

Title: Computational investigation on atropselective reactions

#### Research project

The number of axially-chiral compounds with practical applications in the pharmaceutical, agricultural and technological fields is steadily increasing. The main target of this project will be the computational investigation of reaction steps for the selective formation of atropisomeric compounds using chiral organocatalysts. The project will possibly deal with C–C, C–heteroatom and heteroatom–heteroatom axes and with  $sp^2$ - $sp^3$  or  $sp^2$ - $sp^2$  atropisomeric compounds. The target of the project will be to gain deeper insights on the fine features that determine the reaction axial selectivity in order to design better and more efficient catalysts for the reactions.

#### Workflow of activities

The experimental work will follow this workflow: a) an initial conformational studies of reagents, products and catalysts will be performed with both molecular mechanics and metadynamics methods; b) the Boltzmann weighted conformational ensembles will then be fully optimized at DFT level; c) the rotational barrier of the atropisomeric products will then be assessed at DFT level; d) a search for possible transition states (TS) will be carried out at DFT level with Berny or NEB methods; e) in some cases ECD calculations will be performed with TD-DFT methods, that will allow the assignment of unknown absolute configuration of axially chiral products. All the steps will be performed in solution phase using implicit solvation models such as ALPB, CPCM or SMD

Titolo: Studio computazionale per lo sviluppo di reazioni atroposelettive

#### Progetto di ricerca

Il numero di composti dotati di chiralità assiale con applicazioni nei campi farmaceutico, agrario e tecnologico e costantemente in crescita. L'obiettivo principale di questo progetto è lo studio computazionale di reazioni in cui si formano selettivamente composti atropoisomerici utilizzando organocatalizzatori chirali. Il progetto tratterà di atropoisomeri C–C, C–eterototomo o eterototomo–eterototomo e con assi di tipo  $sp^2$ - $sp^3$  o  $sp^2$ - $sp^2$ . L'obiettivo finale è quello di poter avere una intima comprensione degli aspetti fini che determinano la selettività della reazione allo scopo di poter fornire elementi utili per la progettazione di catalizzatori migliori e più efficienti.

#### Piano delle attività

Il piano delle attività sperimentali sarà il seguente: a) uno studio conformazionale esteso di reagenti, catalizzatori e prodotti con metodi sia di meccanica molecolare che di metadinamica; b) gli ensemble conformazionali pesati con la relativa popolazione di Boltzmann verranno completamente ottimizzati a livello DFT; c) le barriere rotazionali degli assi chirali dei prodotti saranno determinate a livello DFT; d) verrà condotta una ricerca dei possibili stati di transizione (TS) a livello DFT con metodo Berny o NEB; e) in alcuni casi gli spettri ECD dei prodotti verranno simulati a livello TD-DFT per l'attribuzione della configurazione assoluta dei prodotti con chiralità assiale. Tutti i passaggi precedenti verranno condotti adottando modelli di solvatazione implicita come ALPB, CPCM o SMD