



SINTESI E APPLICAZIONI DI NUOVE MOLECOLE CONTENENTI CALCOGENI

Molecole organiche selenate di interesse sintetico e biologico, come selenoli alchilici funzionalizzati, sono ottenute per reazione di selenosilani con opportuni elettrofili. In virtù della loro peculiare reattività, i selenoli sono impiegati come versatili precursori di selenoderivati organici, inclusi eterocicli selenati e derivati di sostanze naturali, caratterizzati da un'elevata complessità strutturale e da interessanti proprietà biologiche.

Composti organici calcogenati (S, Se, Te) rivestono un ruolo importante in diversi ambiti applicativi. Derivati solforati, selenati e, più recentemente, tellurati trovano, infatti, un ampio impiego in sintesi organica, in ambito farmaceutico, biologico, alimentare, e nella *medicinal chemistry* [1]. In particolare, è noto da tempo che molecole solforate come tioli, solfuri, disolfuri, tia-eterocicli fanno parte integrante di molti farmaci [2]. Sono inoltre presenti in alimenti, come aglio, cipolla, tartufi, cui conferiscono le particolari proprietà organolettiche [3].

Da alcuni anni anche i derivati organici del selenio rivestono un interesse sempre crescente per la loro applicazione in chimica, biochimica e scienza dei materiali e per il loro utilizzo come intermedi per la sintesi di composti biologicamente attivi, come antiossidanti e mimetici di enzimi [4]. Più recentemente anche molecole organiche contenenti tellurio hanno assunto un'importanza rilevante, sia per la loro partecipazione a varie trasformazioni chimiche, che per le loro proprietà come antibatterici, antiossidanti ed antitumorali [5].

Sono stati riportati numerosi esempi che dimostrano come l'introduzione di un calcogeno su strutture organiche, anche di origine naturale, determini un incremento dell'attività di queste molecole. A causa, quindi, dell'importanza di composti

di questo tipo, risulta evidente l'interesse per il loro studio e, in particolare, per la ricerca di metodi semplici e innovativi per la loro preparazione e per la determinazione delle loro proprietà.

In questo contesto, nell'ambito dello sviluppo di nuove metodologie basate sull'uso di organosilani, abbiamo messo a punto un approccio sintetico basato sulla reattività di tiosilani e selenosilani con opportuni elettrofili, che ha permesso di ottenere un'ampia varietà di molecole solforate e selenate, in funzione del tipo di elettrofilo e delle condizioni di reazione utilizzate. Ad esempio, il bis(trimetil)silil seleniuro (HMDSS, $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{Se}$) si è dimostrato un reagente efficace per la trasformazione diretta di aldeidi e acilsilani in selenoaldeidi e selenoacilsilani, isolati come selenopirani per cicloaddizione con dieni [6]. Ancora più interessante si è dimostrata la reattività di silil seleniuri con anelli tensionati a tre termini. Il loro trattamento con HMDSS ha permesso di ottenere seleniuri e diseleniuri β -funzionalizzati con gruppi ossidrilici, amminici e tiolici [7]. È stato inoltre dimostrato che, modulando opportunamente le condizioni di reazione, il trattamento di epossidi, episolfuri ed aziridine con HMDSS permette di sintetizzare alchil selenoli variamente β -sostituiti, che hanno evidenziato una non comune stabilità (Fig. 1) [8]. Infatti in letteratura sono pochissimi gli esempi di

Al dott. Damiano Tanini la Divisione di Chimica Organica ha conferito il Premio Junior 2019 "Chimica organica nei suoi aspetti metodologici".

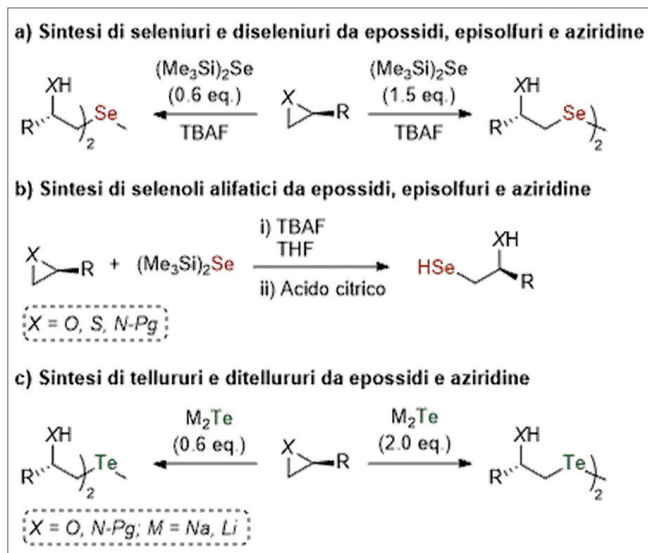
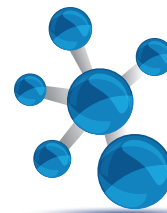


Fig. 1 - Sintesi di seleniuri, diseleniuri, selenoli, tellururi e ditellururi funzionalizzati mediante apertura di eterocicli tensionati con nucleofili calcogenati

selenoli stabili, a causa della loro ben nota elevata tendenza ad ossidarsi molto velocemente a diseleniuri, essendo il gruppo -SeH uno dei gruppi più facilmente ossidabili. Questa inattesa stabilità è attribuibile ad interazioni intermolecolari di tipo legame idrogeno o legame calcogeno (*intramolecular chalcogen bonding, IChB*) fra i gruppi SeH e OH, come determinato da calcoli *ab initio* su composti modello [8].

Per la preparazione dei derivati tellurati è stato messo a punto un diverso approccio sintetico, a causa della scarsa stabilità del bis(trimetilsilil)tellururo, $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{Te}$. β -Idrossi e β -ammino tellururi polifunzionalizzati sono stati quindi preparati per reazione di litio tellururo (Li_2Te) con epossidi ed aziridine, mentre con episolfuri sono stati isolati i derivati ciclici a sette termini (1,2,5-ditiatellurepani 3,7-disostituiti), formati per ossidazione dei β -mercapto tellururi intermedi [9]. Recentemente è stato riportato un interessante e più versatile metodo alternativo per ottenere sia tellururi che ditellururi β -sostituiti, in condizioni molto blande, per riduzione di Te(0) con rongalite (idrossimetansulfonato di sodio)/NaOH, in ambiente acquoso [10].

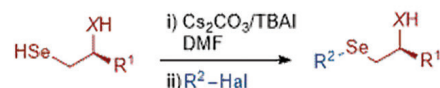
Come ulteriore sviluppo è stato effettuato uno studio sulla reattività, in diverse trasformazioni organiche, degli alchil-selenoli ottenuti. L'elevata nucleofilicità del gruppo SeH consente di impiegare

i selenoli in reazioni con un'ampia varietà di elettrofili quali alogenuri alchilici, eterocicli tensionati, cloruri acilici e accettori di Michael, in condizioni blande (Fig. 2) [8, 11].

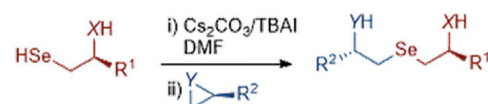
Ad esempio, la reazione con alcheni ed alchini attivati, in presenza di Al_2O_3 , ha permesso di accedere a dialchil- e alchil-vinil-seleniuri non simmetrici polifunzionalizzati attraverso una reazione di seleno-Michael [11]. Un comportamento interessante è stato evidenziato nel caso dei β -idrossi- e dei β -mercapto-vinil seleniuri contenenti gruppi esterei e chetonici, che si sono dimostrati degli efficaci precursori per ottenere derivati ciclici pentatomici (1,3-ossa- e 1,3-tia-selenolani) ed esatomici (1,4-ossa- e 1,4-tia-selenani) variamente sostituiti (Fig. 3A).

Un'interessante applicazione della reazione di Michael è stata la preparazione di derivati calcogenati dell'acido L-ascorbico (Fig. 3B). La reazione di β -seleno- e β -tio-esteri, ottenuti per addizione coniugata di selenoli e tioli su esteri α,β -insaturi, ha permesso la sintesi selettiva di 6-O-L-ascorbil-se-

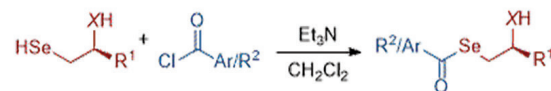
a) Sintesi di di-alchil seleniuri da selenoli e alogenuri alchilici



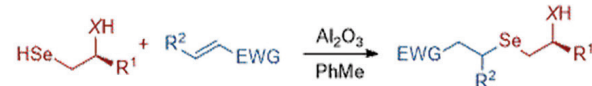
b) Sintesi di di-alchil seleniuri da selenoli ed eterocicli a tre termini



c) Sintesi di selenolesteri da selenoli e cloruri acilici



d) Sintesi di di-alchil seleniuri da selenoli ed alcheni elettron-poveri



e) Sintesi di alchil-vinil seleniuri da selenoli ed alchini elettron-poveri

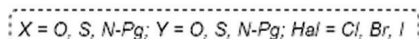
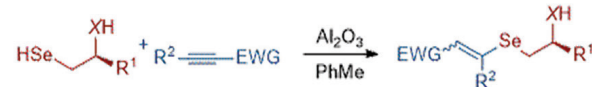


Fig. 2 - Funzionalizzazione di selenoli con elettrofili

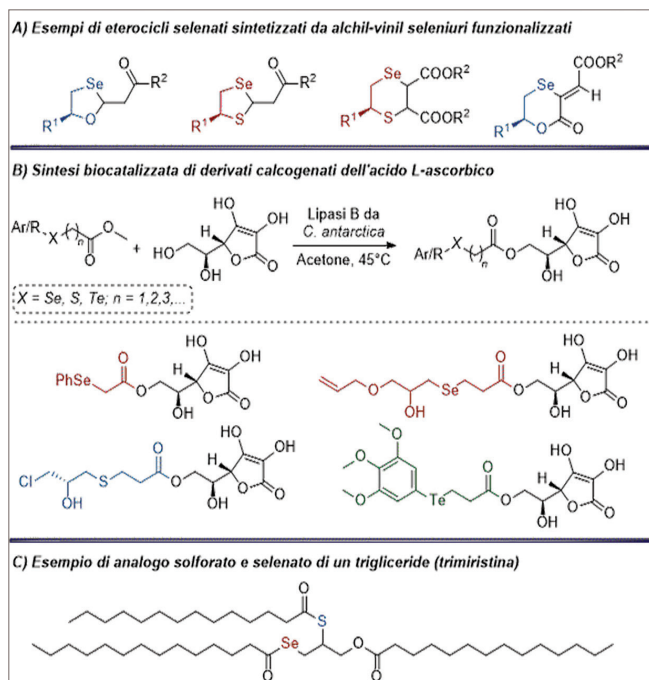


Fig. 3 - Alcuni derivati organici di interesse applicativo contenenti zolfo, selenio e tellurio

lenoesteri e -tioesteri attraverso una reazione di transesterificazione biocatalizzata da Lipasi B (*C. antarctica*) [12]. La metodologia è risultata efficace anche nel caso dei telluro derivati, ottenuti selettivamente ed in buone rese da β -ariltelluro esteri e acido L-ascorbico, evidenziando le potenzialità di questo nuovo approccio sintetico. Un'ulteriore applicazione dei β -mercapto selenoli è stata la sintesi di isosteri solforati e selenati di triacilgliceroli (Fig. 3C), di cui sono state anche studiate le proprietà chimico-fisiche [13].

Sulla base di quanto noto sull'attività dei derivati calcogenati e sul loro utilizzo in ambito biologico, è stato effettuato uno studio sistematico su una vasta serie dei composti sintetizzati. È stato dimostrato che strutture selenate e tellurate, sia lineari che cicliche, sono in grado di agire come mimetici della Glutazione perossidasi (GPx), un selenoenzima di cui è nota l'attività antiossidante [12, 14]. Inoltre, alcuni calcogeno-derivati si sono dimostrati efficaci inibitori dell'anidasi carbonica [15], proponendosi, quindi, come nuove strutture per lo sviluppo di inibitori selettivi su determinate isoforme della proteina, alcune delle quali coinvolte in diverse patologie.

Ringraziamenti

Si ringrazia il MIUR-Italia per il "Progetto Dipartimenti di Eccellenza 2018-2022" assegnato al Dipartimento di Chimica "Ugo Schiff".

BIBLIOGRAFIA

- [1] Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in Sulfur, Selenium and Tellurium, F. Devillanova (Ed.), Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2007.
- [2] For some reviews: a) R.V. Kupwade, *J. Chem. Rev.*, 2019, **1**, 99; b) S. Pathania, R.K. Narang, R.K. Rawal, *Eur. J. Med. Chem.*, 2019, **180**, 486; c) Focusing on Sulfur in Medicinal Chemistry, T. Besson (Ed.), *Molecules* 2018, **23**, MDPI, Basel, Switzerland.
- [3] Inter alia: a) K. Viswanatharaju Rudraraju, Z.D. Parsons *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2017, **82**, 776; b) A. Roland, R. Schneider *et al.*, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 7355; c) S.C. Sahu, *J. Environ. Sci. Heal. C*, 2002, **20**, 61; d) C.J. Mussinan, M.E. Keelan *ACS Symposium Series*, 1994, **564**, (chap. 1), 1.
- [4] Some selected examples: a) F.V. Singh, T. Wirth, in *Organoselenium Compounds in Biology and Medicine: Synthesis, Biological and Therapeutic Treatments*, V.K. Jain, K.I. Priyadarsini (Eds.), Royal Society of Chemistry, London, 2018, chap. 3 and references cited therein; b) J.B.T. Rocha, B.C. Piccoli, C.S. Oliveira, *Arkivoc*, 2017, part ii, 457; c) H.J. Reich, R.J. Hondal, *ACS Chem. Biol.*, 2016, **11**, 821; d) M. Iwaoka, K. Arai, *Curr. Chem. Biol.*, 2013, **7**, 2; e) K.P. Bhabak, G. Mughesh, *Acc. Chem. Res.*, 2010, **43**, 1408.
- [5] Inter alia: a) P.T. Bandeira, M.C. Dalmolin *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, 2019, **27**, 410; b) C.R. Princival, J.V. Comasseto *et al.*, *ACS Omega* 2017, **2**, 4431; c) T. Chivers, R.S. Laitinen, *Chem. Soc. Rev.*, 2015, **44**, 1725; d) V. Jamier, L.A. Ba, C. Jacob, *Chem. Eur. J.*, 2010, **16**, 10920.
- [6] A. Degl'Innocenti, A. Capperucci *et al.*,



- Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 2009, **184**, 1621.
- [7] a) D. Tanini, C. Borgogni, A. Capperucci, *New J. Chem.*, 2019, **43**, 6388;
b) D. Tanini, A. Capperucci, *New J. Chem.*, 2019, **43**, 11451; c) D. Tanini, A. Degl'Innocenti, A. Capperucci, *Eur. J. Org. Chem.*, 2015, 357.
- [8] D. Tanini, C. Tiberi *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, 2018, **360**, 3367.
- [9] D. Tanini, A. Grechi *et al.*, *Tetrahedron*, 2017, **73**, 5646.
- [10] D. Tanini, L. Ricci, A. Capperucci, *Adv. Synth. Catal.*, 2020, **362**, 1323.
- [11] D. Tanini, S. Scarpelli *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, 2019, **361**, 2337.
- [12] D. Tanini, B. Lupori *et al.*, *Chem. Commun.*, 2019, **55**, 5705.
- [13] D. Tanini, V. D'Esopo *et al.*, *Chem. Eur. J.*, 2020, **26**, 2719.
- [14] a) D. Tanini, V. D'Esopo *et al.*, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 2017, **192**, 166;
b) D. Tanini, A. Grechi *et al.*, *New J. Chem.*, 2018, **42**, 6077; c) D. Tanini, B. Lupori *et al.*, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 2019, **194**, 746.
- [15] a) D. Tanini, A. Capperucci *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, 2020, **185**, 111811 e riferimenti citati;
b) A. Angeli, D. Tanini *et al.*, *Chem. Commun.*, 2019, **55**, 648 e riferimenti citati; c) A. Angeli, D. Tanini *et al.*, *Bioorg. Chem.*, 2018, **76**, 268 e riferimenti citati.

Synthesis and Application of Novel Chalcogen-Containing Molecules

Synthetically and biologically valuable selenium-containing organic molecules, such as functionalised alkyl-selenols, are achieved through the reaction of selenosilanes with suitable electrophiles. Owing to their unique reactivity, selenols are employed as versatile precursors towards organoselenium derivatives, including seleno-heterocycles and natural product-derivatives, characterised by high molecular complexity and interesting biological properties.