

Eccoci alla fine del nostro *excursus*, iniziato due appuntamenti fa, e mirante a “verificare” i cambiamenti fra il 1999 e il 2004 (o meglio, 2005) nella maniera di affrontare progetti legati alle nuove tecnologie chimiche.

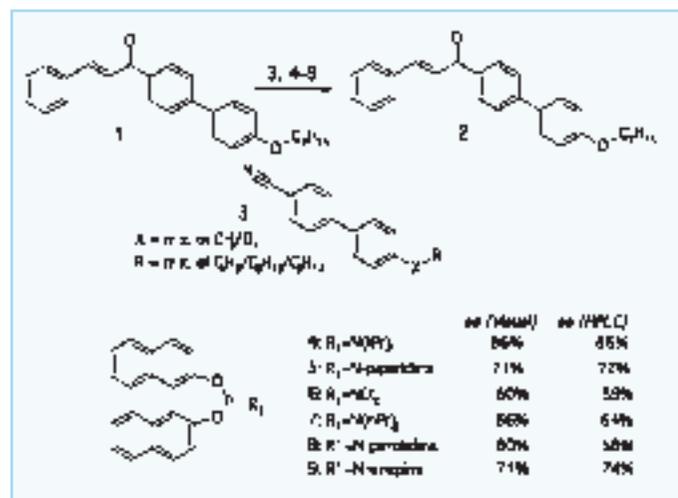
Per primo, affrontiamo l'argomento catalisi combinatoriale.

Mentre già in passato questo settore era attivamente implicato nelle tecnologie combinatoriali, si può ben dire che applicazioni pratiche di catalizzatori isolati attraverso high throughput experimentation appaiono sempre più di frequente in letteratura. A questo proposito, consiglieri al Lettore di accedere ad un sito web di interesse sia per questo sia per il prossimo argomento illustrato in questo nostro appuntamento. Il sito, il cui indirizzo è <http://www.highthroughputexperimentation.com/home/index.aspx>, fornisce ampia documentazione su aziende, progetti ed iniziative nel campo della sperimentazione combinatoriale mirata a nuovi catalizzatori, o nuovi materiali.

Qui citerò due lavori che, in modo diverso, rappresentano alcune delle tendenze attuali. Il primo (C. Klanner *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 5347) si occupa della “razionalizzazione” nel disegno e nella valutazione di un solido come catalizzatore per una determinata trasformazione. Se è vero che tecniche combinatoriali ad alta capacità sono spesso usate in catalisi, è pur vero che lo studio sistematico di tutte le variazioni possibili in un sistema catalitico (composizione, stato, temperatura, solvente, concentrazione, e così via) eccede di gran lunga le più sofisticate apparecchiature high throughput. Se facciamo un parallelo con l'uso di tecniche combinatoriali in ricerca farmaceutica, tutti sappiamo che l'introduzione di metodi virtuali predittivi ha permesso negli ultimi anni di disegnare librerie virtuali “diverse” molto numerose, scegliendo fra questi insiemi delle sotto librerie a numerosità ridotta (centinaia, poche migliaia), focalizzandosi sulle sottostrutture/sostituenti che con più alta probabilità possono dare composti attivi. Tecniche simili riguardanti solidi non sono note, specialmente su base generale. Gli Autori hanno preparato una libreria di vari sistemi potenzialmente catalitici empiricamente giudicati “diversi” (467, inclusi ossidi binari, ternari e a maggiore numerosità, sia come tali o supportati, zeoliti ed altri), con lo scopo di predire la loro efficacia nell'ossidazione del *n*-propene con ossigeno. Per ognuno di essi, hanno identificato il maggior numero possibile di proprietà calcolabili senza doverlo preparare (composizione relativa, entalpie di formazione, numeri di coordinazione per ogni atomo, potenziale di ionizzazione, ecc.). Da questi 3.179 (!!!) parametri virtuali, si è pas-

sati a determinare un numero molto più basso da utilizzare quale “set discriminante” per classificare i 467 potenziali catalizzatori: visto che nessun metodo teorico ha permesso agli autori questa selezione, in maniera empirica (anche noi chimici farmaceutici spesso ricorriamo al “gut feeling” per ottimizzare potenziali leads, non è vero?) essi hanno scelto 75 descrittori.

Gli Autori hanno poi diviso i 467 solidi in un “training set” (ogni componente effettivamente preparato e testato come catalizzatore) e in un “test set”, da utilizzare come set virtuale per una predizione (poi confermata o smentita dall'analisi sperimentale di ogni componente). Il 50% dei solidi, dopo misurazioni empiriche, è stato raggruppato, usando i 75 descrittori di cui sopra, in 5 classi; fra esse, tre che producono solo CO, cioè il prodotto di massima ossidazione (con alta, media o bassa efficienza di trasformazione);



una che produce sia CO che prodotti di ossidazione parziale, ed una che produce solo idrocarburi. Il test set è stato poi analizzato con le stesse modalità, considerando i 75 descrittori ed usando come metodi di analisi sia il “neural network” che i “classification trees”. Specialmente col primo metodo, una classificazione esatta (classe corretta di appartenenza) è stata riscontrata per circa il 60% dei componenti il “training set”; in più, fra il 40% delle assegnazioni sbagliate, la maggior parte sono fra classi limitrofe (ad esempio, fra classi che portano a CO con diversa efficienza). I risultati, seppur non perfetti, fanno ben sperare per una futura razionalizzazione del disegno e selezione di catalizzatori solidi; ovviamente, un approccio simile è anche estendibile a priori per la previsione di proprietà diverse di un dato set di materiali solidi.

Il secondo lavoro (Eelkema *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 5013) riporta un sistema di detection colorimetrico capace di evidenziare la stereoselettività di una reazione catalizzata in ambiente omogeneo (Figura, in alto) attraverso le sfumature di colore impartite dal film dopante a cristalli liquidi **3**, a struttura simile, aggiunto alla miscela di reazione. Una volta verificata effettivamente la diversità di colorazione impartita, ad esempio dal 100% di eccesso enantiomerico (ee) (blu-violetto) fino al 50% ee di **2** (rosso intenso), gli autori hanno selezionato sei ligandi chirali (**4-9**, Figura) e hanno determinato l'ee di **2** risultante dalle sei reazioni corrispondenti sia attraverso l'intensità e qualità del colore, che attraverso HPLC chirale. I risultati riportati in Figura mostrano l'affidabilità del metodo colorimetrico che, purché sia possibile per ogni reazione di interesse preparare un analogo strutturale del substrato (vedi la struttura *p*-alcoosi bifenilica comune a **2** e **3**), può essere esteso ad altre trasformazioni catalizzate.

Passiamo ora al connubio nuovi materiali-chimica combinatoriale. Le considerazioni generali fatte per i nuovi catalizzatori valgono anche qui: sempre più applicazioni industriali e un flusso corposo e continuo di lavori di alto livello scientifico che appaiono in letteratura.

Fra questi, due esempi riferiti allo stesso progetto scientifico. Nei due lavori riportati dal gruppo di Hulliger a Berna (J. Hulliger, M.A. Awan, *Chem.-Eur. J.*, 2004, **10**, 4694 e *J. Comb. Chem.*, 2005, **7**, 73), viene introdotto il concetto di "Single Sample Concept" (SSC). Gli Autori iniziano con il presentare, in maniera chiara e comprensibile, come la ricerca (anche utilizzando metodi combinatoriali ad alta capacità) nel campo di nuovi materiali sia fino ad oggi confinata ad uno spazio di diversità chimica ampio, ma pur sempre molto limitato. Gli studi effettuati, infatti, tendono a concentrarsi su composti in cui i componenti siano non più di quattro, in modo che le variabili da studiare (composizione relativa, condizioni sperimentali, ecc.) siano riconducibili a una numerosità di composti da preparare "abbordabile": sono stati riportati esempi di librerie fino a 50.000 componenti.

Gli Autori si chiedono: e se ci fosse un metodo capace di sintetizzare ed analizzare, poniamo, 10^{12} composti, in cui il numero di componenti del composto cresca fino a >10 , quale sarebbe la possibilità di identificare nuovi materiali con proprietà applicative rilevanti? La loro risposta è: un'alta probabilità, e SSC è il loro metodo sperimentale. Esso consiste nel preparare un piccolo campione di materiale (diciamo intorno al cm^3 di volume), compo-

sto da microgranuli del diametro di circa 1 micron, ognuno di diversa composizione; facendo i calcoli, il macro-granulo ottenuto contiene al suo interno 10^{12} diverse composizioni: ecco il nostro throughput desiderato. Come, però, effettuare una caratterizzazione analitica, e di attività, capace di identificare il, o i composti più attivi? Gli Autori hanno dimostrato (per il momento, solo su base "qualitativa", cioè non ottenendo diagrammi precisi riguardanti ogni singolo componente, ma piuttosto "trends" per diverse composizioni) di poter analizzare miscele fino a 17 componenti, con Fe come componente principale, rispetto alle loro proprietà ferromagnetiche, usando tecniche di separazione magnetica estremamente precise e sensibili. Sebbene questi lavori siano oggi una specie di punta dell'iceberg, è facile per me prevedere (a costo di essere smentito dai fatti nei prossimi cinque anni...) che approcci di questo tipo diventeranno sempre più frequenti, possibilmente sfociando in applicazioni routinarie a problematiche nel campo della ricerca di nuovi materiali.

Per finire, ritengo utile citare qualche review recente. Fra quelle sulla catalisi, una si occupa di reattori per high throughput experimentation in catalisi (F.J. Keil, *Chem. Engineer. Sci.*, 2004, **59**, 4839); una si occupa del disegno e dell'analisi di nuovi catalizzatori chirali (K.D. Ding *et al.*, *Chem.-Eur. J.*, 2004, **10**, 2872); una si occupa di tecniche ad alta velocità per lo scale-up di risultati ottenuti su piccola scala (D. Farrusseng *et al.*, *High Throughput Analysis*, 2003, 551); un'ultima si occupa in generale di diversità nel campo della catalisi combinatoriale (C. Klanner *et al.*, *QSAR Comb. Sci.*, 2003, **22**, 729).

Per quanto riguarda nuovi materiali, segnalo due review riguardanti la ricerca, l'analisi e la caratterizzazione di nuovi polimeri usando approcci combinatoriali (M.A.R. Meier, U.S. Schubert, *J. Mater. Chem.*, 2004, **14**, 3289; M.A.R. Meier *et al.*, *Macromol. Rapid Commun.*, 2004, **25**, 21); una riguardante la chimica combinatoriale applicata a solidi inorganici (H. Koinuma, I. Takeuchi, *Nature Materials*, 2004, **3**, 429); un'ultima riguardante la pianificazione del disegno e degli esperimenti in un approccio combinatoriale a nuovi materiali (L. Hannon, *J. Mater. Sci.*, 2003, **38**, 4479).

Alla fine di questa lunga ricapitolazione, che ci ha tenuti occupati per tre appuntamenti, un grazie di cuore ai Lettori che mi hanno seguito negli scorsi cinque anni ed un arrivederci al prossimo appuntamento.