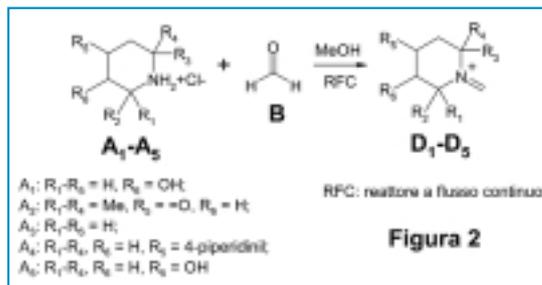


● In questa Rubrica abbiamo più volte parlato di miniaturizzazione legata a tecnologie spazianti dalla chimica alla biologia, dalla catalisi alla scienza dei nuovi materiali, fino alle cosiddette nanotecnologie. I vantaggi legati all'introduzione di metodiche e tecnologie miniaturizzate sono evidenti; gli svantaggi sono pochi, purché la qualità delle operazioni effettuate e soprattutto i fenomeni legati alla miniaturizzazione (diffusione, evaporazione, scambio di calore ecc.) non inficino la predittività dei risultati ottenuti rispetto a quelli ottenibili lavorando su volumi e tecniche più tradizionali.

Un gruppo di ricercatori dell'Imperial College ha riportato la messa a punto e la validazione di un sistema per la sintesi e la contemporanea caratterizzazione analitica/di qualità di librerie combinatoriali di discreti, in miscela o in soluzione (M.C. Mitchell *et al.*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2001, 514). Questo sistema, denominato  $\mu$ -SYNTAS (miniaturised SYNthesis and Total Analysis System), utilizza come tecnologia la sintesi a flusso continuo, o "continuous-flow" synthesis, in cui flussi di reagenti sono pompati in continuo in una camera di miscelazione dove entrano in contatto e reagiscono. La struttura schematizzata del microreattore a flusso continuo è mostrata in Figura 1A.

La reazione avviene quando i due reagenti A e B, pompati attraverso due loop separati, entrano in contatto all'interno del microreattore composto da un sandwich vetro-silicio-vetro in cui sono incisi un gran numero di microcanali che permettono una superficie di diffusione interna molto vasta e quindi un efficace miscelamento nel volume totale del reattore (circa 600 nL). Considerando un "tempo morto" di circa 120 s prima che i reagenti iniettati entrino realmente in contatto, dopo questo tempo (o poco più) il collegamento all'uscita del reattore inizia a ricevere una soluzione del prodotto D, che può essere caratterizzato mediante registrazione di uno spettro TOF-MS attraverso l'apparecchio di massa collegato (Figura 1A).

Gli autori hanno testato questo metodo per la sintesi di librerie in soluzione, usando due semplici esempi legati alla formazione di immine a partire



da ammine secondarie e aldeidi. Come punto di partenza, cinque ammine  $A_1-A_5$  ed una sola aldeide B sono state considerate per generare cinque immine  $D_1-D_5$ , come mostrato in Figura 2.

In una prima configurazione (Figura 1B), la libreria è stata preparata in modo sequenziale. Dal loop B viene iniettata in continuo una soluzione in MeOH di formaldeide B, mentre a intervalli di 120 s l'una dall'altra sono iniettate soluzioni metanoliche delle cinque ammine  $A_1-A_5$  dal loop A. Campionamenti del flusso in uscita, tenendo conto del tempo morto di iniezione, hanno permesso di verificare che un solo prodotto fra le immine  $D_1-D_5$  viene rivelato correttamente dallo spettro TOF-MS ad un tempo definito e che nessuna cross contamination (cioè prodotti derivanti da altre iniezioni) è presente. Ciò permette di dire che utilizzando interruttori capaci di selezionare diversi monomeri A e B e di iniettarli a tempi definiti nel reattore si possono raccogliere nel flusso di uscita i prodotti componenti la libreria puri, allo stesso tempo monitorando in tempo reale la qualità della sintesi attraverso spettrometria di massa. Questo metodo è definito "time encoded" dagli autori, poiché, controllando la tempistica dell'iniezione, si può risalire alla struttura del singolo prodotto fuoriuscente dal microreattore ad un tempo definito, e quindi ottenere una libreria di discreti in soluzione. Una seconda configurazione (Figura 1C) prevede la preparazione simultanea di una libreria in miscela. Mentre dal loop B tutto accade come nel caso precedente, una miscela equimolecolare di ammine  $A_1-A_5$  è iniettata simultaneamente dal loop A. Un controllo TOF-MS ha permesso di riscontrare nel flusso in uscita una miscela equimolecolare dei prodotti  $D_1-D_5$  risolta attraverso spettrometria di massa con l'eccezione di  $D_1$  e  $D_5$  che hanno lo stesso peso molecolare (Figura 2). Non si è osservata traccia di prodotti secondari derivanti da cross interaction di due o più ammine con la formaldeide. Questo metodo, definito "mass encoded" poiché permette la caratterizzazione di ogni individuo componente la libreria purché abbia un peso molecolare diverso da ognuno degli altri componenti, garantisce la preparazione di librerie in miscela in soluzione mantenendo un'alta qualità.

Entrambe le metodiche permetteranno, una volta migliorate le componenti tecnologiche e strumentali dell'apparecchiatura utilizzata ed introducendo componenti automatizzate, di preparare microlibrerie di varie taglie utili per la ricerca di nuovi principi attivi in molti campi di applicazione.

