

DA PICCOLE MOLECOLE A DERIVATI SOLFORATI E SELENATI AD ATTIVITÀ ANTIOSSIDANTE

Si descrive la sintesi di composti organici solforati e selenati di diverso tipo, a partire da semplici molecole per reazione con tiosilani e selenosilani. Alcuni dei prodotti ottenuti, inclusi derivati benzoselenofenici del resveratrolo, hanno evidenziato una promettente attività antiossidante.



Strutture organiche solforate sono presenti in molti composti di interesse farmaceutico ed alimentare, come ad esempio cisteina, metionina, derivati solfonamidici [1]. Tioli, solfuri, disolfuri e polisolfuri sono estratti da alimenti, come aglio, cipolla e tartufo, cui conferiscono il particolare profilo aromatico [2]. Anche i derivati ciclici rivestono particolare importanza, sia come intermedi in sintesi organica, che in ambito biologico, come ad esempio biotina, acido lipoico e tiamina [3]; in particolare composti eterociclici contenenti zolfo ed azoto trovano applicazione in ambito farmaceutico ed agrochimico, essendo presenti in molti farmaci ed alimenti (birra, cioccolato, caffè, carne) [4]. Nonostante l'elevata varietà di strutture eterocicliche, i metodi descritti per la loro sintesi sono spesso limitati dalla disponibilità dei reagenti solforati, oppure richiedono numerosi passaggi di reazione e l'uso di reagenti costosi o difficilmente accessibili. È quindi evidente come la ricerca di metodi sintetici alternativi per preparare derivati solforati, a partire da molecole semplici, risulti di particolare importanza.

Inoltre più recentemente, con la scoperta del ruolo determinante del selenio a livello biologico, anche i derivati organici selenati hanno assunto un elevato interesse da un punto di vista sia sintetico che biologico [5]. Infatti composti selenati prendono parte ad una vasta gamma di reazioni organiche e rivestono particolare importanza per il ruolo che svolgono, ad esempio come antiossidanti ed antitumorali.

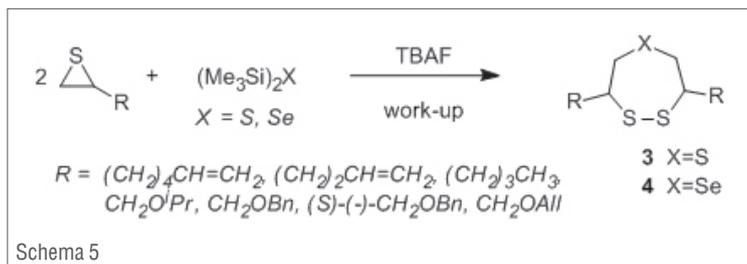
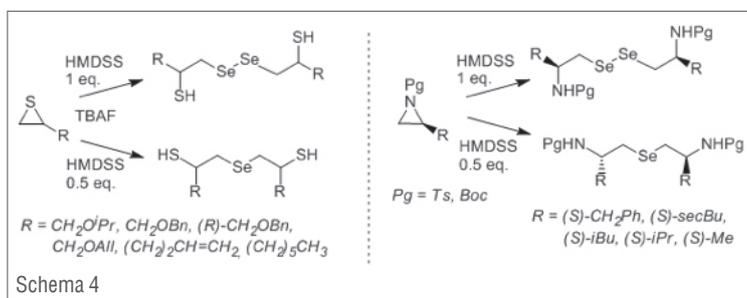
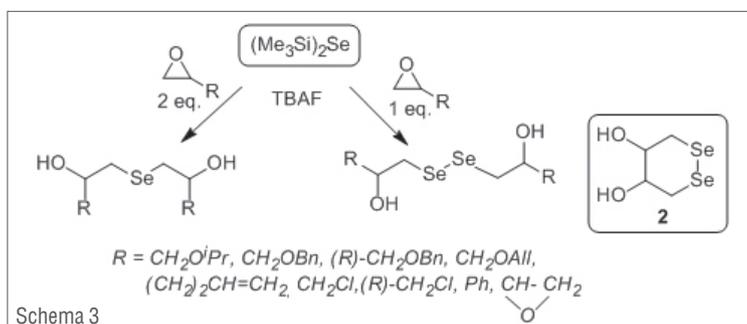
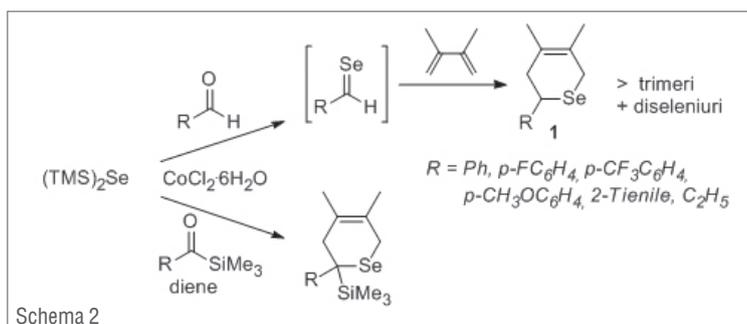
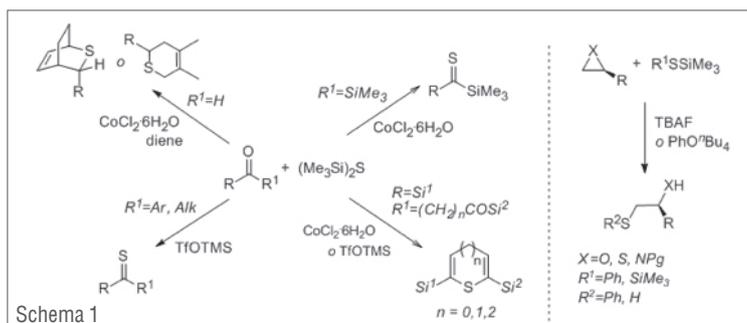
Nell'ambito della ricerca di nuovi approcci sintetici, i derivati organici del silicio trovano vasta applicazione come gruppi protettori, intermedi di sintesi e reagenti nucleofili, ed il loro utilizzo permette l'accesso a molecole difficilmente ottenibili con le classiche procedure sintetiche [6]. Inoltre, i sililsolfuri possono essere considerati formalmente simili ai tioli, ma presentano una reattività peculiare, in grado di trasferire funzionalità solforate in condizioni blande su vari substrati organici.

Il nostro interesse per lo studio di metodologie basate sulla reattività di organotiosilani ha permesso di mettere a punto un approccio sintetico che sfrutta la reattività del bis(trimetilsilil)solfuro, (TMS)₂S (o HMDST), che si è rivelato un reagente efficace per l'introduzione di gruppi solforati su elettrofili di diverso tipo, come composti carbonilici e derivati eterociclici a tre termini [7]. Ha infatti permesso un accesso a tioaldeidi (come cicloaddotti di Diels-Alder), tiochetoni e tioacilsilani per tiazionazione diretta dei corrispondenti composti carbonilici (Schema 1). La reazione con bis-acilsilani ha portato a derivati eterociclici a diverse dimensioni di anello (tiofeni, 4*H*-tiopirani, diidrotiepine) in funzione della lunghezza della catena fra i due gruppi acilsilani (Schema 1) [8].

Più recentemente è stato dimostrato che la reazione di tiosilani con epossidi porta all'ottenimento di β-idrossi-solfuri e β-idrossi-tioli con elevato controllo regio- e stereochimico (Schema 1) [7]. HMDST si è dimostrato efficace anche nei confronti di tiirani ed aziridine, consentendo un accesso altamente regio- e stereocontrollato a 1,2-ditioli e β-ammino-tioli (Schema 1). Come logica, ma non ovvia, estensione, l'interesse è stato rivolto allo studio di organoselenosilani con vari elettrofili, per la sintesi di composti contenenti selenio [9]. Sulla base di quanto ottenuto con HMDST, aldeidi di diverso tipo sono state trattate con bis(trimetilsilil)seleniuro (TMS)₂Se (o HMDSS), in presenza di un diene, per fornire i corrispondenti cicloaddotti (Schema 2) [10].

In maniera analoga sono stati ottenuti anche selenoacilsilani, isolati come selenopirani (Schema 2).

I silil-seleniuri si sono dimostrati efficaci anche nella reazione con epossidi, permettendo un accesso diretto a β-idrossi-fenilseleniuri e β-idrossi-diseleniuri (Schema 3) [9, 11].



Quando è stato utilizzato il diepossido dell'1,3-butadiene, è stato isolato il diseleniuro ciclico **2**. Il corrispondente *trans*-1,2-diseleno-4,5-diolo (DST^{ox}) è riportato come un reagente selenato idrosolubile per il controllo *redox* della struttura delle proteine. La versatilità di questi reagenti è stata evidenziata usando un eccesso di elettrofilo, che ha fornito i β-idrossi-seleniuri per attacco regioselettivo del selenosilano intermedio su una seconda molecola di epossido [11]. La procedura è stata applicata ad epossidi diversamente sostituiti, confermando la sua generalità.

Per valutare l'estensione ad altri substrati, HMDSS è stato fatto reagire con tiirani (Schema 4). La reazione condotta in rapporto 1:1 ha fornito 2-mercapto-diseleniuri, mentre con 2 equiv. di episolfuro si è avuta la formazione di β-mercapto-seleniuri [11].

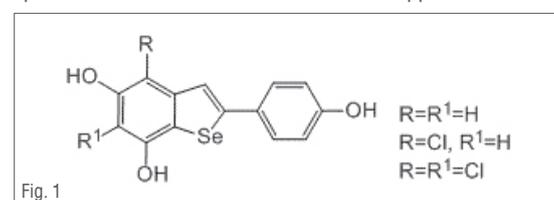
In modo analogo, con 1 equiv. di *N*-tosil- ed *N*-Boc-aziridine sono stati ottenuti β-ammino-diseleniuri come singoli stereoisomeri (Schema 4), mentre con un eccesso di aziridina sono stati isolati i β-ammino-seleniuri otticamente attivi [11], composti interessanti per l'utilizzo come catalizzatori in sintesi asimmetrica e come reagenti per l'ottenimento di amminoacidi selenati non-naturali [12].

La formazione di seleniuri e diseleniuri è stata confermata attraverso spettri di ⁷⁷Se NMR, con frequenze caratteristiche in un range di assorbimento di 267-310 ppm per i diseleniuri e 38-124 ppm per i seleniuri.

Un aspetto interessante è stato osservato nella reazione di HMDST ed HMDSS con episolfuri, che ha permesso di accedere a cicli solforati e selenati a sette termini, i 3,6-dialchil-1,2,5-tritiepiani **3** e -1,2,5-ditiaselenepiani **4** (Schema 5) [13], composti di interesse per la loro possibile applicazione in chimica organica, biochimica e chimica degli alimenti.

Sulla base di quanto noto sull'impiego di derivati organici selenati come mimici sintetici della glutazione perossidasi (GPx) [14], un selenoenzima di cui è ben nota l'attività antiossidante, è stata effettuata una misura dell'attività catalitica di alcuni dei prodotti selenati ottenuti, determinando l'ossidazione del ditiotreitolo DTT^{red} a DTT^{ox} con H₂O₂ attraverso misure di ¹H NMR, che ha evidenziato come i derivati ciclici **1** e **4** siano effettivamente in grado di comportarsi come efficaci mimici della GPx.

Più recentemente, è stata messa a punto la sintesi di derivati selenati di sostanze naturali, come il resveratrolo, di cui sono noti i benefici grazie alla sua attività antiossidante [15]. È stata sviluppata una metodologia per un accesso diretto ad una nuova classe di derivati benzoselenofenici del resveratrolo (Fig. 1), ottenuti per trattamento del resveratrolo con una specie elettrofila selenata. In funzione dei rapporti stechiometrici



trici [Se:SO₂Cl₂:resveratrolo] sono stati sintetizzati il benzoselenofene ed i mono- e dicloro-derivati. Dai test del DPPH e FRAP i composti selenati sono risultati più attivi del resveratrolo stesso, con attività paragonabile a quella del Trolox.

Conclusioni

È stato dimostrato che attraverso la reattività di tiosilani e selenosilani con elettrofili si ottengono composti organici solforati e selenati di varia natura, che hanno evidenziato una promettente attività antiossidante, con possibile applicazione in diversi ambiti.

BIBLIOGRAFIA

- [1] a) M. A. Vazquez-Prieto *et al.*, *Mol. Aspects Med.*, 2010, **31**, 540;
b) S. Parcell, *Altern. Med. Rev.*, 2002, **7**, 22.
- [2] E. Block, *Garlic and Other Alliums: The Lore and The Science*, RSC Publishing (Eds.), 2010.
- [3] a) L. Packer *et al.*, *Nutrition*, 2001, **17**, 888;
b) A. Marquet *et al.*, *Vitam. Horm.*, 2001, **61**, 51.
- [4] a) P. Martins *et al.*, *Molecules*, 2015, **20**, 168521; b) O.A. Rakinin, *Arkivoc*, 2009, (i), 129; c) M. Garcia-Valverde, T. Torroba, *Molecules*, 2010, **10**, 318 ed articoli seguenti; d) W. Engel, P. Schieberle, *J. Agric. Food Chem.*, 2002, **50**, 5391;
e) M. Sakaguchi *et al.*, *J. Agric. Food Chem.*, 1978, **28**, 1179.
- [5] Per alcuni esempi: a) G. Mugesh *et al.*, in *Organoselenium Chemistry*, T. Wirth (Ed.), Wiley-VCH Verlag & Co, 2012, cap. 9;
b) A.L. Braga *et al.*, *Toxicol. in Vitro*, 2009, **23**, 14; c) K.C. Nicolaou *et al.*, *Selenium in Natural Products Synthesis*, pag. 300, CIS, Inc. Philadelphia, PA, 1984.
- [6] a) M. Kira, *Dalton Trans.*, 2010, **39**, 9175 ed articoli seguenti;
b) D.A. Evans, L.K. Truesdale *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 5009.
- [7] a) A. Degl'Innocenti, A. Capperucci *et al.*, *Synlett*, 2005, 1965;
b) A. Degl'Innocenti, A. Capperucci *et al.*, *Chem. Commun.*, 2006, 4881.
- [8] A. Capperucci *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 87.
- [9] A. Capperucci, D. Tanini, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 2015, **190**, 1320.
- [10] A. Degl'Innocenti *et al.*, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 2009, **184**, 1621.
- [11] D. Tanini *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, 2015, 357.
- [12] a) S. Chandrasekaran *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 2910;
b) A.L. Braga *et al.*, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 2635.
- [13] A. Capperucci *et al.*, *Heteroat. Chem.*, 2014, **25**, 678.
- [14] I.J. Kade *et al.*, *Biochemistry*, 2012, **24**, 1.
- [15] D. Tanini *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, 2015, **13**, 5757.

From Small Molecules to Sulfurated and Selenated Derivatives with Antioxidant Activity

A synthesis of various sulfurated and selenated organic compounds is described from simple molecules, through reaction with thiosilanes and selenosilanes. Some selected seleno-derivatives, including benzoselenophenes from resveratrol, showed an interesting antioxidant activity.

COMUNICARE LA CHIMICA NELL'EPOCA DEL WEB.2.0 Dalla cultura della diffidenza alle responsabilità educative: come sta mutando la percezione della disciplina fra i "non addetti ai lavori"?



Quando: venerdì 9 settembre 2016
dalle ore 8.30 alle ore 17.30

Luogo: presso Environment Park
sala Copenaghen - via Livorno, 60 - Torino

L'evento si colloca nell'ambito del progetto biennale "Indagine sulla percezione della chimica e dell'attività del chimico in ambito non professionale in Italia tramite i nuovi media" condotto dall'associazione Chimicare su incarico dell'Ordine dei Chimici del Piemonte e della Valle d'Aosta a partire dal 2015.

Fra gli argomenti trattati, con il supporto di chimici ed altre professionalità del mondo scientifico, giornalisti, umanisti e blogger:

- immagine e percezione della chimica e dell'attività del chimico
- dinamiche di comunicazione scientifica nel web
- la cultura del sospetto nel rapporto con le scienze applicate
- ruolo e responsabilità dell'educazione e della diffusione culturale

L'evento è aperto a tutte le professionalità dell'ambito scientifico, della comunicazione e dei nuovi media, compresi i curatori di blog e social a tema scientifico.

Ai chimici che ne faranno anticipatamente richiesta sarà riconosciuto il rilascio di n. 5 crediti formativi CFP, previo rimborso pari a 30 € per spese di registrazione e segreteria.

Informazioni e registrazione: per approfondimenti sul programma, sugli organizzatori e sui partecipanti: Associazione Culturale Chimicare - contatti@chimicare.org
Per la richiesta dei crediti formativi:
Ordine dei Chimici del Piemonte e della Valle d'Aosta
segreteria@chimicipiemonte.it