



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

Reazioni di idrosililazione e idroborazione di olefine: nuovi approcci più ecosostenibili

Lo sviluppo di trasformazioni chimiche che permettano di ottenere molecole altamente funzionalizzate, a partire da materie prime facilmente reperibili e possibilmente di basso costo, è sempre stato un obiettivo molto importante nella chimica sintetica. Le reazioni di idrosililazione e idroborazione di olefine ne sono esempi molto efficaci, in quanto, per addizione di specie X_3Si-H o X_2B-H ad un doppio legame carbonio-carbonio, è possibile ottenere sistemi funzionalizzati a base di silicio o boro, utilizzando come precursori semplici idrocarburi insaturi presenti ampiamente in natura. Se l'idrosililazione e l'idroborazione potrebbero sembrare due reazioni molto simili, soprattutto da un punto di vista meccanicistico, le loro applicazioni sono talmente differenti, che l'ottimizzazione di questi processi nel corso degli anni si è profondamente diversificata. L'idrosililazione di olefine è principalmente utilizzata nella produzione industriale di derivati sililati, molti dei quali utilizzati per migliorare le prestazioni e le caratteristiche di una vasta gamma di prodotti di uso comune, come cosmetici, pneumatici, vernici, solo per citarne alcuni. Diversamente, le reazioni di idroborazione di substrati insaturi sono generalmente condotte su piccola-media scala, e i prodotti a base di boro così ottenuti sono degli utili intermedi sintetici utilizzati nella chimica fine. Potremmo dire che le diverse applicazioni dei due processi risiedono nel diverso ruolo del gruppo funzionale introdotto, infatti il gruppo $-SiX_3$ introdotto con l'idrosililazione fa parte del prodotto finale, mentre il $-BX_3$ è un gruppo funzionale utilizzato per ulteriori trasformazioni, come la formazione di nuovi legami carbonio-carbonio, o per introdurre altri gruppi funzionali (ammine, ammidi, alcoli, alogenati). Per quanto queste reazioni siano un ottimo esempio di *atom economy*, sono tuttavia promosse da sistemi catalitici a base di metalli di transizione generalmente molto costosi, quali ad esempio il platino, utilizzato per le idrosililazioni, e l'iridio o il

rodio, più comunemente usati per le idroborazioni. Recentemente il mondo accademico e l'industria stanno cercando di sviluppare dei sistemi catalitici a base di metalli di transizione più abbondanti in natura e di costo inferiore (Fe, Co e Ni), che possano uguagliare se non superare le prestazioni dei catalizzatori a base di Pt, Rh o Ir. Basti pensare infatti che nei processi di idrosililazione per la produzione delle gomme, la cui morfologia e viscosità non permettono il recupero del sistema catalitico, vengono consumate ogni anno circa 5,6 tonnellate di platino. Tutte queste considerazioni sono ben argomentate nella *review* di P.J. Chirik [P.J. Chirik, *Nature Rev. Chem.*, 2018, **2**, 15], nella quale possiamo trovare una discussione puntuale e critica sui risultati più significativi ottenuti ad oggi nell'impiego soprattutto del ferro e del cobalto nei processi di idrosililazione e idroborazione di olefine. A conferma di quanto questo tema sia molto sentito all'interno della comunità scientifica, in letteratura sono riportati numerosi studi, tra i quali ne segnaliamo due in particolare: i) l'idrosililazione enantioselectiva di olefine alifatiche terminali promossa da un catalizzatore chirale a base di ferro, che segue una selettività secondo Markovnikov [Z. Lu, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 5014]; ii) l'idroborazione di olefine interne e terminali con pinacolborano promossa da un catalizzatore a base di cobalto [W. Wang, *Organometallics*, DOI: [10.1021/acs.organo- met.8b00114](https://doi.org/10.1021/acs.organo- met.8b00114)].

Studio della cinetica proteina-peptide

Nel campo del *drug design* per sviluppare un farmaco efficace due sono i parametri che si possono ottimizzare: l'energia di legame per il *target* e il tempo di permanenza, o *residence time*, della molecola nel sito di legame. Entrambi gli aspetti possono essere studiati con simulazioni di dinamica molecolare, anche se, per i limiti dei tempi di calcolo rispetto alla scala dei tempi sperimentale, gli sforzi compiuti fino ad oggi si sono maggiormente focalizzati nel primo campo. Infatti, nel caso di





molecole molto affini, i tempi di calcolo dovrebbero estendersi a decine di secondi. In questo recente lavoro [F. Paul, *Nature Communications*, 2017, **8**, 1095] gli autori propongono un nuovo approccio, l'MEMMs (Multi Ensemble Markov Models), basato su una combinazione di simulazioni di dinamica molecolare classica e di *enhanced sampling* (come la metadinamica, *umbrella sampling* o *replica exchange*) e l'applicazione del *Markov state model* (MSM) per lo studio della cinetica del peptide PMI (inibitore con attività nanomolare) con la proteina Mdm2. Grazie alla tecnica MEMMs gli autori riescono a ricavare l'informazione cinetica usando micro secondi di simulazione. Durante le simulazioni di dinamica molecolare classica, si osserva la formazione di diversi intermedi, stati metastabili e anche la struttura del complesso cristallografico PMI-Mdm2, mentre la dissociazione inibitore-proteina (un evento raro) non viene mai vista. Di conseguenza, il modello MSM generato con questi dati ha molti stati disconnessi. Per superare questo limite e campionare l'associazione e la dissociazione del peptide in modo reversibile, è stata usata la tecnica

Hamiltonian replica exchange in cui si creano diverse repliche del sistema ognuna caratterizzata da una diversa Hamiltoniana (energia totale del sistema) che viene scambiata tra le diverse repliche durante la simulazione. A parte una copia *unbiased*, negli altri sistemi si modifica l'energia delle interazioni proteina-recettore. Il risultato è quello di abbassare la profondità delle buche di minimo sulla superficie di energia potenziale e quindi permettere più facilmente, in questo caso, la dissociazione del complesso. Per combinare i dati delle simulazioni classiche con quelle *biased* e generare il corrispondente MEMMs, gli autori utilizzano il metodo TRAMMBAR. La stima del *residence time* basata su questi dati è risultata in linea con quella sperimentale (range dei secondi). L'analisi del network cinetico evidenzia 14 stati metastabili che interconvertono lentamente (più di 10 microsecondi, vedi Fig. 1). Lo stato più popolato coincide con la struttura del complesso cristallografico e gli stati intermedi servono ad indurre, attraverso diversi percorsi in un modello tipo imbuto, la conformazione bioattiva nel peptide (elica) e a muoversi verso il sito finale.

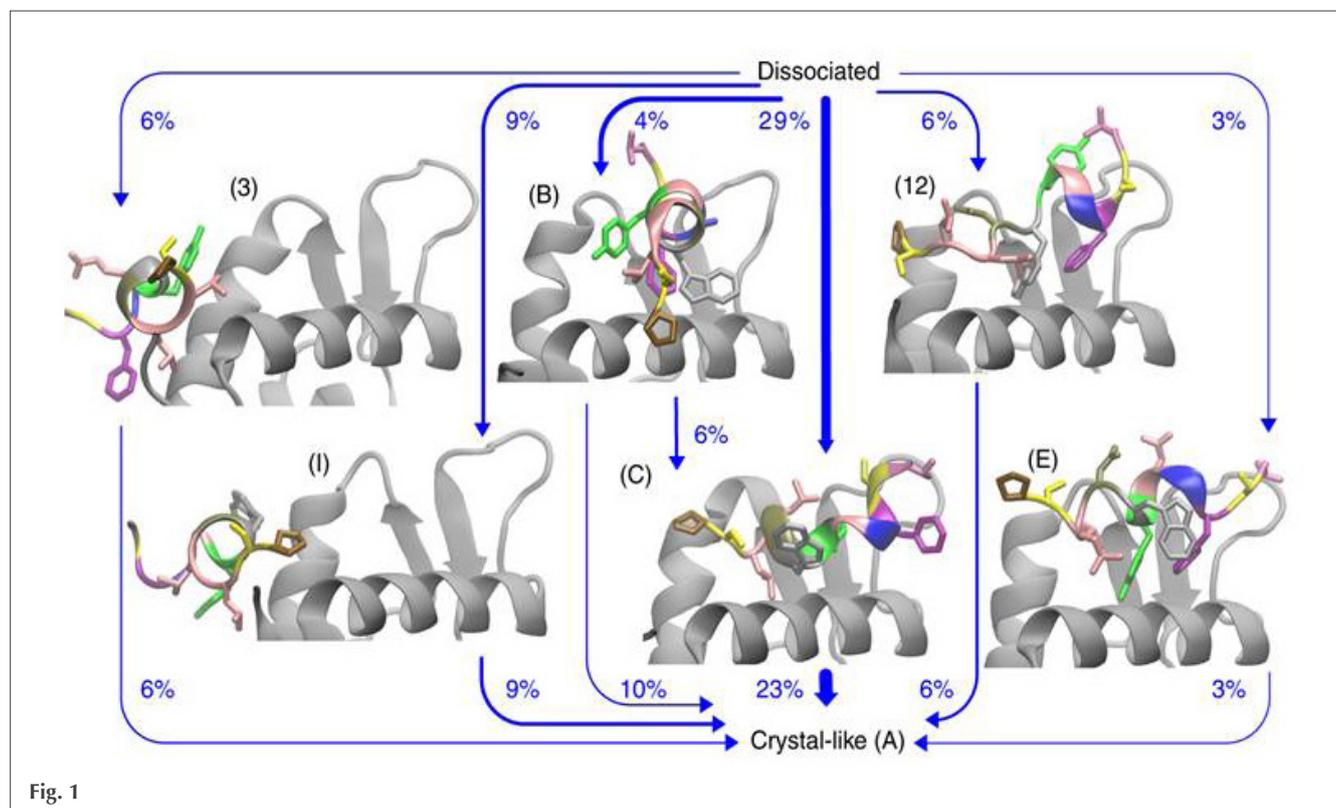


Fig. 1