



MINISTERO DELL'ISTRUZIONE, DELL'UNIVERSITA' E DELLA RICERCA

Programmi di ricerca cofinanziati - Modello E Relazione scientifica conclusiva sui risultati di ricerca ottenuti - ANNO 2007 prot. 2007XWBRR4

1. Area Scientifico Disciplinare principale	03: Scienze chimiche
2. Coordinatore Scientifico del programma di ricerca	DONZELLO Maria Pia
- Università	Università degli Studi di ROMA "La Sapienza"
- Facoltà	Facoltà di SCIENZE MATEMATICHE FISICHE e NATURALI
- Dipartimento/Istituto	Dip. CHIMICA
3. Titolo del programma di ricerca	Porfirinoidi per l'approccio multiplo alla terapia anticancro.
4. Settore principale del Programma di Ricerca:	CHIM/03
5. Costo originale del Programma:	185.000 €
6. Quota Cofinanziamento MIUR:	94.000 €
7. Quota Cofinanziamento Ateneo:	40.300 €
8. Finanziamento totale:	134.300 €
9. Durata:	24 mesi

10. Obiettivo della ricerca eseguita

Le due Unità di ricerca del presente progetto (PRIN 2007) hanno programmato un ulteriore sviluppo della loro collaborazione facendo perno sulla collaudata comune precedente esperienza di lavoro [1-3], ed hanno proposto, come risulta da quanto descritto nel successivo punto 11, e largamente attuato, gli aspetti principali del programma proposto. Il presente progetto si è integralmente sviluppato su linee di ricerca tutte dirette ad ottenere risultati sia sperimentali che teorici nell'ambito di studi a carattere prevalentemente chimico e biomedico per contribuire in modo originale alla definizione di nuovi sistemi molecolari tetrapirrolici, più specificatamente di tipo porfirazinic, aventi potenzialità applicative nel campo delle terapie anticancro quali la terapia fotodinamica (PDT), la fototermica (PTT), la terapia a cattura di neutroni da parte di atomi di boro (BNCT), la chemioterapia centrata su funzionalità di tipo cis-platino, il contrasto alla senescenza cellulare con azioni di contatto fra i sistemi tetrapirrolici ed il G-quadruplex telomerico. Questa molteplicità di intenti è stata perseguita nell'ambito del progetto anche tendendo a sviluppare un'azione combinata almeno bimodale dei diversi potenziali effetti curativi.

[1] a) Donzello, M. P.; Ercolani, C.; Kadish, K. M.; Ricciardi, G.; Rosa, A.; Stuzhin, P. A. - Tetrakis(thiadiazole)porphyrazines. 5. Electrochemical and DFT/TDDFT Studies of the Free-base Macrocycle and Its Mg(II), Zn(II) and Cu(II) Complexes - *Inorg. Chem.*, 2007, 46, 4145-4157.

[2] Donzello, M.P.; Ou, Z.; Monacelli, F.; Ricciardi, G.; Rizzoli, C.; Ercolani, C.; Kadish, K.M. - Tetra-2,3-pyrazinoporphyrazines with Externally Appended Pyridine Rings. Part 1. Tetrakis-2,3-[5,6-di(2-pyridyl)pyrazino]porphyrazine: A New Macrocycle with Remarkable Electron-Deficient Properties - *Inorg. Chem.*, 2004, 43, 8626.

[3] Bauer, E. M.; Donzello, M. P.; Ercolani, C.; Masetti, E.; Panero, S.; Ricciardi, G.; Rosa, A.; Chiesi-Villa, A.; Rizzoli C. - "Stapled" Bis(phthalocyaninato)niobium(IV), Pc2Nb: X-Ray Crystal Structure, Chemical and Electrochemical Behaviour, and Theoretical Studies. Perspectives for the Use of Pc2Nb (Thin Films) as an "Optically Passive Electrode" in Electrochromic Devices - *Inorg.Chem.*, 2003, 42, 283.

11. Descrizione della Ricerca eseguita e dei risultati ottenuti

Nell'ambito di questo progetto le due Unità di Ricerca di Roma e di Potenza hanno assunto ruoli precisi e, almeno in parte, complementari che hanno portato a risultati significativi per i vari aspetti trattati. Molteplici sono state le collaborazioni che entrambe le Unità di ricerca hanno sviluppato a livello locale, nazionale ed internazionale e delle quali è fatta ripetuta menzione nei Modelli C di entrambe le Unità di ricerca. Il lavoro svolto ha localmente permesso a studenti laureandi e a dottorandi di compiere il loro percorso e di concludere con successo i loro studi. Inoltre una studentessa PhD dell'Università di Houston (Texas, USA), ora D.ssa Xiaohui Cai, ha compiuto un percorso di lavoro scientifico integralmente svolto su tematiche proposte dall'Unità di ricerca di Roma. L'impianto base della collaborazione tra le due Unità di ricerca di Roma e di Potenza ha implicato in larga misura lavoro di sintesi di nuovi macrocicli porfirazinici, con associata generale caratterizzazione chimico-fisica. Un ulteriore rilevante aspetto, che ha dato un contributo concreto alla chiarificazione della struttura elettronica di stato fondamentale e degli stati eccitati di alcuni sistemi macrociclici preparati a Roma così come delle possibili interazioni macrociclo/liposomi su materiali preparati localmente a Potenza, è costituito dai calcoli teorici DFT e TDDFT, particolarmente impegnativi per la elevata complessità dei sistemi studiati.

A) UNITA' DI RICERCA DI POTENZA. Il gruppo di Potenza, si è avvalso di risultati conseguiti all'inizio del progetto [1,2,3] circa la prima sintesi di policarboranilporfirazine (PCPz), ricche di gruppi carboranilici periferici, per evidenziare successivamente che le PCPz possono essere efficaci nella BNCT, ed allo stesso tempo esprimere potenzialità nella PTT grazie alle peculiari proprietà elettroniche del core porfirazinic. Il lavoro svolto nell'ambito del progetto ha dato risultati positivi circa la possibilità di inserire la PCPz in vettori liposomiali di diversa formulazione per la loro veicolazione intracellulare; studi strutturali sui sistemi PCPz/liposomi sono stati effettuati mediante tecniche quali SANS e SAXS e light scattering e misure di potenziale zeta [2,3]. >Inoltre studi teorici di tipo DFT sono stati utili per definire gli aspetti strutturali dei contatti porfirazina/lipidi. Contestualmente agli studi strutturali, si è tentata anche la strada della applicazione BNCT in vitro dei sistemi PCPz/liposomi [11].

Il Gruppo di ricerca di Potenza ha perfezionato le metodologie di sintesi delle PCPz individuando condizioni sintetiche di tipo "sofi" (basse temperature, ridotti tempi di reazione) realizzando rese più che soddisfacenti [4]. Sulla base del quadro conoscitivo acquisito, è stata messa a punto la sintesi di PCPz dotate di catene periferiche alchilcarboraniliche di tipo lineare o dendrimerico, cosa che rappresenta il raggiungimento di un obiettivo primario del Progetto. La molecola prototipo la cui struttura è riportata in Figura 1 è stata sintetizzata in rese più che accettabili e caratterizzata tramite spettrometria di massa (ESI, MALDI), analisi elementari, spettroscopia NMR ¹H, ¹³C, e ¹¹B.

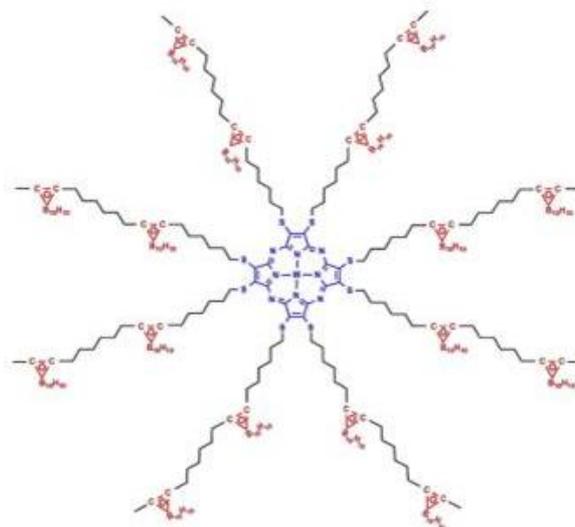


Figura 1

Sia la sintesi che la caratterizzazione, come anche il suo comportamento chimico fisico, in assenza e in presenza di nanoparticelle di oro, saranno oggetto di una pubblicazione attualmente in fase di completamento.

Un aspetto collaterale al progetto, ed a cui qui si accenna, riguarda la formazione di PCPz polianioniche idrosolubili, la cui caratterizzazione complessiva e dei loro frammenti, ha messo in evidenza, con l'uso di tecniche adeguate (combinazione di cromatografia e spettrometria di massa), che i derivati alchilici di nido-carborani rilasciano, in condizioni relativamente non aggressive, fino a quattro molecole di idrogeno, mostrando di possedere un notevole potenziale come sistemi di conservazione e produzione di idrogeno molecolare [9].

Le problematiche inerenti la preparazione e caratterizzazione di addotti supramolecolari idrosolubili di PCPz e nanoparticelle di oro (GNPs) per potenziali applicazioni biomediche di tipo BNCT, PTT, PPTT (PPTT = Plasmon Photothermal Therapy), sono state preliminarmente testate su un sistema di ridotte dimensioni, H₂OESPz/GNPs, dove H₂OESPz è una porfirazina con catene periferiche etiliche [5]. La produzione di aggregati H₂OESPz/GNPs si è rivelata possibile grazie alla notevole solubilità in ambiente acquoso ed alla facile accessibilità sintetica del dianione porfirazinic. Il sistema H₂OESPz/GNPs è stato caratterizzato a livello strutturale e morfologico tramite indagini RAMAN, SERRS, LS, e TEM. Le informazioni strutturali ottenute dalle indagini sperimentali sono state interpretate sulla base di accurati calcoli DFT, pervenendo ad importanti conclusioni generali circa il modo di ancoraggio del core porfirazinic alle nanoparticelle di oro.

Porfirazine funzionalizzate con semplici catene alchiliche e carboranilporfirazine, sia liposolubili che idrosolubili, con nanoparticelle di oro, costituiscono materiale in corso di pubblicazione. In tale studio è stato considerato l'effetto della introduzione di un appropriato metallo centrale circa le capacità di ancoraggio del macrociclo alle nanoparticelle, come pure le proprietà chimico-fisiche, quali capacità di aggregazione, comportamento fotofisico etc.

Recentemente, in vista dell'ampliamento della varietà di tetrapirroli altamente borurati a disposizione per applicazioni biomediche duali (nel caso specifico PDT/BNCT), è stata sintetizzata, con buone rese, la ftalocianina mostrata in Figura 2, decorata perifericamente con catene di tipo tioesil-nido-carboraniliche, con i carborani nella forma di sale di potassio.

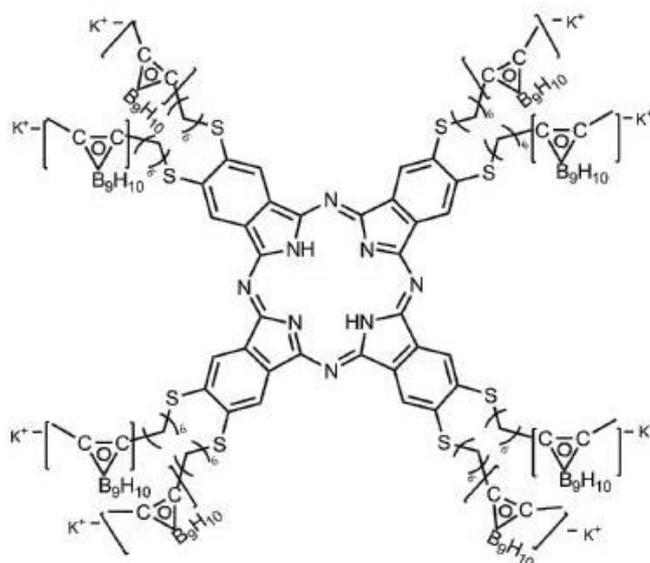


Figura 2

Nel contesto della collaborazione con il Gruppo Ercolani/Donzello della Università "La Sapienza" di Roma, e coerentemente con gli obiettivi generali del Progetto, le competenze teoriche di questa Unità di Ricerca sono state ampiamente utilizzate per chiarire le origini elettroniche del comportamento fotofisico di porfirazine variamente sostituite, sintetizzate dal Gruppo Ercolani/Donzello, che hanno mostrato rilevanti potenzialità come fotosensibilizzatori in PDT. Lo sforzo teorico è stato rivolto alla caratterizzazione strutturale e delle proprietà dello stato fondamentale (proprietà redox e spettroscopiche) di complessi mononucleari e pentanucleari di pirazinoporfirazine di Pd(II) nonché alla origine elettronica delle alte rese in ossigeno singoletto associate a questi sistemi. Gli studi si sono avvalsi di accurati calcoli DFT e time-dependent DFT (TDDFT) e sono riportati nelle pubblicazioni [6,7]. In particolare, nel lavoro [7] è mostrato come il calcolo di tipo TDDFT dei più bassi stati eccitati di singoletto e tripletto permetta di razionalizzare il comportamento fotofisico e la notevole attività fotosensibilizzatrice dei complessi investigati.

Nella pubblicazione [8] è proposta invece una convincente e dettagliata interpretazione, basata su calcoli di tipo DFT e TDDFT, della struttura elettronica e delle proprietà spettroscopiche di una serie di tiadiazolporfirazine e delle loro specie anioniche ottenute per riduzione elettrochimica sequenziale delle specie neutre corrispondenti. In tutti i lavori [6-8] sono anche state analizzate in dettaglio le più significative similitudini e differenze tra i sistemi analizzati e tetrapirroli congeneri, come le fialocianine, al fine di giungere ad utili indicazioni per la sintesi di nuove molecole adatte alle applicazioni di tipo PDT.

I calcoli DFT/TDDFT sono stati autonomamente estesi anche allo studio delle proprietà fotofisiche di metallo-tetrabenzoporfirazine prototipo. Questo lavoro (si vedano gli articoli [10, 12]) ha chiarito il differente ruolo degli stati metallici e degli stati localizzati sul macrociclo nei processi di deattivazione fotofisica di questi metallotetrapirroli, predisponendo quindi opportune linee guida per la preparazione di efficienti sistemi molecolari per applicazioni nella terapia fototermica (PTT). Molti degli argomenti trattati e sviluppati nel presente Progetto sono stati anche riassunti in articoli review [12, 13].

B) UNITA' DI RICERCA DI ROMA.

B-1) IL MACROCICLO OTTAPIRIDINOTETRAPIRAZINOPORFIRAZINICO NELLE SUE VARIE FORME, PROPRIETA' E POTENZIALITA' MULTIMODALI PER LA CURA DI VARIE FORME DI CANCRO.

Il macrociclo porfirazinico tetrakis-2,3-[5,6-di-(2-piridil)pirazino]porfirazina, [LH₂] (Figura 3, L = dianione del macrociclo), i suoi derivati monometallici di formula [LM] (M = Mg(II)(H₂O), Zn(II), Cu(II), Co(II)), ed i corrispondenti ottacationi [(2-Mepy)₄L'M]⁸⁺ solubili in ambiente acquoso (L' rappresenta il dianione L con esclusione delle piridine esterne del macrociclo), sono stati descritti in precedenti pubblicazioni ed hanno costituito le strutture base risultate utili alla definizione del programma di lavoro del presente progetto.

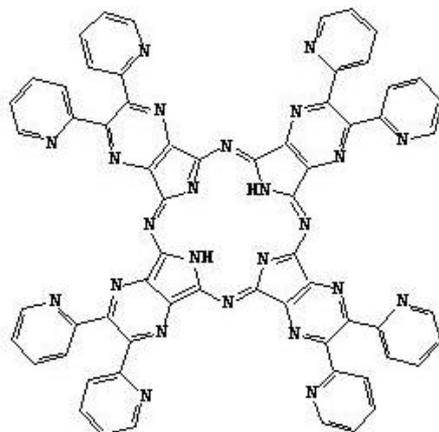
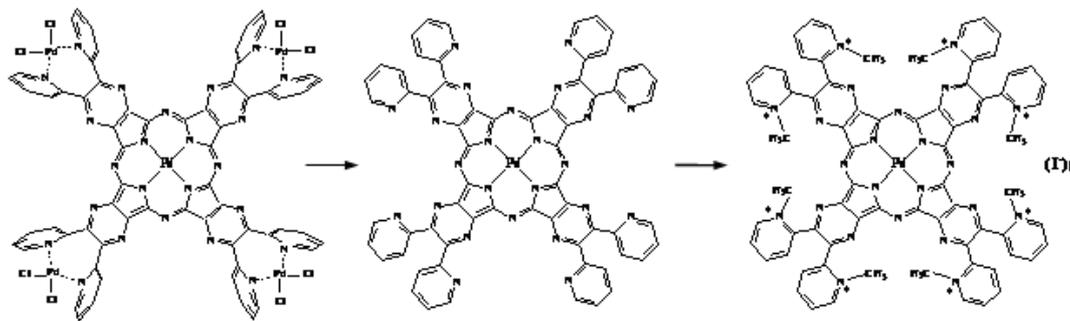


Figura 3

All'interno del progetto è stato avviato e svolto [6,7] lavoro originale di sintesi e studio del comportamento chimico-fisico di una triade di complessi di Pd(II) ottenuti in sequenza (Schema 1): specie pentapalladata [(PdCl₂)₂LPd] → specie monopalladata [LPd] → complesso ottacationico [(2-Mepy)₄L'Pd]⁸⁺ (neutralizzato da anioni ioduro).



Schema 1

L'indagine condotta circa le proprietà strutturali ed elettroniche di queste specie ha implicato l'uso di tecniche varie (in special modo spettrofotometriche convenzionali quali IR ed UV-visibile, di risonanza magnetica ed elettrochimiche) associate a studi teorici di supporto da parte della Unità di Ricerca di Potenza (Proff. Rosa e Ricciardi) con calcoli di tipo DFT a cui più sopra si è accennato, da cui è risultato che la specie pentapalladata ha la struttura schematizzata nella Figura 4, struttura del tutto originale nell'ambito di specie pentametalliche analoghe riportate in letteratura.

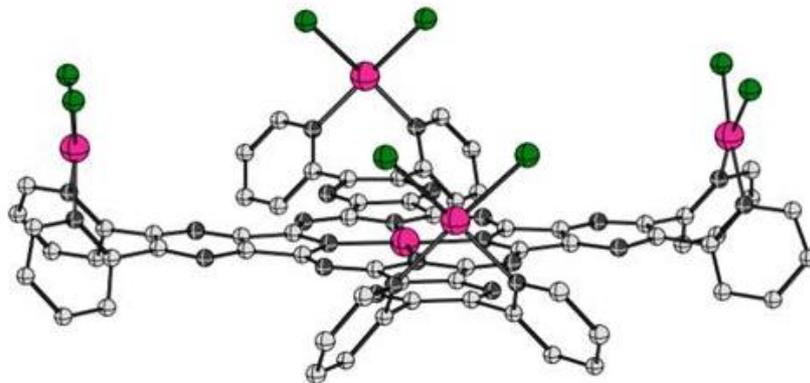


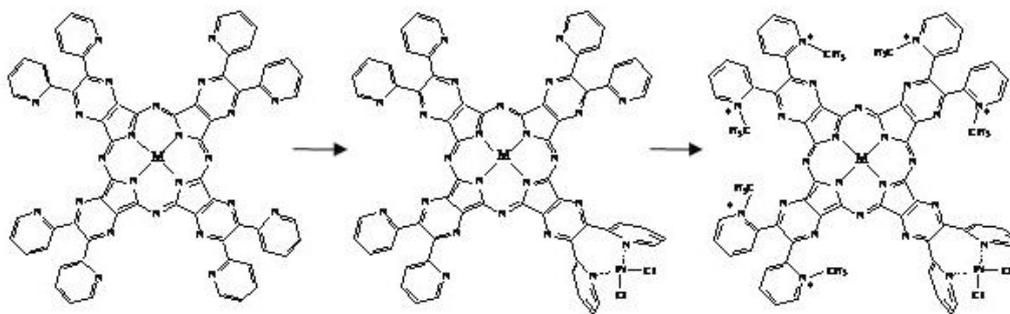
Figura 4

Nel rispetto della verifica di quanto proposto come aspetto centrale nel progetto stesso è stato provato con misure appropriate di resa quantica di ossigeno di singoletto, 1O_2 , che tali complessi di Pd(II) si comportano come eccellenti "fotosensibilizzatori", un requisito importante nel contesto della terapia fotodinamica (PDT).

Un recentissimo ulteriore sviluppo di tale lavoro [14], che è stato preceduto da un interessante lavoro sui precursori dicianodipiridinopirazina e dicianoditienilpirazina e loro derivati metallici [15], ha portato all'isolamento e caratterizzazione di una serie di specie eteropentametalliche analoghe di formula generale $[(PdCl_2)_5LM]$ ($M = Mg(II)(H_2O), Zn(II), Cu(II), Cd(II)$) [18]. Come nel caso della specie pentapalladata $[(PdCl_2)_5LPd]$ (Figura 4), anche le specie eterometalliche assumono in modo prevalente una struttura simile, come ben mostrato da studi NMR. Il dettagliato studio di voltammetria ciclica e di spettro elettrochimica ha permesso di evidenziare la tendenza delle specie in questione a subire successive riduzioni mono-elettroniche. Dai valori di potenziali delle prime due riduzioni si deduce che le specie eteropentametalliche sono più facilmente riducibili delle corrispondenti monometalliche ma più difficili da ridurre delle corrispondenti specie monometalliche ottacationiche $[(2-Mepy)_5LM]^{8+}$.

Entrando in modo più centrato sul tema del comportamento bi- o multimodale anticancro, i risultati prodotti riguardano due specifici orientamenti del lavoro compiuto che rappresentano una parte altamente qualificante del progetto dell'Unità di ricerca di Roma.

----- Il primo riguarda la sintesi di sistemi macrociclici eterobimetallici di formula $[(PtCl_2)_2LM]$ ($M = Mg(II)(H_2O), Zn(II), Pd(II)$), complessi nei quali l'unità $PtCl_2$ è coordinata perifericamente su due piridine vicinali a costituire formalmente una funzionalità N_2PtCl_2 di tipo cis-platino (di essi sono stati preparati e studiati gli analoghi complessi contenenti esternamente $PdCl_2$). Le specie bimetalliche $[(PtCl_2)_2LM]$ inglobano all'interno della stessa struttura molecolare sia le potenzialità di una risposta come "fotosensibilizzatori" in PDT sia quelle di una risposta in termini chemioterapici. Un aspetto importante è che la procedura di sintesi si completa, a partire dalle specie $[(PtCl_2)_2LM]$, con la loro trasformazione in specie esacationiche $[(PtCl_2)_2(2-Mepy)_2Py_2LM]^{6+}$ che con tale procedura acquisiscono proprietà di solubilità nel mezzo acquoso (Schema 2), una rara prerogativa nel campo di macrocicli ftalocianinici e porfirazinic.



Schema 2

Gli spettri UV-visibile in acqua di questi composti mostrano tuttavia la presenza di aggregazione molecolare e studi sono al momento in corso per risolvere questo tipo di problematica. Il lavoro compiuto è peraltro già sufficientemente consistente ed un manoscritto è stato preparato da inviare per la pubblicazione.

----- In una seconda linea di ricerca, la specie di Zn(II) di formula $[(PtCl_2)_2LZn]$, in grado di esprimere forte fotoattività in DMF, risponda invece attenuata nel mezzo acquoso a causa della forte presenza di aggregazione, è stata posta in acqua, a certe condizioni sperimentali, in contatto con la sequenza telomerica 5'-d[AGGG(TTAGGG)3]-3', 22mer, quest'ultima nella forma di una struttura detta G-quadruplex ottenuta in presenza di ioni Na^+ .

E' stato stabilito, in una collaborazione con un gruppo CNR di Bologna (D.sse S. Monti e I. Manet), sulla base di studi di dicroismo circolare e di spettroscopia convenzionale, che il complesso di Zn(II) e struttura G-quadruplex formano un aggregato 2:1 con le due molecole del complesso legate al G-quadruplex con agganci di tipo $\pi - \pi$. Pertanto, il complesso di Zn(II) esprime attività anticancro in DMF per fotoattività (PDT) e stabilizzazione del G-quadruplex nella sua forma "parallela" (manoscritto in preparazione), lasciando intravedere anche una potenziale TRIMODALITÀ per la presenza della funzionalità cis-platino della quale deve essere verificata l'effettiva potenzialità chemioterapica almeno con delle prove in vitro.

In collaborazione con le colleghe Monti e Manet (CNR), è stato effettuato uno studio del possibile contatto tra il G-quadruplex formato dalla sequenza telomerica 5'-d[AGGG(TTAGGG)3]-3', 22mer in acqua in presenza di ioni K^+ ed il complesso monometallico di Zn(II) ottacationico $[(2-Mepy)_5LZn]^{8+}$.

Malgrado l'interferenza rappresentata dall'aggregazione molecolare, è stato tuttavia possibile verificare che il tipo di contatto tra G-quadruplex e complesso di Zn(II) ricalca quello osservato per il sistema eterobimetallico Zn/Pt di cui sopra, e cioè ancora aggregato 2:1 Zn/G-quadruplex con il G-quadruplex nella sua forma "parallela" [16].

In uno studio collaterale sono state riportate sintesi e caratterizzazione chimico-fisica di complessi salt-like di Co(I) e Co(III) del macrociclo $[LH_2]$, aventi formule, rispettivamente, $Na[LCo(I)]$ and $[LCo(III)](SbCl_6)$. Nello stesso lavoro è stata descritta l'unica struttura risolta ai raggi X all'interno di questa classe di composti (legante L) ed avente formula $[Py_5TPyzPzCo(DMSO)_2]^{6+} \cdot 6DMSO$, contenente Co(II) [17].

Il macrociclo [LH₂] ed il suo complesso di rame [LCu] sono stati studiati come sensibilizzatori adsorbiti su TiO₂(anatasio) per la fotodegradazione mediante irradiazione UV (350-400 nm) del 4-nitrofenolo in sospensione acquosa. Il lavoro compiuto è stato raccolto in un manoscritto in corso di pubblicazione.

In parallelo al procedere dello studio del macrociclo ottapiridinotetrapirazinoporfirazina, [LH₂] e suoi derivati, è stato avviato il lavoro di ricerca sul macrociclo analogo che porta alla periferia del core centrale pirazinoporfirazinicico otto anelli tienilici in luogo delle otto piridine presenti nel primo. Il macrociclo legante libero, la tetrakis-2,3-[5,6-di(2-tienil)pirazino]porfirazina, [Th₈TPyzPz₂H₂], ottenuta per demetallazione del suo complesso di Mg(II) [Th₈TPyzPz₂Mg(H₂O)], è stata utilizzata per la preparazione di altri derivati metallici [Th₈TPyzPz₂M] (M = Zn(II), Cu(II), Co(II)) di cui è stato completato lo studio circa il comportamento spettroscopico ed elettrochimico (manoscritto in preparazione). Per ulteriori informazioni sul lavoro condotto su tale tipo di macrocicli, sul relativo precursore e suoi derivati metallici si rinvia al modello C del gruppo di Roma.

B-2) IL LEGANTE TETRAKIS(TIADIAZOL)PORFIRAZINICO, [TTDPZH₂], E SUOI DERIVATI METALLICI.

Per questo tipo di macrocicli si fa riferimento ad un lavoro più recente [8] e ad uno immediatamente precedente [18], entrambi i quali hanno trattato sia l'aspetto sperimentale (misure di elettrochimica) che quello teorico (calcoli DFT/TDDFT a cui più sopra si è appropriatamente accennato) con la definizione dei livelli di energia per lo stato fondamentale e gli stati eccitati di complessi di formula [TTDPz₂M] (M = Zn(II), Mg(II)(H₂O), Cu(II), 2H(I)) e delle loro corrispondenti specie anioniche [TTDPz₂M]ⁿ⁻ (n = 1-4; M = Zn(II), Mg(II)(H₂O), Cu(II), 2H(I)). Erano rimaste fuori le misure previste per verificare il loro comportamento (facendo riferimento ad appropriati metalli centrali) come fotosensibilizzatori per la generazione di ossigeno di singoletto. Per questo tipo di misure è stato utilizzato il metodo assoluto ed è stata messa a punto una procedura operativa che affina il metodo descritto in letteratura ed accorcia i tempi della raccolta dati sperimentali. Anche per questa serie di composti è stata verificata una importante attività fotocchimica che qualifica questi composti come potenti fotosensibilizzatori.

E' stato altresì preparato, isolato e caratterizzato un composto di Al(III) di formula [(TTDPzAl)₂O], specie mu-oxo dimera di cui è stata risolta la struttura che richiama da vicino quella nota in letteratura per l'analogo composto ftalocianinico [19].

Devono essere citate altre due pubblicazioni che fanno parte di lavoro collaterale svolto su macrocicli porfirazinicici nell'ambito dell'Unità di ricerca di Roma. Di tale lavoro si è accennato nel relativo Modello C [20,21].

CONCLUSIONI RIGUARDANTI IL PROGETTO

A) La collaborazione delle due Unità di ricerca di Roma e Potenza ha dato frutti importanti sia in termini di sintesi di nuovi sistemi porfirazinicici e caratterizzazione sperimentale e teorica delle loro proprietà fondamentali, sia in termini del loro studio in campo biomedico in fase pre-applicativa.

B) Gli obiettivi più significativi, sia nell'ambito delle unità locali che nel contesto della collaborazione sono stati raggiunti.

C) Il raggiungimento di questi obiettivi ed i progressi ottenuti nello studio dei nuovi sistemi porfirazinicici ha gettato il seme per ulteriori avanzamenti della ricerca nei campi affrontati, sia da parte degli studiosi coinvolti nel progetto sia da parte di altri.

PUBBLICAZIONI

[1] Ristori, S.; Salvati, A.; Martini, G.; Spalla, O.; Pietrangeli, D.; Rosa, A.; Ricciardi, G. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 2728-2729.

[2] Salvati, A.; Ristori, S.; Martini, G.; Oberdisse, J.; Spalla, O.; Ricciardi, G.; Pietrangeli, D.; Giustini, M.; Martini, G. *J. Phys. Chem. B* 2007, 111, 10357-10364.

[3] Salvati, A.; Ristori, S.; Pietrangeli, D.; Oberdisse, J.; Calamai, L.; Martini, G.; Ricciardi, G. *Biophys. Chem.* 2007, 131, 43-51.

[4] Pietrangeli, D.; Ricciardi, G. *Applied Radiation and Isotopes* 2009, 67, 97-100.

[5] Ristori, S.; Ricciardi, G.; Pietrangeli, D.; Rosa, A.; Feis, A.

J. Phys. Chem C 2009, 113, 8537-8540.

[6] Donzello, M. P.; Viola, E.; Cai, X.; Mannina, L.; Rizzoli, C.; Ricciardi, G.; Ercolani, C.; Kadish, K. M.; Rosa, A. *Inorg. Chem.* 2008, 47, 3903-3919.

[7] Donzello, M. P.; Viola, E.; Bergami, C.; Dini, D.; Ercolani, C.; Giustini, M.; Kadish, K. M.; Meneghetti, M.; Monacelli, F.; Rosa, A.; Ricciardi, G. *Inorg. Chem.* 2008, 47, 8757-8766.

[8] Donzello, M. P.; Ercolani, C.; Cai, X.; Kadish, K. M.; Ricciardi, G.; Rosa, A. *Inorg. Chem.* 2009, 48, 9890-9903.

[9] Cataldi, T. R. I.; Ricciardi, G.; Bianco, G.; Pietrangeli, D.; Abate, S. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2009, 23, 1927-1933.

[10] Soldatova, A. V.; Kim, J.; Rosa, A.; Ricciardi, G.; Kenney, M. E.; Rodgers, M. A. *J. Inorg. Chem.*, 2008, 47, 4275-4289.

[11] Altieri, S.; Balzi, M.; Bortolussi, S.; Bruschi, P.; Ciani, L.; Clerici, A. M.; Faraoni, P.; Ferrari, C.; Gadan, M. A.; Panza, L.;

Pietrangeli, D.; Ricciardi, G.; Ristori, S. *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 7829-7835.

[12] Ricciardi, G.; Soldatova, A. V.; Rosa, A. *J. Porphyrins Phthalocyanines* 2010, 14, in stampa.

[13] Pietrangeli, D.; Ristori, S.; Rosa, A.; Ricciardi, G. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 2010, 14, in stampa.

[14] Donzello, M. P.; Viola, E.; Cai, X.; Mannina, L.; Ercolani, C.; Kadish, K. M. *Inorg. Chem.*, 2010, 49, 2447-2456.

[15] Cai, X.; Donzello, M. P.; Viola, E.; Rizzoli, C.; Ercolani, C.; Kadish, K. M. *Inorg. Chem.*, 2009, 48, 7086-7098.

[16] Manet, I.; Manoli, F.; Donzello, M. P.; Viola, E.; Andreano, G.; Masi, G.; Cellai, L.; Monti, S. *Org. Biom. Chem.* DOI: 10.1039/C0OB00598C

[17] Viola, E.; Donzello, M. P.; Ciattini, S.; Portalone, G.; Ercolani, C. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2009, 1600-1607.

[18] Donzello, M. P. et al., *Inorg. Chem.*, 2007, 46, 4145.

[19] Donzello, M. P.; Fujimori, M.; Miyoshi, Y.; Yoshikawa, H.; Viola, E.; Awaga, K.; Ercolani, C. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 2010, 14, 343-348.

[20] Donzello, M. P.; Viola, E.; Tomachinskaya, L. A.; Ercolani, C.; Corsini, M.; Zanello, P.; Stuzhin, P. A. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 2010, 14, 793-803.

[21] Donzello, M. P.; Ercolani, C.; Mannina, L.; Viola, E.; Bubnova, A.; Khelevina, O. G.; Stuzhin, P. A. *Aus. J. Chem.*, 2008, 61, 262-272.

12. Problemi riscontrati nel corso della ricerca

L'Unità di ricerca di Roma ha dovuto impegnare cifre più consistenti di quelle previste nell'ambito del progetto.

13. Risorse umane complessivamente ed effettivamente impegnate (da consuntivo)

	(mesi uomo)
TOTALE	
da personale universitario	149
altro personale	77
Personale a contratto a carico del PRIN 2007	21

14. Modalità di svolgimento (dati complessivi)

Partecipazioni a convegni:

	Già svolti (numero)	Da svolgere (numero)	Descrizione
in Italia	8	0	C. Ercolani - A Survey of the Physicochemical Properties and Applicative Aspects of Mono- and Multimetallic

			<p><i>Electron-Deficient Porphyrazines - ICPP-5, July 6-11, 2008, Moscow, Russia.</i></p> <p><i>M. P. Donzello, C. Ercolani - More recent developments in the area of electron-deficient porphyrazine macrocycles - ICPP-6, New Mexico (USA), luglio 4-9, 20010, p. 39.</i></p> <p><i>19-11-2008- Giampaolo Ricciardi - 13th International Congress on Neutron Capture Therapy-A new option against cancer-Firenze 02-07/11/2008 Prof.ssa Angela M. Rosa al 2nd Georgian Bay International Conference on Bioinorganic Chemistry, Parry Sound, Ontario (Canada) 26-29/05/2009 -</i></p> <p><i>09-02-2009-Partecipazione del Prof. Giampaolo Ricciardi al 2nd Georgian Bay International Conference on Bioinorganic Chemistry, Parry Sound, Ontario (Canada) 26-29/05/2009 -</i></p> <p><i>09-06-2009-Giampaolo Ricciardi al 2nd Georgian Bay International Conference on Bioinorganic Chemistry, Parry Sound, Ontario (Canada) 26-29/05/2009 -</i></p> <p><i>Partecipazione della Prof.ssa Angela M. Rosa al 2nd Georgian Bay International Conference on Bioinorganic Chemistry, Parry Sound, Ontario (Canada) 26-29/05/2009 -Euro 355,17</i></p> <p><i>Partecipazione del Prof. Giampaolo Ricciardi al Workshop on Application of TDDFT to large tetrapyrrolic systems-Amsterdam 11-12/08/2009</i></p> <p><i>02-09-2009- Partecipazione della Prof.ssa Angela M. Rosa al Workshop on Application of TDDFT to large tetrapyrrolic systems-Amsterdam 11-12/08/2009 Proff. Ricciardi Giampaolo - Partecipazione al Congresso Internazionale ICPP6 - in USA dal 02.07.10 al 11.07.10</i></p> <p><i>Giampaolo Ricciardi al 2nd Georgian Bay International Conference on Bioinorganic Chemistry, Parry Sound, Ontario (Canada) 26-29/05/2009</i></p> <p><i>Prof.ssa Angela M. Rosa Partecipazione al 2nd Georgian Bay International Conference on Bioinorganic Chemistry, Parry Sound, Ontario (Canada) 26-29/05/2009 - Euro 220,94</i></p>
all'estero	6	0	<p><i>Prof. Giampaolo Ricciardi al 3th International Congress on Neutron Capture Therapy-A new option against cancer-Firenze 02-07/11/2008.</i></p> <p><i>E. Viola, M. P. Donzello, C. Ercolani, F. Monacelli - "Proprietà fotodinamiche di nuovi macrocicli porfirazini" - Terzo Convegno Giovani, Dipartimento di Chimica, Università di Roma "La Sapienza", Roma, 18-19 Giugno 2008, P62.</i></p> <p><i>E. Viola, M. P. Donzello, S. Ciattini, C. Ercolani- "A rare example of full characterization of Co(I), Co(II) and Co(III) porphyrazine complexes in the solid state" - XXXVI Congresso Nazionale della DCI della SCI, Lecce, 1-5 Settembre 2008, P11.</i></p> <p><i>M. P. Donzello, E. Viola , F. Monacelli, C. Ercolani - "Porphyrazines with electron-deficient properties as photosensitizers for the production of 1O2" - 7th Simposio Pharmaco-Bio-Metallics, Palermo, 26-28 Ottobre 2007, comunicazione orale.</i></p> <p><i>X. Cai, M. P. Donzello, C. Ercolani, K. M. Kadish, E. Viola - Electrochemical studies on dicyano-precursors and related electron-deficient porphyrazine macrocycles - XXIII Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana, XXXVII Congresso della Divisione di Chimica Inorganica, Sorrento, 5 -10 Luglio 2009, INO-OR-27.</i></p> <p><i>X. Cai, M. P. Donzello, C. Ercolani, K. M. Kadish, L. Mannina, E. Viola - On the route to porphyrazine macrocycles with bimodal anticancer potentialities: a new pentanuclear homometallic Pt(II) complex - XXIII Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana, XXXVII Congresso della Divisione di Chimica Inorganica, Sorrento, 5 -10 Luglio 2009, INO-PO-53.</i></p> <p><i>M. P. Donzello, E. Viola, C. Ercolani - Tetrakis(thiadiazole)porphyrazines: aspects concerning their role as photosensitizers for the production of singlet oxygen, 1O2 - 9th Workshop on Pharmaco-Bio-Metallics, Siena, 6 - 8 Novembre 2009, comunicazione orale, p. 31.</i></p>
TOTALE	14	0	

Per ogni campo di testo max 8.000 caratteri spazi inclusi

Articoli pertinenti pubblicati:

	Numero	Descrizione
su riviste italiane con referee	0	
su riviste straniere con referee	21	<p>[1] Ristori, S.; Salvati, A.; Martini, G.; Spalla, O.; Pietrangeli, D.; Rosa, A.; Ricciardi, G. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2007, 129, 2728-2729.</p> <p>[2] Salvati, A.; Ristori, S.; Martini, G.; Oberdisse, J.; Spalla, O.; Ricciardi, G.; Pietrangeli, D.; Giustini, M.; Martini, G. <i>J. Phys. Chem. B</i> 2007, 111, 10357-10364.</p> <p>[3] Salvati, A.; Ristori, S.; Pietrangeli, D.; Oberdisse, J.; Calamai, L.; Martini, G.; Ricciardi, G. <i>Biophys. Chem.</i> 2007, 131, 43-51.</p> <p>[4] Pietrangeli, D.; Ricciardi, G. <i>Applied Radiation and Isotopes</i> 2009, 67, 97-100.</p> <p>[5] Ristori, S.; Ricciardi, G.; Pietrangeli, D.; Rosa, A.; Feis, A. <i>J. Phys. Chem C</i> 2009, 113, 8537-8540.</p> <p>[6] Donzello, M. P.; Viola, E.; Cai, X.; Mannina, L.; Rizzoli, C.; Ricciardi, G.; Ercolani, C.; Kadish, K. M.; and Rosa, A. <i>Inorg. Chem.</i> 2008, 47, 3903-3919.</p> <p>[7] Donzello, M. P.; Viola, E.; Bergami, C.; Dini, D.; Ercolani, C.; Giustini, M.; Kadish, K. M.; Meneghetti, M.; Monacelli, F.; Rosa, A.; Ricciardi, G. <i>Inorg. Chem.</i> 2008, 47, 8757-8766.</p> <p>[8] Donzello, M. P.; Ercolani, C.; Cai, X.; Kadish, K. M.; Ricciardi, G.; Rosa, A. <i>Inorg. Chem.</i> 2009, 48, 9890-9903.</p> <p>[9] Cataldi, T. R. I.; Ricciardi, G.; Bianco, G.; Pietrangeli, D.; Abate, S. <i>Rapid Commun. Mass Spectrom.</i> 2009, 23, 1927-1933.</p> <p>[10] Soldatova A. V, Kim J., Rosa A., Ricciardi G., Kenney M. E, Rodgers M. A. <i>J. Inorg. Chem.</i>, 2008, 47; 4275-4289.</p> <p>[11] Altieri S, Balzi M., Bortolussi S., Bruschi P., Ciani L., Clerici A. M, Faraoni P., Ferrari C., Gadan M. A, Panza L., Pietrangeli D., Ricciardi G., Ristori S. <i>J. Med. Chem.</i>, 2009, 52, 7829-7835.</p> <p>[12] Ricciardi G., Soldatova A. V, Rosa A. <i>J. Porphyrins Phthalocyanines</i> 2010, 14, in stampa.</p> <p>[13] Pietrangeli D, Ristori S, Rosa A, Ricciardi G. <i>J Porphyrins Phthalocyanines</i>, 2010, 14, in stampa.</p> <p>[14] Donzello, M. P.; Viola, E.; Cai, X.; Mannina, L.; Ercolani, C.; Kadish, K. M. <i>Inorg. Chem.</i>, 2010, 49, 2447-2456.</p> <p>[15] Cai, X.; Donzello, M. P.; Viola, E.; Rizzoli, C.; Ercolani, C.; Kadish, K. M. <i>Inorg. Chem.</i>, 2009, 48, 7086-7098.</p> <p>[16] Manet, I.; Manoli, F.; Donzello, M. P.; Viola, E.; Andreano, G.; Masi, G.; Cellai, L.; Monti, S. <i>Org. Biom. Chem.</i> DOI: 10.1039/C0OB00598C</p> <p>[17] Viola, E.; Donzello, M. P.; Ciattini, S.; Portalone, G.; Ercolani, C. <i>Eur. J. Inorg. Chem.</i>, 2009, 1600-1607.</p>

		<p>[18] Donzello, M. P. et al., <i>Inorg. Chem.</i>, 2007, 46, 4145. [19] Donzello, M. P.; Fujimori, M.; Miyoshi, Y.; Yoshikawa, H.; Viola, E.; Awaga, K.; Ercolani, C. J. <i>Porphyrins Phthalocyanines</i>, 2010, 14, 343-348. [20] Donzello, M. P.; Viola, E.; Tomachinskaya, L. A.; Ercolani, C.; Corsini, M.; Zanello, P.; Stuzhin, P. A. <i>J. Porphyrins Phthalocyanines</i>, 2010, 14, 793-803. [21] Donzello, M. P.; Ercolani, C.; Mannina, L.; Viola, E.; Bubnova, A.; Khelevina, O. G.; Stuzhin, P. A. <i>Aus. J. Chem.</i>, 2008, 61, 262-272</p>
su altre riviste italiane	0	
su altre riviste straniere	0	
comunicazioni a convegni/congressi internazionali	6	
comunicazioni a convegni/congressi nazionali	8	
rapporti interni	0	
brevetti depositati	1	
TOTALE	36	

Per ogni campo di testo max 8.000 caratteri spazi inclusi

Data 22/12/2010 14:19

Firma

Si autorizza alla elaborazione e diffusione delle informazioni riguardanti i programmi di ricerca presentati ai sensi del D. Lgs. n. 196/2003 del 30.6.2003 sulla "Tutela dei dati personali". La copia debitamente firmata deve essere depositata presso l'Ufficio competente dell'Ateneo.