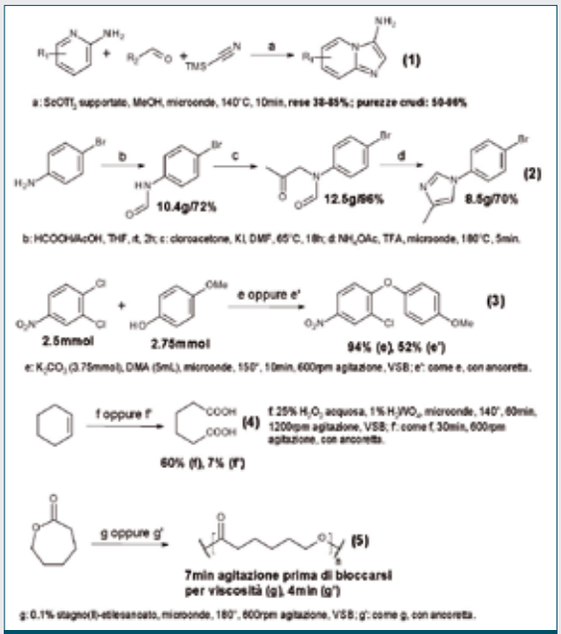
HIGHLIGHTS
TECNOLOGIE INNOVATIVE

di Pierfausto Seneci - Dipartimento di Chimica Organica - Università di Milano, pierfausto.seneci@unimi.it

Vorrei esaminare con voi dei lavori che, pur avendo poco a che fare con meccanismi di reazione, molto "contano" per aumentare la produttività tangibile (strumentazione, metodiche) od intangibile (database, generazione dati/risultati) di un gruppo di ricerca. Iniziamo oggi dal tangibile; a più avanti per l'intangibile. Partiamo da un laboratorio di *medicinal chemistry*, che funziona come unità senza personale (!!!),controllata a distanza: ciò è riportato da Eli Lilly, una multinazionale farmaceutica di successo (A.G. Godfrey *et al., Drug Discov. Today*, 2013, **18**, 795). Si parla di un laboratorio comprendente tre banconi, protetti da aspiratori mobili, e destinati a 40 reattori, riscaldamento e raffreddamento fino a 8 °C, ambiente inerte, braccio robotico per aggiunta/prelievo soluzioni - BANCONE A; a reazioni particolari/fino a -60 °C, reattori a microonde - BANCONE B; a reazioni di idrogenazione, stazioni di work-up, cromatografia, evaporazione - BANCONE C. A questi è affiancato un BANCONE D di apparecchiature analitiche per monitoraggio di reazione e caratterizzazione prodotti. Il laboratorio è controllato da un software elaborato ed è capace di 120 reazioni al giorno in reattori di vetro, su scala fra i 100 mg ed il grammo di prodotto purificato. Fra le 16.500 reazioni eseguite da fine 2008 al 2011 compaiono classiche ammidazioni, alchilazioni ed amminazioni riduttive, ma anche chimica organometallica, reazioni multi-componenti/MCR, e via dicendo. Vi segnalo due esempi (eqs. **1-2**, Schema 1), lasciando altri dettagli al vostro esame diretto.

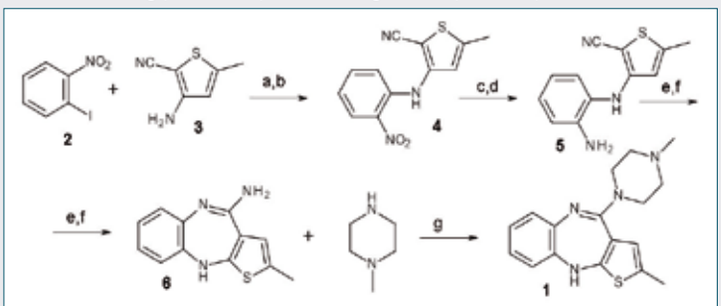


Schema 1 - Reazioni in laboratorio automatizzato (1, 2) od utilizzando *vertical blade stirring* (VSB, 3-5)

Tutti ormai conosciamo, e probabilmente abbiamo usato, reattori moderni a microonde. Molte reazioni altrimenti impossibili, o troppo lunghe, sono ora accessibili; non avevo però mai considerato come le normali ancorette magnetiche, ottimizzate per palloni di reazione, non siano ideali per reattori cilindrici. Un nuovo tipo di agitatore a lame verticali (VSB), composto da una barra di vetro che sostiene un "foglietto" di materiale polimerico piegato in due - l'agitatore verticale - riunito al fondo da una barra magnetica, è introdotto da un gruppo di ricercatori austriaci (D. Obermayer *et al., Org. Biomol. Chem.*, 2013, **11**, 4949). Nel lavoro si dimostra la sua grande efficienza, rispetto a classiche ancorette, in reazioni solido/liquido, liquido/liquido, o anche in ambiente omogeneo ma molto viscoso. Controllate ad esempio le rese/conversioni di una sostituzione nucleofila aromatica/reazione eterogenea, di un'ossidazione/sistema liquido-liquido e di una polimerizzazione con apertura di anello/ambiente ad alta viscosità (rispettivamente eqs. **3-5**, Schema 1) in presenza dei due tipi di agitatori. Nel primo caso, la conversione diminuisce molto con normali ancorette, mentre il mix solido-liquido è sempre efficiente con VSB; nel secondo caso, nelle condizioni di reazione, un'ancoretta normale non può miscelare il cicloesene e l'acqua ossigenata (conversione minima), mentre VSB dà risultati buoni; nel terzo caso, pur non potendo misurare l'efficienza di reazione, il sistema VSB riesce ad agitare la miscela in via di polimerizzazione per un tempo quasi doppio di una normale ancoretta.

Restando sugli agitatori magnetici, aggiungerei il prefisso nano (W.H. Chong *et al., Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 8570). Gli autori rivendicano per sé la sintesi delle più piccole ancorette note, con lunghezza fra 4 e 17 mm e larghezza fra 75 μm ed 1,4 μm. Seppur non siano osservabili ad occhio nudo, in un video si vede la vibrazione simile di nanogocce che le contengono. L'introduzione di sostanze fluorescenti in nanogocce mostra l'omogeneizzazione della fluorescenza in presenza di nanoagitazione; pur se non sono forniti esempi di vere e proprie nanoreazioni, le nanobarrette sembrano promettenti.

Per finire, un po' di chimica in reattori a flusso continuo. Essa può venire accoppiata ad un sistema di riscaldamento induttivo ad alta frequenza per la sintesi del farmaco anti-schizofrenia Zyprexa™ (olanzapina, **1**, Schema 2) in rese elevate, e riducendo i tempi di reazione necessari (J. Hartwig *et al., Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 9813). Aggiungendo nanoparticelle ferromagnetiche - nanosfere d'acciaio/step a, particelle di silice ricoperte da materiale ferromagnetico/step g - o addirittura eseguendo reazioni in reattori d'acciaio posti all'interno di induttori di alta frequenza/step e si ottiene un rapidissimo riscaldamento (pochi secondi, visto che 3-400 °C sono raggiunti in un minuto), minimizzando anche le pur limitate reazioni secondarie. Si ottengono in 30 ore 313 mg di intermedio **6** (88% resa da **2** e **3**) in una singola corsa, purificando grezzi e trasferendo soluzioni in reattori in linea; la reazione finale g produce quasi 300 mg di composto **1** puro.



a: **2** e **3** (0.027M), Bu_4NOAc (0.1 mol/L), XantPhos, EtOAc, nanobiglie d'acciaio, 50°C, 0.06 mL/min, 91%; b: filtraggio su lana di vetro, filtraggio su silice, soluzione in reattore con Pd/C 10% su lana di vetro; c: 0.6M Et_3SiH in EtOAc, 40°C, 0.08 mL/min, 97%; d: 0.2M HCl in MeOH, EtOAc/MeOH 4/1, soluzione in reattore d'acciaio; e: 140°C, 0.8 mL/min, 95%; f: isolamento e caratterizzazione composto **6**; g: **6** (0.019M), N-Mepiperazina/MeOH 1/3, nanoparticelle di silice ricoperte da materiale ferromagnetico, 85°C, 0.066 mL/min, 83%.

Schema 2 - Sintesi con riscaldamento induttivo/microonde di Zyprexa™/olanzapine 1