



a cura di Silvia Cauteruccio e Monica Civera

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

Reazioni di borilazione diretta in condizioni metal-free

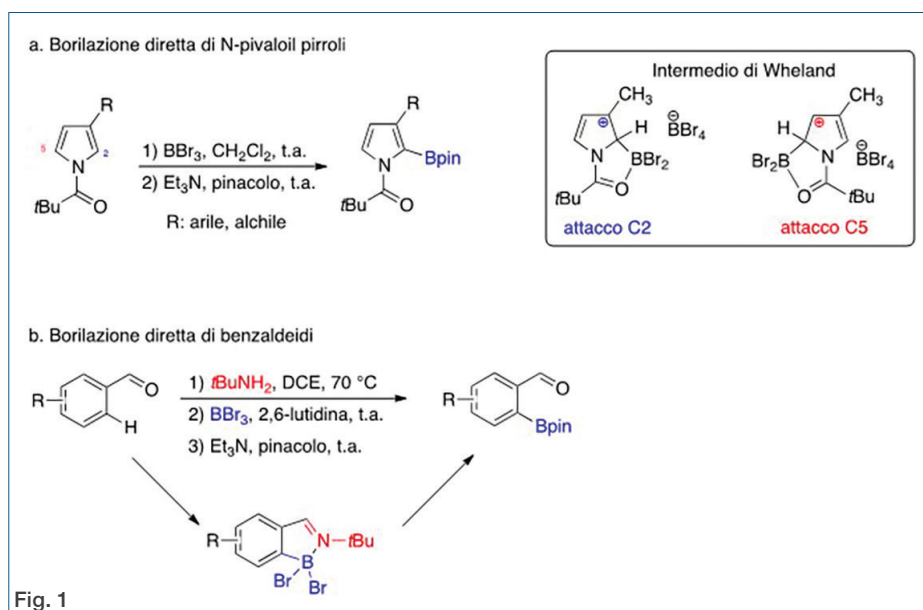
Acidi ed esteri boronici sono intermedi sintetici molto importanti che ricoprono un ruolo chiave in diverse trasformazioni in sintesi organica, soprattutto in reazioni di *cross coupling* mediate da metalli di transizione. Da un punto di vista sintetico, la preparazione di organoborani attraverso la formazione di un legame carbonio-boro si può realizzare mediante diverse tipologie di reazione, tra cui l'idroborazione di alcheni, la borilazione di alogenuri arilici o alifatici o la borilazione diretta di legami C-H mediante catalisi organometallica e, più recentemente, anche in condizioni *metal-free*. In letteratura ritroviamo due esempi interessanti di borilazione selettiva del legame C-H in condizioni *metal-free* di substrati aromatici in presenza di BBr_3 quale fonte di boro e successivo trattamento con pinacolo (Fig. 1a e 1b).

Nel primo esempio [Z. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, <https://doi.org/10.1002/anie.202016573>] la borilazione diretta di pirroli *N*-pivaloil sostituiti avviene selettivamente in posizione C2 per trattamento con BBr_3 e successivamente con trietilammina e pinacolo a temperatura ambiente (Fig. 1a). In questo caso il gruppo pivaloile sull'atomo di azoto orienta la specie boronica nella posizione

C2 stericamente più ingombrata, formando selettivamente prodotti di monoborilazione. Studi meccanicistici condotti mediante calcoli DFT indicano che la selettività di borilazione verso la posizione C2 rispetto alla posizione C5 del 3-metil-1-pivaloil-pirrolo sia dovuta alla maggiore stabilizzazione dell'intermedio di Wheland per la presenza del gruppo metilico elettron-donatore in posizione 3 (Figura 1a), e tale effetto è ancora più marcato in derivati pirrolici 3-aril sostituiti.

Nel secondo esempio [N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, **143**, 2920] è stata sviluppata una strategia di borilazione diretta di benzaldeidi variamente sostituite utilizzando un gruppo orientante "transiente" di natura imminica (Fig. 1b). Questa metodologia risulta molto interessante, perché se da un lato l'impiego di gruppi orientanti "transienti" nella funzionalizzazione di legami C-H presenta il notevole vantaggio di inserire e rimuovere il gruppo orientante mediante un processo *one-pot*, dall'altro si dimostra come sia possibile condurre una borilazione diretta *metal-free* su sistemi arilici elettron-poveri. Infatti, tali reazioni, che procedono mediante un meccanismo di sostituzione elettrofila aromatica, avvengono principalmente su sistemi elettron-ricchi quali aniline, fenoli o derivati indolici. In questo caso, il processo di borilazione di ben-

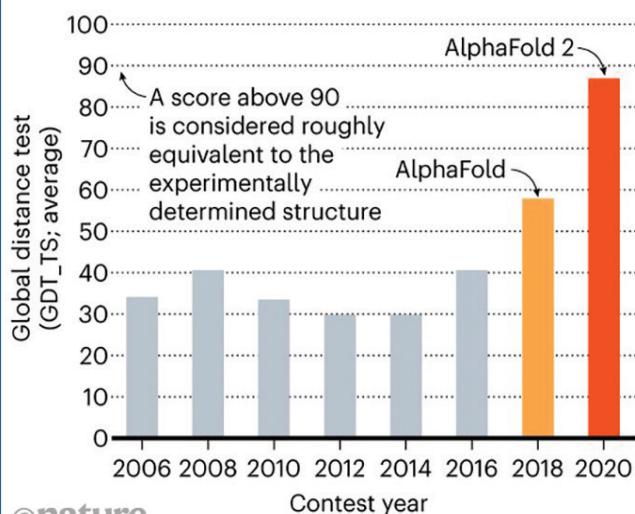
zaldeidi dimostra come l'efficacia del gruppo orientante prevalga sulla natura elettronica del substrato aromatico. Un approccio alternativo per la sintesi di esteri boronici prevede reazioni di borilazione fotoindotte. Sebbene queste ultime siano state sviluppate inizialmente in presenza di complessi metallici, più recentemente sono stati riportati altrettanti esempi di processi fotocatalitici di borilazione in presenza di organocatalizzatori o addirittura mediante attivazione fotochimica diretta. Una panoramica sistematica





STRUCTURE SOLVER

DeepMind's AlphaFold 2 algorithm significantly outperformed other teams at the CASP14 protein-folding contest — and its previous version's performance at the last CASP.



©nature

Fig. 2

ed esaustiva sullo studio di reazioni di borilazione fotoindotte di diversi substrati organici negli ultimi venticinque anni è stata riportata nella review di T. Marder [T.B. Marder, *Chem. Rev.*, 2021, <https://dx.doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01236>].

Alphafold: l'intelligenza artificiale applicata alla predizione di strutture proteiche

Il 30 novembre 2020 sulla rivista *Nature* [<https://doi.org/10.1038/d41586-020-03348-4>] viene pubblicata la notizia che Alphafold, il programma di deep-learning sviluppato da DeepMind (Google), è riuscito a raggiungere una capacità predittiva della struttura tridimensionale di proteine, in alcuni casi, paragonabile a quella sperimentale. Nella competizione internazionale CASP14 (*Critical Assessment of Structure Prediction*), nata con l'obiettivo di migliorare i metodi computazionali per il calcolo predittivo delle strutture proteiche, il software ha raggiunto un'accuratezza, valutata in termini di GDT (*Global Distance Test*), superiore a 90 (Fig. 2). Questa soglia, ritenuta il limite per considerare la predizione affidabile, si riferisce alla percentuale

di sovrapposizione tra la struttura predetta e quella sperimentale. Rispetto alle competizioni CASP precedenti, nessun metodo era mai riuscito a raggiungere questi livelli, neppure la versione precedente di AlphaFold che, nella competizione CASP del 2018, ha raggiunto un valore di GDT di poco superiore a 60 (posizionandosi comunque nei top 5 dei migliori tools). Infatti, costruire la struttura 3D di una proteina a partire da una sequenza di amminoacidi è stata la sfida sperimentale e computazionale degli ultimi quant'anni per le ovvie implicazioni in campo farmaceutico. All'inizio del 2020 grazie ad Alphafold sono state predette le strutture di molte proteine di SARS-CoV-2, confermate poi da studi sperimentali. Rispetto agli approcci sperimentali e ai classici metodi computazionali limitati da tempi elevati e da costi notevoli, Alphafold è un *tool* capace di produrre un risultato in pochi minuti, quindi è veloce, ed è capace di eguagliare, in termini di accuratezza, una struttura sperimentale. I dettagli dell'algoritmo sono stati resi pubblici nel 2020 [A.W. Senior, *Nature*, 2020, <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1923-7>]. Alphafold si basa su un algoritmo di *deep-learning* in cui una rete neurale è 'addestrata' utilizzando strutture note di proteine (prese dal Protein Data Bank), sequenze di allineamento multiplo e sequenze correlate evolutivamente. In particolare, data una sequenza di amminoacidi di una proteina di cui si vuole determinare la struttura 3D, Alphafold fornisce una predizione della distribuzione di probabilità delle distanze inter-residuo per tutte le coppie (sulla base dei carboni 'beta'). Il set completo delle previsioni di distribuzione delle distanze costruite combinando tutte le previsioni è definito un distogramma (dall'istogramma della distanza). Per costruire una struttura 3D conforme alla distribuzione al distogramma, si costruisce un potenziale corrispondente, specifico per la proteina, dipendente dai parametri torsionali della proteina e dalle distanze tra i residui. Attraverso un algoritmo di minimizzazione, questi parametri torsionali sono 'ottimizzati' e la struttura corrispondente all'energia di potenziale minimo è quella che viene selezionata come predizione migliore.