



a cura di Silvia Cauteruccio e Monica Civera

Dipartimento di Chimica

Università di Milano

silvia.cauteruccio@unimi.it

monica.civera@unimi.it

## Metodi di frammentazione molecolare per accelerare la progettazione di farmaci guidati da IA

La tecnica di *Fragment-Based Drug Discovery* (FBDD) è emersa come un potente strumento nella ricerca di nuovi agenti farmaceutici. Questo approccio si è evoluto come alternativa al metodo tradizionale di identificazione di composti *lead* attraverso lo screening ad alto rendimento (HTVS) di grandi librerie di composti. Sfruttando ligandi a basso peso molecolare (~150 Da), il FBDD permette di esplorare lo spazio chimico in modo efficace con un numero limitato di molecole, identificando più facilmente le principali interazioni ligando-proteina e consentendo lo sviluppo efficiente di molecole ottimizzate per il riconoscimento del target. I modelli emergenti di *Generative Pre-trained Transformers* (GPT), sviluppati per l'apprendimento *pre-trained* di unità linguistiche (caratteri o parole), possono trovare interessanti applicazioni anche nel campo del FBDD. Infatti, possono essere applicati alla progettazione di nuove molecole sostituendo i caratteri e le parole con il concetto di frammenti molecolari. In una recente review [S. Jinsong *et al.*, *Commun. Chem.*, 2024, DOI: [10.1038/s42004-024-01109-2](https://doi.org/10.1038/s42004-024-01109-2)], gli autori affrontano il problema legato alle diverse possibilità di frammentazione delle molecole. Esistono diversi strumenti sviluppati per questo scopo che si differenziano per la divisione in strutture specifiche (solitamente strutture cicliche e acicliche, doppi legami e gruppi funzionali), la conservazione delle informazioni di frammentazione e l'incorporazione di librerie di frammenti predefinite. Ad esempio, il metodo RECAP (*Retrosynthetic Combinatorial Analysis Procedure*), introdotto da Degen (*ChemMedChem: Chem. Enabling Drug Discov.*, 2008, DOI: [10.1002/cmdc.200800178](https://doi.org/10.1002/cmdc.200800178)), è il primo approccio nella sua categoria ad applicare 11 regole distinte per la frammentazione delle molecole attive, basate su alcune reazioni chimiche comuni che provocano la formazione e quindi rottura di legami specifici. La presenza di questi 11 legami predefiniti assicura che i frammenti risultanti siano adatti alla possibi-

lità di sfruttare una sintesi combinatoriale. Degen ha inoltre sviluppato anche il metodo BRICS, basato su 16 regole per il riassetto dei frammenti, derivato dall'identificazione di sottostrutture chimiche retrosinteticamente interessanti (Fig. 1). L'approccio considera ampiamente l'ambiente chimico di ciascun legame di rottura e le sue sottostrutture circostanti ed è stato implementato nel software RDKit.

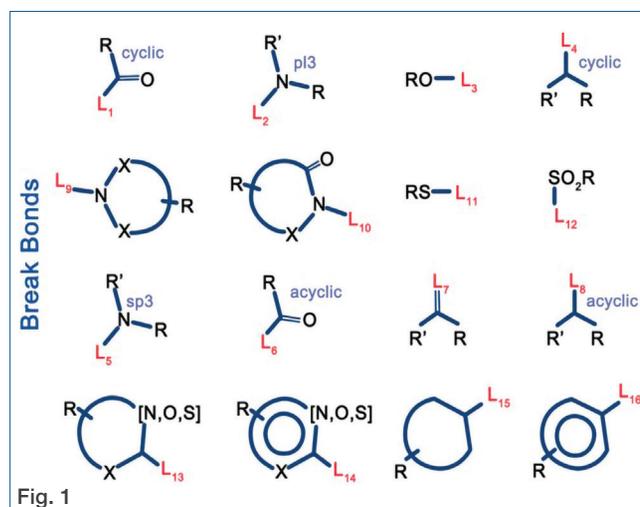


Fig. 1

Diao *et al.* introducono MacFrag (*Bioinformatics*, 2023, DOI: [10.1093/bioinformatics/btad012](https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btad012)), estendendo il metodo BRICS anche alla rottura di sistemi ad anello e quindi permettere una maggiore variabilità e diversità.

Il primo passaggio di MacFrag è quello di riconoscere tutti i legami di rottura e tagliare la molecola nei mattoni più piccoli. La molecola viene poi trasformata in un grafo non direzionale i cui nodi, ovvero i sottografi, rappresentano i frammenti e le connessioni sono i legami. I frammenti della molecola vengono ricostruiti da questo grafo.

## Processi catalitici per la conversione di alcoli in olefine

I processi di conversione delle biomasse lignocellulosiche in prodotti combustibili e molecole ad alto valore aggiunto sono sempre oggetto di grande interesse e si pongono come valida alternativa energetica e chimica all'utilizzo delle fonti fossili.





Tra questi, la conversione catalitica della biomassa in idrocarburi insaturi, quali, ad esempio, i derivati olefinici, è un argomento di ricerca altrettanto attuale, soprattutto nell'ambito delle bioraffinerie per la produzione di bio-oli. I derivati olefinici sono infatti ottenuti su scala industriale principalmente dal petrolio tramite processi di *cracking*, mentre la loro produzione dalle biomasse risulta ancora difficoltosa a causa dell'elevato contenuto di ossigeno che si ritrova nei composti derivanti dalle biomasse stesse. L'obiettivo di questi processi punta a diminuire il rapporto O/C dei derivati delle biomasse al fine di renderli dei combustibili superiori e con prestazioni del tutto simili a quelle possedute dai derivati provenienti dalla distillazione del petrolio. In questo contesto, la reazione di deossi-disidratazione (*deoxydehydration*, DODH) di dioli vicinali ad olefine rappresenta una strategia molto promettente. Le DODH sono promosse da specie riducenti, soprattutto H<sub>2</sub>, e sistemi catalitici omogenei o eterogenei a base di renio [S. Liu *et al.*, Deoxydehydration (DODH) of Biomass-Derived Molecules, in M. Schlaf, Z. Zhang, (Eds.), Reaction Pathways and Mechanisms in Thermocatalytic Biomass Conversion II, Green Chemistry and Sustainable Technology, Springer, Singapore, [https://doi.org/10.1007/978-981-287-769-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-981-287-769-7_1)]. Maggiore attenzione è stata rivolta ai catalizzatori eterogenei, dove il renio si trova supportato su CeO<sub>2</sub> o TiO<sub>2</sub>, e in combinazione con metalli quali palladio, oro o argento che fungono da metalli "promotori" andando ad attivare l'idrogeno molecolare. Nel tentativo di ridurre i costi del sistema catalitico, è stato recentemente studiato un sistema catalitico

eterogeneo a base di molibdeno supportato su titanio in combinazione con il rame quale metallo promotore e idrogeno molecolare come riducente (MoOx-Cu-Na/TiO<sub>2</sub>) [J. Gan *et al.*, *Green Chem.*, 2024, DOI: [10.1039/d4gc02006e](https://doi.org/10.1039/d4gc02006e)]. Tale sistema è in grado di promuovere la conversione ad olefine di un diverso numero di dioli vicinali lineari e ciclici con conversioni e selettività del tutto paragonabili a quelle ottenute utilizzando metalli promotori a base di Au e Ag al posto di Cu. La caratterizzazione completa di questo sistema catalitico, tramite le tecniche STEM, XRD e XAFS, indica che il rame si presenta sotto forma di particelle metalliche mentre il Mo(VI) si ritrova sulla superficie del catalizzatore. In analogia con altri sistemi precedentemente studiati, il sito attivo del molibdeno subisce la riduzione da +6 a +4 durante l'attivazione di H<sub>2</sub> a sua volta promossa dal rame.

Nell'ambito di un progetto tra Europa e Giappone (4AirCRAFT), che ha come obiettivo lo sviluppo di carburanti per l'aviazione da fonti rinnovabili, è stato messo a punto un processo sostenibile di produzione di olefine a media catena (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) a partire dai corrispondenti alcoli primari [H. Gröger *et al.*, *Green Chem.*, 2024, DOI: [10.1039/d4gc01038h](https://doi.org/10.1039/d4gc01038h)]. Tale processo vede come passaggio chiave la disidratazione degli alcoli primari nei corrispondenti alcheni in presenza di sistemi catalitici a base di acidi di Lewis, quali i triflati metallici a base di afnio e titanio (esempio per l'1-esanolo, Fig. 2). Nel caso dell'1-esanolo, quest'ultimo può essere ottenuto da fonti rinnovabili attraverso la conversione di CO<sub>2</sub> in syngas e successiva fermentazione [T. Haas *et al.*, *Nat. Catal.*, 2018, **1**, 32].

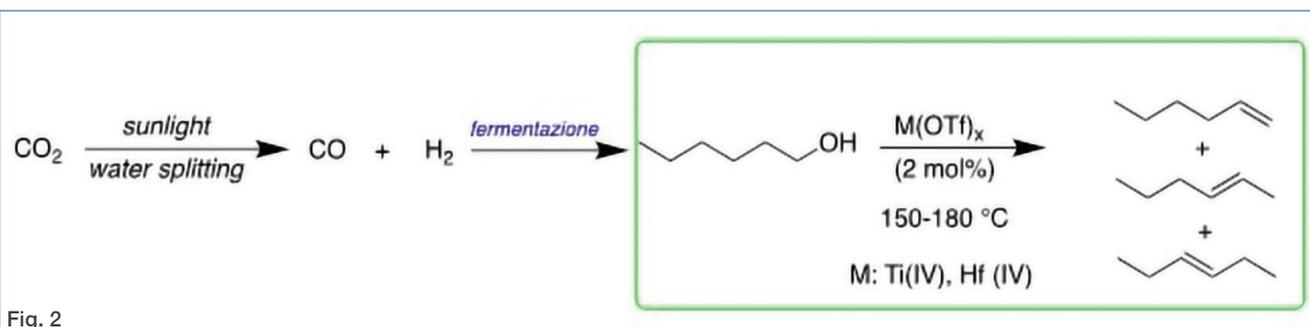


Fig. 2