

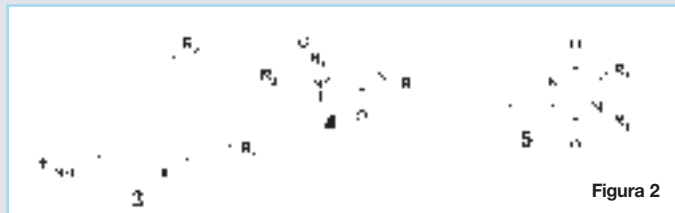
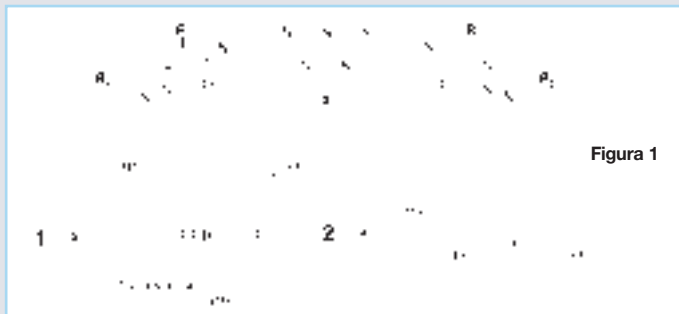


HIGHLIGHTS TECNOLOGIE INNOVATIVE

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

La destinazione originaria di questa rubrica era legata a filo doppio con la chimica combinatoria(ale) e con le cosiddette "high throughput technologies" (o HTTs). Dieci anni hanno causato cambiamenti sostanziali nella ricerca in generale, e fra le HTTs in particolare; esse però sono tuttora vive e vivaci, così ho pensato di rioccuparmene.

Negli ultimi anni, l'originale bilanciamento fra librerie sintetiche in soluzione (tipicamente in sintesi parallela, come discreti) e su supporto solido (spesso utilizzando metodi chiamati "mix and split", o "one bead-one compound", produttori miscele di composti in ogni reattore ma composti singoli su ogni biglia di resina) si è molto "sbilanciato" verso la più semplice sintesi in soluzione, magari con l'uso di reagenti, o catalizzatori supportati; metodiche di sintesi parallela in soluzione sono diventate quasi un processo routinario durante l'ottimizzazione strutturale di una o più molecole, e gli articoli che le riportano spesso non fanno nemmeno più riferimento alla componente HTT del lavoro. Sono lontani i tempi in cui ricercatori creativi cercavano di trovare la maniera di incrementare la produttività in soluzione per evitare gli svantaggi della fase solida (complessità di messa a punto, limitazioni di quantità ecc.): segnalerei solo un lavoro recente di Burgess alla Texas A&M University (*JACS*, 2008, **130**, 556), dove sono riportate due librerie di analoghi funzionali di β -turn mimetics (**1** e **2**, Fig. 1), di 135 composti ognuna, ottenute senza uso di gruppi protettivi né di agenti di coupling, e rivendicando metodi "combinatori", piuttosto che "paralleli", di sintesi. La fluoresceina (**1**) e l'alchino terminale (**2**) sono poi stati usati rispettivamente per una rivelazione di fluorescenza dell'attività dei membri della libreria in saggi biologici, e per avere la possibilità di accoppiare ulteriori "etichette di affinità" sul triplo legame via click chemistry. Si possono invece trovare vari esempi di costruzione di librerie in fase solida, anche se, come detto, molti meno che in passato. Fra essi, segnalerei alcuni esempi di librerie di discreti preparate attraverso sintesi parallela: analoghi della rosamina come sensori di fluorescenza, comprendenti 240 composti a struttura **3** (Y.-N. Ahn *et al.*, *JACS*, 2007, **129**, 4510); peptidomimetici ciclici ottenuti per rilascio e ciclizzazione contemporanea, fra cui lattami **4** (W.L. Scott *et al.*, *JACS*, 2007, **129**, 7077); dichetoetopiperazine come *carriers* per il passaggio attraverso la barriera ematoencefalica, comprendenti 30 composti a struttura **5** (M. Teixeira *et al.*,



JACS, 2007, **129**, 11802); inibitori bifasici (leganti sia al sito di ATP che di substrato) della chinasi Akt a struttura peptidomimetica, comprendenti più di 1.000 composti (J.H. Lee *et al.*, *ChemBioChem*, 2008, **9**, 507). Le librerie **3-5** sono riportate in Fig. 2. Per finire, alcuni esempi di librerie su fase solida ottenute attraverso metodologie diverse dalla sintesi parallela: fra essi, degli inibitori della geranilgeraniltransferasi I ottenuti attraverso sintesi "mix and split" su supporti solidi polistirenici macroscopici a dare 4.288 derivati, fra cui uno dei più attivi ha struttura **6** (S. Castellano *et al.*, *JACS*, 2007, **129**, 5843); una libreria di inibitori peptoidi della parte regolatoria 19S del proteasoma, composta teoricamente da 32.768 composti fra i quali il più attivo risulta essere **7**, preparata pure con sintesi "mix and split" e saggiata per la sua attività con metodi "on bead", cioè mentre ancora è supportata su fase solida (H.-S. Lin *et al.*, *JACS*, 2008, **129**, 7750); e una libreria di 400 amido-lattami, preparati con sintesi "mix and split" e utilizzando codifica di radiofrequenza per ottenere discreti da cui, poi, sono ottenuti composti attivi come inibitori di un fattore di trascrizione, come ad esempio **8** (P.Y. Ng *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 5352). I composti **6-8** sono riportati in Fig. 3.

In un futuro appuntamento copriremo anche altre aree HTTs chimiche, quali ad esempio librerie dinamiche, librerie di nuovi materiali e, più in generale, aspetti metodologici legati a HTTs chimiche.