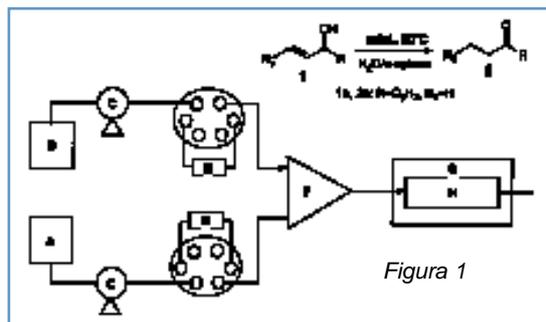


a cura di Pierfausto Seneci - Director of Chemistry, NAD AG, Monaco, Germania

Da tempo ormai si tende ad associare il concetto di high throughput screening (HTS) al processo di ricerca di nuovi farmaci; se è vero che quest'applicazione è per vari motivi trainante nello sviluppo di tecnologie, di metodiche e di apparecchiature di screening, è altrettanto vero che la messa a punto di metodiche di screening ad alta velocità è essenziale anche in altri settori per accelerare la scoperta di nuovi "principi attivi". Nella rubrica di questo mese tratteremo un esempio specifico legato alla catalisi eterogenea, che ci permetterà di vedere anche come l'esigenza di accelerare il processo di determinazione di un'attività (in questo caso catalitica) sia abbinata alla ricerca di processi affidabili, alla messa a punto di apparecchiature innovative e alla ricerca della qualità nel lavoro.

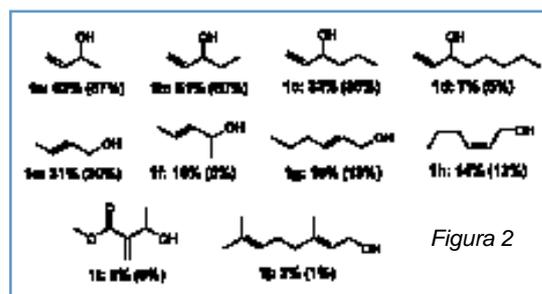
Un gruppo di ricercatori accademici francesi (C. De Bellefon *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, **39**, 3442) ha recentemente presentato un sistema integrato per lo screening di sistemi catalitici in reazioni bifasiche condotte in microreattori dinamici. La struttura del microreattore è schematizzata in Figura 1, insieme al processo catalitico studiato in fase liquida-liquida.



La reazione studiata, che può risultare importante nel campo della produzione industriale del geraniolo, è l'isomerizzazione di alcoli allilici **1** a chetoni **2**. Gli autori hanno disegnato uno strumento dove due pompe C, alimentate dai serbatoi A e B contenenti rispettivamente acqua e normal-eptano come fasi liquide immiscibili, erogano in continuo le due fasi che vengono miscelate nella microcamera di miscelazione F (Figura 1). La miscelazione avviene in modo che le due fasi formino un'emulsione stabile, alla quale ad un tempo definito sono contemporaneamente aggiunti il substrato **1c** (loop D) e il catalizzatore (loop E). Dopo un tempo brevissimo nella microcamera di miscelazione F, l'emulsione contenente substrato e catalizzatore entra nel reattore a flusso continuo H che è perennemente termostato a 80 °C tramite la camicia G per restarvi all'incirca 2 minuti. L'emulsione in uscita dal reattore viene analizzata usando un gascromatografo e determinando l'abbondanza relativa

del substrato **1c** e del prodotto di reazione **2c**; l'identificazione dell'emulsione contenente la miscela di reazione è facilitata dal colore ad essa attribuito dai sistemi catalitici a base di metalli di transizione.

Un parametro importante da considerare è la riproducibilità dello screening ed altrettanto è la consistenza dei risultati ottenuti in microreattore con i risultati ottenuti in maniera tradizionale. A que-



sto scopo, 10 substrati **1a-j** sono stati prescelti e sottoposti ad isomerizzazione catalizzata dal sistema $RhCl_3/TPPTS$ sia in HTS mode (conversione a dare **2a-j** in grassetto, Figura 2) e in reattore classico (conversione a dare **2a-j** in parentesi, Figura 2). Come si vede dai risultati, una riproducibilità elevata viene ottenuta con tutti i substrati ed inoltre si può evidenziare anche una certa SAR che dipende dalla lunghezza della catena alifatica (**1a>1b>1c>1d**) e dalla posizione terminale o interna del doppio legame (**1a>1e, 1b>1f, 1c>1g, 1h**).

In prima battuta una mini-libreria di 8 sistemi catalitici (Tabella 1) è stata analizzata, evidenziando come previsto una preferenza per sistemi a base di rodio; il rutenio (entry 6) ha dato conversioni persino migliori, però sempre accompagnate dalla presenza di prodotti secondari alcolici totalmente idrogenati. In alcuni casi (entry 7,8) l'isomerizzazione ha prodotto alcoli insaturi piuttosto che il chetone desiderato **2c**. L'intera serie di 16 campionamenti (in doppio per ogni sistema) ha richiesto un tempo non eccedente l'ora, mentre una misurazione classica in reattori batch richiede un tempo superiore all'ora per ogni campione.

Tabella 1 - Screening di una libreria di sistemi catalitici per l'isomerizzazione

Entry	Catalizzatore	Ligando/ metallo	Prodotto	Conversione* %
1	$RhCl_3/TPPTS$	4,6/1	2c	53
2	$Rh_2SO_4/TPPTS$	4,1/1	2c	34
3	$[Rh(cod)Cl]_2/DPPBTS$	1,1/1	2c	36
4	$[Rh(cod)Cl]_2/BDPPTS$	1,1/1	2c	1.5
5	$[Rh(cod)Cl]_2/CBDTS$	1,3/1	2c	1
6	$RuCl_3/TPPTS$	4/1	2c	61
7	$PdCl_2/DPPBTS$	2,6/1	2c+1g	3,5+9
8	$Ni(cod)_2/TPPTS$	4/1	1h	3

* measured by GC chromatography

