



LA CHIMICA DEL BORO IN SINTESI ORGANICA

L'attività legata al Premio Junior alla Ricerca 2022 'Chimica organica nei suoi aspetti metodologici' ha riguardato lo sviluppo di nuove metodologie sintetiche asimmetriche degli esteri boronici. Tali metodologie permettono, inoltre, l'introduzione di gruppi organici fluorurati, offrendo così nuove strategie per l'incorporazione di atomi di fluoro in composti farmaceutici.

L'attività di ricerca per la quale ho ricevuto il "Premio Junior alla Ricerca 2022" riguarda il lavoro svolto nell'ultimi quattro anni presso il Dipartimento di Chimica dell'Università di Bristol (GB), sotto la supervisione del Prof. Varinder Aggarwal. La ricerca sviluppata si è concentrata sulla reattività dell'estere pinacolico dell'acido boronico ("Bpin"), un gruppo funzionale considerato tra i più versatili in sintesi organica. Infatti, il gruppo Bpin può essere convertito in tanti altri gruppi funzionali, come per esempio alcoli, ammine, alogenuri. Tuttavia, la conversione del gruppo Bpin in gruppi fluorometilici (-CH₂F) o difluorometilici (-CHF₂) non era mai stata riportata in letteratura, per cui essa è stata oggetto del nostro studio. Infatti, poiché i gruppi -CH₂F e -CHF₂ sono rispettivamente bioisostericici con un gruppo metile (-CH₃) ed un gruppo idrossi (-OH), la loro incorporazione in molecole organiche è desiderabile per implementare l'attività biologica di queste ultime. Nel lavoro che abbiamo riportato, abbiamo dimostrato come sia possibile trasformare esteri boronici in gruppi -CH₂F o -CHF₂ attraverso un processo a due stadi: prima una rea-

zione di omologazione di Matteson con un carbenoide fluorurato, e poi una sostituzione del gruppo Bpin, rispettivamente con un atomo di idrogeno o di fluoro (Fig. 1, 2). I carbenoidi fluorurati utilizzati sono facilmente ottenibili da reattivi commercialmente disponibili, ma essendo instabili, richiedono un uso in eccesso e basse temperature di reazione (-78 °C).

Le reazioni messe a punto mostrano una discreta compatibilità con altri gruppi funzionali, inclusi gli esteri metilici che potrebbero reagire con il carbenoide in eccesso. Tuttavia, mentre la conversione del gruppo Bpin in -CH₂F sembra essere efficace in molti casi, la trasformazione nel gruppo -CHF₂ risulta invece penalizzata da una scarsa efficienza nel secondo stadio (sostituzione del gruppo Bpin con un atomo di fluoro), probabilmente a causa dell'instabilità del relativo intermedio di reazione. Un importante vantaggio di queste metodologie riguarda la loro stereospecificità: la disposizione spaziale dei sostituenti sul carbonio legato al Bpin non viene alterata durante il corso delle reazioni. Questo permette, quindi, di accedere a composti

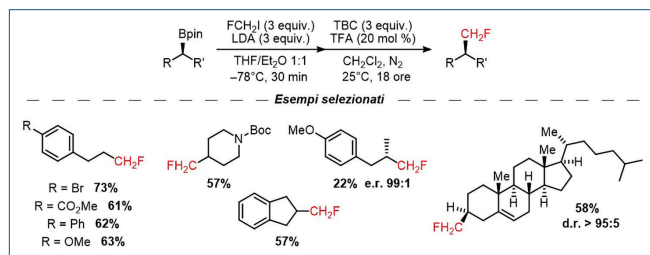


Fig. 1 - Da V. Fasano et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, 59, 8502

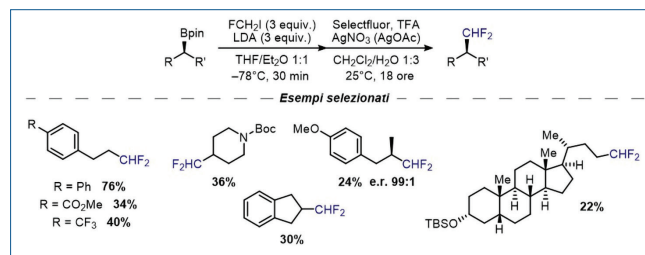


Fig. 2 - Da V. Fasano et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, 59, 8502

A Valerio Fasano è stato assegnato il Premio Junior alla Ricerca 'Chimica organica nei suoi aspetti metodologici' 2022 dalla Divisione di Chimica Organica della SCl.

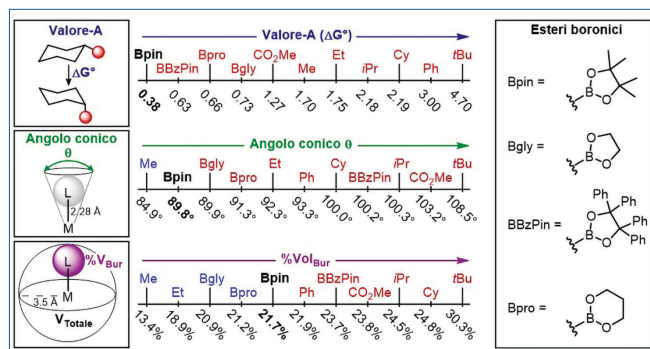
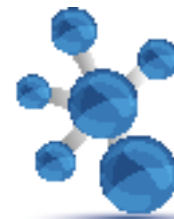


Fig. 3 - Da V. Fasano *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, 59, 22403

fluorometilati a disposizione spaziale (stereochemica) definita, un'utile caratteristica per il design di molecole biologicamente attive. Infatti, in altre reazioni di fluorometilazione la stereochemica è solitamente difficile da controllare dato che procedono attraverso reazioni di addizioni di radicali ad alcheni. La peculiare chimica del boro offre quindi vantaggi dal punto di vista stereochemico, tanto da essere ampiamente sfruttata in sintesi asimmetrica. Quest'ultima è stata al centro anche di altri lavori per i quali ho ricevuto il Premio Junior alla Ricerca 2022. Di particolare rilievo sono l'analisi stereodescrittiva del gruppo Bpin e lo studio sulla diastereoselettività nelle reazioni di omologazione degli esteri boronici. Nel primo caso, abbiamo mostrato come diversi parametri sperimentali e computazionali suggeriscono che il gruppo Bpin sia relativamente piccolo nonostante contenga due atomi di carbonio quaternari adiacenti l'un l'altro (Fig. 3). Infatti, la planarità della triade ossigeno-boro-ossigeno gioca un ruolo importante nella minimizzazione delle interazioni steriche con gli altri atomi presenti nell'estere boronico. Il nostro studio fornisce, quindi, una migliore correlazione tra l'ingombro sterico del gruppo Bpin e la stereoselettività os-

servata in specifiche reazioni degli esteri boronici. Nel secondo caso, abbiamo studiato computazionalmente l'origine della diastereoselettività nella reazione di omologazione degli esteri boronici (reazione di Matteson) (Fig. 4). Tale reazione prevede il trattamento di un estere boronico chirale con (diclorometil)litio in presenza di ZnCl₂. Il prodotto che si forma (un estere boronico α -clorurato) contiene una nuova unità carboniosa la cui stereochemica viene dettata dall'ambiente asimmetrico che si crea durante la reazione. Il nostro studio ha mostrato come l'origine dell'asimmetria (in questo caso diastereoselettività) sia dovuta non solo a repulsioni steriche, ma anche ad un'interazione elettrostatica presente esclusivamente nello stato di transizione, quello a più bassa energia, che porta al prodotto osservato. Tale interazione attrattiva risulta fondamentale nel controllo della stereochemica del processo, come dimostrato dal fatto che i substrati che non possono instaurare tale interazione reagiscono con bassa diastereoselettività.

In conclusione, l'attività di ricerca descritta ha riguardato lo sviluppo di nuove metodologie sintetiche asimmetriche degli esteri boronici, con particolare rilievo sia all'introduzione di gruppi fluorometilici sia alla descrizione stereochemica della chimica riguardante gli esteri boronici.

Ringraziamenti

I lavori premiati sono stati prodotti presso l'Università di Bristol, nei laboratori del Prof. Varinder Aggarwal che ringrazio sentitamente. Ringrazio inoltre il Prof. Daniele Passarella (Università di Milano) per la candidatura a questo premio prestigioso, come anche i membri della Divisione di Chimica Organica per aver gentilmente sostenuto e approvato la mia candidatura.

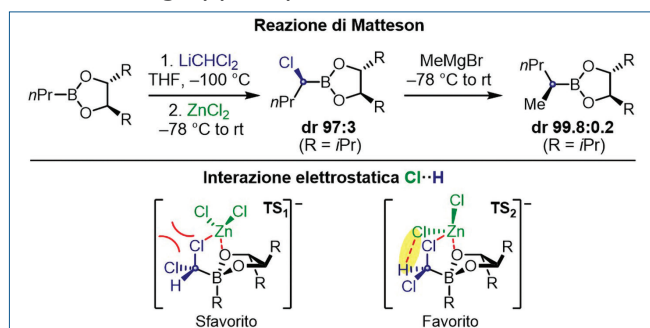


Fig. 4 - Da V. Fasano *et al.*, *Tetrahedron*, 2021, 78, 131810

Boron Chemistry in Organic Synthesis

The Junior Research Award 2022 'Methodologies in organic chemistry' has been awarded for developing new asymmetric methodologies for the synthesis of boronic esters. The methodologies developed also allow the introduction of fluorinated groups, thus offering new strategies for the incorporation of fluorine atoms into active pharmaceutical ingredients.