



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

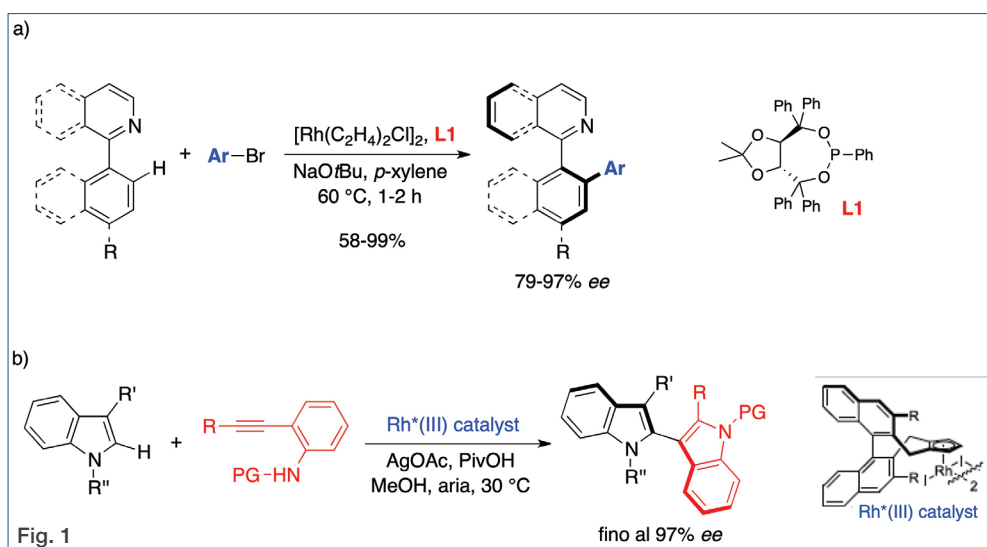
## Sintesi asimmetriche di atropoisomeri biarilici mediante catalisi organometallica

Tra le diverse classi di molecole che risultano chirali senza possedere centri stereogenici, i composti atropoisomeri biarilici rappresentano ancora oggi dei *targets* molecolari molto interessanti da un punto di vista sintetico. È ben noto che negli atropoisomeri (dal greco *a* = non e *tropos* = rotazione) si parla di stereogenicità assiale, ovvero la presenza dei due enantiomeri è dovuta alla rotazione impedita lungo il legame semplice carbonio-carbonio che collega le due porzioni ariliche, a causa dell'ingombro sterico che si viene a creare tra i sostituenti nelle posizioni in *orto* dei due anelli aromatici. L'applicazione più importante di questi sistemi si ritrova nella catalisi asimmetrica, dove un numero molto elevato di sistemi binaftilici o bifenilici è stato opportunamente funzionalizzato, ad esempio con pendagli a base di fosforo (fosfine, fosfinossidi, acidi fosforici, giusto per citarne alcuni) per essere utilizzati come organocatalizzatori o come leganti chirali in catalisi organometallica. D'altra parte numerose sostanze di origine naturale biologicamente attive presentano una porzione biarilica atropoisomerica, la cui configurazione assoluta risulta fondamentale nel conferire opportune proprietà farmacologiche a questi composti. Un notevole passo avanti nella loro sintesi è stato fatto grazie allo sviluppo delle reazioni di *cross coupling* palladio catalizzate, quali la reazione di Suzuki e Negishi, con le quali si ottengono generalmente rese molto elevate dei prodotti finali. Al contrario però, la possibilità di ottenere questi sistemi in forma enantiopura mediante una sintesi asimmetrica è una sfida ancora oggi aperta. Recentemente sono stati riportati due approcci molto interessanti per la sintesi asimmetrica di derivati biarilici sfruttando sistemi catalitici chirali a base di

rodio. Nel primo lavoro è stata studiata l'arilazione diretta di 2-arilpiridine e 2-arilisoquinoline ad opera di bromuri (etero)arilici utilizzando un sistema catalitico formato da  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$  e un derivato fosfinico monodentato quale legante chirale [S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.*, 2019, **141**, 9504]. Con questa procedura è stata ottenuta una libreria di 40 sistemi biarilici a base azotata, quest'ultimi isolati con buone rese ed elevati eccessi enantiomerici, utilizzando *t*BuONa come base e *p*-xilene come solvente a 60 °C nell'arco di una o due ore (Fig. 1a). Nel secondo lavoro è stata riportata la sintesi altamente enantioselettiva di diversi 2,3-bisindoli mediante una combinazione di attivazione C-H e ciclizzazione nucleofila promossa da un sistema catalitico chirale a base di Rh(III) [X. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, 2019, **141**, 9527]. Le condizioni molto blande con cui sono state effettuate le reazioni hanno permesso di ottenere elevati eccessi enantiomerici anche su sistemi caratterizzati da basse barriere rotazionali, come appunto i derivati indolici aventi un anello a cinque termini (Fig. 1b).

## Solvatazione implicita per lo studio di biomolecole

Nei calcoli di dinamica molecolare (MD) o Monte Carlo, gli effetti della solvatazione possono essere rappresentati includendo esplicitamente le molecole di solvente od utilizzando un mezzo continuo non strutturato caratterizzato da una specifica costante





dieletrica. Visto che le molecole di solvente formano circa il 90% degli atomi di un sistema, uno dei vantaggi dei modelli impliciti più evidente è la riduzione del numero di gradi di libertà, e dunque dei tempi di calcolo. In aggiunta, i modelli di solvatazione implicita non hanno bisogno di lunghi tempi di equilibrizzazione e grazie all'assenza della viscosità associata alle molecole di solvente, le macromolecole possono esplorare più efficacemente lo spazio conformazionale [A.V. Onufriev, *Annu. Rev. Biophys.*, 2019, **48**, 275]. Non potendo formare legami ad idrogeno con il solvente, però, i composti mostrano una maggiore tendenza a formare ponti salini e interazioni intramolecolari.

I modelli di solvatazione implicita calcolano l'energia libera di solvatazione,  $\Delta G_{sol}$ , dividendola in due contributi principali: polare o elettrostatica ( $\Delta G_{polar}$ ), e apolare ( $\Delta G_{apolar}$ ). Per la parte elettrostatica, solitamente quella con il peso maggiore, uno dei metodi più utilizzati è il modello Generalized Born (GB). Il soluto è rappresentato da una serie di sfere aventi ciascuna una carica ed un raggio 'effettivo', detto raggio di Bohr, che qualitativamente rappresenta il grado di schermo di ciascun atomo dal solvente e dagli altri atomi. Esistono diversi algoritmi GB e non esiste un modello che funziona meglio di altri, la scelta dipende sempre delle finalità del calcolo, alcuni funzionano meglio per lo studio del *protein folding* e altri per il calcolo della *ligand binding energy*. Il contributo  $\Delta G_{apolar}$  dipende dalla *solvent-accessible surface area* (SASA) e da un parametro correlabile alla tensione superficiale del solvente. In alcuni modelli per  $\Delta G_{apolar}$  si utilizza un parametro diverso, il *solvent-accessible volume*, ed un termine attrattivo di van der Waals per modellare le interazioni solvente-soluto, anche se la SASA rimane l'approccio più utilizzato.

Il comune *probe* impiegato per il calcolo della SASA è la molecola di acqua, dunque l'energia di idratazione calcolata per solventi organici rischia di perdere molta accuratezza. Inoltre il valore di  $\Delta G_{apolar}$  dipende, non solo dal metodo usato per calcolare l'area del soluto, ma anche dal *training set* ed dal *force field* utilizzati. In questo lavoro [J. Zhang, *Chem. Theory Comput.*, 2017, **13**, 1034] gli autori calcolano l'energia libera di solvatazione per 226 combinazioni di soluti e solventi organici confrontando alcuni modelli di solvatazione implicita con simulazioni in solvente esplicito e dati sperimentali. La parte  $\Delta G_{polar}$  calcolata con i vari modelli (Still, OBC, e HCT) (Fig. 2) è in accordo con i valori calcolati con le simulazioni in solvente esplicito. Per solventi diversi dall'acqua, invece, il contributo della parte apolare, che dovrebbe contenere anche il contributo entropico del solvente, necessita ancora di molta ottimizzazione. Il migliore accordo con i dati sperimentali di solvatazione è ottenuto modificando per  $\Delta G_{apolar}$  il parametro della tensione superficiale del solvente (non la SASA) e introducendo uno *scaling factor* per il  $\Delta G_{polar}$ .

La parte  $\Delta G_{polar}$  calcolata con i vari modelli (Still, OBC, e HCT) (Fig. 2) è in accordo con i valori calcolati con le simulazioni in solvente esplicito. Per solventi diversi dall'acqua, invece, il contributo della parte apolare, che dovrebbe contenere anche il contributo entropico del solvente, necessita ancora di molta ottimizzazione. Il migliore accordo con i dati sperimentali di solvatazione è ottenuto modificando per  $\Delta G_{apolar}$  il parametro della tensione superficiale del solvente (non la SASA) e introducendo uno *scaling factor* per il  $\Delta G_{polar}$ .

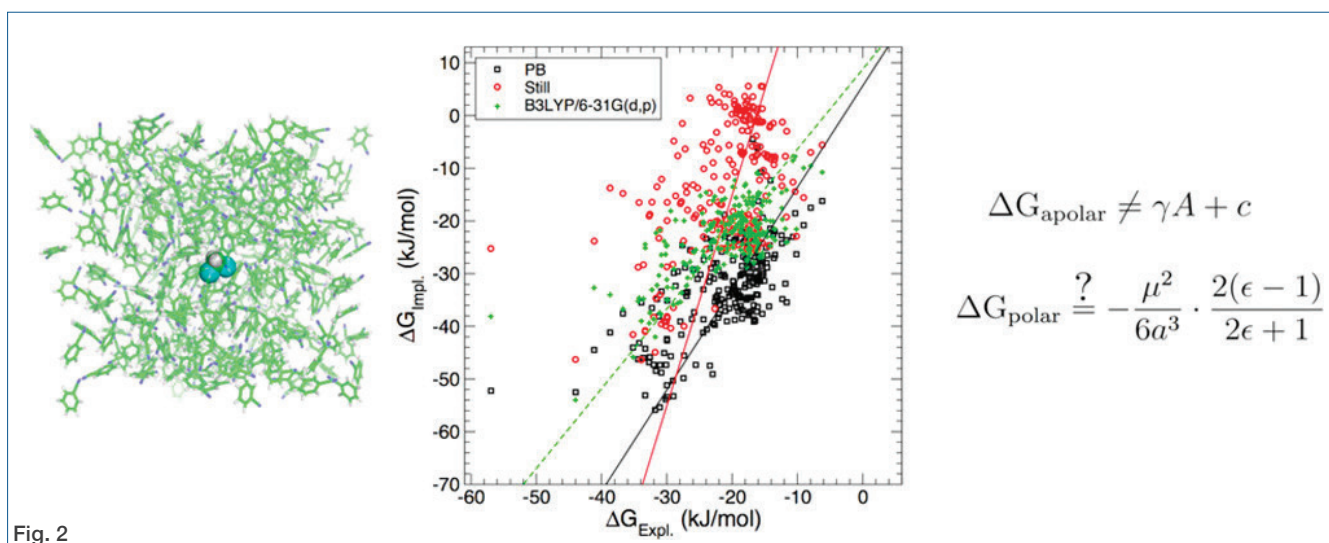


Fig. 2