



a cura di Silvia Cauteruccio e Monica Civera

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

Valorizzazione di derivati fenolici provenienti dalla biomassa

La lignina rappresenta una valida alternativa per la produzione di composti organici ad alto valore aggiunto e la sua valorizzazione è ancora oggi un argomento di ricerca molto attuale, in quanto i prodotti ottenuti dalla sua depolimerizzazione sono composti aromatici di natura fenolica (catecoli, guaiacolo e alchilfenoli) che, a loro volta, possono essere trasformati in molecole organiche più complesse. Gli alchilfenoli, ed in particolare i cicloesilfenoli, sono una famiglia di composti che trovano applicazioni come biocidi e sono utilizzati per la produzione di farmaci, resine e coloranti. La pirolisi termica o catalitica della lignina produce però piccole quantità di cicloesilfenoli, e per questo motivo è stata rivolta particolare attenzione allo sviluppo di metodologie sintetiche in grado di convertire derivati fenolici ottenuti dalla depolimerizzazione della lignina in cicloesilfenoli.

Il gruppo di J.M. Escola ha messo a punto un processo *one-pot* per la sintesi di cicloesilfenoli a partire da fenolo in presenza di alcool isopropilico mediante un sistema catalitico *tandem* formato da RANEY®Ni e una zeolite a porosità gerarchica (h-Beta) [J.M. Escola *et al.*, *Green Chem.*, 2022, DOI: [10.1039/d2gc01353c](https://doi.org/10.1039/d2gc01353c)]. Questo sistema catalitico permette di ottenere elevati gradi di conversione (64%) accanto ad un'ottima selettività (70%), grazie alla struttura e alla natura acida della zeolite

in combinazione con le caratteristiche riducenti del RANEY®Ni. La formazione del cicloesilfenolo è stata infatti razionalizzata mediante un meccanismo a tre passaggi che prevede: i) l'idrogenazione del fenolo a cicloesanololo; ii) la disidratazione del cicloesanololo a cicloesene; iii) l'alchilazione del fenolo ad opera del cicloesene a dare il cicloesilfenolo (Fig. 1a). Il primo passaggio di riduzione è promosso dal RANEY®Ni mentre i due passaggi di disidratazione e alchilazione sono catalizzati dai siti acidi di Brønsted presenti nei micropori della zeolite.

Un processo molto elegante di valorizzazione di derivati fenolici provenienti da materie prime rinnovabili è stato proposto dal gruppo di L. Vaccaro [L. Vaccaro *et al.*, *Green Chem.*, 2022, DOI: [10.1039/d2gc03579k](https://doi.org/10.1039/d2gc03579k)]. Un diverso numero di cumarine è stato ottenuto mediante una funzionalizzazione C-H di substrati fenolici elettron-ricchi ad opera di esteri alchililici promossa per la prima volta da un catalizzatore eterogeneo a base di palladio (Pd/C) in presenza di sodio acetato come co-catalizzatore basico e acido formico che agisce da agente riducente oltre ad essere anche il solvente di reazione (Fig. 1b). Il sodio acetato svolge un ruolo chiave in questa trasformazione, come confermato da analisi TEM e misure XPS in combinazione con esperimenti di *leaching*, i quali suggeriscono un meccanismo di "rilascio e cattura", nel quale lo ione acetato stabilizza la specie di Pd(0) in soluzione nella fase di rilascio ed impedisce l'aggregazione

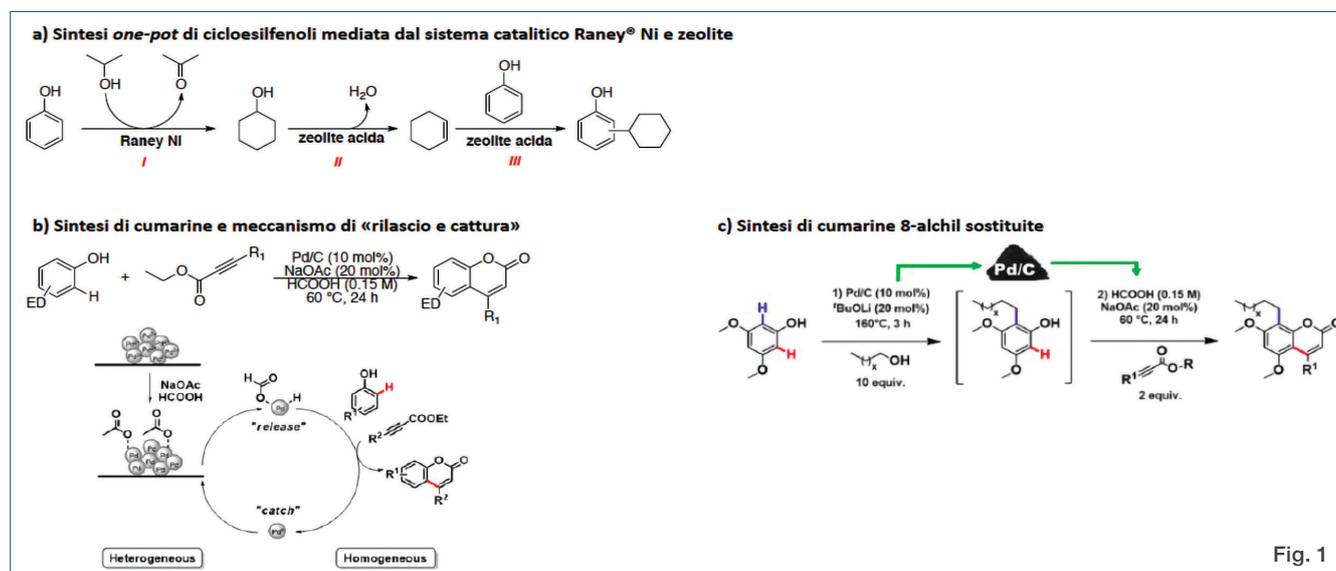


Fig. 1



nella fase di “cattura” (Fig. 1b). Nonostante la reazione sia condotta in condizioni fortemente acide, il catalizzatore eterogeneo può essere recuperato ed utilizzato fino a cinque volte senza perdita significativa di efficienza e con un *leaching* di palladio in soluzione trascurabile. La versatilità di tale procedura è stata ulteriormente dimostrata mediante la sintesi di cumarine alchilsostituite in posizione 8 attraverso una doppia funzionalizzazione *one-pot* del derivato fenolico, che prevede l’iniziale *ortho*-alchilazione del fenolo con alcool seguita dalla formazione dello scheletro cumarinico mediante la funzionalizzazione dell’intermedio fenolico alchilato ad opera di esteri alchililici (Fig. 1c).

MicroRNA: esempi di tools computazionali per la predizione di interazioni miRNA-mRNA

I microRNA (miRNA) sono piccole sequenze di RNA (formate da circa 22 nucleotidi) non codificanti coinvolti nello sviluppo di molte patologie. La disregolazione di miRNA è causa di numerose malattie, tra cui cancro, epatite e malattie cardiovascolari. I miRNA controllano l’espressione genica prendendo come obiettivo gli RNA messaggeri (mRNA), sfruttando la complementarità di sequenza. La capacità di miRNA di mirare a più mRNA rende queste molecole candidati interessanti come agenti terapeutici (sotto forma di miRNA-mimici) o come bersagli terapeutici (sotto forma di anti-miRNA). Un mimico del soppressore tumorale miRNA miR-34 ha raggiunto gli studi clinici di fase I per il trattamento del cancro, e antimir mirati al miR-122 sono utilizzati in studi di fase II per il trattamento dell’epatite [R. Rupaimoole *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2017, DOI: [10.1038/nrd.2016.246](https://doi.org/10.1038/nrd.2016.246)].

Il primo passo nello sviluppo di miRNA prevede la selezione dei candidati miRNA. Attualmente, ci sono diversi database pubblici che contengono dati genomici e proteomici di vari tessuti sani e malati. Il numero totale di miRNA umani conosciuti è in continua espansione e comprende attualmente 1917 precursori e 2654 molecole mature (miRBase database, versione 22.1). L’analisi dell’interazione miRNA-mRNA

target (MTI) è di importanza cruciale nella scoperta di nuovi candidati per i miRNA. Gli esperimenti biologici per identificare gli MTI hanno un alto tasso di falsi positivi, sono costosi e dispendiosi in termini di tempo. Dal punto di vista computazionale, molti algoritmi di previsione di MTI sono stati sviluppati, sfruttando diversi approcci, come la complementarità della sequenza, l’energia libera, l’accessibilità del sito di destinazione o lo stato di conservazione. In questo recente lavoro [L. Wong *et al.*, *ACS Omega*, 2020, DOI: [10.1021/acsomega.9b04195](https://doi.org/10.1021/acsomega.9b04195)] gli autori propongono un nuovo approccio, MIPDH, basato sull’intelligenza artificiale. La particolarità del metodo sviluppato risiede nell’utilizzo di due *features* e la loro definizione. Un algoritmo *Deepwalk* applicato ad un network eterogeneo o *association network* basato su diversi tipi di associazioni tra farmaci, malattie e tipologie di biomolecole, estrae una *behavior feature*, ed un algoritmo k-mer basato su sequenze di miRNA e mRNA genera una *attribute feature*. Infine le due *features* sono combinate utilizzando un approccio *random forest* per la predizione delle interazioni MTI (Fig. 2).

Kertesz *et al.* [*Nat. Genet.*, 2007, DOI: [10.1038/ng2135](https://doi.org/10.1038/ng2135)] hanno proposto uno strumento di previsione di targets per miRNA chiamato PITA che si basa sull’accessibilità del sito di legame di mRNAs. Il programma calcola un valore di *score* per le MTI basato su una differenza di energia libera ottenuta confrontando l’energia ‘guadagnata’ dalla formazione del complesso miRNA-mRNA e il costo energetico necessario per rendere la regione di mRNA accessibile.

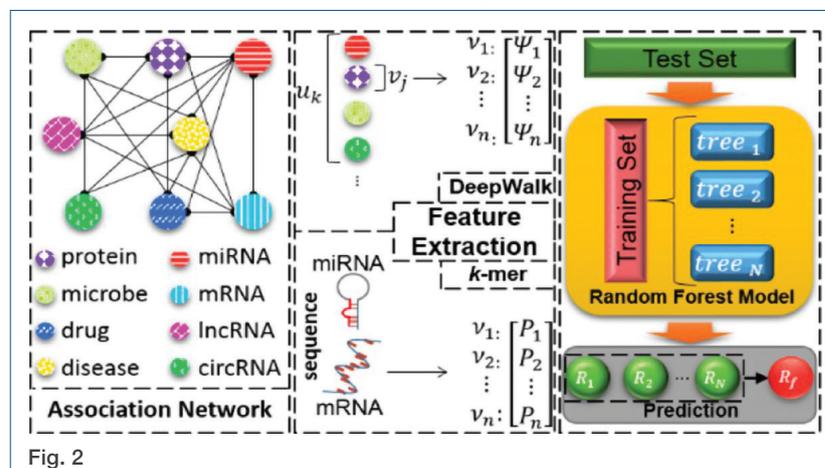


Fig. 2