

Recenti approcci alla sintesi di composti eteroaromatici a base tiofenica

Composti aromatici condensati contenenti anelli tiofenici, ad esempio dibenzotiofeni, benzoditiofeni e naftoditiofeni, sono ad oggi tra i sistemi più studiati sia nel mondo accademico che in quello industriale, grazie alle loro peculiari proprietà elettroniche e strutturali, incluse un'ottima delocalizzazione del sistema π , rigidità strutturale, conduttività ed elevata mobilità di carica. Questi composti trovano così potenziali applicazioni in dispositivi optoelettronici e materiali polimerici, quali transistor, diodi, celle fotovoltaiche e polimeri organici semiconduttori.

Recentemente, la sintesi di questi sistemi ha trovato un preziosissimo alleato nelle reazioni di funzionalizzazione diretta C-H selettive, le quali, come spesso sottolineato nelle rubriche passate, rappresentano un'alternativa molto conveniente ai tradizionali *cross coupling* catalizzati da metalli di transizione, non necessitando di una preliminare funzionalizzazione dei materiali di partenza. In questo contesto merita menzionare una procedura altamente regioselettiva per la sintesi di derivati dibenzotiofenici funzionalizzati che sfrutta un *cleavage* Pd(II)-catalizzato dei legami C-S e C-H di difenil solfuri, e che non prevede l'impiego di quantità stechiometriche di sali di argento quali ossidanti [N. Chatani, *Chem. Sci.*, DOI:10.1039/C5SC04890G]. Interessante il meccanismo proposto per questo processo Pd(II) catalizzato, nel quale il prodotto finale viene generato da un passaggio di addizione ossidativa, piuttosto che dal tipico stadio finale di eliminazione riduttiva, che produce la specie di Pd(O), a sua volta rigenerata a Pd(II) da un ossidante esterno. Infatti, in assenza di un ossidante esterno, il palladaciclo **A** subisce un'iniziale *cleavage* riduttivo del legame C-S a dare la coppia ionica **B**, la quale per addizione ossidativa del Pd(O) sul legame Ph-S e successiva protonolisi ad opera dell'acido carbossilico libera il prodotto finale (Fig. 1a). D'altra parte, per la stessa reazione condotta in presenza di AgOAc quale ossidante [X. Zhou, *Chem. Eur. J.*, 2014, **20**, 7258], si osserva la formazione del prodotto derivante dal *coupling* ossidativo C-H/C-H (Fig. 1b).

Concludo, segnalando un esempio molto efficace di *Diversity Oriented Synthesis* applicata a derivati benzoditiofenici (BDTs) e naftoditiofenici (NDTs), sfruttando una strategia *metal-free* a due

passaggi: i) alchilazione diretta di aril solfossidi altamente regioselettiva, grazie alla presenza del sostituito S(O)R quale gruppo orto-orientante; ii) eterocicizzazione mediata da elettrofili [D.J. Procter, *Chem. Sci.*, 2016, **7**, 1281]. Rispetto alle comuni procedure utilizzate per la sintesi di BDTs e NDTs, che prevedono *cross coupling* Pd-catalizzati, questa procedura offre il notevole vantaggio di ottenere questi sistemi non contaminati da metalli pesanti, la cui presenza, anche in tracce, è deleteria nel settore dei dispositivi elettronici a base di molecole organiche.

Simulazioni di dinamica molecolare di proteine: un esempio di come migliorare il campionamento dello spazio conformazionale

Grazie ai progressi fatti nel campo delle *computer facilities* e nello sviluppo di *software*, molti dei fenomeni che avvengono in natura sulla scala dei millesimi di secondo possono essere studiati e simulati anche virtualmente utilizzando diversi approcci di dinamica molecolare (MD). Ma quanto lunghe devono essere le simulazioni di MD per ottenere la convergenza e quindi essere capaci di riprodurre quello che succede sperimentalmente? Recentemente Bowman [*J. Comput. Chem.*, 2016, **37**, 558] ha osservato come occorrono simulazioni di almeno 100 microsecondi per ottenere una buona correlazione con i parametri d'ordine che si ottengono via spettroscopia NMR e che si riferiscono a fenomeni che avvengono su una scala di tempi di pico-nanosecondi. Se si vuole studiare un evento come un cambio conformazionale o il *folding* di una proteina che avviene in tempi più lunghi, per ottenere delle simulazioni a convergenza conviene utilizzare tecniche di MD che aumentano in campionamento dello spazio conformazionale, come la metadinamica o la *steered* MD, e permettono di ridurre i tempi di calcolo. Questi metodi di solito si basano sulla definizione di Variabili Collettive (CV) lungo le quali il sistema evolve. Un interessante lavoro di Pandini [*J. Comput. Chem.*, 2016, disponibile on line], mostra l'utilizzo di una nuova CV per accelerare lo studio delle conformazioni di piccole proteine. La sequenza della proteina viene divisa in gruppi di quattro residui ai quali viene assegnata una lettera, o SA *sequence-independent structural alphabets*, che identifica una struttura predefinita del *backbone* sulla base di una libreria di 25 SA. Con queste stringhe può essere codificata tutta la proteina o solo un frammento. La CV basata su queste SA utilizza una funzione che misura lo scarto tra la struttura dell' SA di riferimento e quella della proteina e, se utilizzata per lo studio del *folding* o della struttura di proteine con la metadinamica o con la *steered* MD, ha mostrato un miglioramento del campionamento dello spazio conformazionale rispetto a simulazioni classiche.

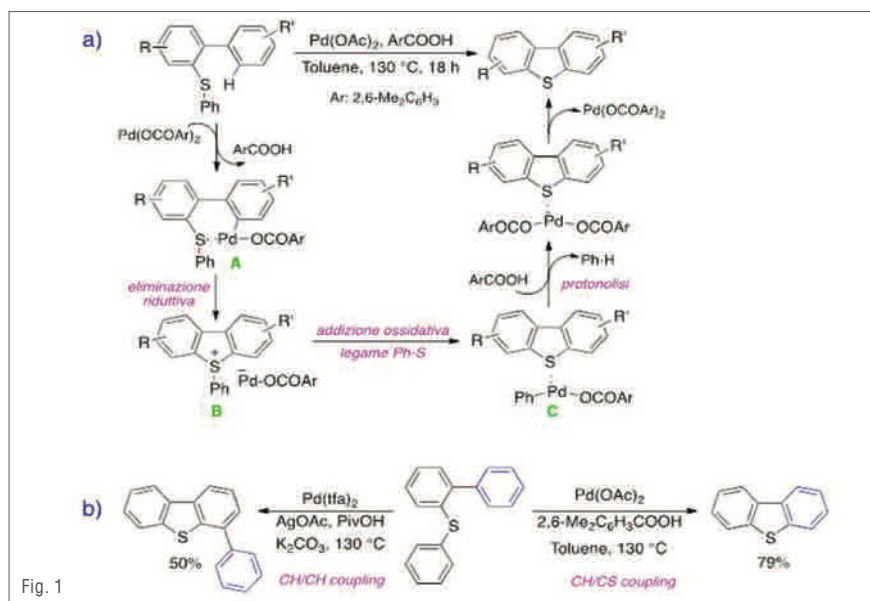


Fig. 1