



CORRELAZIONI MULTIDIMENSIONALI DI INTERAZIONI NON-COVALENTI

Le correlazioni multidimensionali sono un moderno strumento della chimica-fisica organica che fonda le sue radici nelle correlazioni lineari di energia libera. Lo sviluppo di questa tecnica nell'ambito della catalisi asimmetrica richiede specifici parametri capaci di descrivere il modo di interazione tra il catalizzatore ed il substrato. Qui viene data una breve descrizione di come si sia arrivati ad includere parametri per la descrizione di interazioni non-covalenti in queste correlazioni.

Le correlazioni lineari di energia libera (o Linear Free Energy Relationships, LFERs) sono una potente metodologia mediante la quale, quasi un secolo fa, ha preso slancio quella disciplina che oggi conosciamo come chimica-fisica organica. Le LFERs permettono di mettere in relazione la reattività con la struttura di una serie di composti chimici mediante la definizione di specifici parametri. Tali parametri descrivono i diversi gruppi o sub-unità molecolari che differenziano la serie in esame assegnando un valore numerico ad ognuno di essi. Questi assumono quindi un'importanza basilare dal momento che permettono di ottenere informazioni quantitative riguardo all'influenza che questi gruppi hanno sulla reattività chimica. LFERs quali l'equazione di Hammett, di Taft, o di Brønsted sono alla base della comprensione meccanicistica degli effetti elettronici e sterici di molte trasformazioni e processi catalitici (Fig. 1) [1]. Inoltre, una volta ottenuta una correlazione lineare, è possibile la predizione della reattività di molecole inizialmente escluse dalla serie di composti in esame mediante semplice estrapolazione, ammesso che il parametro per tale composto sia noto. Tuttavia, molte LFERs classiche soffrono di alcune limitazioni legate a disponibilità e facilità di derivazione dei parametri che contengono, specialmente per sistemi relativamente complessi.

L'utilizzo della chimica computazionale viene incontro a questa limitazione. Oggi, questa permette di calcolare le proprietà fisiche e strutturali di molecole organiche e inorganiche in modo accurato e relativamente rapido. Il gruppo di Sigman della University of Utah ha dimostrato che certi descrittori computazionali possono sostituire noti parametri sperimentali. Ad esempio, le frequenze vibrazionali di stretching C=O di una serie di acidi carbossilici aromatici correlano con i valori di σ di Hammett, mentre parametri sterici calcolati quali *Sterimol* o il *buried volume* possono essere usati in sostituzione dei parametri sterici di Charton o Taft. Inoltre, l'utilizzo di tecniche computazionali permette di calcolare un gran numero di parametri che possono essere inclusi in *correlazioni multidimensionali* (anche non-lineari, cioè di polinomi di grado superiore a 1), permettendo di inserire possibili effetti sinergici dovuti alla sostituzione simultanea di due o più sostituenti. In una qualche misura, questo approccio può quindi essere assimilato alle QSARs (Quantitative Structure-Activity Relationships), anche se queste impiegano parametri che tipicamente non permettono una immediata interpretazione meccanicistica (Fig. 1) [2]. Le regressioni multidimensionali introdotte da Sigman rappresentano una strategia che permette sia l'interpretazione dell'equazione modello per l'ottenimento di informazioni meccanicistiche, che

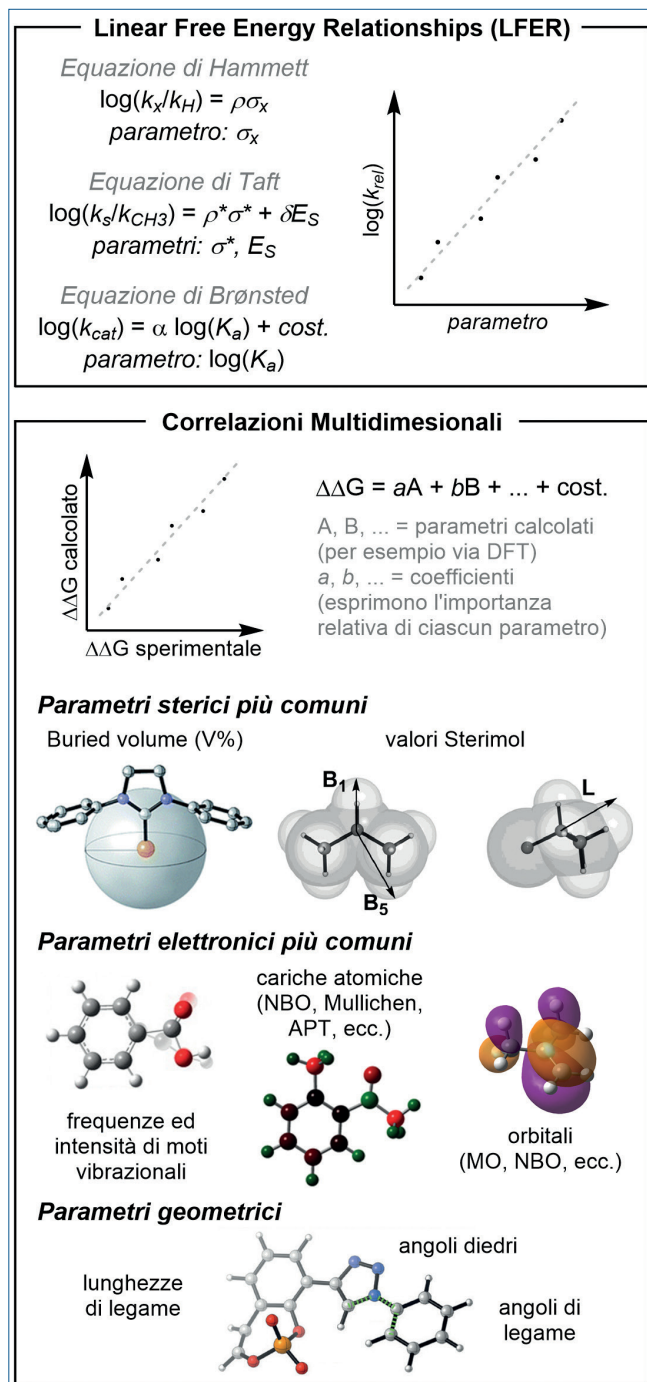


Fig. 1 - Esempi di LFERs classiche ed esempi di parametri computazionali utilizzabili in correlazioni multidimensionali

estrapolazione o predizione di reattività mediante valutazione virtuale di composti non ancora testati o sintetizzati. In questo contesto, l'osservabile sperimentale può essere una qualsiasi grandezza assimilabile ad un valore di ΔG , $\Delta G^\ddagger$ o $\Delta\Delta G^\ddagger$, ad esem-

pio i rapporti isomerici (e.e., d.r., r.r.), TOF (turn-over frequency) o TON (turn-over number) ottenuti mediante una serie di catalizzatori differenti, oppure il potenziale redox di un gruppo di composti.

Nel 2016, ci siamo chiesti se questo approccio potesse permettere l'individuazione di interazioni non covalenti (INC) in catalisi asimmetrica. Queste hanno un ruolo fondamentale per l'induzione di enantioselettività in una molteplicità di trasformazioni catalitiche, quindi la capacità di individuarle, capirle e possibilmente manipolarle offre l'opportunità di ottimizzare tali trasformazioni mediante un approccio razionale piuttosto che per tentativi [3]. Tuttavia, l'identificazione di parametri capaci di descrivere INC viene complicata dalle modeste energie in gioco (0-2 kcal/mol) e dalla natura dinamica di queste interazioni. Per risolvere questo problema abbiamo inizialmente preso in considerazione la risoluzione di alcoli **1** mediata da basi di Lewis chirali quali **2a-2b** (Fig. 2) [4]. In questa trasformazione, il catalizzatore **2** si addiziona all'anidride propionica a generare l'intermedio attivato **3**, il quale è in grado di subire sostituzione acilica nucleofila da parte del substrato **1**. Essendo **3** un intermedio chirale, l'acilazione dei due enantiomeri (S)-**1** ed (R)-**1** potrà avvenire con energie di attivazione diverse risultando in un processo enantio-selettivo in cui la selettività dipende anche dalle INC presenti ai TSs (*transition states*) **4**. Tali interazioni si riflettono in un $\Delta\Delta G^\ddagger$ diverso a seconda della natura del catalizzatore **2** e del substrato **1**. Nel caso delle 28 combinazioni catalizzatore-sostanza in esame, la selettività varia nell'intervallo s=6-117, corrispondente ad un range di energia $\Delta\Delta G^\ddagger$ =0,9-2,7 kcal/mol (in accordo con il Principio di Curtin-Hammett).

Con l'obiettivo di trarre informazioni qualitative e quantitative sulle INC presenti al TS di reazione mediante correlazioni multidimensionali, abbiamo valutato la capacità di diversi gruppi presenti nei substrati **1** di interagire con l'intermedio **4** derivante sia da **2a** che da **2b**. Questo è stato fatto mediante DFT ottimizzando la struttura di addotti non-covalenti **6** (π -stacking) tra **4** e i diversi gruppi arilici di **1** (studi preliminari hanno escluso l'interazione CH- π con i gruppi alchilici dal momento che queste presentano energie minori). Da tali strutture sono stati derivati due nuovi parametri: i) l'energia di interazione relativa (E_π) e ii) la distanza di interazione (D_π), che è rilevante



in quanto in grado di influenzare i requisiti geometrici del TS e di conseguenza il $\Delta\Delta G^\ddagger$ (cioè la selettività).

In aggiunta a questi nuovi descrittori per la valutazione di INC sono stati calcolati altri parametri che tenessero conto dell'influenza sterica dei diversi gruppi arilici ed alchilici nei vari substrati **1**. A tale scopo sono stati utilizzati i parametri *Sterimol*, che descrivono lo spessore minimo ($B1$) e massimo ($B5$) del gruppo in esame, e la sua lunghezza (L). Applicando una regressione multidimensionale ai valori di selettività ottenuti per 28 diverse combinazioni di catalizzatori e substrati è stata ottenuta l'Eq. 1. Questo modello presenta quattro termini in cui sono inclusi quattro parametri. Due di questi sono $D\pi$ e $E\pi$, che spiegano come l'interazione di π -stacking tra il gruppo arile del substrato ed il catalizzatore sia fondamentale per l'aumento della selettività in questa reazione. Inoltre, $B1_{Alk}$ (lo spessore minimo del gruppo alchilico del substrato) e $B5_{Ar}$ (lo spessore massimo del gruppo arilico del substrato) suggeriscono che anche l'influenza sterica di questi gruppi è importante per la differenziazione dei due enantiomeri. Tenendo conto di queste informazioni, è stato proposto un modello stereochimico che è schematizzato in Fig. 2.

Seppur semplice, questo esempio ha rappresentato un importante *proof-of-principle* per lo sviluppo delle correlazioni multidimensionali nel contesto della catalisi asimmetrica mediante l'inclusione di INC. Dopo questo, altri esempi sono seguiti che hanno portato alla razionalizzazione dell'enantioselettività osservata in una serie di reazioni complesse. Queste includono:

- la fluorurazione enantioselettiva di alcoli allilici mediante catalisi in trasferimento di fase [4];
- la diarilazione enantioselettiva di acrilati catalizzata da Pd [5];
- l'amminazione ossidativa di isochinoline [6].

In questi casi, il calcolo diretto del meccanismo di reazione e dei TS determinanti per la selettività sen-

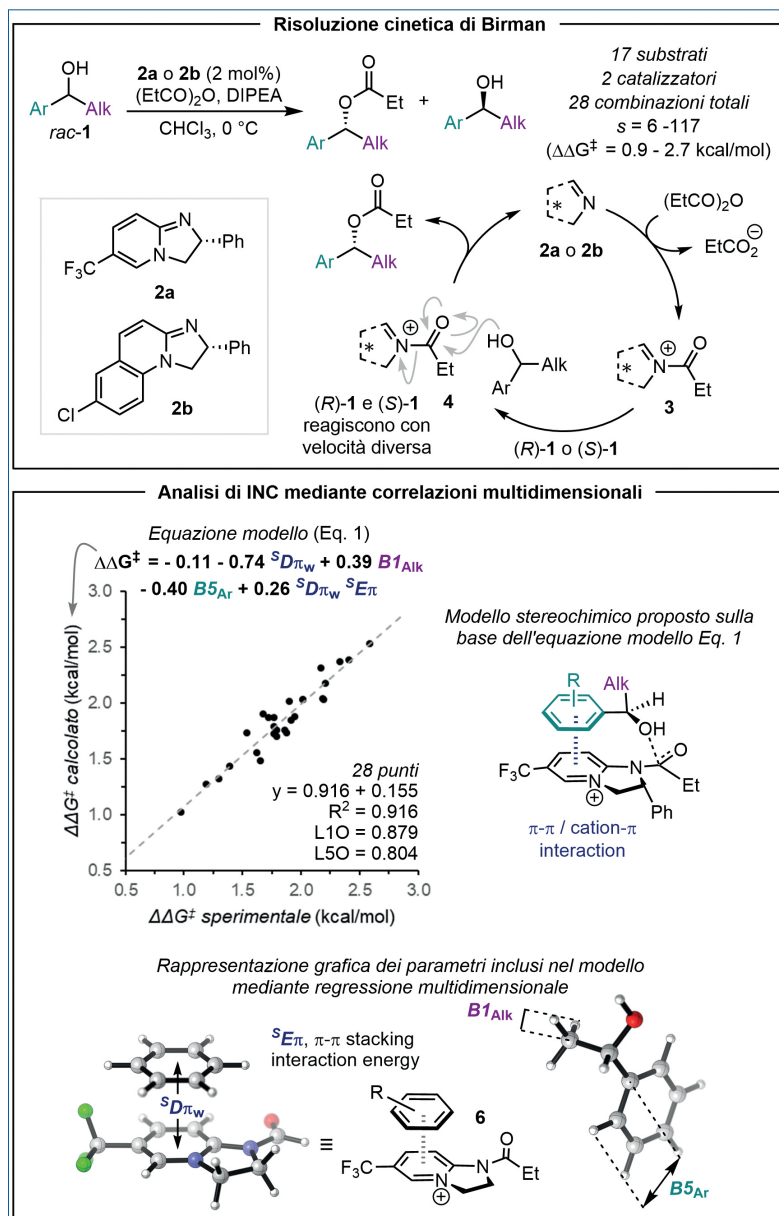


Fig. 2 - Studi preliminari sulla risoluzione cinetica di Birman per l'utilizzo di nuovi parametri atti alla descrizione di INC in catalisi mediante correlazioni multidimensionali

za una direzione data dalle correlazioni multidimensionali sarebbe stata proibitiva. In alcuni di questi casi studio, la combinazione delle due tecniche ha permesso di ottenere una mutua validazione dei risultati in cui conclusioni analoghe riguardanti il modello stereochimico in gioco sono state ottenute da correlazioni multidimensionali e calcolo diretto di TS. Dunque, con questi studi abbiamo dimostrato che seppur concettualmente semplici, le correlazioni

multidimensionali rappresentano un moderno strumento della chimica-fisica organica che permette la diretta razionalizzazione ed ottimizzazione di reazioni chimiche mediante la scelta oculata di parametri adatti alla descrizione del sistema in esame. In questo senso, il maggior limite posto dalla metodologia è dato dalla disponibilità di parametri che, grazie a tecniche computazionali sempre più avanzate ed accurate, viene per lo più ristretto alla creatività dell'operatore. Lo sviluppo di nuovi parametri adatti alla descrizione di INC ha permesso, ad esempio, di ottenere informazioni meccanicistiche per una serie di trasformazioni complesse alle quali sarebbe stato impossibile accedere in altro modo. Tali metodologie sono applicabili virtualmente ad una enorme varietà di ambiti della chimica, dando così ampio respiro a questo approccio

moderno che fonda le sue radici alle origini della chimica-fisica organica.

BIBLIOGRAFIA

- [1] D.A. Dougherty, E.V. Anslyn, *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, Herndon, 2005.
- [2] C.B. Santiago, J.-Y. Guo *et al.*, *Chem. Sci.*, 2018, **9**, 2398.
- [3] M. Orlandi, *Physical Sciences Reviews*, 2020, DOI: doi.org/10.1515/psr-2018-0090.
- [4] M. Orlandi, J.A.S. Coelho *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 6803.
- [5] M. Orlandi, M.J. Hilton *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 12688.
- [6] M. Orlandi, F.D. Toste *et al.*, *Ang. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 14080.

Multidimensional Correlation of non Covalent Interactions

Multidimensional correlation analysis is a modern tool in physical-organic chemistry that originates from classical linear free energy relationships. The development of this technique in the context of asymmetric catalysis required the establishment of new parameters capable of describing how the catalyst and the substrate interact. Here, a brief discussion about how we managed to include non-covalent interactions in such correlations is given.