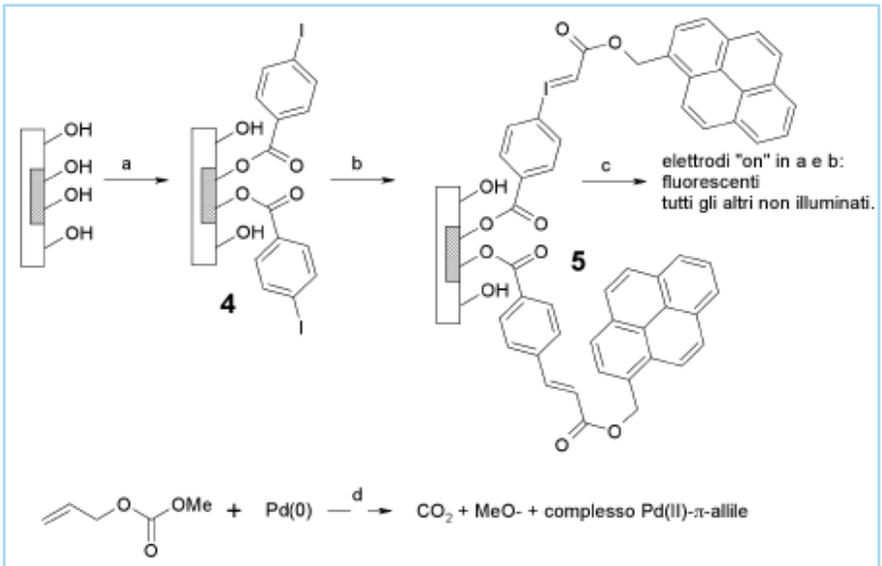
a cura di Pierfausto Seneci
Dipartimento di Chimica organica - Università di Milano

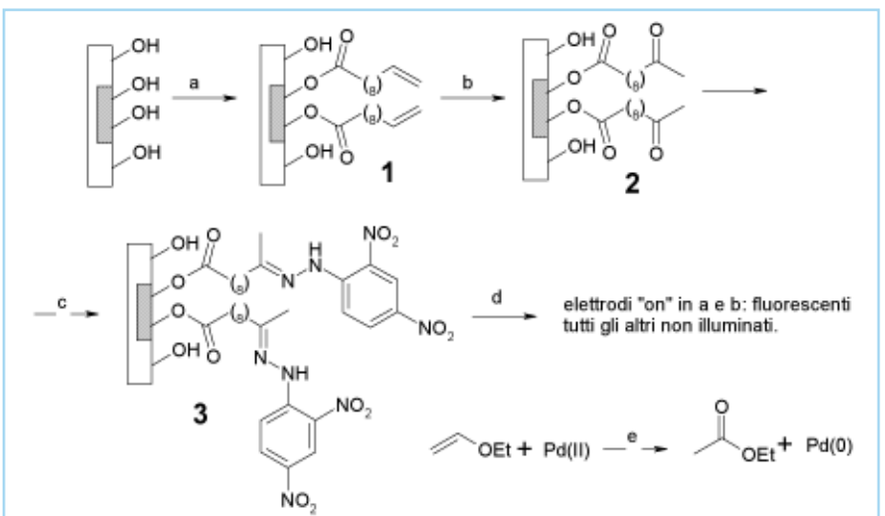
Questo mese tratterò di una serie di recenti lavori che spaziano dalla sintesi di librerie, alla miniaturizzazione su chips (lab-on-a-chip), alla messa a punto di saggi biologici innovativi, per finire alla messa a punto di metodiche sintetiche complesse localizzate in micro-intorni chimici.

Recentemente (K. Dill *et al., Anal. Chim. Acta,* 2001, **444,** 69; A.V. Oleinikov *et al., J. Proteome Res.,* 2003, **2,** 313) un'azienda americana (www.combimatrix.com) ha riportato la preparazione di un chip delle dimensioni di 1 cm^2, e recante un set di 1.024 microelettrodi ciascuno misurante 0,1 cm in diametro, e spaziato a 0,1 cm di distanza da ogni suo vicino. Ogni microelettrodo può essere "acceso" o "spento" in maniera indipendente, generando quindi un set di microreattori virtuali, ad esempio, attraverso generazione di protoni ed acidificazione del mezzo circostante. L'uso di soluzioni neutralizzanti (ad esempio, basi se l'elettrodo genera protoni) permette di localizzare l'acidità solo nell'immediata vicinanza dell'elettrodo, dove la sua concentrazione locale eccede la basicità del mezzo di neutralizzazione; allontanandoci anche di poco dall'elettrodo acceso, la neutralizzalizzazione avviene ed effettivamente isola uno o più microreattori virtuali. L'intero chip, infine, è rivestito con uno strato poroso di polimero chimicamente funzionalizzato, che permette l'ancoraggio di molecole di interesse sulla superficie del chip stesso (o, se la reazione è dipendente dall'attività di uno o più microelettrodi, su una parte di questa superficie).



a: HO-N-succinimido estere dell'acido 4-iodobenzoico, vitamina B_{12}, tetrabutilammonio nitrato, DMF-MeOH; b: $Pd(OAc)_2$, trifenilfosfina, trietilammina, tetrabutilammonio bromuro, allilmetil carbonato, DMF-CH_3CN-acqua; c: rilevazione di fluorescenza; d: reazione neutralizzante Pd(0) a distanza dagli elettrodi "on" in b).

Fig. 2



a: HO-N-succinimido estere dell'acido 10-undecenoico, vitamina B_{12}, tetrabutilammonio nitrato, DMF-MeOH; b: $Pd(OAc)_2$, tris-2-bromofenilammina, tetraetilammonio tosilato, etilviniletere, acqua-CH_3CN; c: dinitrofenilidrazina, 2N HCl; d: anticorpo DNP-selettivo con probe fluorescente Alexa Fluor 488, tampone acquoso; e: reazione neutralizzante Pd(II) a distanza dagli elettrodi "on" in b).

Fig. 1

I due lavori di cui sopra, ed alcuni brevetti corrispondenti, hanno riportato l'uso dei chip in questione per la sintesi di librerie parallele di sequenze di DNA o di peptici. Gli stessi autori, in collaborazione con l'Università di St. Louis, hanno però deciso di espandere la chimica implementabile su questo chip, iniziando ad esaminare reazioni metalloorganiche.

Due lavori (E. Tesfu *et al., JACS,* 2004, **126,** 6212; J. Tian *et al., JACS,* 2005, **127,** 1392) hanno riportato rispettivamente una reazione promossa da Pd(II), ed una catalizzata da Pd(0). Il primo lavoro tratta dell'ossidazione di Wacker di un substrato olefinico **1** in presenza di Pd(II) rigenerato da parte di un'ammina terziaria aromatica, ossidata con formazione di un radical catione da parte dell'elettrodo/anodo (Fig. 1, step b). Il che-

tone **2** viene poi convertito nell'idrazone **3** (step c) ed evidenziato con un anticorpo monoclonale fluorescente (step d). La presenza del substrato **1** e la rivelazione con fluorescenza permettono di verificare la specificità e l'"isolamento" dei microreattori su chip: infatti, solo gli elettrodi/catodi inizialmente "accesi" supportano sulla superficie polimerica idrossilica a loro immediatamente vicina il substrato **1** per liberazione di una base elettrogenerata per riduzione di vitamina B_{12} (step a), anche se il chip è totalmente immerso, sia in questo che nei seguenti step di reazione, nel cocktail di reagenti. La reazione di Wacker viene confinata agli elettrodi/anodi "accesi" aggiungendo al mezzo di reazione dell'etilviniletere in adeguata concentrazione, che "spegne" la migrazione di Pd(II) lontano dall'elettrodo trasformandosi in etile acetato e riducendo il Pd(II) a Pd(0) (Fig. 1, step e), ma tale da non cancellare la presenza di Pd(II) nelle immediate vicinanze degli anodi "accesi". Di conseguenza, solo gli elettrodi accesi sia nello step a) che in b) sviluppano fluorescenza, mentre gli altri restano non illuminati.

Nel secondo lavoro, viene effettuata una reazione di Heck a dare un derivato fluorescente **5**, poi evidenziato attraverso microscopia di fluorescenza (Fig. 2). In questo caso, l'acetato di palladio non è un reagente da rigenerare, ma piuttosto una fonte di catalizzatore Pd(0) da confinare nell'intorno immediato dell'elettrodo/catodo; in più, le condizioni sperimentali usate (inclusa la presenza di trifenilfosfina, che previene la deposizione del Pd metallico formato catodicamente sulla superficie del chip) sono state selezionate per ridurre l'incidenza di coupling di Heck in essenza di "stimolo" elettrochimico.

Più di recente, un altro lavoro (E. Tesfu *et al., JACS,* 2006, **128,** 70) ha riportato uno schema di reazione più complesso dove ad un'ossidazione di Wacker segue un'amminazione riduttiva del carbonile formato, usando come ammine due derivati fluorescenti a diverse proprietà di emissione. Infine, gli stessi autori (E. Tesfu *et al., Org. Lett.,* 2006, **8,** 709) hanno anche mostrato come le proprietà elettrochimiche possano essere usate per determinare il binding di uno o più composti supportati in vicinanza di un elettrodo, impiegando derivati cumarinici preparati attraverso reazioni di cicloaddizione sul supporto poroso ricoprente il chip elettrochimico.

Convenzioni per i soci della Società Chimica Italiana

Sconti con catene alberghiere

- *Best Western Hotels Italia - Estero*
  Sconto del 20% (circa).
  Centro di prenotazione: Best Western "Top Line" 800 820080.
  Convenzione 01215650.
- *Bettoja Hotels*
  Sconto del 20% (circa).
  Centro di prenotazione: 800 860004.
  Convenzione Bettoja Hotels/Società Chimica Italiana.
- *Viva Hotels - Firenze*
  Sconto del 20% (circa).
  Centro di prenotazione: 055 284722/294687.
  Convenzione Viva Hotels/Società Chimica Italiana.

Sconti con case editrici

- *Licosa Libreria Commissionaria Sansoni SpA*
  Sconto 20% sui soli testi stranieri.
  Convenzione 001700/PG.
  Tel. 055 645415 (FI) e 02 3272513 (MI).
- *Piccin Nuova Libraria SpA*
  Sconto 20% presentando la tessera di socio Sci.
  Tel. 049 655566 (PD).

Riviste della biblioteca Sci "Francesco Selmi"

Ricordiamo ai soci che è possibile, facendone richiesta alla Sci, ricevere le fotocopie degli articoli delle riviste sotto elencate con il solo addebito delle spese:

- *Soviet Journal of Coordination Chemistry **
- *Journal of Organic Chemistry of the USSR **
- *Journal of General Chemistry of the USSR **
- *Journal of Analytical Chemistry of the USSR **
- *Kinetics and Catalysis **
- *Doklady Chemistry **
- *Bulletin of the Academy of Sciences of USSR Division of Chemical Sciences **
- *Biochemistry **
- *Journal Prikladnoj Chimii ***
- *Chimija Gheterocikliceskich Soiedinienij ***
- *Polish Journal of Chemistry °*
- *Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis °°*
- *Latvijas Zinatnu Akamemijas Vestis - Fizikas un Tehnisko Zinatnu Serija °°*
- *Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis - Kimijas Serija °°*

** traduzione in inglese dal russo; ** edizione in lingua russa; ° edizione in lingua inglese; °° edizione in cirillico.*

Tutte le informazioni relative alle convenzioni possono essere richieste a:
Società Chimica Italiana - Ufficio Soci
Viale Liegi, 48/c - 00198 Roma.
Tel. 06 8549691 - Fax 06 8548734