



Giorgio Olivo

^aDipartimento di Chimica
Università "La Sapienza", Roma
giorgio.olivo@uniroma1.it

OSSIDAZIONE DEI LEGAMI C(sp³) IN POSIZIONE REMOTA

Il progetto S-ReCHOx punta a sviluppare una strategia per l'ossidazione selettiva di legami C(sp³)-H in posizione remota, che, ad oggi, risultano praticamente indistinguibili. Il cuore di questo progetto consiste nel riconoscimento e nella pre-organizzazione del substrato in modo da esporre specifici legami C-H al sito attivo del catalizzatore di Mn, che verrebbero ossidati con una selettività razionalmente prevedibile a priori.

Funzionalizzazione di legami C-H remoti

La possibilità di convertire direttamente un legame C-H, comunissimo in qualsiasi composto organico, nello specifico gruppo funzionale desiderato viene spesso considerato un Santo Graal in sintesi organica [1]. Questa trasformazione ha il potenziale di ridurre drasticamente lo sforzo, il tempo e le risorse necessarie per ottenere il prodotto desiderato (accorciando le strade sintetiche), con un grande impatto su tutti i campi che usano la sintesi organica per preparare il composto bersaglio. Incorporare la funzionalizzazione di legami C-H nella progettazione di nuove sintesi richiede anche lo sviluppo di metodi la cui selettività sia prevedibile *a priori*.

In questo contesto, il problema principale è come distinguere uno specifico legame C-H all'interno di

una molecola che ne contiene molti, spesso con reattività simile, con le specie estremamente reattive che sono necessarie per farli reagire [1]. Per di più, questa selettività deve essere prevedibile *a priori* in maniera semplice e razionale. Le tecniche attuali (Fig. 1) permettono di funzionalizzare solo i legami C-H più reattivi di una molecola in processi intermolecolari [2] oppure

re quelli vicini a gruppi a cui ancorare il reagente in processi intramolecolari (con stati di transizione ciclici) [2]. Questo significa che legami C-H lontani da altri gruppi funzionali, detti remoti, rimangono indistinguibili e non possono essere funzionalizzati selettivamente.

Approccio supramolecolare all'ossidazione di legami C-H remoti

L'obiettivo di questo progetto è lo sviluppo di un approccio alla funzionalizzazione di legami C-H remoti, nello specifico la loro ossidazione, basato sul riconoscimento supramolecolare (Fig. 1). Di qui il nome S-ReCHOx, Supramolecular REMote C-H Oxidation. L'idea alla base di questo approccio prova a emulare l'elevata selettività e la prevedibilità delle reazioni

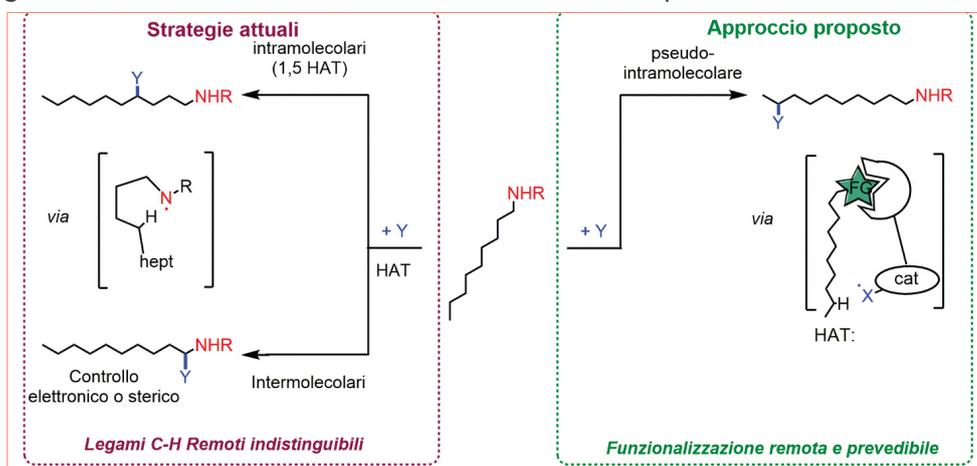


Fig. 1 - Controllo della selettività nelle reazioni di C-H funzionalizzazione.

Giorgio Olivo è risultato vincitore del **Reaxys-SCI Small Research Grants** 2020, iniziativa promossa da Società Chimica Italiana ed Elsevier.



intramolecolari: questa è definita in un preciso stato di transizione ciclico, le cui dimensioni (normalmente 5 o 6 termini) determinano quali sono i legami C-H alla giusta distanza dal sito di ancoraggio che verranno attaccati [2]. Tuttavia, queste metodologie sono limitate a posizioni vicine al sito di ancoraggio e spesso richiedono una quantità stechiometrica di reagenti. La soluzione proposta in S-ReCHOx consiste nell'allargare questo stato di transizione per arrivare a legami C-H in posizione remota [2]. Usare il riconoscimento supramolecolare, che è intrinsecamente reversibile, permette di dare turnover catalitico: il prodotto viene liberato per far spazio a nuove molecole di substrato. Questo è ciò che avviene in natura, dove gli enzimi ossidano selettivamente un singolo legame C-H in molecole complesse pre-organizzando il substrato in stati di transizione "pseudo-ciclici" come quelli proposti. Da un punto di vista

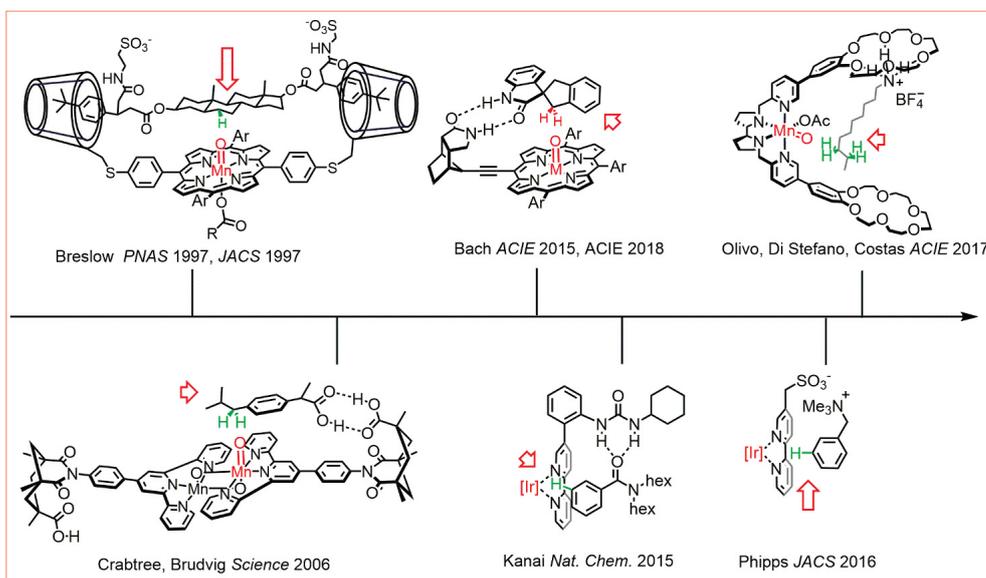


Fig. 2 - Stato dell'arte nella funzionalizzazione di legami C-H remoti con approccio supramolecolare [7-12]

pratico, bisogna legare ad un catalizzatore un sito di riconoscimento supramolecolare per pre-organizzare il substrato ed esporre un preciso e prevedibile sito remoto al centro catalitico [3, 4].

Nello specifico, il progetto S-ReCHOx punta ad ossidare legami C-H alifatici in posizione remota. Data la rilevanza delle funzioni ossigenate in farmaci o altri composti ad attività biologica, questa reazione è molto attraente dal punto di vista applicativo. Inoltre, questo progetto si basa su una metodologia

efficace e sostenibile [5, 6]: usa H_2O_2 come ossidante e catalizzatori di Fe e Mn, metalli molto abbondanti e poco tossici, produce H_2O come scarto, avviene all'aria e a temperatura ambiente.

Stato dell'arte e base del progetto

La fattibilità dell'approccio supramolecolare proposto è stata già dimostrata da una serie di lavori pionieristici [7-12] (Fig. 2), tra cui anche il nostro

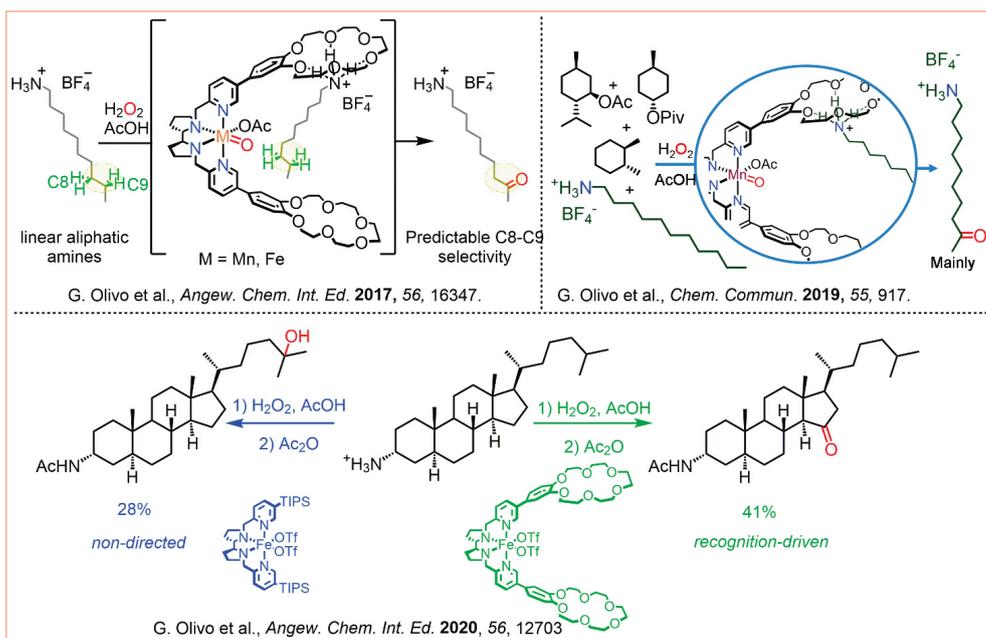


Fig. 3 - Base del progetto

lavoro di ricerca svolto in collaborazione con il Prof. M. Costas (Universitat de Girona, Spagna) e il Prof. S. Di Stefano (Università “La Sapienza”, Roma) [9]. Nello specifico, un catalizzatore di manganese capace di ossidare legami C-H alifatici è stato dotato di un sito di riconoscimento supramolecolare (etere benzo-18-corona-6) capace di legare e pre-organizzare un substrato (un'ammina primaria protonata). In questo modo, i legami C-H remoti (C8 e C9 partendo dal gruppo NH_3^+) vengono ossidati selettivamente in uno stato di transizione “pseudo-intramolecolare” (Fig. 3) [9]. Questo approccio ha fornito il primo metodo per la funzionalizzazione remota di catene lineari alifatiche, estremamente flessibili. Successivamente, abbiamo applicato questo approccio anche all'ossidazione selettiva di ammine protonate in una miscela di composti più reattivi (selettività fino a >20:1) [13]. Più di recente, abbiamo dimostrato l'ossidazione selettiva di molecole complesse (steroidi) sempre in posizioni remote; in questo caso, l'analisi NMR della geometria dell'addotto formato tra catalizzatore e substrato permette di prevedere il sito di reazione *a priori* [14].

Tutti questi risultati costituiscono la base del mio progetto S-ReCHOx e aprono la strada allo sviluppo di un metodo generale, efficace e prevedibile per l'ossidazione selettiva di legami C-H remoti.

Obiettivi del progetto e impatto atteso

In questo progetto, la nostra proposta è di esplorare ulteriormente il potenziale di questa C-H ossidazione remota con approccio supramolecolare. Il lavoro verrà svolto presso l'Università “La Sapienza” di Roma e finanziato da un Reaxys-SCI Small Research Grant. Nello specifico, S-ReCHOx si propone di:

- 1) applicare questi catalizzatori dotati di eteri corona all'ossidazione remota di nuovi substrati di interesse farmaceutico o biologico con struttura più complessa;
- 2) sviluppare un metodo semplice per prevedere la selettività in maniera accurata;
- 3) provare un approccio per cambiare la selettività intrinseca del sistema catalitico;
- 4) esplorare l'applicazione di questo metodo per indurre tipi diversi di selettività.

Questi sviluppi dimostreranno l'efficacia del nostro approccio supramolecolare alla funzionalizzazio-

ne remota, aprendo la strada ad un suo impiego più diffuso. In particolare, la sua applicazione nella C-H ossidazione “late stage” di composti sofisticati può avere ricadute nello sviluppo di nuovi farmaci (diversificazione di possibili “lead”) e nello studio del loro metabolismo (sintesi di possibili metaboliti).

BIBLIOGRAFIA

- [1] K. Godula, D. Sames, *Science*, 2006, **312**, 67.
- [2] T.B.R. Uckl, *et al.*, *Acc. Chem. Res.*, 2012, **45**, 826.
- [3] R. Breslow, *Acc. Chem. Res.*, 1995, **28**, 146.
- [4] P.P. Dydio, J.N.H. Reek, *Chem. Sci.*, 2014, **5**, 2135.
- [5] M.C. White, J. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 13988.
- [6] L. Vicens, G. Olivo, M. Costas, *ACS Catal.*, 2020, **10**, 8611.
- [7] R. Breslow, Y. Huang *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, **94**, 11156.
- [8] S. Das, C.D. Incarvito *et al.*, *Science*, 2006, **312**, 1941.
- [9] G. Olivo, G. Farinelli *et al.*, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, 2017, **56**, 16347.
- [10] Y. Kuninobu, H. Ida *et al.*, *Nat. Chem.*, 2015, **7**, 712.
- [11] H.J. Davis, M.T. Mihai, R.J. Phipps, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 12759.
- [12] J.R. Frost, *et al.*, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, 2015, **54**, 691.
- [13] G. Olivo, *et al.*, *Chem. Commun.*, 2019, **55**, 917.
- [14] G. Olivo, G. Capocasa *et al.*, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, 2020, **59**, 12703.

Supramolecular Remote C(sp³)-H Oxidation

S-ReCHOx project aims to develop a reliable strategy for the predictable oxidation of remote, non-activated C(sp³)-H bonds, which are essentially indistinguishable with current synthetic methods. Key to such elusive selectivity is the supramolecular recognition and pre-organization of the substrate to place remote C-H bonds close to Mn catalytic center, enabling their oxidation in a selective and rationally predictable manner.