

**Borsa di studio attivata ai sensi di quanto disposto dal D.M. n. 1061 del 10/08/2021**

Titolo del progetto: Ossidazione Sostenibile di Legami C-H

La borsa sarà attivata sul seguente corso di dottorato accreditato per il XXXVII ciclo:

SCIENZE CHIMICHE

Responsabile scientifico: Stefano Di Stefano

Area per la quale si presenta la richiesta: GREEN

Numero di mensilità da svolgere in azienda: 6

Numero di mensilità da svolgere all'estero: 6 presso Syngenta - Jealott's Hill International Research Centre, Bracknell, UK

Azienda: Syngenta LTD

Progetto di ricerca:

La necessità di una chimica sostenibile

Il crescente interesse per la questione ambientale richiede al chimico uno sforzo inedito e importante verso nuove metodologie chimiche capaci di ridurre l'impatto ambientale. Su questa linea, l' UE ha recentemente lanciato un "Green New Deal" (parte del quale costituisce il progetto "React-EU") per promuovere una transizione verso tecnologie "green" che consentano una riduzione dell'inquinamento, in particolare per le industrie chimiche e farmaceutiche. Questo cambiamento radicale implica la progettazione di nuove metodologie che evitino l'uso di reagenti nocivi come delineato nel "Chemicals Strategy for Sustainability Towards a Toxic-Free Environment"<sup>1</sup> In questo contesto i chimici dovranno progettare nuovi metodi efficienti e "green" per sintetizzare i composti desiderati. Questo implica la minimizzazione dei passaggi nelle vie sintetiche con la conseguente riduzione delle quantità di reagenti e solventi usati e dei prodotti di scarto. D'altro canto, il miglioramento della sostenibilità include lo sviluppo di nuovi reagenti "green" che sostituiscano quelli spesso costosi e tossici usati correntemente (per esempio, sostituendo i catalizzatori basati su metalli preziosi come Pd o Ir con metalli abbondanti e non tossici come Fe o Cu, oppure ossidanti organici come  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  con  $\text{H}_2\text{O}_2$  o  $\text{O}_2$ , etc).

Il miglioramento dell'efficienza: C-H Funzionalizzazione prevedibile

Una funzionalizzazione C-H selettiva rappresenta una reazione ideale in sintesi organica. La trasformazione diretta degli ubiquitari legami C-H presenti nelle molecole organiche in legami C-X (C-eteroatomo) o C-C rappresenterebbe una drastica riduzione di sforzo, tempo, e risorse richieste per ottenere il prodotto target desiderato. Una "late stage functionalization" infatti eviterebbe le manipolazioni improduttive necessarie nella vecchia metodologia di interconversione di gruppi funzionali, accorciando grandemente le vie sintetiche.<sup>2</sup> Nondimeno, la funzionalizzazione C-H deve però acquisire i caratteri di selettività e predicibilità necessari per essere utile in campo sintetico.<sup>3</sup>

Il miglioramento della sostenibilità: Ossidazioni C-H green con sistemi catalitici Fe/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

L'ossidazione selettiva dei legami C-H è attualmente uno dei temi di ricerca più affrontati nel campo delle trasformazioni in sintesi organica. Tuttavia, tale reazione è resa alquanto difficile dall'inerzia dei legami C(sp<sup>3</sup>)-H e dalla difficoltà di selezionarne uno specifico tra tanti presenti. In effetti questa reazione richiede alte temperature e pressioni e l'uso di metalli tossici e costosi (per esempio Ir, Rh, e Ru). Recentemente, l'avvento di catalizzatori a base di Fe e del Mn ha cambiato questo scenario fornendo nuove vie sostenibili per la C-H ossidazione. Con questi nuovi catalizzatori si ottengono buone efficienze e selettività utilizzando ossidanti a basso impatto ambientale e molto

economici come l'acqua ossigenata. Questo tipo di ossidazione è altamente sostenibile, in quanto usa metalli abbondanti e non tossici, ossidanti con elevata "atom economy" ( $H_2O_2$ ), avviene a temperatura ambiente, all'aria, e genera acqua come prodotto di scarto.

Predittività della reazione: C-H Ossidazione guidata dal riconoscimento

La selettività rimane un problema aperto nella C-H ossidazioni. La bassa reattività del legame C-H richiede la presenza di specie ossidanti altamente attive e quindi poco selettive. Un tipico esempio è offerto dall'ossidazione dei legami C-H di una lunga catena alifatica. Mentre è facile distinguere un metilene tra altre posizioni quando esso è vicino ad un gruppo funzionale (GF), questo compito diventa praticamente impossibile quando il metilene è remoto rispetto al GF. La catalisi supramolecolare offre una soluzione a questo problema. Il riconoscimento reversibile del substrato da parte del catalizzatore espone le funzioni del primo al sito attivo del secondo in modo da realizzare la selettività voluta.<sup>4</sup> Questo approccio permette l'ossidazione selettiva dei legami C-H remoti, e consente di predire e razionalizzare la selettività in base alla distanza geometrica tra il sito attivo e quello di riconoscimento nel catalizzatore. In alcuni lavori seminali, noi ed altri, abbiamo dimostrato la fattibilità di questo approccio.<sup>3</sup>

Recentemente abbiamo dimostrato che la discriminazione tra le posizioni metileniche di lunghe catene alifatiche può essere realizzata tramite un catalizzatore supramolecolare dotato di un core catalitico a base di Fe o Mn decorato con due recettori a base di benzo-18-corona-6, che utilizza  $H_2O_2$  come ossidante terminale.<sup>4</sup> Questo catalizzatore lega la testa ammonio di lunghe ammine primarie protonate attraverso legami idrogeno ed espone il sito catalitico all'ottavo e nono metilene della catena che vengono ossidate, indipendentemente dalla lunghezza della catena. Questo catalizzatore è stato poi utilizzato per ossidare selettivamente posizioni inusuali (previste tramite studi NMR e di docking molecolare) di derivati di composti di interesse farmacologico come il colesterolo<sup>5</sup> ed ha mostrato alta selettività di substrato. Questi risultati aprono nuove strade verso una C-H ossidazione prevedibile e mettono solide basi per il progetto che proponiamo.

Obiettivi del progetto e organizzazione del lavoro

Proponiamo di sviluppare il potenziale sintetico della C-H ossidazione guidata dal riconoscimento come chiave per una predittibile e sostenibile funzionalizzazione C-H di tipo "late stage". Questa innovazione migliorerebbe le vie sintetiche in termini di tempi, impegno economico, e prodotti di scarto. Il progetto si articolerà in tre fasi (WPs)

1) WP1 (6 mesi): Sviluppo di un modello per la predittibilità della selettività: Proponiamo di sviluppare un modello semplice per la predizione della regio (e stereo) selettività del nostro catalizzatore per una serie di substrati attraverso una combinazione di dati ricavati da studi NMR sulla modalità di binding e studi di meccanica molecolare.

2) WP2 (12 mesi) Modulazione geometrica della regioselettività: Proponiamo di sfruttare la selettività "geometrica" della nostra ossidazione guidata dal riconoscimento (l'ossidazione avviene su un legame C-H localizzato ad una precisa distanza dalla testa ammonio) per ossidare siti differenti della stessa molecola. Attaccheremo frammenti rimovibili di lunghezza diversa contenenti un terminale ammonio primario alla molecola da ossidare. La variazione della lunghezza del frammento dovrebbe spostare il sito di ossidazione nel substrato. Il modello sviluppato in WP1 dovrebbe far prevedere il sito di ossidazione. Questo concetto dovrebbe essere applicato ad una semplice diversificazione "late stage" di molti tipi di substrati tra cui potenziali farmaci.

3) WP3 (18 mesi) Regioselettività dell'ossidazione C-H di carbossilati: Gli acidi grassi sono facilmente ottenuti dalle biomasse e rappresentano una fonte appetibile di composti organici. Tuttavia, la loro conversione a chemicals di valore aggiunto è limitata, negli acidi insaturi, all'ossidazione demolitiva dei doppi legami C=C. Funzionalizzazioni diverse sarebbero più interessanti ma sono difficili perché prevedono la funzionalizzazione dei legami C-H non attivati nella loro lunga catena. Noi abbiamo già sviluppato un approccio basato sul riconoscimento per l'ossidazione selettiva dei metileni di questi acidi grassi in considerazione dell'idea del riconoscimento della testa ammonio descritto in precedenza. Più precisamente proponiamo di inserire nei recettori benzo-18-corona-6 del nostro catalizzatore dei cationi Bario ( $Ba^{2+}$ ) che legano, attraverso interazioni elettrostatiche, la forma carbossilato degli acidi grassi, guidando poi la loro ossidazione selettiva sui metileni voluti (un riconoscimento a cascata). Si potrebbe in questo modo riciclare, trasformandoli in chemicals ad alto valore aggiunto, gli acidi grassi presenti nelle biomasse di scarto.

## Novità e fattibilità del progetto

Questo progetto è ambizioso, ma ha un fondamento solido basato su risultati preliminari che attestano la sua fattibilità. I punti 1 e 2 sembrano più semplici e ci aspettiamo finiscano in un periodo più corto. Il punto 3 è inesplorato e richiederà più tempo. Comunque il programma dovrebbe essere concluso in tre anni.

Il progetto sarà una collaborazione tra l'Università di Roma La Sapienza, l'Universitat de Girona e la Syngenta Ltd.

## Impatto atteso e conclusioni

La riuscita del progetto consentirebbe una metodologia per l'ossidazione di legami C(sp<sup>3</sup>)-H inattivati e remoti in maniera prevedibile. L'impatto del progetto è vasto, comprendendo la catalisi, la chimica green, la sintesi organica, la drug discovery e non ultima la chimica supramolecolare.

Inoltre un grandissimo valore aggiunto sarebbe la formazione di un candidato con una expertise accademico-industriale in grado di contribuire al trasferimento della ricerca scientifica nel mondo reale in accordo con i "React-EU goals"

1EU Commission, 14/10/2020

2T. Cernak et al., Chem. Soc. Rev., 2016, 45, 546

3G. Olivo, S. Di Stefano et al., Chem. Soc. Rev., 2021, 50, 7681

4G. Olivo, S. Di Stefano et al., Angew. Chem. - Int. Ed., 2017, 56, 16347

5G. Olivo, S. Di Stefano et al., Angew. Chem. - Int. Ed., 2020, 59, 12703

Titolo del progetto (inglese): Sustainable Oxidation of C-H bonds (SusOx-CH)

Progetto di ricerca (inglese):

The need of sustainable chemistry and related methodologies

The growing environmental concerns in our society call for the development of new sustainable technologies that reduce the environmental impact of current ones. Along this line, the EU took action and recently launched a "Green New Deal" (part of which constitutes the "React EU" project) to promote a transition towards "green" technologies that mitigate the environmental pollution, especially for chemical and pharmaceutical industries. This radical change implies the design of novel chemical procedures that avoid harmful and pollutant reactants as delineated in the "Chemicals Strategy for Sustainability Towards a Toxic-Free Environment".<sup>1</sup>

In this context, chemists are called to design new efficient and green methods to synthesize the target compounds. Increasing efficiency mainly implies the minimization of the number of steps required to prepare the target compound, with the consequent reduction of reactants, solvents and waste products associated to each step. On the other hand, improving sustainability implies developing new "green" reagents that replace the expensive and toxic compounds currently used (i.e. shifting from catalysts based on precious metals such as Pd or Ir to abundant and non-toxic metals such as Fe or Cu, from organic oxidants such as PhI(OAc)<sub>2</sub> to H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> or O<sub>2</sub>, etc.).

Improving efficiency: predictable C-H functionalization

Selective C-H functionalization represents an ideal reaction in organic synthesis. The transformation of the ubiquitous C-H bonds in organic molecules into C-X (C-heteroatom) or C-C bonds drastically reduces effort, time and resources required to obtain the desired product, greatly improving the efficiency of current routes. In particular, a clean late stage C-H functionalization avoids the unproductive manipulations necessary for the interconversion, protection and deprotection of functional groups throughout a synthetic sequence.<sup>2</sup> Nevertheless, C-H functionalization needs to be selective and predictable in order to target a specific C-H bond among the many others with similar reactivity present in an organic molecule.<sup>3</sup>

### Improving sustainability: Green C-H Oxidation with Fe/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> catalytic systems

The selective oxidation of aliphatic C-H bonds is currently one of the most attractive chemical transformations in organic synthesis. However, C-H oxidation is challenging due to the inertness of C(sp<sup>3</sup>)-H bonds and the difficulty of selecting a specific one for selective oxidation. In fact, such reaction usually requires high temperatures and pressures and precious, toxic metals (i.e. Ir, Rh, or Ru). Recently, the advent of iron and manganese catalysts has altered this scenario providing a new sustainable method for selective C-H oxidation. These catalysts display high catalytic efficiencies, good selectivities and use environmentally friendly and cheap oxidants such as hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Such an oxidation method is highly sustainable, since it uses earth-abundant and non-toxic metal catalysts (Fe and Mn), atom-economical H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> as oxidant, occurs at room temperature, under air, and generates only water (H<sub>2</sub>O) as byproduct.

### Unlocking predictability: Recognition-driven C-H Oxidation

Selectivity remains an open challenge in C-H functionalization. The low reactivity of C-H bond requires highly active oxidants that are poorly selective. In addition, such highly reactive species should discriminate one site among the multiple C-H bonds with similar reactivity. A typical example of selectivity issue is the oxidation of the C-H bonds of a long linear methylene chain. While it is easy for a catalyst to distinguish among the positions near to a functional group (FG) in the chain, such a task becomes difficult when the methylenes are far from the FG. The lack of appreciable differences in electronic and steric properties makes the such methylenes practically indistinguishable. Supramolecular catalysis offers a solution to this problem. Reversible binding of the substrate to the catalyst may expose only a specific C-H bond to the oxidizing unit, allowing selective oxidation.<sup>4</sup> This approach unlocks the selective oxidation even of challenging remote C-H bonds, and provides a rational strategy to easily predict selectivity on the basis of the distance between the binding and catalytic site. In seminal works, we and others demonstrated the feasibility of this approach.

In particular, we recently reported that discrimination among the methylene positions of linear alkyl chains can be achieved with a supramolecular catalyst consisting of an iron or manganese catalytic site connected to two benzo-18-crown-6 receptors.<sup>5</sup> The environmentally friendly H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> was used as terminal oxidant. Such catalyst binds the head of protonated primary amines via hydrogen bonding and exposes to the catalytic site only the 8th and 9th -CH<sub>2</sub>- of the chain, which are selectively oxidized to carbonyl, no matter how long the chain is. We then applied this concept to a highly substrate-selective C-H oxidation of amines (up to 50:1) even in the presence of mixture of more activated, competing compounds. This concept was also applied to the selective oxidation of steroids, with a high selectivity and predictability based on an a priori geometric consideration and NMR studies of the binding mode.<sup>5</sup> These findings open up a novel path towards predictable, remote C-H functionalization and provide a solid foundation for the project we are herein proposing.

### Objectives of the project and work organization

We propose to unlock the synthetic potential of recognition-driven C-H oxidation as the key for predictable and sustainable late-stage C-H functionalization. Such an innovation would improve the efficiency of current synthetic routes, reducing time, money and waste required to obtain the target compound. The project will consist of three work packages (WPs).

1)WP1 (6 months): Development of a model for the rational prediction of site-selectivity: We propose to develop a simple model for the prediction of site- and stereo-selectivity of our catalyst for a series of substrates via the combination of the selectivity data obtained so far, NMR studies on the binding geometry, and molecular mechanics calculations. Initial results have been already obtained, setting a solid basis for completion of WP1 in the expected timeframe.

2)WP 2 (12 months) Geometric modulation of site-selectivity: We propose to exploit the “geometric” selectivity of our recognition-driven C-H oxidation (the oxidation occurs on a C-H bond located at a precise distance from the ammonium head) to target different sites in the same molecules. We will attach removable fragments of different

length containing a terminal ammonium head to a molecule. Any change in the fragment length would shift the oxidation site, providing a rational way to target different C-H bonds on the same substrate. The model developed in WP1 will predict the exact oxidation site, and this concept will be applied to the straightforward late-stage diversification of a drug candidate to obtain different oxygenated derivatives.

3)WP 3 (18 months) Site-selective C-H Oxidation of carboxylates: Fatty acids are readily obtained from bio-wastes and represent an attractive, sustainable source of organic compounds. However, their conversion to value-added chemicals is limited to unsaturated fatty acids via oxidative cleavage of their C=C bond(s). Different functionalization would give access to more valuable structures, but are challenging since it requires C-H functionalization at a specific site in a long alkyl chain. However, we have already developed a recognition-driven approach to oxidize and distinguish specific C-H bond inside an alkyl chain of linear amines. Herein, we propose to apply this strategy to the site-selective remote oxygenation of saturated and unsaturated fatty acids to value-added chemicals that can be used as building blocks in organic synthesis. In particular, we propose to insert Ba<sup>2+</sup> cations inside the crown ether receptors and use the affinity of Ba<sup>2+</sup> for carboxylates to bind, orient and selectively oxidize deprotonated fatty acids. Novelty and feasibility of the project

This project is ambitious, but has a solid foundation of previous results and preliminary data attesting its feasibility. Points 1 and 2 are expected to be completed the within a short timeframe. While point 3, being completely unexplored, could require longer times. However, we believe that fulfillment of the project objectives is feasible within the time range considered (three years).

This project will be part of a collaboration between Università di Roma "La Sapienza", Universitat de Girona, and "Syngenta" company based in Cambridge, UK.

#### Expected Impact and Conclusions

Fulfillment of the project's objectives would provide a way to oxidize remote, unactivated C(sp<sup>3</sup>)-H bonds in an easily predictable manner. The impact of this project would encompass the field of catalysis and green chemistry organic synthesis and drug discovery and supramolecular chemistry.

From a human capital perspective, formation of a skilled candidate with such a mixed academic-industrial expertise is attractive in view to fill the gap between academic and industrial research and facilitate the application of the results of scientific research for sustainable methods into the real world, in accordance to react-EU goals.

1EU Commission, 14/10/2020

2T. Cernak et al., Chem. Soc. Rev., 2016, 45, 546

3G. Olivo, S. Di Stefano et al., Chem. Soc. Rev., 2021, 50, 7681

4G. Olivo, S. Di Stefano et al., Angew. Chem. - Int. Ed., 2017, 56, 16347

5G. Olivo, S. Di Stefano et al., Angew. Chem. - Int. Ed., 2020, 59, 12703