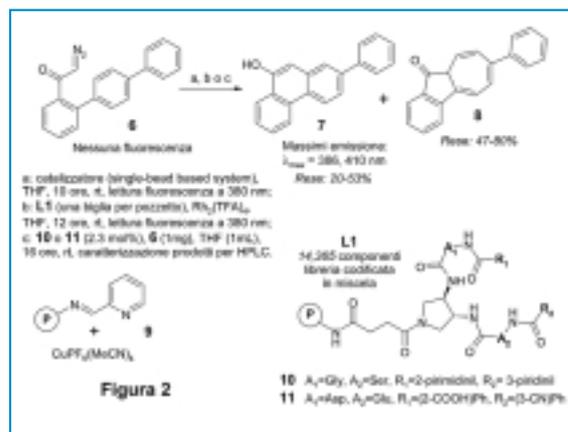
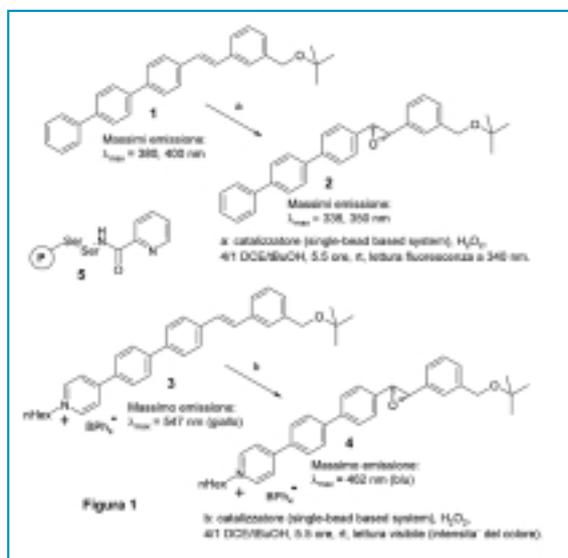




● Dopo alcuni appuntamenti dedicati ad altri argomenti, ritorniamo ad occuparci di screening per descrivere un recente esempio (R. Moreira *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 3927) in cui vengono coniugate in maniera efficace la necessità di identificare nuovi sistemi catalitici supportati per processi sintetici di vasta utilità, l'utilizzo di tecnologie moderne "single bead-based" per la sintesi e lo screening di librerie in miscela ad alta numerosità, e il disegno e la sintesi di substrati di reazione modificati adatti per un'identificazione accurata e rapida, qualitativa e quantitativa dei processi catalitici sotto osservazione.

La prima reazione studiata, basata su trasferimento di ossigeno, è l'eossidazione di un alchene, realizzata attraverso l'uso dei substrati raffigurati in Figura 1.

Il substrato difenilstilbenico **1**, sostituito con un gruppo *tert*-butossimetilico per aumentarne la solubilità, ha due massimi di emissione a 380 e 400 nm; il prodotto **2** derivante dalla sua eossidazione subisce uno shift verso il blu di circa 50 nm. Per questo motivo, testando la trasformazione da **1** a **2** in un reattore contenente un sistema catalitico/di reazione appropriato (vedi a, Figura 1), si può determinare fino ad un minimo del 2-3% di conversione utilizzando irraggiamento a 280 nm e lettura intorno a 340 nm, cioè dove solo **2** può generare un segnale. Una validazione del sistema come "bead based activity screening" è avvenuta utilizzando il noto catalizzatore **5** (vedi M.B. Francis, E.N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, **38**, 937) supportato su resina TentaGel (160 μ M, 0,86 nmol/bead) in congiunzione con $FeCl_2$. Più precisamente, vari pozzetti di una micropiastra a 1.536 pozzetti sono stati trattati con una sola biglia di resina **5** e con una soluzione (2 μ L in tutto) di cocktail catalitico; altri pozzetti sono stati trattati con resina TentaGel non funzionalizzata insieme al cocktail catalitico, ed altri ancora con il solo cocktail catalitico. Dopo incubazione (vedi a, Figura 1) tutti i



pozzetti contenenti **5** hanno dato una lettura a 340 nm nettamente superiore (>5 volte) rispetto al solo cocktail catalitico; anche i pozzetti contenenti la resina non funzionalizzata non hanno aumentato la lettura a 340 nm, provando quindi che il sistema è affidabile e può essere utilizzato per lo screening di librerie numerose in fase solida a potenziale attività catalitica utilizzando un "bead based format". Per finire, l'identificazione delle strutture substrato/prodotto **3** e **4** ha permesso di shiftare i massimi di emissione nel visibile (Figura 1) e quindi di rendere il sistema di screening ancora più semplice.

Una seconda reazione studiata, basata sul trasferimento di un carbene, è l'inserzione intramolecolare di un terfenil diazoacetone a dare un fenantrol (rispettivamente **6** e **7**, Figura 2). In questo caso l'assoluta assenza di fluorescenza del substrato **6** permette la rilevazione perfino dell'1% di prodotto **7** usando lettura di fluorescenza a 380 nm e un catalizzatore supportato noto (**9**, Figura 2); la validazione del sistema "bead based" (a, Figura 2) è risultata ancora migliore in termini di sensibilità rispetto all'eossidazione descritta in precedenza. In più, si è osservato che il noto sottoprodotto **8** (Figura 2), seppur presente in grande quantità a seconda delle condizioni di reazione, non interferisce con la determinazione quantitativa di **7**.

Il sistema **6-7** è poi stato testato in un vero screening HTS usando la libreria di ligandi peptidomimetici **L1** (Figura 2). Un'aliquota di **L1** (un bead per pozzetto) è stata aggiunta al cocktail catalitico e screenata (vedi b, Figura 2) originando circa 15 strutture di positivi dopo decoding delle biglie cataliticamente attive. Fra queste 15 strutture due composti (**10** e **11**, Figura 2) sono stati prescelti e ritestati in scala maggiore (vedi c, Figura 2), generando rispettivamente una conversione di **6** a **7** del 45% e del 53% e perciò confermando le potenzialità del sistema fluoroforo/bead based screening. Resta solo da aggiungere che **10** ed **11** si sono dimostrati in grado di catalizzare altre reazioni di inserzione di carbeni su altri substrati, rendendo ipotizzabile la selezione di catalizzatori con poca selettività (o meglio ad alta compatibilità) attraverso approcci di questo tipo.