



A cura di Silvia Cauteruccio e Monica Civera

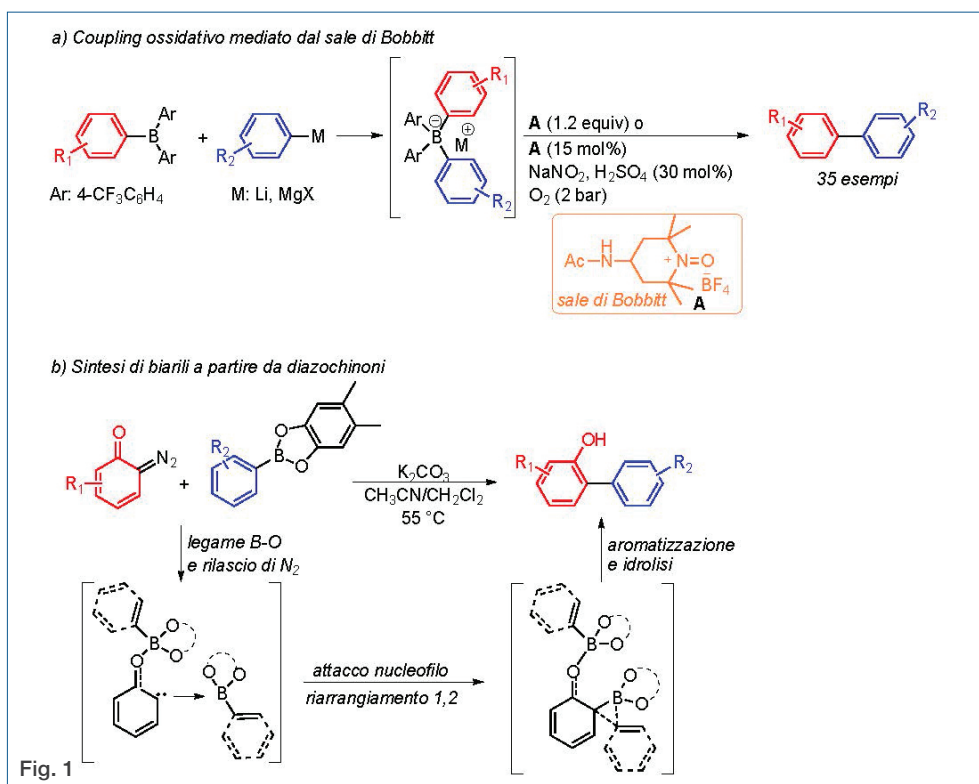
Dipartimento di Chimica  
Università di Milano  
silvia.cauteruccio@unimi.it  
monica.civera@unimi.it

## Sintesi di derivati biarilici in assenza di metalli di transizione

La sintesi di sistemi biarilici è da sempre un campo di notevole interesse nella chimica organica sintetica, essendo quest'ultimi delle molecole o dei *building blocks* che si ritrovano in composti biologicamente attivi, in principi attivi di farmaci nonché in materiali organici finalizzati all'optoelettronica. L'utilizzo di reazioni di *cross coupling* catalizzate da metalli di transizione rimane ancora oggi l'approccio sintetico più utilizzato per la formazione di legami Csp<sup>2</sup>-Csp<sup>2</sup> nei biarili, anche se lo studio di metodologie *transition metal-free* sta suscitando altrettanto interesse, in quanto l'assenza del catalizzatore metallico dovrebbe portare a delle sintesi meno costose e più ecosostenibili [Z.-J. Shi, *Chem. Rev.*, 2014, **114**, 9219]. Lo sviluppo di tali procedure assume, inoltre, particolare importanza a causa dei limiti sempre più restrittivi imposti per la presenza in tracce di metalli nei farmaci.

In questo contesto la versione *transition metal-free* della reazione di Suzuki-Miyaura è tra le più studiate, e prevede un coupling ossidativo in presenza di tetraaril borati per via elettrochimica, fotochimica o in presenza di ossidanti chimici, anche se la maggior parte di queste procedure permette la sintesi di sistemi simmetrici. Il gruppo di Studer ha recentemente proposto una metodologia per la sintesi di (etero)biarili simmetrici e non [A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, **59**, 15468], mediante un *coupling* ossidativo di tetraaril borati promosso dal sale

di Bobbitt in quantità stechiometrica o catalitica, in quest'ultimo caso utilizzando NO<sub>2</sub> formatosi *in situ* come co-catalizzatore ed ossigeno molecolare come ossidante terminale (Fig. 1a). La sintesi di sistemi misti si realizza grazie all'aggiunta di un Grignard o di una specie organolitio arilica ad un triaril borano contenente due gruppi arilici elettron-attrattori (*p*-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) che non prendono parte al trasferimento e permettono quindi la formazione di un'unica specie biarilica con elevata selettività. Un altro esempio molto interessante di una procedura alternativa per la sintesi *metal-free* di derivati biarilici è stato riportato dal gruppo di Che [C.-M. Che, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, **59**, 16202]. In questo caso la formazione del legame Csp<sup>2</sup>-Csp<sup>2</sup> avviene a partire da diazochinoni ed esteri boronici sia di natura arilica sia alchenilica in presenza di una base in condizioni blande (Fig. 1b). L'utilità sintetica di questo lavoro è stata dimostrata mediante la sintesi di diversi trifenileni funzionalizzati





e di tre derivati bioattivi di origine naturale. Da un punto di vista meccanicistico, la reazione sembra procedere attraverso l'attacco dell'estere boronico alla specie carbenica derivante dal diazochinone per formare un intermedio tetraedrico, il quale mediante un riarrangiamento di tipo 1,2 seguito da aromatizzazione e idrolisi finale fornisce il sistema biarilico (Fig. 1b).

### Un esempio di integrazione tra intelligenza artificiale e metodi classici nel campo del drug design

Il *deep learning* (DL) è un ramo dell'intelligenza artificiale utilizzato nella progettazione bidimensionale (2D) di molecole nuove. Gli algoritmi di DL generano sequenze 1D o strutture 2D di ligandi sfruttando il linguaggio SMILES, ovvero la codifica in stringhe (1D) della struttura molecolare, o la rappresentazione 2D del corrispondente grafo molecolare. L'algoritmo DL viene 'addestrato' utilizzando molecole con attività biologica nota al fine di ricavare le regole per generare, mediante le opportune combinazioni di SMILES o matrici 2D, composti nuovi con le proprietà desiderate. Tuttavia, per valutare l'interazione di potenziali farmaci con il target ed il loro posizionamento nel sito, una progettazione razionale necessita di ligandi in formato 3D. A differenza dei metodi DL, i metodi classici di *de novo design* come *LigBuilder* o *OpenGrowth* hanno il vantaggio di costruire direttamente nel sito attivo la molecola collegando i vari frammenti già in strutture 3D.

In questo recente lavoro [Q. Bai, *Brief Bioinform*, 2020, bbaa161] gli autori presentano un nuovo software, MolAICal, che integra algoritmi di DL con metodi classici. Il software contiene due moduli, uno per la progettazione *de novo* di farmaci direttamente nel sito attivo, e l'altro per lo *screening* virtuale. Nel primo modulo, MolAICal combina un algoritmo di *deep learning* 'addestrato' su frammenti di farmaci approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) con un algoritmo genetico.

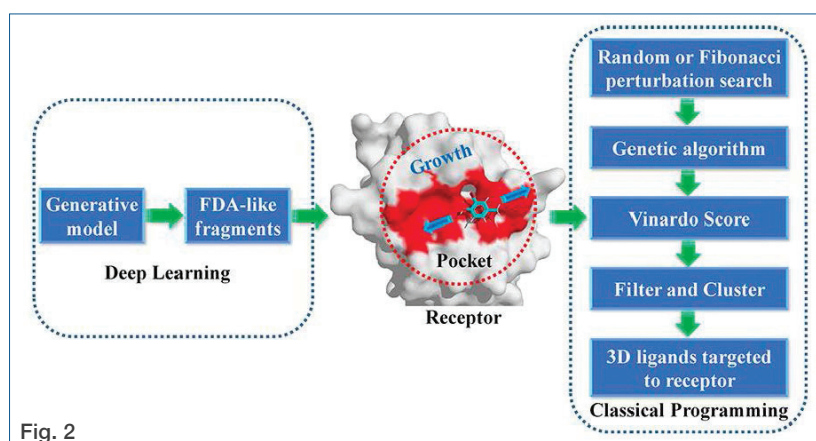


Fig. 2

Per costruire le molecole, MolAICal posiziona il primo frammento vicino ad un residuo chiave della tasca o lo sovrappone al ligando cristallografico e aggiunge il secondo frammento con un algoritmo di ricerca perturbativo (Fig. 2) che ne ottimizza la crescita, e così a seguire per l'aggiunta degli altri frammenti. Una volta generata la nuova molecola, MolAICal utilizza un algoritmo genetico per ottimizzarla: i ligandi si scambiano in modo rigido i frammenti FDA-like (con operazioni di *crossover*, scambio di frammenti tra due ligandi, e *mutation*, variazione di torsione tra i frammenti) e la funzione di *score Vinardo* seleziona i ligandi con la migliore affinità per il *target*. Infine, MolAICal elimina le molecole che contengono i PAINS (*Pan-assay interference compounds*) utilizzando filtri basati su stringhe 2D, applica la regola di Lipinski per selezionare composti con caratteristiche drug-like e seleziona molecole con migliore accessibilità sintetica. Nell'ultimo passaggio MolAICal seleziona i ligandi più rappresentativi facendo una *cluster analysis* basata sul valore di *score* e di similarità molecolare.

L'altro modulo di MolAICal combina un algoritmo di docking molecolare ed uno di *deep learning* 'addestrato' sui ligandi *drug-like* del database ZINC seguendo questi tre passaggi: prima l'algoritmo DL genera strutture 2D (SMILES) che, convertite in 3D dal software OpenBabel, vengono passate ad Autodock per il calcolo di docking.