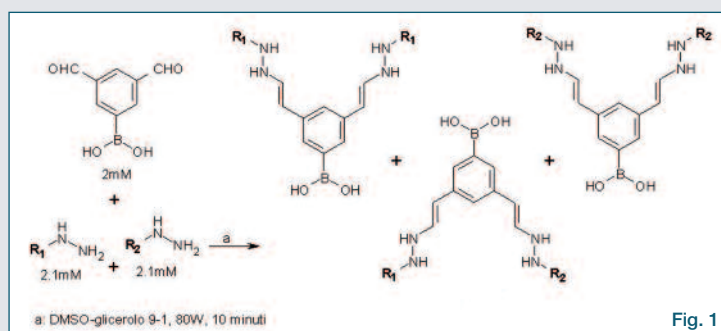


Fig. 1

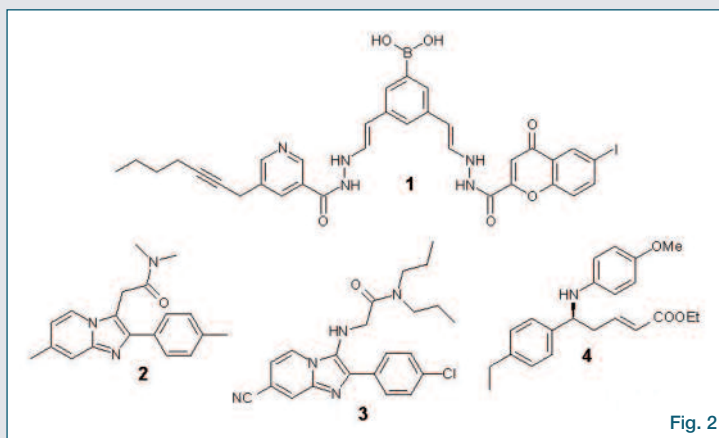


Fig. 2

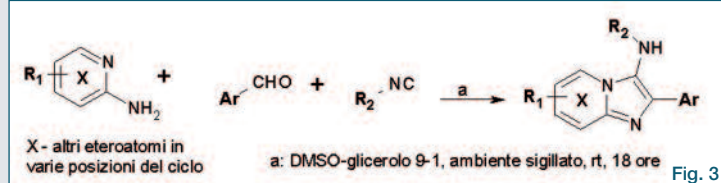


Fig. 3

Nella scorsa rubrica si è parlato di combichem e si sono citati articoli scientificamente ed industrialmente rilevanti. Oggi continuo a parlare di sintesi e tecnologie, spostandomi verso un altro argomento comune nelle mie prime - ed ahimè lontane nel tempo - rubriche: la miniaturizzazione. Parleremo, con dovizia di esempi, di sintesi in microreattori che spaziano da microgocce-droplets, a microchips, o ad altre microapparecchiature. Il lavoro recente trovato (O. N. Burchak *et al.*, *JACS*, 2011, **133**, 10058) va considerato con uno precedente, che mi era allora sfuggito (L. Mugherli *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 7639). Quest'ultimo introduce la sintesi di librerie di composti utilizzando dispensazione di microgocce-droplets con strumentazione piezo-elettrica su micropiastre con superficie idrofobica: la natura idrofilica delle microgocce, nelle quali avviene la reazione, permette la loro localizzazione spaziale definita - centinaia-migliaia di analoghi su spots di 0,5 mm in diametro - in microgocce di circa 100 microlitri; la natura idrofobico-idrofilica di supporto e gocce ritarda l'evaporazione delle soluzioni e permette di effettuare, dopo la sintesi, anche un saggio enzimatico. Il lavoro presenta una libreria di più di 20.000 idrazonboronati, preparati come mostrato in Fig. 1, in cui ogni microgoccia contiene miscele "statistiche" in por-

porzione circa 1:1:2 rispettivamente fra idrazonboronati simmetrici R_1R_1 , simmetrici R_2R_2 ed asimmetrici R_1R_2 .

La sintesi avviene per irraggiamento a microonde dell'intera micropiastro a 80 W per 10 minuti: ciò provoca completa reazione dei substrati - tracciato HPLC sovrapponibile a quello di reazioni canoniche in pallone su larga scala - ed evaporazione totale della miscela solvente DMSO/glicerolo 9/1. Quest'ultimo particolare permette l'effettuazione sulla stessa piastra del saggio di inibizione nei confronti della proteasi NS3/4A del virus dell'epatite C, ricreando microgocce in soluzioni biocompatibili, da cui sono stati identificati - prima come *hits* dallo screening, successivamente per ottimizzazione strutturale mirata - *leads* potenti e selettivi come il composto **1** (Fig. 2). Viene anche acquisita una SAR dettagliata della classe di inibitori, osservando in generale maggior attività per idrazonboronati asimmetrici, come **1**.

La stessa metodica è impiegata nel lavoro più recente, in cui vengono analizzati per la loro capacità fluorescente di *probes* chimici i membri di una libreria di 1.600 imidazo[1,2-a]piridine - nuclei eterociclici noti sia come attivi in vari saggi biologici, che per una propensione alla fluorescenza - sintetizzate attraverso una reazione multi-componente a 3 termini - 8 amidine eterocicliche, 40 aldeidi e 5 isocianuri - mostrata in Fig. 3. Il saggio di attività consiste semplicemente nella misurazione della fluorescenza di ogni *spot*, e produce varie famiglie - chiara SAR - di composti fluorescenti, che spaziano fra il verde, il giallo, il blu ed il rosso. Fra i vari *Flugi compounds* - misto fra *fluorescent* ed Ugi, il padre delle *multi-component reactions* - vengono poi caratterizzati come *probes* cellulari degli analoghi della imidazo[1,2-a]piridina ZolpidemTM (**2**, Fig. 2); fra essi, viene selezionato il composto **3** (Fig. 2), che, incubato in presenza di cellule PC-3, è capace di penetrare le membrane cellulari, e di localizzarsi in prossimità dei recettori mitocondriali di ZolpidemTM, provocando interazioni recettore-specifiche osservabili con un "semplice" microscopio a fluorescenza.

Rapidamente alcuni altri esempi. Il primo esempio di reazione asimmetrica organocatalitica - Mannich viniloga enantioselettiva - a dare il derivato **4** (Fig. 2) ed altri analoghi, usando un *microchip* provvisto di ambienti per iniezione reagenti, sintesi, analisi, miscelamento e separazione enantiomerica via elettroforesi, e popolato di microcanali della larghezza di 50 micron, che permette di valutare rese e purezze, ed addirittura meccanismi di reazione attraverso l'identificazione di intermedi in tempo reale (S. Fritzsche *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 9467). La sintesi all'interfaccia fra due liquidi che permette la formazione di microgocce organiche in una fase di trasporto acquosa, in presenza di catalizzatori di trasferimento di fase, a dare fenileteri con alte rese di conversione durante il trasporto delle microgocce in un canale microfluidico contenuto in un *microchip* (J. Ji *et al.*, *Lab on a Chip*, 2012, **12**, 1373). Infine, la sintesi di un *radiotracer* fluorurato a struttura saccaridica per PET *imaging* in un reattore microfluidico elettronico, con possibilità di screening automatico-ottimizzazione di condizioni di reazione (P.Y. Keng *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 2012, **109**, 690).