



A CURA DI SILVIA CAUTERUCCIO E MONICA CIVERA
 DIPARTIMENTO DI CHIMICA
 UNIVERSITÀ DI MILANO
 SILVIA.CAUTERUCCIO@UNIMI.IT
 MONICA.CIVERA@UNIMI.IT

Sistemi catalitici più ecosostenibili per le reazioni di Suzuki

La reazione di Suzuki, con la quale è possibile formare legami carbonio-carbonio utilizzando alogenuri organici con acidi o esteri boronici, è indubbiamente tra le reazioni di *cross coupling* palladio catalizzate più utilizzate per la sintesi di derivati biarilici, grazie anche all'elevata efficienza e selettività ottenute in queste reazioni. Ad oggi l'obiettivo primario è quello di rendere questi processi sempre più ecosostenibili, al fine di eliminare o comunque minimizzare l'uso e la produzione di sostanze tossiche e nocive per l'uomo e per l'ambiente. Nel caso specifico delle reazioni di Suzuki, questo lo si può realizzare, ad esempio, attraverso lo sviluppo di procedure efficienti che prevedono un *loading* catalitico molto basso o mediante l'impiego di catalizzatori eterogenei facilmente recuperabili e riciclabili, ed evitando l'uso di solventi tossici.

A questo proposito il gruppo di Lipshutz [B.H. Lipshutz, *Chem. Sci.*, 2019, DOI [10.1039/c9sc02528f](https://doi.org/10.1039/c9sc02528f)] ha sviluppato un palladaciclo opportunamente funzionalizzato che è in grado di promuovere la reazione di Suzuki tra alogenuri arilici e derivati boronici (etero)arilici in un sistema acquoso (Fig. 1a). Questa procedura è molto interessante dato che utilizza un carico catalitico estremamente

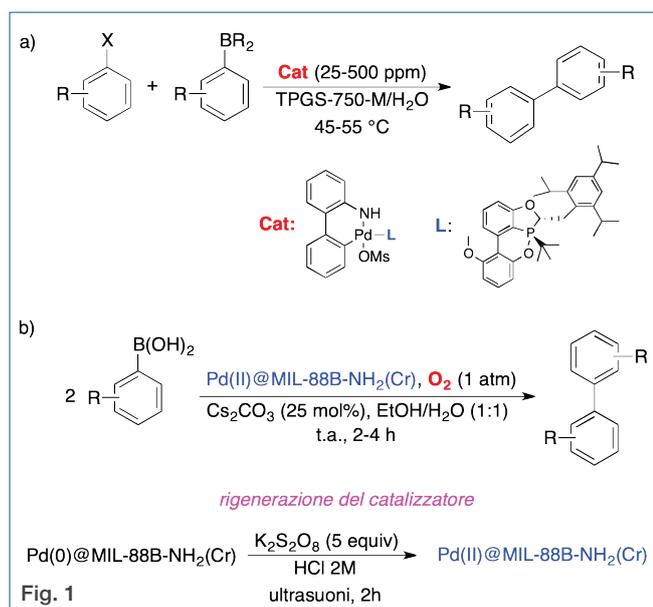
basso, fino a 2,5 mmol% di palladio, con il quale sono stati preparati anche diversi intermedi chiave per la sintesi di prodotti di interesse farmaceutico con rese superiori al 90%. Il contenuto di palladio presente nei prodotti finali di *coupling* è risultato in gran parte dei casi inferiore a 6 ppm, che è un valore ben al di sotto della soglia raccomandata dalla FDA americana per prodotti farmaceutici.

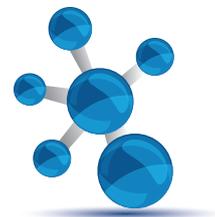
L'impiego di catalizzatori eterogenei è un approccio altrettanto valido nell'ottica di una catalisi più sostenibile, come dimostrato da uno studio nel quale un catalizzatore ibrido, costituito da nanoparticelle di palladio supportate su grafene funzionalizzato con residui acidi, è in grado di promuovere reazioni di Suzuki in acqua [M. Blanco, *Green Chem.*, 2019, DOI [10.1039/c9gc01436e](https://doi.org/10.1039/c9gc01436e)]. Il catalizzatore risulta particolarmente stabile grazie alle forti interazioni che si vengono a creare tra il metallo e i numerosi gruppi carbossilici presenti sul grafene ed il suo recupero e riutilizzo sono risultati ottimali, mostrando stessa efficienza e selettività anche dopo cinque cicli catalitici.

Concludo segnalando un metodo molto efficiente per la reazione di omocoupling di acidi arilboronici a temperatura ambiente che prevede l'impiego di un catalizzatore eterogeneo formato da complessi di Pd(II) supportati su un *metal organic framework* [B. Martín-Matute, *ChemCatChem*, 2019, **11**, 3933]. In questo caso la procedura prevede l'impiego di un ossidante (O_2) e di solventi ($H_2O/EtOH$) non tossici, nonché l'uso della base in quantità catalitica (Fig. 1b). Inoltre, nonostante dopo due cicli catalitici la specie attiva di Pd(II) tenda a formare particelle di Pd(0) inattive, per semplice sonicazione di quest'ultime con una soluzione acida di persolfato è possibile rigenerare completamente l'attività catalitica della specie Pd(II)@MOF.

Impariamo dai dati: i metodi *deep learning* nella chimica

Considerata la complessità dei problemi come la retrosintesi, l'ottimizzazione delle reazioni e la progettazione di farmaci, la chimica rappresenta un settore di grande sviluppo per i metodi *deep learning* [A.C. Mater, *J. Chem. Inf. Model.*, 2019,





59, 2545]. Questi approcci si basano su tre componenti principali: i dati (e la loro rappresentazione), il modello (che impara ad interpretare i dati) e la predizione (legata al tipo di applicazione). Non solo il numero dei dati ma anche il tipo di rappresentazione, ovvero il tipo di codifica usata per la struttura chimica, influenza il modello. Nel campo della chemoinformatica sono disponibili diverse tipologie di rappresentazioni molecolari; quello più utilizzato per i *deep learning* è il *molecular graph*, una rappresentazione 2D in cui gli atomi sono vertici collegati da spigoli che ne rappresentano i legami. L'informazione strutturale è poi tradotta in una matrice, l'input utilizzato dal modello. Un altro fattore che influenza il modello e dipende dai dati è la 'memorizzazione' o *overfitting* in cui l'algoritmo ha imparato 'troppo' e riproduce solo i risultati dei dati su cui è stato costruito e non la relazione che esiste tra loro. Per evitare questo problema, si dividono i dati in tre sottoclassi: *training*, *validation*, e *test sets*. Il *training set* (formato da circa il 60% dei dati) serve per aggiustare i parametri della rete neurale, il *validation set* (circa 10%-20%) per valutarne la performance su esempi non noti alla rete e quindi per selezionare il modello migliore, e il *test set* come verifica finale del modello scelto.

Per quanto riguarda il modello, i *deep learning* trasformano i dati (input) in una predizione, clas-

sificazione o in una specifica azione (output). Si basano sulla integrazione di *learner*, *evaluation* e *optimization*. Il *learner* consiste in un set di parametri che definisce come ogni input si trasformi in output, è calcolato con un ciclo di ottimizzazione o di '*training cycle*' in cui la *prediction* (output del modello) è quantitativamente comparata al valore reale tramite una *cost function* e la *optimization*, che modifica i parametri del *learner* per ridurre lo scarto tra la predizione attesa e quella calcolata (Fig. 2).

Le applicazioni di approcci *machine learning* alla chimica riguardano diversi settori, quelli più classici in cui servono ad accelerare i modelli computazionali, gestire grandi quantità di dati, costruire relazioni struttura-attività/proprietà, e quelli più pionieristici in cui viene replicato il processo decisionale umano, come la progettazione di materiali, farmaci, la pianificazione di una retrosintesi. In questo senso, fino a quando questi metodi non saranno rigorosamente testati, non si saprà se siano utili o meno ai chimici.

Per agevolare questo processo, nel campo della retrosintesi, si stanno sviluppando software più *user-friendly*, come ASKCOS (<http://askcos.mit.edu/>), *Machine Learning for Pharmaceutical Discovery and Synthesis Consortium*, per ottenere più facilmente un *feedback* dei chimici sulla sintesi pianificata.

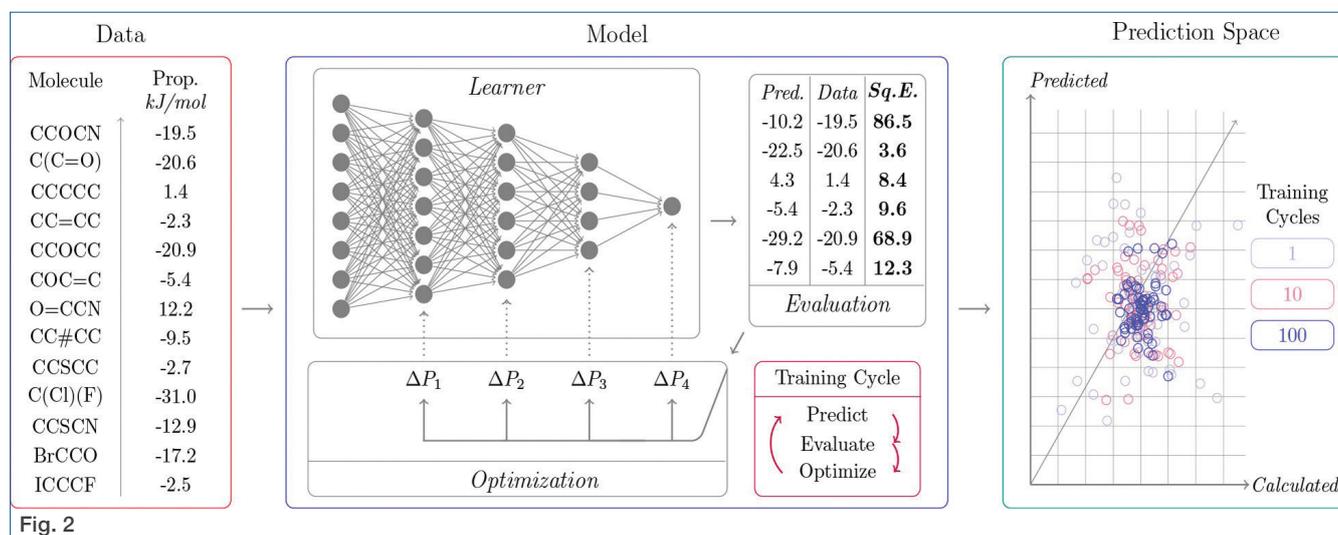


Fig. 2