

WSeS PRONTO A DECOLLARE

Claudio Santi

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche

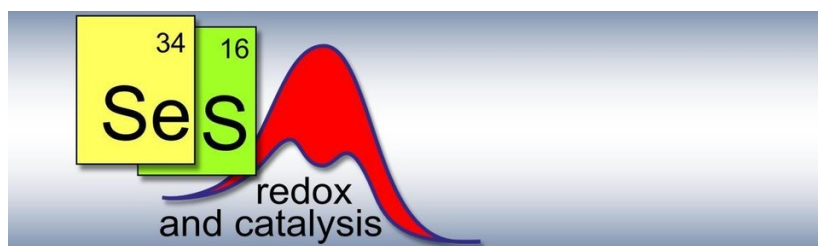
Università degli Studi di Perugia

e presidente del comitato scientifico del network
di ricerca internazionale SeS Redox & Catalysis

(<http://www.sesredcat.org>)

claudio.santi@unipg.it

La quarta edizione del workshop WSeS-4, organizzato dal network multidisciplinare di ricerca SeS Redox & Catalysis, ha avuto l'adesione di un centinaio di partecipanti impegnati in un fitto programma scientifico che ha affrontato la frontiera della ricerca nella chimica redox dei calcogeni e delle sue implicazioni in ambito multidisciplinare



Lo scorso aprile, presso il Dipartimento di Scienze Farmaceutiche dell'Università degli Studi di Perugia, si è svolto il WSeS-4, 4° incontro scientifico del network di ricerca multidisciplinare SeS Redox & Catalysis. La prima edizione nel 2012 (WSeS-1) nacque sulla scia di un Simposio Elettronico dedicato alla chimica del selenio ed organizzato on-line tra dicembre 2010 e gennaio 2011 nell'ambito degli eventi dedicati al pensionamento del prof. Marcello Tiecco, che è stato indiscusso pioniere della chimica del selenio in Italia. Tale simposio vide la partecipazione di numerosi colleghi da varie parti del mondo [C. Santi, *Chimica e Industria*, 2011, **93**(4), 73], confermando una posizione di rilievo dell'Università di Perugia nell'ambito della ricerca chimica sui derivati organici del selenio.

Nel 2012, insieme ad un gruppo di colleghi del Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, decidemmo di promuovere una piattaforma di ricerca condivisa e focalizzata allo studio dei derivati del selenio e dello zolfo con particolare riferimento alle loro implicazioni in processi di catalisi redox. L'intento era quello di stimolare un approccio multidisciplinare attraverso la creazione di un network che fosse in grado di investigare e promuovere rapidamente l'applicabilità di questa chimica in campo farmaceutico, nello sviluppo di nuovi materiali ma anche in

processi innovativi di catalisi e nella messa a punto di processi ecosostenibili. I primi due Workshop organizzati dal network furono prevalentemente a carattere locale e nel 2013 il WSeS-2 dedicò la conferenza plenaria del prof. Enrico Marcantoni (Università di Camerino) al pensionamento del prof. Lorenzo Testaferri, che di Tiecco era stato allievo e principale collaboratore.



Un momento della cerimonia di apertura

Nello stesso anno il decidemmo di estendere l'esperienza del network livello internazionale designando un board scientifico composto, oltre che dal sottoscritto, da importanti nomi nel panorama mondiale come: Michael Jonathan Davies (Università di Copenaghen), Jozef Drabowicz (Centro di Studi Molecolari e Macromolecolare dell'Accademia Polacca della Scienze in Lodz), Micho Iwaoka (Università di Tokay), Govindasamy Mugesh (Università di Bangalore), Raphael Radi (Università di Montevideo), Joao Batista Rocha (Università Federale di Santa Maria) e Carl Schiesser (Università di Melbourne). Il lavoro di questo board ha portato subito ad ottenere finanziamenti per la mobilità di studenti e docenti grazie ad alcuni bandi finanziati da fondazioni brasiliane e dall'Università di Melbourne che incentivano l'internazionalizzazione. Grazie a questi fondi dal 2013 è operativo

un intenso programma di scambi tra le università di Perugia, Melbourne, Pelotas, Florianopolis e Copenaghen. Grazie ad alcuni di questi fondi il WSeS-3 diviene di fatto la prima edizione internazionale del workshop con la partecipazione di una delegazione dell'Università Federale di Pelotas e di relatori e contributi provenienti dalle università di Rio Grande do Sul-Porto Alegre, Cardiff e Wroclaw.



L'edizione del 2015, che ha visto una nutrita partecipazione dei colleghi italiani e stranieri del network, è stata affidata alla guida di due chairman: Riccardo Vivani del Dipartimento di Scienze Farmaceutiche ed Eder Lenardao dell'Università Federale di Pelotas che fino a febbraio 2016 si troverà a Perugia come visiting professor nell'ambito del programma di mobilità del network.

Il Workshop ha ospitato oltre cento tra studenti, ricercatori, dottorandi e docenti, provenienti da 7 diverse sedi italiane (università, enti di ricerca, imprese) e 12 università straniere distribuite nei cinque continenti. I contributi, divisi in 5 conferenze plenarie, 8 conferenze su invito e 17 presentazioni brevi hanno spaziato dalla sintesi organica classica allo sviluppo di nuovi composti biologicamente attivi al ruolo del selenio in natura ed in una ottica nutraceutica all'applicazione di nuove metodologie in processi ecosostenibili.

Lunedì 20 aprile si è iniziato con la sintesi organica. Dopo la cerimonia di apertura alla presenza della vicepresidente della giunta regionale Carla Casciari, i lavori si sono aperti con la conferenza plenaria di Jozef Drabowicz del Centro di Studi Molecolari e Macromolecolare dell'Accademia Polacca della Scienze di Lodz che ha presentato una panoramica dei lavori svolti dal suo gruppo nella sintesi di derivati del selenio e dello zolfo illustrandone l'impiego in organocatalisi, nella preparazione di liquidi ionici e come ligandi in processi di ossidazione asimmetrica.

La sessione è proseguita con la conferenza su invito di Elżbieta Wojaczyńska del Dipartimento di Chimica Organica della Facoltà di Chimica dell'Università di Wroclaw che ha invece illustrato la sintesi di azapeni funzionalizzati con selenio e zolfo attraverso una reazione stereospecifica di espansione d'anello di scheletri azabornilici. Anche in questo caso è stato dimostrato come tali composti, ottenuti in forma enantiomericamente pura, possano trovare impiego in processi di sintesi asimmetrica sia come substrati che come catalizzatori/ligandi. Chelanti bidentati enantiomericamente puri in cui un centro di chelazione è rappresentato da un atomo di zolfo possono essere agevolmente preparati da monoterpeni biciclici attraverso una addizione di sulfa-Michael come mostrato da Mariola Zielinska Blajet, sempre dell'Università di Wroclaw, che ha anche riportato alcuni esempi applicativi con una serie di catalizzatori preparati a partire dall'1R(-) mirtenale.

Il ruolo centrale dei composti seleniorganici in processi catalitici di sintesi è stato affrontato da Thomas Wirth della scuola di Chimica dell'Università di Cardiff che ha tenuto una conferenza plenaria dal titolo "Catalysis with Selenium Electrophiles". Wirth, che è considerato uno dei massimi esperti mondiali della chimica organica del selenio, nel suo intervento ha sottolineato come l'utilizzo di diseleniuri nel ruolo di pre-catalizzatori in processi di addizione e ciclofunzionalizzazione elettrofila, offra al chimico organico un valido e versatile strumento sintetico, contribuendo a migliorare l'ecosostenibilità dei processi anche attraverso la possibilità di implementare alcune metodiche con l'utilizzo di microreattori e sistemi automatizzati in flusso. I processi di addizione elettrofila catalizzati dai reattivi seleniorganici sono caratterizzati da una elevata chemio, regio e stereoselettività ma è

possibile controllare anche la selettività facciale sfruttando la chiralità di reattivi elettrofili opportunamente sintetizzati o, in rari esempi, la chiralità della controparte anionica. Un innovativo esempio di utilizzo della chimica in flusso nella sintesi di derivati lattonici attraverso un processo di ciclofunionalizzazione ossidativa catalizzato dall'acido benzosenelenico è stato anche l'oggetto della presentazione breve della studentessa Francesca Mangiavacchi che, nell'ambito delle collaborazioni attive all'interno del network perugino, sta svolgendo la sua tesi di laurea sotto la supervisione di Antimo Gioiello. Da sottolineare che alla presentazione di Francesca Mangiavacchi è andato, ex equo con Daniela Dolciami, il premio che il board ha assegnato alla miglior presentazione breve, assegnazione che ha tenuto conto non solo della qualità del lavoro ma anche delle capacità comunicative dello studente. Daniela Dolciami, sotto la supervisione di Luana Bagnoli ed Antonio Macchiarulo, ha presentato una comunicazione breve dal titolo *"Design and Synthesis of ITE derivatives"*.



Francesca Mangiavacchi e Carl Schiesser (miglior presentazione)



Daniela Dolciami e Carl Schiesser (miglior presentazione)

Nell'ottica di utilizzare efficacemente i reattivi seleniorganici in sistemi in flusso è importante disporre di catalizzatori eterogenei supportati su matrici solide, allo scopo di facilitarne l'uso in continuo aumentandone turnover ed efficacia. Questo aspetto della ricerca vede attualmente numerosi progetti in corso tra il nostro gruppo e quello di chimica inorganica coordinato da Riccardo Vivani, ed è stato oggetto delle comunicazioni brevi degli studenti Jawad Moahmmodi, Francesca Medori, Agata Maria Russo e Divine Mouanda, che hanno presentato risultati preliminari inerenti all'uso di MOF's (Metal Organic Frameworks), silice ed idrotalciti funzionalizzati con catalizzatori seleniorganici testati in processi di ossidazione in cui l'atomo di selenio svolge il ruolo di carrier di ossigeno.

Questo tipo di reattività mima il ruolo fisiologico che il selenio ha nei sistemi viventi come microelemento essenziale incorporato in alcune selenoproteine che svolgono un ruolo chiave proprio nel mantenimento dell'equilibrio redox cellulare e nella difesa dallo stress ossidativo. E di stress ossidativo al WSeS-4 ha parlato proprio colui che per primo coniò questo termine, Helmut Sies, professore emerito dell'Università di Düsseldorf. La presenza di Sies al workshop è stata resa possibile grazie alla collaborazione con il cluster agroalimentare PROS.it coordinato da Francesco Galli ed è stata l'occasione per nominare Sies membro onorario del network. Gli enzimi attivi nell'equilibrio redox, ha detto Sies, giocano un ruolo essenziale nel redox signaling con selenio e zolfo che ricoprono un ruolo di primaria importanza. La reattività di cisteina e la selenocisteina in siti catalitici specializzati come quello della Glutazione Perossidasi (GPx) ha inizialmente attirato l'interesse di numerosi gruppi di ricerca soprattutto nella identificazione di composti di sintesi dotati di attività GPx-mimetica come l'Ebselen. Ma i composti seleniorganici, è oramai appurato, non sono solo antiossidanti e numerose nuove attività biologiche vengono oggi investigate con particolare riferimento ed interesse al ruolo del selenio negli stati di salute e malattia.

Altri contributi hanno messo in evidenza studi mirati alla sintesi di nuovi Gpx-mimetici a partire dalle nuove librerie di Ebselen-analoghi presentati da Luca Sancineto, post dottorato del nostro gruppo di ricerca, e dalla dottoranda Agata Pacula dell'Università di Torun in Polonia. Antonella Capperucci dell'Università di Firenze ha invece illustrato nuove metodiche di funzionalizzazione via selenosilani e tiosilani di substrati organici per l'ottenimento di strutture cicliche ed acicliche dotate di attività antiossidante. Particolarmente interessante anche la possibilità di funzionalizzare per via elettrofila polifenoli di origine naturale andando ad incrementare la

naturale attività antiossidante tramite l'introduzione di calcogeni. A tale proposito Riccardo Amorati del Dipartimento di Chimica "G. Ciamician" dell'Università di Bologna ha illustrato alcuni studi teorici per spiegare l'elevata costante di reazione tra fenoli e radicali alchilperossidici quando nell'anello aromatico sono presenti atomi di zolfo, riportando alcuni esempi specifici su strutture a base benzotiofenica.



Seguendo una logica analoga il gruppo di Francesco Epifano, del Dipartimento di Farmacia dell'Università di Chieti, ha proposto, con la comunicazione breve della dottoranda Serena Fiorito, i risultati preliminari di un'innovativa strategia sintetica per la selenofunionalizzazione di derivati idrossicumarinici.

Prof. Thomas Wirth

Per quanto riguarda altri tipi di attività biologica sono stati presentati lavori inerenti alla attività anti-HIV: diseleniuri aromatici funzionalizzati con catene amminoacidiche e dotati di attività inibitoria nei confronti della proteina Ncp7 (Alice Mariotti) e spirociclopropil ossindoli sintetizzati attraverso un processo domino a partire da vinil selenoni (Marina Palomba sotto la supervisione di Francesca Marini). Alcuni composti selenorganici sono stati recentemente riportati in letteratura anche per le loro attività antimicrobiche ed, in particolare, è stato presentato da Donatella Pietrella, dell'Università di Perugia, un interessante studio sulla capacità di alcuni nuovi diseleniuri nel prevenire la formazione di biofilm così come nel disperdere il biofilm preformato per una serie di agenti patogeni, tra cui *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans*. Analogamente Stefanie-Ann Alexander dell'Università di Melbourne ha riportato la sintesi di una libreria di nitrossidi ciclici funzionalizzati con catene contenenti un atomo di zolfo come un innovativo sistema per il controllo della formazione di biofilm batterici.

A sottolineare come lo studio dell'attività biologica di nuovi derivati selenorganici possa contribuire a comprendere nel dettaglio il funzionamento di sistemi biologici che coinvolgono selenio e zolfo, il gruppo di Galli ha presentato, con la comunicazione di Desirée Bartolini, i risultati ottenuti dallo studio di una serie di diseleniuri ad attività ormetica che sembrano mettere in evidenza l'esistenza di un controllo sulla risposta di attivazione di Nrf2 da parte della proteina glutatione S-transferasi. Aspetti legati invece alle potenziali applicazioni nutraceutiche di olio di oliva arricchito con selenio e di fitoderivati arricchiti in processi di biorimediazione sono stati oggetto di due comunicazioni una da parte di Roberto D'Amato del Dipartimento di Scienze Agrarie, Alimentari e Ambientali dell'Università di Perugia e l'altra di Hanane Achibat dell'Università di Benì-Mellal (Marocco).

Una nuova classe di selenozuccheri è stata infine l'oggetto di due apprezzatissime conferenze plenarie nella giornata di chiusura. Michael J. Davies dell'Università di Copenaghen e Carl Schiesser dell'Università di Melbourne hanno messo in evidenza la sintesi e numerosi studi biologici condotti su una serie di zolfo e selenio-monosaccaridi come agenti antiossidanti idrosolubili. Questi derivati hanno mostrato un'inaspettata capacità di accelerare la riparazione tissutale nella guarigione delle ferite sia in animali sani che in animali diabetici. Tale effetto non sembra essere spiegabile solo attraverso un'attività antiossidante, confermando un ruolo dei composti selenorganici che va oltre la semplice attività GPx-mimetica. Nello specifico, il modello proposto indica che questi nuovi derivati del selenio e dello zolfo sono dei potenti modulatori del danno tissutale sia acuto che cronico e possono trovare interessanti applicazioni in numerose patologie umane.

Altri argomenti affrontati nel simposio sono stati l'utilizzo di ultrasuoni nella preparazione di selenati di zinco (Bonifacio Monti) e la loro applicazione nella reazione di degradazione di eteri e polieteri (Maria Laura Scisciani); l'utilizzo della S-tritil-(R)-cisteina come efficace selettore chirale nella Ligand-Exchange Liquid Chromatography (Federica Ianni) e l'utilizzo di addotti dello iodio con ligandi donatori di zolfo nell'ossidazione di metalli allo stato elementare come Au⁰ e Pt⁰, un processo che può essere sfruttato per il recupero di metalli tossici e/o preziosi dai rifiuti industriali (Vito Lippolis).

Tra i tanti risultati anche una relazione prospettica che ha contribuito a rimarcare il carattere di workshop dell'incontro. Gianluca Ciancaleoni, ricercatore perugino di recente affiliazione presso l'Università federale di

Attualità



Santa Caterina a Florianopolis in Brasile, ha illustrato il progetto di investigazione dell'esistenza del legame calcogeno attraverso l'uso combinato di tecniche DFT ed NMR.

Prof. Michael J. Davies

In conclusione due giorni di intenso impegno, che hanno sottolineato come la chimica del selenio, dello zolfo delle implicazioni redox (ma non solo) di questi due elementi rappresenti un promettente campo di ricerca con numerosi sbocchi di applicabilità. Il workshop ha anche ribadito come un approccio multidisciplinare ed un coinvolgimento delle competenze specifiche a livello internazionale possa rappresentare una formula vincente nella realizzazione di progetti di successo, portando all'ottenimento di risultati interessanti in tempi abbastanza brevi.

Il lavoro in sinergia del network ha già prodotto numerose pubblicazioni scientifiche ed è auspicio di tutti noi che possa presto diventare anche elemento di attrattività di fondi privati e pubblici.

Alla fine dei lavori scientifici si è tenuta la riunione del board che ha confermato la presidenza dello scrivente, coadiuvato da Luana Bagnoli per i lavori di segreteria, ed ha deciso che il workshop diventerà itinerante a partire dalla sua 5^a edizione, che nel 2016 è stata affidata all'organizzazione di Micho Iwaoka dell'Università giapponese di Tokai. WSeS-5 sarà organizzato come evento satellite del 13^o International Conference of Chemistry of Selenium and Tellurium (ICCST13) che si terrà a Gifu dal 23 al 26 maggio 2016. Il comitato italiano si è impegnato a reperire fondi per coprire le spese di viaggio di uno o due studenti che verranno selezionati su base meritocratica a livello del network locale.