



a cura di Silvia Cauteruccio e Monica Civera

Dipartimento di Chimica

Università di Milano

silvia.cauteruccio@unimi.it

monica.civera@unimi.it

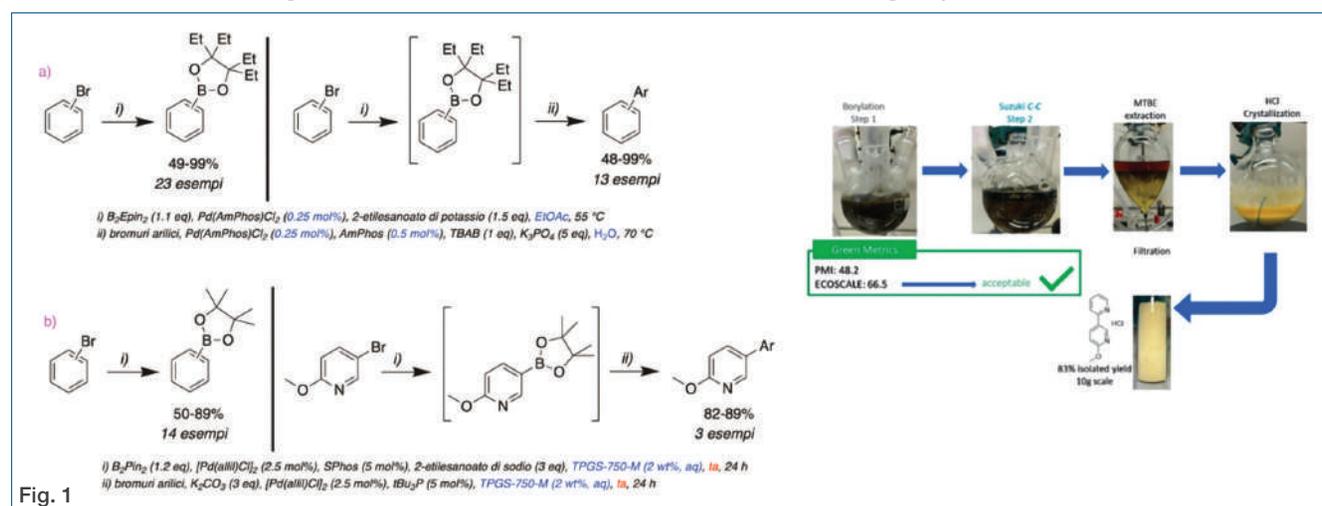
Reazioni di borilazione sostenibili e processi *one-pot*

Possiamo affermare che ci sono pochi processi chimici onnipresenti come la reazione di Suzuki-Miyaura (SM) nella moderna sintesi organica e la letteratura ce lo conferma, riportando costantemente nuove ricerche su questa trasformazione, che sembra non esaurirsi mai in termini di applicazioni e studi di ottimizzazione delle condizioni sperimentali.

Tale reazione è stata, infatti, indicata come la seconda trasformazione più utilizzata nell'industria farmaceutica per la sintesi di API (*Active Pharmaceutical Ingredients*) [D.G. Brown *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2016, **59**, 4443], e trova altrettanta importanza anche per la formazione di sistemi biarilici in prodotti agrochimici e materiali semiconduttori organici. Le indiscutibili efficienza e versatilità di questa reazione di *cross coupling* per la formazione di legami Csp^2-Csp^2 si scontrano ancora però con la necessità di rendere tale trasformazione più sostenibile e vicina ai principi della *green chemistry*, nonostante passi avanti significativi sono stati fatti, ad esempio utilizzando solventi non tossici e rispettosi dell'ambiente, diminuendo drasticamente le quantità di catalizzatori a base di palladio e mettendo a punto sistemi catalitici a base di metalli meno preziosi e più disponibili (Fe, Co) o facilmente recuperabili e/o riciclabili. Uno degli ostacoli ancora presenti nel rendere la reazione SM un processo pienamente sostenibile è rappresentato dalla sintesi dei precursori boronici, acidi ed esteri, che si ottengono principalmente attraverso reazioni di borilazione di alogenuri arilici mediante reazio-

ni di scambio alogeno-metallo a bassa temperatura oppure mediante borilazione di Miyaura (BM) catalizzata da palladio ad elevate temperature. Più recentemente sono state studiate anche reazioni di borilazione attraverso attivazione di legami C-H in presenza di sistemi catalitici di iridio le cui quantità e costi non sembrano ad oggi proponibili su larga scala. Accanto alla necessità di rendere le sintesi di acidi ed esteri boronici più sostenibili, la possibilità di effettuare un processo di borilazione-reazione di Suzuki *one-pot* nel quale il derivato boronico non viene isolato ma fatto reagire *in situ* con il *partner* elettrofilo per ottenere direttamente il prodotto di *coupling* è un'alternativa altrettanto allettante.

Il gruppo di Lipshutz [B.H. Lipshutz *et al.*, *Green Chem.*, 2024, DOI: [10.1039/d4gc03115f](https://doi.org/10.1039/d4gc03115f)] propone una procedura per la sintesi di esteri boronici mediante una BM a partire da bromuri arilici, impiegando quantità di palladio <1% e acetato di etile come solvente a 55 °C (Fig. 1a). Tale reazione è stata utilizzata anche per il processo *one-pot* di borilazione-Suzuki ottenendo prodotti complessi inclusi diversi API. Con obiettivi simili, il gruppo di ricerca dell'azienda vicentina F.I.S. in collaborazione con l'Università Ca' Foscari di Venezia [A. Scarso *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2024, **89**, 12452], ha sviluppato un metodo di borilazione diretta di bromuri eteroarilici in acqua in presenza di tensioattivi a temperatura ambiente per ottenere i corrispondenti esteri pinacolici (Fig. 1b). Anche in questo caso, è stato messo a punto un processo *one-pot* che evita l'isolamento di tali esteri e che permette di ottenere direttamente i prodotti di *coupling* su scale fino a 10 g di prodotto finale isolato.



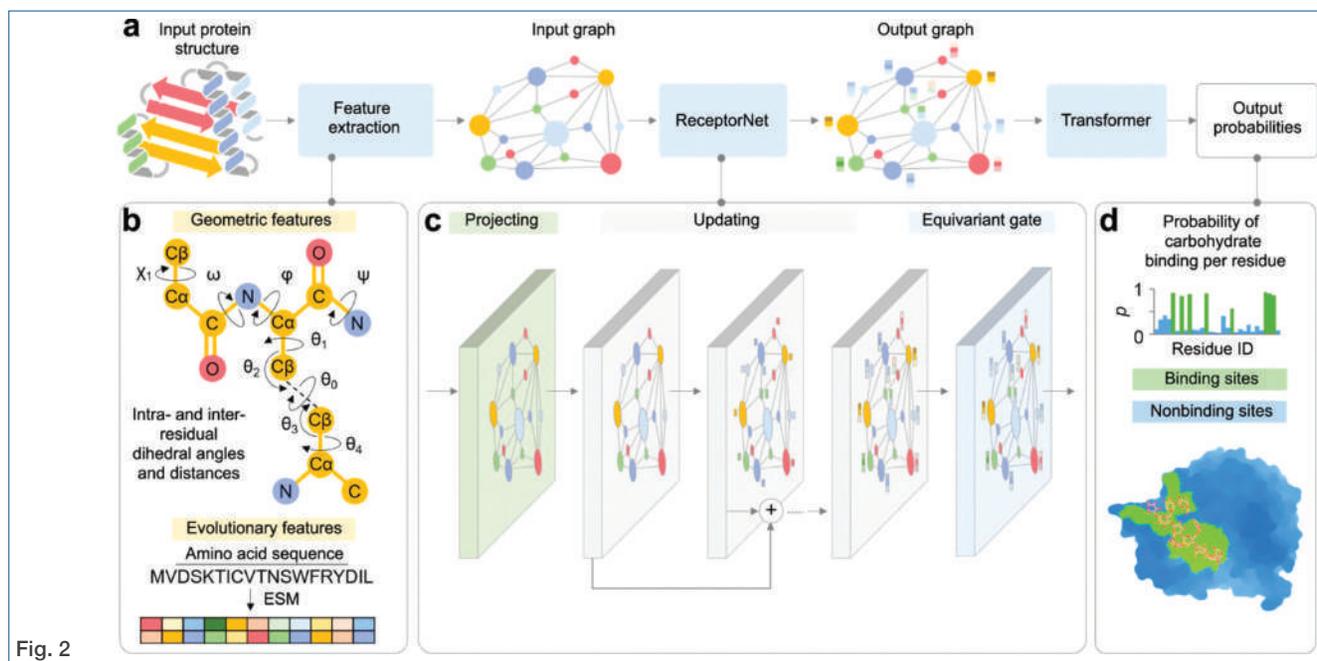


Fig. 2

DeepGlycanSite: un tool per identificare siti di legame per carboidrati

L'interazione tra carboidrati e proteine è alla base di molti processi fisiologici e patologici. Tuttavia, la scarsa comprensione di come i carboidrati si legano e agiscono sulle proteine ne ha limitato lo sviluppo come farmaci. La complessità strutturale delle lunghe catene oligosaccaridiche, altamente ramificate e con molteplici conformazioni, rende i siti di riconoscimento sulla superficie delle proteine molto vari sia per forma che per dimensione. Inoltre, a causa dell'affinità di legame relativamente bassa, i carboidrati possono legarsi a più siti (o domini) di una proteina.

Gli autori di questo lavoro [X. He *et al.*, *Nat. Commun.*, 2024 **15**, 5163] propongono un nuovo tool computazionale fondato sull'intelligenza artificiale (AI) per la previsione del sito di legame dei carboidrati. *DeepGlycanSite* si basa sulle caratteristiche geometriche (distanze e angoli diedri inter- e intra-residuo), oltre che su informazioni evolutive della proteina. A partire dalla struttura tridimensionale del target come input, il programma la converte in un grafo, dove ogni nodo contiene informazioni strutturali ed evolutive relative a ciascun residuo. Questo grafo viene poi elaborato dal modulo *ReceptorNet*, una rete neurale 'deep' addestrata per prevedere i residui che legano carboidrati sulla base di dati sperimentali dei complessi carboidrato-proteina. Infine, un modulo di tipo *transformer* utilizza l'output di *ReceptorNet*

per calcolare la probabilità di legame dei carboidrati per ciascun residuo (Fig. 2). Per l'addestramento e la validazione *DeepGlycanSite* utilizza un ampio set di dati sperimentali di complessi carboidrato-proteina, che include ~8100 proteine e più di 1700 carboidrati. La performance nella predizione dei siti di legame per monosaccaridi, disaccaridi e nucleotidi è risultata molto accurata, mediamente superiore rispetto ad altri metodi di *machine learning* e software tradizionali usati per localizzare siti per piccole molecole. Il tool è in grado di prevedere i siti di legame sia per proteine nella conformazione *holo*, ovvero legate a uno zucchero, sia per proteine *apo*, ovvero in assenza di ligandi, con prestazioni migliori rispetto ad altri software. Tuttavia, uno dei limiti di *DeepGlycanSite*, come per altri strumenti simili, rimane la difficoltà nell'identificare i siti di legame per oligosaccaridi.

Gli autori hanno sviluppato anche un altro strumento, *DeepGlycanSite+Ligand*, per identificare i vari siti di legame degli zuccheri sulla stessa proteina. Questo programma combina *DeepGlycanSite* con un modulo che traduce l'informazione bidimensionale dello zucchero in un grafo molecolare. Un modulo di tipo *transformer* integra poi *ReceptorNet* con il grafo del ligando per determinare la probabilità di legame dei carboidrati per ciascun residuo. Rispetto ai metodi di docking molecolare, che dipendono dall'accuratezza strutturale e dalle conformazioni delle catene laterali del sito, *DeepGlycanSite+Ligand* è meno sensibile all'accuratezza della struttura proteica.