



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

Questo mese vorrei parlarvi di un articolo recente (A.B. Beeler *et al.*, *JACS*, 2007, **129**, 1413), che tocca un argomento di grande “attualità”. Esso riporta un intrigante esempio di “Discovery of Chemical Reactions through Multidimensional Screening”, per citare i suoi autori.

L'uso di tecniche combinatorie, o combinatoriali se preferite, è diventato ormai di uso comune nella chimica in generale, e in settori quali la chimica medicinale e la catalisi in particolare. Le sue principali applicazioni sono riconducibili da una parte alla sintesi di un insieme più o meno grande (libreria) di composti aventi una struttura portante comune variamente decorata utilizzando una strategia sintetica pure comune e robusta; dall'altra allo screening rapido di condizioni di reazione diverse (ad esempio solvente, temperatura, concentrazione, catalizzatore, e così via) per ottimizzare la resa e per minimizzare la presenza di prodotti indesiderati. In entrambi i casi, le tecniche combinatorie vengono applicate ad una reazione, o ad uno schema multi-reazioni predefinito in partenza.

Il gruppo della Boston University, invece, ha deciso di ricercare nuove trasformazioni chimiche partendo da substrati ad alta reattività ed utilizzando un approccio high-throughput razionale per identi-

ficare nuove reazioni e prodotti di reazione. Sottolineo la parola “razionale”, stante ad indicare un approccio innovativo ma pur sempre ispirato da rigorosi principi sperimentali; altri approcci più “radicali/ex novo”, ma forse meno basati su un solido pragmatismo, erano stati in passato riportati (vedi ad esempio P.F. Kiser *et al.*, *Journal of the Association for Laboratory Automation*, 2001, **6**, 99) senza aver prodotto un impatto significativo.

Gli autori hanno selezionato un reattivo noto per poter essere trasformato in substrati diversi, e cioè l'*o*-alchinilcarbonile **1**, da cui i derivati **2-5** sono facilmente ottenibili attraverso reazioni di cicloisomerizzazione attraverso la formazione intermedia di carbeni di Fischer (Fig. 1).

Nello specifico, la dimetossibenzaldeide **6** contenente la struttura *o*-alchinilcarbonilica **1** è stata prescelta per la reazione “unbiased” con 18 reattivi a varia struttura **7-24**, in presenza di 11 potenziali catalizzatori **a-k**, noti per

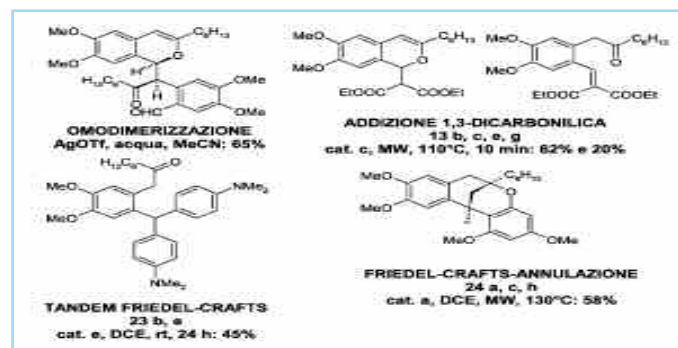


Fig. 3

catalizzare reazioni di cicloisomerizzazione, e/o per promuovere la formazione di carbeni di Fischer stabili (Fig. 2).

Di conseguenza, in prima battuta gli autori hanno permutato tutte le combinazioni fra il composto **6**, i reagenti **7-24** e i catalizzatori **a-k** (1x18x11=198 combinazioni) su scala ridotta (5 μmoli di composto di partenza); i prodotti ottenuti con resa >20% misurata con metodi HPLC/MS/ELSD sono stati caratterizzati e quasi sempre identificati. I risultati di questo screening iniziale sono riportati nella Tabella.

Oltre a molti casi in cui nessun prodotto è ottenuto (caselle vuote), in 21 casi viene isolato un prodotto riconducibile ad una reazione nota; in altri 8 i prodotti ottenuti non sono isolabili. In altri 26 casi si è osservata la presenza di prodotti non ovvii, riconducibili a processi di omodimerizzazione (15 permutazioni) oppure a vere e proprie reazioni non note fra il composto **6** e il partner di reazione corrispondente (11 casi). Le strutture di alcune fra queste molecole sono riportate in Fig. 3.

In Fig. 3 sono anche riportate, per ogni molecola, le condizioni di reazione ottimizzate (a volte impieganti un nuovo catalizzatore, vedi struttura dimera) e le rese ottenute nel, o nei composti inizialmente isolati dallo screening di reazione: ciò dimostra come le reazioni “scoperte” possano trasformarsi in metodi preparativi utili, e come questo approccio (che gli autori stanno applicando ad altre classi di composti) meriti ulteriori approfondimenti.

7	a RC	b RC	c RC	d	e RC	f RC	g	h	i RC	j	k
8											
9		PNC			PNC					PNC	
10		SD			SD					SD	
11		SD	NPI		NPI					SD	
12		NPI	PNC		NPI			RC	RC	PNC	
13		NPI	NPI		NPI			NPI			
14		SD	PNC		SD			SD		PNC	
15		SD	RC		RC			PNC		SD	
16		SD			SD					SD	
17		SD								PNC	
18		SD								PNC	
19											
20											
21	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC
22											
23		NPI			NPI						
24	NPI										

RC=prodotto di reazione conosciuto; PNC=prodotti di reazione non caratterizzabili/isolabili; SD= struttura dimerica isolata; NPI=nuovo prodotto isolato ed identificato

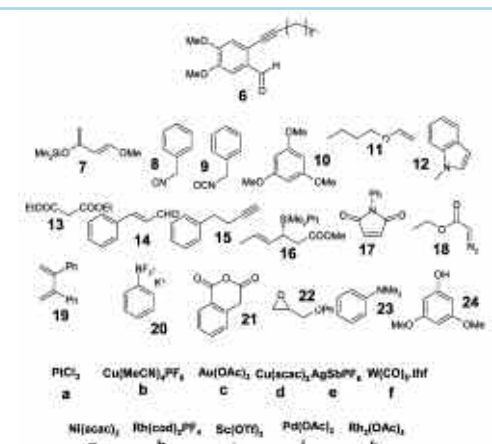
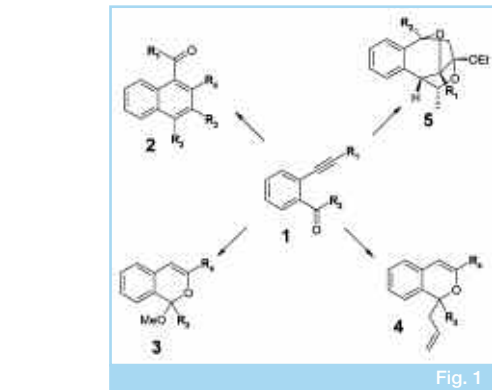


Fig. 2