

Fig. 1

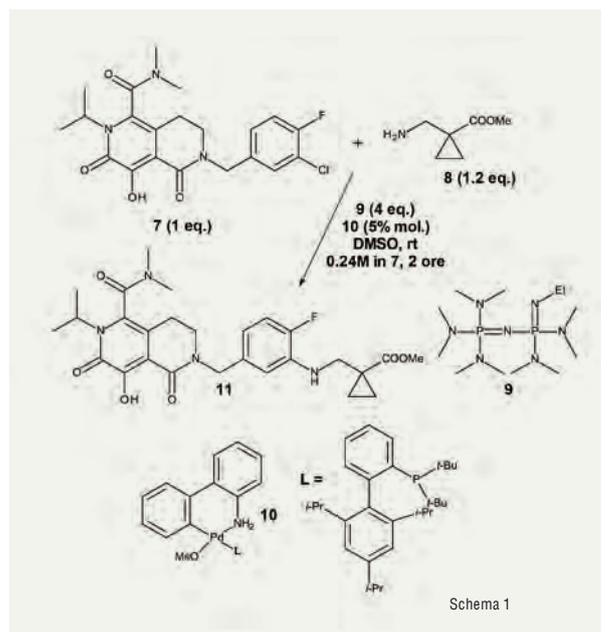
In questo numero ci occupiamo, per tenere fede al vecchio titolo di questa rubrica, di nuove tecnologie chimiche. Vi illustrerò tre recenti lavori, che spaziano dalla ricerca di base in ambito accademico, ad una ricerca accademica "orientata" dalla partecipazione di una multinazionale farmaceutica, fino alla conversione dei concetti di *high throughput chemistry* (HTC) in una piattaforma versatile, automatizzata e miniaturizzata da parte di un'altra multinazionale.

Il gruppo di Seeberger riporta (*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 678) la sintesi di β - e γ -amminoacidi e di γ -lattami, utilizzando un sistema composto da cinque moduli per reazioni organiche a flusso continuo (1-ossidazione; 2-olefinazione; 3-addizione di Michael; 4-idrogenazione; 5-idrolisi). I moduli sono intercambiabili, così che un diverso ordine porta a diversi prodotti a partire da alcoli (a partire dal modulo 1-ossidazione) o da carbonili (a partire da 2-olefinazione); la sequenza (1)-2-4-5 produce β -amminoacidi, quella (1)-2-3-5-4 γ -amminoacidi, e quella (1)-2-3-4 γ -lattami. L'uso di diversi reagenti determina il *pathway* sintetico: usando un cianoacetato nel modulo 2-olefinazione si ottiene un cianoacrilato (precursore di β -amminoacidi), mentre con un fosfonato si ottiene un estere α,β -insaturo (che, dopo addizione di Michael con nitrometano, è il precursore di γ -amminoacidi e γ -lattami). Infine, il reagente alcoolico o carbonilico di partenza determina il prodotto specifico ottenuto, che - vista la flessibilità in termini di condizioni di reazione e purificazione, e l'alta resa media osservata - può essere prodotto in breve tempo ed anche in *batch* di vari grammi al giorno. In Fig. 1 trovate la struttura di

farmaci preparati attraverso questo sistema intercambiabile, insieme alle rese ottenute. Il gruppo di Ley (*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 144) riporta l'ulteriore "raffinamento" della sintesi in cinque passaggi dell'acido 2-amminoadamantan-2-carbossilico, ora riportata con un solo *offline break* rispetto ad un processo ininterrotto in flusso continuo. Le operazioni effettuate sono descritte con estrema precisione, così come le notevoli difficoltà risolte (spesso legate a precipitazione/intasamento dei tubi di reazione); si sottolinea anche come l'apparente semplicità della chimica a flusso continuo sia spesso "corrotta" da difficoltà nel trasferire prodotti/cambiare solventi/eliminare sottoprodotti/ecc.: Steve Ley è non solo un'autorità scientifico-tecnologica nel campo, ma anche un rigoroso sperimentatore (non a caso, adorato dalle Pfizer di turno per risolvere i loro problemi applicativi...).

Il lavoro per me più significativo sia in termini di contenuto scientifico, che di applicabilità a processi industriali (purché ben finanziati...) riguarda una piattaforma sintetica ed analitica adatta alla *nanomole-scale HTC* (A. Buitrago Santanilla *et al.*, *Science*, 2015, **347**, 49), presentato da ricercatori della Merck and Co./US. Il lavoro mirava a permettere l'esplorazione di strade sintetiche alternative per la sintesi di composti complessi, su scala e con tempistiche accettabili in *discovery chemistry*; perfino la scala micromolare (≈ 20 mg di prodotto finale) è inaccettabile, se si devono esplorare combinatorialmente centinaia di combinazioni solvente/catalizzatore/concentrazioni per ogni trasformazione. La scala nanomolare di cui nel titolo (e la costosa, ma "essenziale" piattaforma tecnologica richiesta, comprendente un nanodispensatore di soluzioni; delle micro- e nanoplastre a 96, 384 e 1536 pozzetti; e vari apparecchi LC-MS automatizzati) ha permesso di eseguire 1.536 reazioni su scala

di 20 μg (avete letto bene: microgrammi, non mg!) e di analizzarle per LC-MS in mezza giornata. Le reazioni sono dei *cross-coupling* Pd-catalizzati implicanti reagenti polari o poco reattivi (ad esempio in Schema 1 il coupling fra 1 e 2, tramite superbasi organiche quali 3, e sistemi catalizzatore-ligando ingombrati quali 4). Le condizioni identificate per questa ed altre reazioni permettono la loro realizzazione a temperatura ambiente in solventi utili (DMSO, NMP) perché versatili/ utilizzabili con vari reagenti "problematici". Per decine di simili reazioni il protocollo su nanoscala è stato poi validato su scala di 25 mg di prodotto; la reazione mostrata nello Schema 1 è stata realizzata su scala di 1 g. Se avessi le apparecchiature e i fondi necessari, mi sbizzarrirei anch'io un po'...



PIERFAUSTO SENECI

DIPARTIMENTO DI CHIMICA
UNIVERSITÀ DI MILANO

PIERFAUSTO.SENECI@UNIMI.IT