

Non so quanti di voi se ne siano accorti, ma quest'anno, e per la precisione nel prossimo mio contributo, si festeggia un piccolo ma significativo anniversario: le nozze d'oro fra me e *La Chimica e l'Industria*, ovvero il cinquantesimo appuntamento di questa Rubrica (anche se il suo nome è cambiato)!

Sono quindi andato a ripescare il primo contributo (da me scritto l'11 marzo 1999!) per vedere se, e quanto delle premesse iniziali fosse stato mantenuto nei seguenti cinque anni. Nel primo contributo mi presi la briga di enunciare 11 diverse categorie (*Novel Solid-Phase Chemistries, Novel Solid-Phase Methodologies, Chemical Automation, Novel Synthetic Routes to Combinatorial Libraries, Combinatorial Libraries for Pharmaceutical Applications, Novel Methodologies in Combinatorial Library Synthesis, Novel Analytical Techniques or Analytical Applications in Combinatorial Chemistry, Computational Methods in Combinatorial Chemistry, Catalysis and Combinatorial Chemistry, Materials Science Libraries, Miniaturization in Combinatorial Chemistry*). Promisi ai Lettori di presentare di volta in volta 2-3 esempi facenti riferimento ad ognuna delle sopra citate categorie; ovviamente, mentre

costo dei suoi componenti essenziali (resine, linkers ecc.) ne ha facilitato la diffusione. Si può tranquillamente dire che la stragrande maggioranza delle reazioni organiche è stata trasferita, in un modo o nell'altro, su fase solida e qui ottimizzata. Come esempio di risultati significativi recenti, cito S. Nad e R. Breinbauer (*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 2297) che hanno riportato il primo esempio di sintesi elettroorganica su supporto solido (Figura 1).

L'alcool supportato **1** è preparato da un diolo monoprotetto ancorato su una resina polistirenica carbossilica (step a), poi deprotetto con ioni F⁻ (step b). La 2,5-dimetossilazione dell'anello furanico (step c, MeOH/diossano 1/1, Bu₄NBr, 0 °C, elettrolisi) avviene in condizioni elettrolitiche: come può una reazione all'elettrodo avvenire quando il substrato è ancorato a resina polistirenica? Semplicemente il processo è mediato dalla presenza di ioni Br⁻ come catalizzatori redox che vengono sottoposti alla reazione elettroorganica e poi promuovono la reazione redox fra l'anillo furanico e il metanolo a dare **2**. Da notare che le condizioni sperimentali dello step c sono ottimizzate per essere compatibili con resine polistireniche. Il diidrofuranone instabile **2** viene immediatamente riarrangiato con acido solforico acquoso in diossano

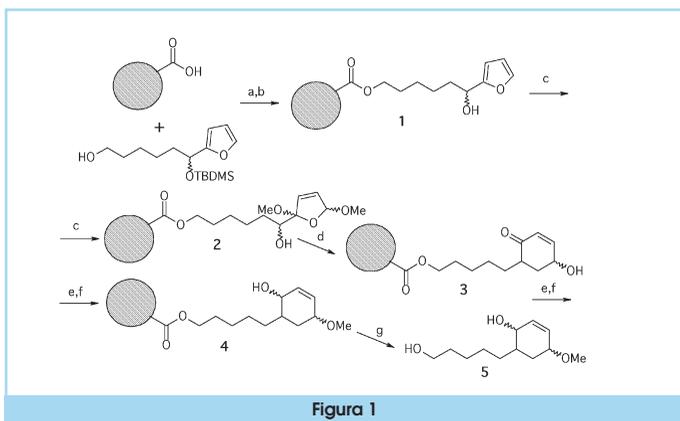


Figura 1

lo facevo non pensavo certo che questa Rubrica potesse sopravvivere così a lungo, e per questo ritengo interessante riconsiderare queste stesse categorie a cinque anni di distanza, per capire se e quanto esse siano ancora di attualità, e quanto esse siano evolute nel tempo. Tra questo e i prossimi due contributi (quindi a cavallo dell'anniversario...) cercherò di dare un quadro completo, inclusi riferimenti attuali ed esempi interessanti, di tutte le categorie.

La chimica in fase solida è sicuramente più familiare oggi di quanto non lo fosse nel 1999 per tutti i chimici: la maggior parte dei laboratori pubblici o privati ha almeno una volta utilizzato questa metodologia per preparare target sintetici di vario tipo. La semplicità e il grande potenziale della metodologia, e il basso

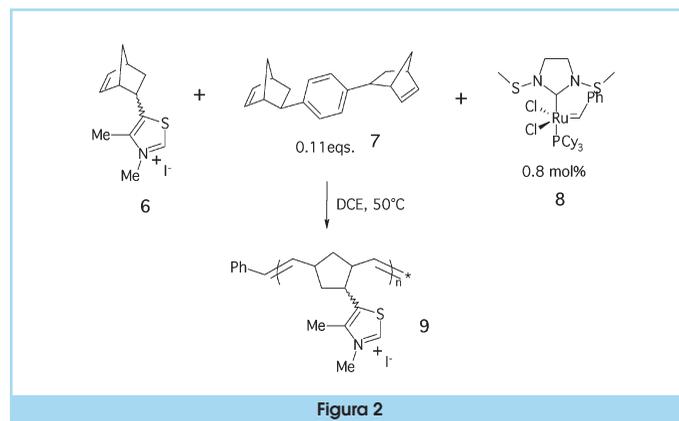
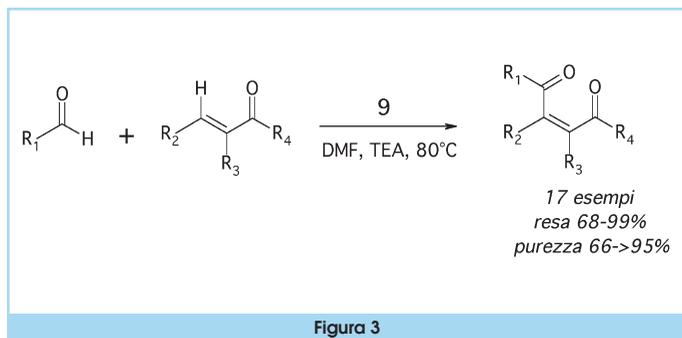


Figura 2

(step d) a dare il diidropirano **3**, a sua volta poi metilato (step e) e ridotto (step f) a dare l'alcool allilico **4** poi rilasciato in condizioni idrolitiche basiche a dare **5** (step g).

Fra le rassegne recenti riguardanti sintesi su supporto solido, citerò due lavori riguardanti carboidrati (P.H. Seeberger, *Carbohydr.-Based Drug Discovery*, 2003, **1**, 103) e nucleotidi (R. Franzen, J. Tois, *Comb. Chem. High Throughput Screening*, 2003, **6**, 433); uno riguardante reazioni Pd-catalizzate (S. Braese *et al.*, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 885); uno riguardante sistemi eterociclici (*R. Dolle, Handbook Comb. Chem.*, 2002, **2**, 643); ed uno riguardante prodotti naturali (*K.C. Nicolaou and J.A. Pfefferkorn, Handbook Comb. Chem.*, 2002, **2**, 613).

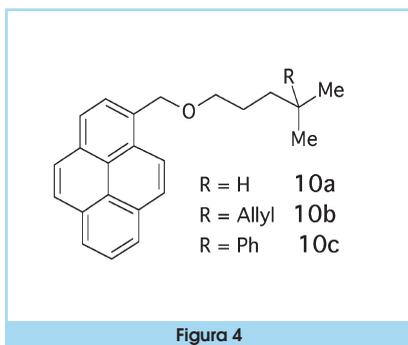
I supporti solidi sono anche stati un argomento di ricerca, acca-



demica ed applicativa, negli scorsi cinque anni (vedi ad esempio R. Haag *et al.*, *Handbook Comb. Chem.*, 2002, **2**, 24). Molte novità sono apparse fra le resine, per permettere al chimico di avere più flessibilità nella scelta del supporto adatto in termini di caratteristiche chimico-fisiche, di stabilità nelle condizioni di reazione, e di monitoraggio di reazioni supportate.

Ad esempio, Guichard e Bianco (*Chem. - Eur. J.*, 2004, 4532) hanno introdotto una resina perdeuterata (perdeuterated poly(oxyethylene)-based solid support, DEUSS) preparata per polimerizzazione anionica di etilenoossido perdeuterato: questa resina ha ottime capacità di swelling in solventi lipofili ed idrofili, ma soprattutto permette un eccellente monitoraggio NMR di reazione, visto che il rimpiazzo degli atomi di idrogeno con deuterio genera una matrice solida invisibile all’NMR (segnali H-NMR 110 volte meno intensi rispetto alla corrispondente resina H, chiamata POEPOP); è quindi adatta, pur se più costosa, alla messa a punto iniziale di condizioni di reazione su fase solida, quando è importante riconoscere anche una presenza in piccole quantità di sottoprodotti di reazione.

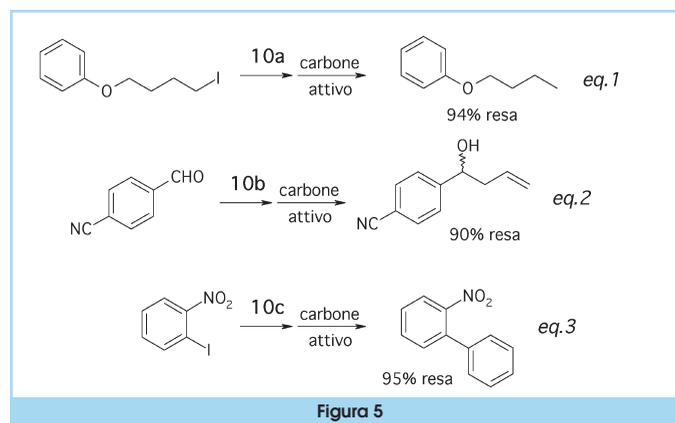
Janda *et al.* (*JOC*, 2004, **69**, 3319) hanno introdotto le resine saturate (H-ROMP) ed insature (U-ROMP), basate su unità monometriche norborneniche e preparate per ring opening methatesis polymerization (ROMPolimerizzazione). Fra le altre cose, le resine H-ROMP si sono mostrate migliori di resine “classiche” polistirene-divinilbenzene in reazioni di acilazione, nitratura aromatica, di sintesi di benzimidazoli e benzimidazoloni; la loro stabilità in condizioni “drastiche”, come riduzione di Birch, acilazione di Friedel-Crafts, forte acidità (anche di Lewis) e basicità ne fa un utile complemento alle classiche resine polistireniche.



Altri supporti sono tuttora oggetto di studio. Ad esempio, Blackwell *et al.* (*Org. Lett.*, 2004, **6**, 2019) hanno riportato l’uso di supporti planari (membrane) a base di cellulosa per la sintesi di composti non peptidici, quali calconi e diidropirimidine, supportati attraverso clinker di Wang. I prodotti, ottenuti con con ottime rese ed alto grado di purezza, possono essere facilmente ed efficacemente testati in un saggio biologico direttamente sulla superficie della membrana.

Il settore dei composti supportati (reagenti, catalizzatori o scavengers di reazione) utilizzati nella sintesi parallela in soluzione era nella sua infanzia all’inizio di questa Rubrica, mentre adesso esso ricopre un’importanza strategica nel disegno e nella realizzazione di librerie di discreti in soluzione ad alta purezza. Fra gli esempi recenti di catalizzatori supportati, ricorderei il catalizzatore ROMPgel **9**, ottenuto per ROMPolimerizzazione del monomero **6** in presenza di agente cross-linkante **7** e di catalizzatore di Grubbs **8** (Figura 2, vedi A.G.M. Barrett *et al.*, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 3377).

Il sale di tiazolio **9** è un ottimo catalizzatore per la reazione di Stetter (vedi Figura 3), ed è stato riutilizzato fino a 4 volte senza apprezzabile perdita di efficienza catalitica.



Un esempio un po’ diverso di reagenti supportati è rappresentato dai derivati stannilati **10a-c** (Figura 4, vedi D. Stien e S. Gastaldi, *JOC*, 2004, **69**, 4464).

Il coupling dello stannano con un core poliaromatico ad alta affinità per il carbone attivo permette, al termine di reazioni radicaliche di dealogenazione (Eq. 1, Figura 5), di allilazione (Eq. 2, Figura 5) o di coupling di Stille (Eq. 3, Figura 5), di liberarsi di residui stannilati tossici con grande efficacia e semplicità attraverso filtrazione su tampone di carbone attivo.

Spero che questa rapida ricapitolazione possa essere d’interesse per i Lettori, e mi propongo di continuarla a partire dal prossimo mese. A presto, e chissà che non si possa festeggiare tra altri cinque anni anche il centenario!