UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIMICHE

CORSO DI LAUREA IN CHIMICA

Tesi di Laurea

Sintesi di complessi arilici di palladio(II) contenenti derivati dell'1,3,5-triaza-7-fosfadamantano (PTA) come leganti ancillari

Relatore:
Dott. Thomas Scattolin

Laureanda:
Maria Vescovo
Matricola:
2042075

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

INDICE

1. INTRODUZIONE 3

1.1. Composti organometallici di palladio come agenti antitumorali 3

1.2. Composti arilici di palladio(II): sintesi e proprietà 5

1.3. Derivati del PTA (1,3,5-triaza-7-fosfadamantano) 8

2. SCOPO DELLA TESI 11

3. PARTE SPERIMENTALE 12

3.1. Solventi e reagenti 12

3.2. Strumenti 12

3.3. Sintesi del precursore $Pd(dba)_2$ (1) 12

3.4. Sintesi di $[MePTA]PF_6$ (2) 12

3.5. Sintesi di PdI(tmeda)(Ph-NO_2) (3a) 13

3.6. Sintesi di PdI(tmeda)(Ph-CF_3) (3b) 14

3.7. Sintesi di *trans*-[PdI(*p*-NO_2-Ph)$(MePTA)_2$]$(PF_6)_2$ (4a) 15

3.9. Sintesi di *trans*-[PdI(*p*-CF_3-Ph)$(PTA)_2$] (5b) 17

4. RISULTATI E DISCUSSIONE 18

4.1. Sintesi dei precursori di palladio(II) arilici 18

4.1.1. Sintesi del $Pd(dba)_2$ (**1**) 18

4.1.2. Sintesi del precursore PdI(tmeda)(Ph-NO_2) (**3a**) 18

4.1.3. Sintesi del precursore PdI(tmeda)(Ph-CF_3) (**3b**) 20

4.2. Sintesi di $[MePTA]PF_6$ (2) 21

4.3. Sintesi dei complessi *trans*-[PdI(*p*-EWG-Ph)$(PTA)_2$] (EWG=NO_2, CF_3) (5a e 5b) 24

4.4. Sintesi del complesso *trans*-[PdI(*p*-NO_2-Ph)$(MePTA)_2$]$(PF_6)_2$ (4a) 31

4.5. Tentativo di sintesi di *trans*-[PdI(*p*-CF_3-Ph)$(MePTA)_2$]$(PF_6)_2$ (4b) 36

5. CONCLUSIONI 37

6. BIBLIOGRAFIA 38

1. INTRODUZIONE

1.1. Composti organometallici di palladio come agenti antitumorali

Attualmente, c'è una vasta ricerca sullo sviluppo di complessi dei metalli di transizione sfruttati come agenti chemioterapici per la cura del cancro. Il diamminodicloroplatino(II) (cisplatino) e i suoi derivati sono i farmaci antineoplastici ad oggi più diffusi; tuttavia, a causa dei non trascurabili effetti collaterali, più di recente la comunità scientifica sta guardando allo sviluppo di nuovi farmaci strutturalmente differenti rispetto ad essi, prendendo in considerazione specialmente altri metalli di transizione, quali rutenio, oro, rame, rodio, palladio e iridio [1].

I complessi di palladio(II), in particolare, rappresentano una valida alternativa a quelli di platino(II) per le analogie riportate nella geometria di coordinazione e nei processi per la formazione dei complessi stessi. A dispetto di tali similarità strutturali, la maggiore attività citotossica di un vasto numero di complessi di palladio(II) ottenuta nei test *in vivo* e *in vitro*, nei confronti di linee cellulari sia resistenti che sensibili al cisplatino [2, 3], ha dimostrato che il meccanismo d'azione è effettivamente diverso rispetto a quello dei derivati del cisplatino [4].

Tuttavia, i primi risultati furono piuttosto deludenti a causa della labilità cinetica del palladio e quindi della maggiore reattività rispetto al platino, specialmente nelle reazioni di sostituzione dei leganti (reattività maggiore di 10^4-10^5 volte) [3, 5]: ciò rende più facile il sequestro del centro metallico a opera di leganti soft o la rapida idrolisi del legame palladio-legante, con la formazione di specie indesiderate molto reattive. Come conseguenze inevitabili, si ha una notevole diminuzione della selettività, per la difficoltà nel raggiungimento del target farmacologico, e un aumento della tossicità sistemica [6, 7].

Tale complicazione è stata facilmente superata con l'utilizzo di leganti eterociclici molto ingombrati stericamente: si è optato perlopiù per composti aromatici contenenti azoto, come derivati della chinolina, della piridina, ecc. [1] I primi risultati promettenti si sono ottenuti negli anni '80, innescando così una ricca ricerca intorno a questo elemento: i suoi complessi si sono rivelati più solubili in acqua rispetto a quelli del platino, a parità di legante, e dunque più funzionali in ambiente fisiologico [3].

Inoltre, l'elevata forza del legame Pd-C stabilizza in maniera notevole il centro metallico grazie alla donazione σ da parte del legante, cosa che ha portato a studiare estesamente i complessi organometallici, specialmente se dotati di leganti chelanti polidentati o

monodentati ma ingombrati stericamente. Con questa strategia è possibile rallentare o evitare completamente i processi di idrolisi.
I composti organometallici hanno una grande varietà strutturale e una stereochimica molto differente dai composti organici semplici. Oltre a ciò, sono cineticamente stabili, lipofilici e solitamente neutri, con il metallo centrale in uno stato di ossidazione relativamente basso; queste caratteristiche ampliano notevolmente gli orizzonti nel design di nuovi farmaci [8].

Data la forte influenza della natura del legante sull'attività antineoplastica del complesso, recentemente sono stati sintetizzati numerosi complessi ciclopalladati mono e dinucleari contenenti forti legami σ come Pd-N, Pd-P, Pd-S e il già menzionato Pd-C [9].

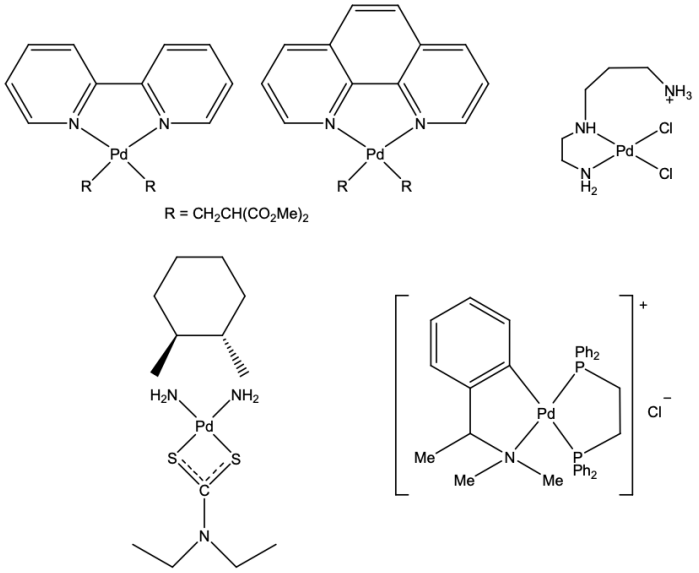


Figura 1. Esempi di complessi ciclopalladati mononucleari contenenti legami σ Pd-N, Pd-C, Pd-S e Pd-P [10].

Una classe di composti organometallici estesamente studiata è quella dei metalloceni, contenenti due leganti ciclopentadienilici coordinati tramite legami π al metallo centrale (di solito ferro, rutenio o cobalto): il primo composto sintetizzato è stato il ferrocene (1952), che si è rivelato non tossico. I numerosi studi condotti sul suo metabolismo e i successivi test sui cani hanno tuttavia rivelato che esso provoca un eccesso di ferro a livello epatico: per questo motivo, si è tuttora alla ricerca di derivati più funzionali [8].
Sono risultati particolarmente efficaci, a titolo di esempio, i composti contenenti carbeni *N*-eterociclici (NHC) in combinazione a leganti fosfinici e i complessi palladaciclici contenenti un carbene *N*-eterociclico. Tali composti, infatti, oltre a presentare elevate attività e selettività, si sono rivelati anche molto stabili in soluzione.

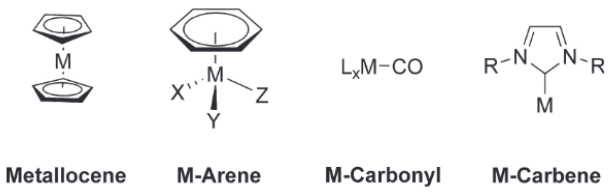


Figura 2. Riassunto dei composti organometallici più utilizzati in ambito medico [8].

Dalla grande varietà di composti sintetizzati possono essere estrapolati alcuni trend generali, che saranno richiamati in seguito, sul funzionamento dei farmaci nell'indurre l'apoptosi cellulare [11]:

- I composti neutri a base di palladio agiscono solitamente come agenti intercalanti del DNA, inserendosi tra le coppie di basi del doppio filamento.
- I composti cationici di palladio, invece, agiscono solitamente provocando alterazioni della membrana mitocondriale.

A riprova del primo punto dell'elenco, sono stati condotti degli studi che hanno dimostrato un'evidente correlazione tra l'attività antitumorale dei complessi di palladio(II) e la loro capacità di curare i plasmidi, piccole molecole di DNA spesso possedute dai batteri [6].
Tuttavia, il meccanismo d'azione non è definibile in modo univoco, in quanto varia a seconda della natura dei leganti ancillari impiegati [12].

1.2. Composti arilici di palladio(II): sintesi e proprietà

La sintesi degli aril-complessi di un generico metallo può avvenire tramite cinque differenti metodologie [13]:

- Attacco nucleofilo del metallo a una fonte di carbocationi
- Attacco nucleofilo del metallo a derivati acilici
- Transmetallazione con complessi di rame
- Ciclometallazione
- Addizione ossidativa

La maggior parte dei complessi di palladio presenta una geometria quadrato-planare: appartenendo al decimo gruppo, esso ha infatti una configurazione elettronica di tipo d^8 o d^{10}, corrispondenti rispettivamente agli stati di ossidazione +2 e 0. Questo ne garantisce l'efficacia in catalisi omogenea ed eterogenea, in quanto molto versatile e propenso a partecipare a processi bielettronici piuttosto che radicalici.
Nello specifico, i complessi arilici di palladio(II) vengono impiegati in cicli catalitici che prendono il nome di reazioni di *cross-coupling* o di accoppiamento e hanno come scopo la

formazione di nuovi legami C-C [14, 15], tramite l'attivazione in condizioni estremamente blande di gruppi funzionali altrimenti stabili.

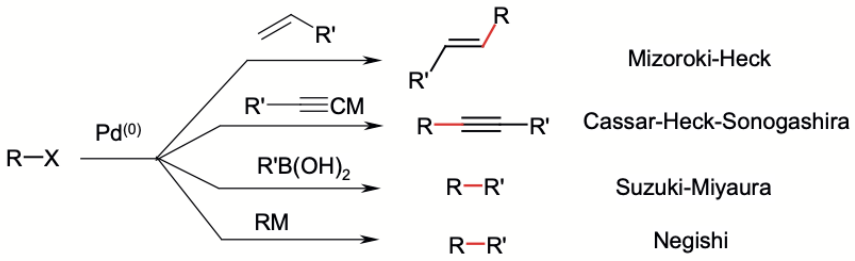


Figura 3. Nobel 2010. Reazioni di cross-coupling [16].

Sono note molte reazioni di questo tipo, tutte basate sui medesimi cicli catalitici. I leganti più comuni sono le basi di Lewis come ammine, immine, carbeni e fosfine [9]; in particolare, la forza del legame Pd-P e la donazione σ da parte del P fa sì che le fosfine abbiano un ruolo centrale nella chimica organometallica del palladio, con elevata stereoselettività e una buona attività catalitica.

Un esempio di reazione in cui sono impiegate è la reazione di Suzuki-Miyaura [17], che consiste nell'accoppiamento di due frammenti arilici secondo il seguente schema:

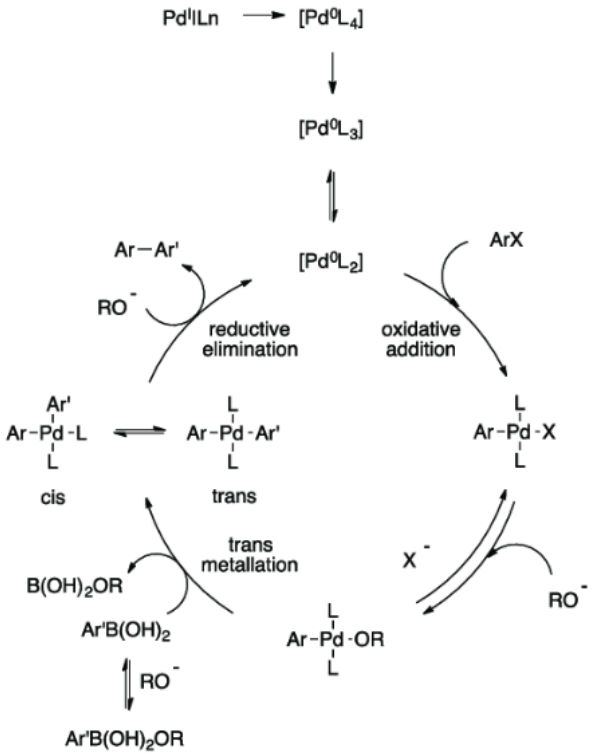


Figura 4. Schema della reazione di Suzuki-Miyaura [18].

Nel ciclo riportato nella Figura 4, si ha l'accoppiamento di composti organometallici del boro con alogenuri arilici, alchenilici o alchinilici partendo da una specie di Pd(0) (es. Pd^0-PR_3), generata *in situ* o ricavata direttamente da derivati di Pd(0). Con l'aggiunta di un alogenuro

arilico come Ph-Br, avviene la reazione di addizione ossidativa: si forma un intermedio in cui il palladio ha stato di ossidazione +2 e due nuovi leganti, corrispondenti ai due frammenti dell'alogenuro arilico ($ArPdXL_n$). In presenza di una base come RO^-, questo intermedio è convertito in un complesso nucleofilico di palladio con un sostituente alcossido, $ArPdORL_n$. A questo punto viene aggiunto un acido fenilboronico, che causa la reazione di transmetallazione, nella quale il secondo sostituente arilico viene trasferito dal boro al palladio, formando un complesso diarilico $ArPdAr'L_n$. Infine, con l'eliminazione riduttiva, si ritorna al reagente di partenza: si ha la formazione di un composto biarilico Ar-Ar' e il palladio assume nuovamente lo stato di ossidazione 0, ripristinando così il catalizzatore [18].

Mentre la maggior parte della comunità scientifica si era focalizzata sull'impiego catalitico degli aril-complessi di palladio, ben poca attenzione è stata posta alla loro potenziale attività antitumorale.
Solo recentemente sono stati condotti studi sistematici sull'azione antineoplastica dei complessi di palladio(II), sfruttando in particolar modo le difosfine chelanti come leganti ancillari.

Nel 2024, G. Tonon et al. [19] hanno condotto delle analisi complete su aril-complessi di palladio(II) contenenti un legante difosfinico, un frammento arilico e un alogenuro.
Per calcolare il valore di IC_{50} di ciascuno, sono stati effettuati per prima cosa i test *in vitro*, trattando separatamente con cisplatino e con i nuovi composti sintetizzati quattro linee di cellule tumorali di cancro alle ovaie e al seno (A2780 e A2780*cis*, rispettivamente sensibile e resistente al cisplatino; OVCAR-5; MDA-MB-231) e una linea di cellule sane (MRC-5), in modo da individuare i composti più promettenti e il loro meccanismo d'azione.
Nonostante l'assenza di un trend sistematico nelle varie linee, sono stati individuati due composti promettenti, ovvero attivi su tutti i tipi di tumore studiati e inattivi nei confronti di cellule sane. Gli aspetti strutturali fondamentali per avere tali effetti sono risultati essere la presenza di sostituenti elettron-donatori sul frammento arilico e di difosfine con un ridotto *"bite angle"* come leganti.
Dopo le analisi *ex vivo*, condotte sfruttando degli organoidi di cancro sieroso di alto grado alle ovaie (HGSOC) e che hanno dato risultati soddisfacenti, ci si è occupati dell'*individuazione del target* dei complessi mediante diversi saggi di immunofluorescenza su cellule tumorali, in modo da verificare singolarmente i possibili danni causati dai farmaci. Mentre i danni ai mitocondri si sono presentati solo dopo 24 e soprattutto 48 ore,

dimostrando l'esistenza di un percorso di apoptosi, la fosforilazione della proteina γH2AX, che avviene in risposta alla rottura del doppio filamento di DNA, era marcata fin da subito, evidenziando come il DNA fosse il target primario di questi complessi.

Per comprendere come avvenisse l'interazione con il target, sono state sfruttate delle simulazioni di docking molecolare. In accordo con gli studi su altri derivati del palladio, le scanalature del DNA e i contatti idrofobici con i residui nucleotidici sono i principali siti di interazione con tutti i complessi studiati. Questo ha confermato che i complessi hanno una maggiore attività se dotati di difosfine poco ingombrate e con un piccolo *"bite angle"*, in quanto si inseriscono più facilmente all'interno della scanalatura maggiore del DNA, in accordo con i risultati descritti in precedenza. Al contrario, la natura del frammento arilico e dell'alogenuro dà un contributo minore all'attività antineoplastica.

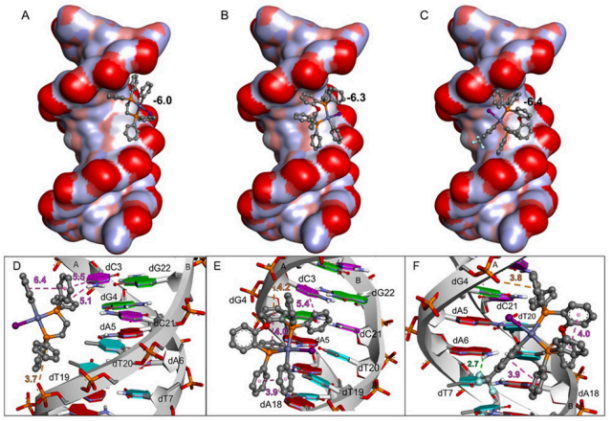


Figura 5. Schema di interazione dei complessi con una molecola di DNA [19].

Un'unica nota negativa consisteva nella non elevata idrosolubilità dei complessi, che non erano dunque del tutto adatti all'ambiente fisiologico. Questa considerazione ha portato alla ricerca di leganti che migliorassero tale proprietà, tra i quali i derivati del PTA (1,3,5-triaza-7-fosfadamantano) che sono oggetto di questo lavoro di tesi.

1.3. Derivati del PTA (1,3,5-triaza-7-fosfadamantano)

La scelta del PTA come legante è dettata dal fatto che esso presenta importanti proprietà chimiche e fisiche sfruttabili in campo biologico.

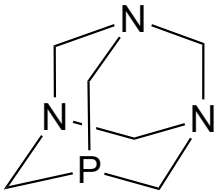


Figura 6. 1,3,5-triaza-7-fosfadamantano (PTA).

Una prima rilevante caratteristica è la stabilità all'aria e all'acqua, fondamentale per un impiego biologico, che è dovuta alla capacità di formare legami a idrogeno in cui gli atomi di azoto dell'anello fungono da accettori: grazie a ciò, esso risulta molto solubile in acqua, a differenza di altri leganti fosfinici [20]. In secondo luogo, la presenza di questo legante nella sfera di coordinazione del metallo influisce sui fattori sterici ed elettronici, aumentando la reattività del complesso, in quanto esso soddisfa le due caratteristiche necessarie per avere degli antitumorali efficaci (cfr. Introduzione, 1.2, pag. 8): si tratta infatti di un legante elettron-donatore e di piccole dimensioni, con un angolo conico teorico di 103° [21].
Si è discussa in precedenza la tendenza all'idrolisi dei complessi di palladio; a questo proposito, la presenza di derivati del PTA come leganti stabilizza notevolmente il centro metallico grazie al forte legame Pd-P, riducendo il rischio di idrolisi e dunque di liberazione di palladio allo stato elementare nell'organismo, che sarebbe tossico in quanto materiale esogeno [22].

Recenti studi hanno dimostrato che il target biologico di questi complessi è il DNA; inoltre, la citotossicità è nettamente maggiore a pH=6.8, tipico delle cellule tumorali, rispetto al pH fisiologico di 7.2. La selettività per le cellule tumorali suggerisce un meccanismo d'azione tramite protonazione: esse hanno infatti un pH più acido di quelle sane a causa dell'accumulo di acido lattico, prodotto durante il metabolismo cellulare e la glicolisi [23].

Attualmente, si sta cercando di sfruttare la facilità di alchilazione del PTA su uno degli azoti per formare dei derivati cationici. La funzionalizzazione ha degli importanti effetti, oltre che sulla carica, su solubilità e ingombro sterico del composto finale, con evidenti conseguenze a livello di *uptake* cellulare, meccanismo d'azione e valore di IC_{50}. In particolare, la presenza di una o più cariche positive potrebbe coinvolgere i mitocondri come target primario [22].

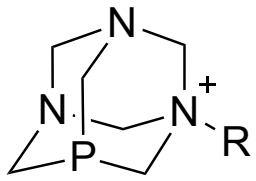


Figura 7. Derivato cationico generico del PTA.

I corrispondenti complessi di palladio risultano essere mono o dicationici a seconda del numero di equivalenti del derivato di PTA presente. In ogni caso, la libertà nella scelta del sostituente alchilico consente di trattare una grande varietà di tumori, modulando il frammento aggiunto a seconda dell'organo target [22].

Come controione si è optato per il PF_6^- in quanto non coordinante e lipofilico, in modo da ridurre la competizione con altri leganti nella sfera di coordinazione del palladio e da controllare la solubilità del composto finale. Quest'ultima è regolata infatti tramite la modulazione del rapporto tra lipofilicità del legante e tendenza all'idrolisi del metallo centrale [22].

2. *S*COPO DELLA TESI

Lo scopo del presente elaborato è quello di ampliare il recente lavoro sugli aril-complessi di palladio(II) recanti difosfine chelanti come leganti ancillari, discusso estesamente nell'introduzione, includendo anche le fosfine monodentate.

Ci si concentra in particolar modo su una fosfina, il PTA, adatta a tale scopo in quanto idrosolubile e poco ingombrata, caratteristiche ricercate fin dal principio nei leganti. Utilizzeremo due equivalenti di PTA per un equivalente di precursore di Pd(II) in modo tale da preparare dei complessi in cui due leganti siano suoi derivati.

Il terzo legante è un frammento arilico con un sostituente elettron-attrattore: sono stati scelti i gruppi $-NO_2$ e $-CF_3$, ovvero quelli che, almeno in linea teorica, stabilizzano maggiormente queste specie.

Il quarto e ultimo legante è invece un alogenuro, nel nostro caso lo ioduro.

Per questioni steriche ed elettroniche, è favorita la formazione degli isomeri *trans*, che, in accordo con recenti studi sui complessi di palladio, sembrano riportare un'attività citotossica maggiore rispetto agli omologhi *cis*, diversamente da quanto accade con il platino [24].

Dopo la sintesi dei complessi neutri (Figura 8. a) e b)), si vogliono preparare anche i corrispondenti complessi cationici (Figura 8. c) e d)), ottenuti funzionalizzando uno degli azoti del PTA con un metile. Da un punto di vista biologico, dato lo scarso ingombro sterico del gruppo metilico, l'unica influenza notevole è data dalla carica.

Successivamente, i composti sono stati caratterizzati mediante tecniche spettroscopiche.

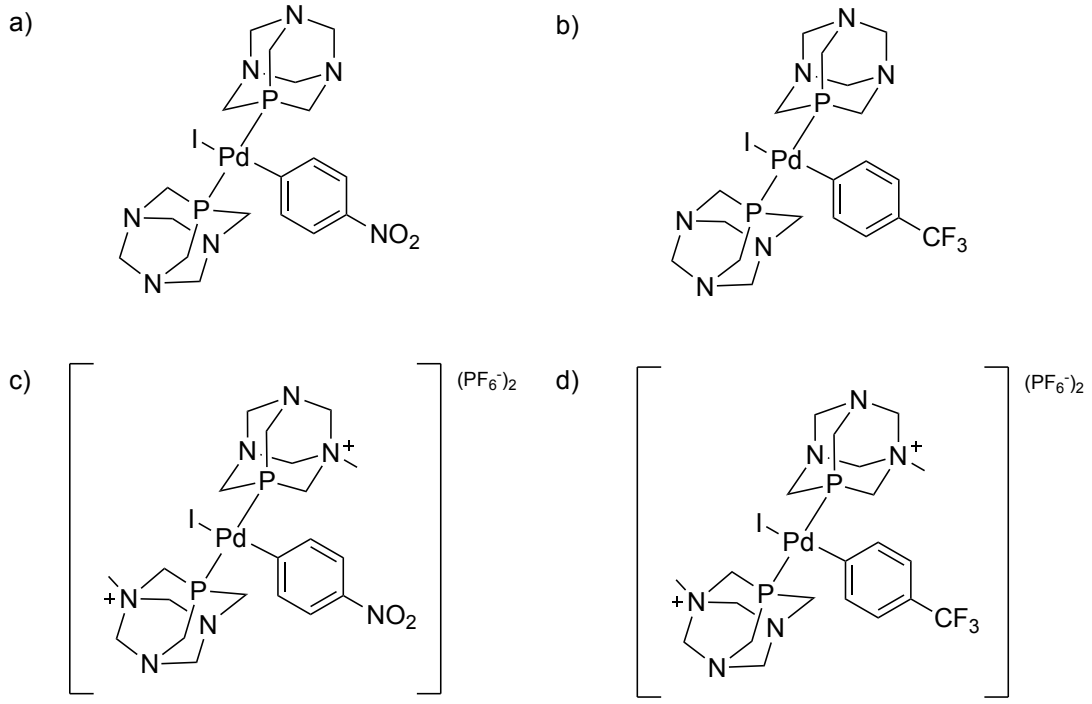


Figura 8. Strutture dei composti che si vogliono sintetizzare.

3. PARTE SPERIMENTALE

3.1. Solventi e reagenti

I solventi e i reagenti utilizzati erano commercialmente disponibili, acquistati dalla Sigma-Aldrich o dalla Merck (esempio il PTA).

3.2. Strumenti

Gli spettri ^{1}H-NMR, ^{13}C{^{1}H}-NMR, ^{31}P{^{1}H}-NMR e bidimensionali sono stati acquisiti con gli spettrometri NMR Bruker UltraShield™ 300 MHz e Bruker Ascend™ 400 MHz.
La struttura ai raggi X è stata ottenuta presso il Sincrotrone di Trieste dal dr. Nicola Demitri.

3.3. Sintesi del precursore $Pd(dba)_2$ (**1**)

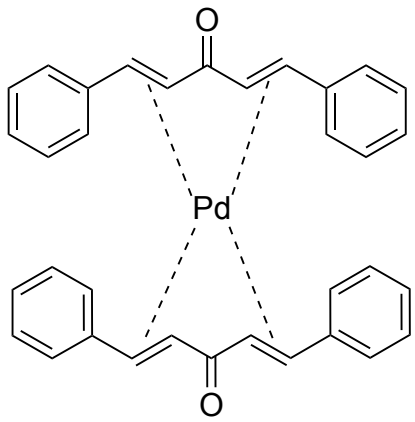


Figura 9. Struttura di $Pd(dba)_2$.

In un pallone da 250 mL sono stati inseriti 2.29 g (9.77 mmol) di dibenzinilacetone (dba), 2.01 g (24.5 mmol) di acetato di sodio e ~80 mL di metanolo. La miscela è stata scaldata a 50°C fino a completo scioglimento; quindi, si sono aggiunti 0.5004 g (2.822 mmol) di $PdCl_2$ ed è stata mantenuta l'agitazione per quattro ore alla stessa temperatura. Si è formato un precipitato color porpora con il surnatante di colore giallo, corrispondente all'eccesso di dba. Per massimizzare la resa, il prodotto è stato messo in frigorifero fino al giorno successivo. A quel punto, è stato filtrato e lavato con acqua deionizzata e con acetone freddo per togliere impurezze organiche e inorganiche.
Si sono ottenuti 0.7855 g (1.366 mmol) di prodotto, con una resa del 48%.

3.4. Sintesi di $[MePTA]PF_6$ (**2**)

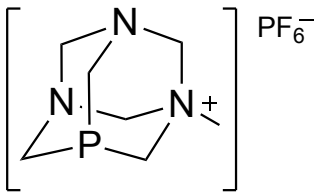


Figura 10. Struttura di [MePTA]PF_6.

Step 1: sintesi di [MePTA]I

In un pallone da 100 mL sono stati sciolti 0.3500 g (2.227 mmol) di PTA in ~30 mL di acetone. Dopo l'aggiunta di 0.3280 g (2.311 mmol) di MeI, la miscela è stata scaldata a riflusso per circa un'ora: si è osservato un principio di precipitazione del prodotto, evidenziato da un progressivo intorbidimento della soluzione, prima incolore. La miscela è stata lasciata raffreddare a temperatura ambiente e filtrata su gooch, lavando successivamente il prodotto con acetone ed etere dietilico per eliminare il MeI in eccesso. Il prodotto (un solido bianco) è stato lasciato asciugare sottovuoto e pesato, m=0.5811 g (1.943 mmol).

Step 2: scambio del controione (sintesi di [MePTA]PF_6)

Il solido è stato trasferito in un pallone da 50 mL e sciolto in ~15 mL di acqua distillata. Si sono aggiunti 0.6386 g (3.469 mmol; eccesso) di KPF_6, con immediata formazione di un precipitato di colore rosa chiaro. È stato mantenuto in agitazione per ~30 minuti, con successiva filtrazione del prodotto. Quest'ultimo è stato poi asciugato sottovuoto per tutta la notte.
Si sono ottenuti 0.4886 g (1.541 mmol) di prodotto, con una resa complessiva del 69%.

^{1}H-NMR (300 MHz, CH_3CN-*d_3*, T = 298K, ppm) δ: 2.59 (s, 3H, CH_3), 3.78−4.85 (m, 12H, CH_2)
^{31}P{^{1}H}-NMR (162 MHz, CH_3CN-*d_3*, T = 298K, ppm) δ: −85.58 (s, NPN), −144.61 (hept, PF_6^-, J_{P-F} =706.6 Hz)

3.5. Sintesi di PdI(tmeda)(Ph-NO_2) (**3a**)

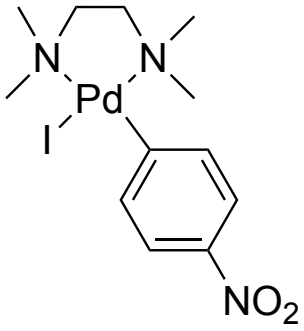


Figura 11. Struttura di PdI(tmeda)(Ph-NO_2).

In un pallone a 2 colli sono stati inseriti in atmosfera inerte di argon 0.3928 g (0.6831 mmol) di $Pd(dba)_2$, sciolti in ~5 mL di toluene anidro (color porpora), poi 0.1155 g (0.9939 mmol; leggero eccesso) di tmeda e 0.2517 g (1.011 mmol) di 1-iodo-4-nitrobenzene, presolubilizzati rispettivamente in ~2 e ~7 mL di toluene anidro (colore verde). La miscela di reazione è stata scaldata a 50°C per ~6 minuti, quindi posta in un bagno di acqua a temperatura ambiente in modo da rimuovere direttamente il solvente in linea da vuoto.
Si è ottenuto un precipitato marroncino, che è stato sciolto in ~15 mL di CH_2Cl_2 anidro. Dopo l'aggiunta di una punta di spatola di carbone attivo, il tutto è stato filtrato su celite, ottenendo così una soluzione di colore arancio. Dopo riduzione del volume a circa 3 mL con il rotavapor, si è aggiunto gradualmente etere dietilico per permettere la precipitazione del complesso.
Il prodotto è stato pesato (m =0.1115 g; 0.2364 mmol): si è ottenuta una resa del 35%.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, T=298 K, ppm) δ: 2.37 (s, 6H, NCH_3), 2.61-2.64 (m, 2H, NCH_2), 2.73 (s, 6H, NCH_3), 2.77-2.80 (m, 2H, NCH_2), 7.55 (d, 2H, Ar-H, J_{H-H} =8.8 Hz), 7.80 (d, 2H, Ar-H, J_{H-H} =8.8 Hz)

3.6. Sintesi di PdI(tmeda)(Ph-CF_3) (**3b**)

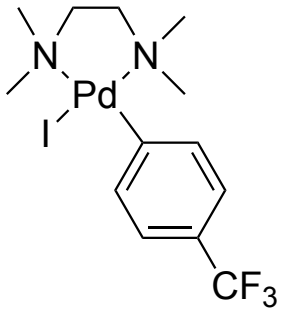


Figura 12. Struttura di PdI(tmeda)(Ph-CF_3).

In un pallone a 2 colli, mantenuto in atmosfera inerte di argon, sono stati inseriti 0.3927 g (0.6829 mmol) di $Pd(dba)_2$ sciolti in ~5 mL di toluene anidro. Quindi, si sono aggiunti 0.1113 g (0.9578 mmol) di tmeda e 0.2840 g (1.044 mmol) di 1-iodo-4-trifluorometilbenzene, presolubilizzati rispettivamente in ~2 e ~5 mL di toluene anidro. La miscela è stata scaldata a 60°C per ~5 minuti: ha assunto immediatamente una colorazione verde, a indicare l'avvenuta reazione. Quindi, è stata posta in bagno di acqua a temperatura ambiente per rimuovere il solvente in linea da vuoto.
Al solido, di colore arancio, sono stati aggiunti ~15 mL di CH_2Cl_2 anidro e una punta di spatola di carbone attivo e si è filtrato su celite.
Dopo aver portato quasi a secco (~3 mL) con il rotavapor, è stato aggiunto abbondantemente etere dietilico per permettere la precipitazione del complesso e si è pesato il prodotto (m=0.1801 g; 0.3641 mmol), con l'ottenimento di una resa del 53%.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, T=298 K, ppm) δ: 2.35 (s, 6H, NCH_3), 2.58-2.62 (m, 2H, NCH_2), 2.71 (s, 6H, NCH_3), 2.74-2.78 (m, 2H, NCH_2), 7.16 (d, 2H, Ar-H, J_{H-H}=10.2), 7.43 (d, 2H, Ar-H, J_{H-H}=10.3 Hz)

3.7. Sintesi di *trans*-[PdI(*p*-NO_2-Ph)(MePTA)$_2$](PF_6)$_2$ (**4a**)

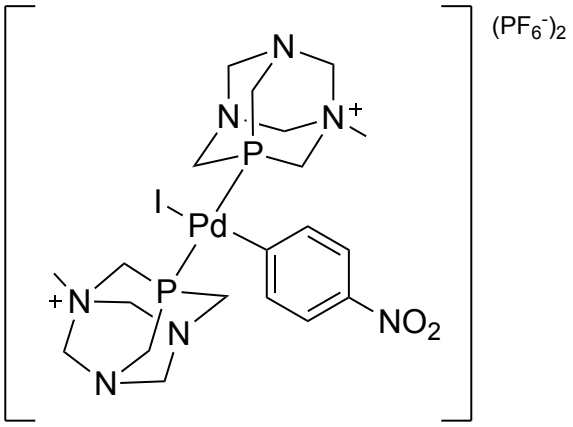


Figura 13. Struttura di trans-[PdI(p-NO_2-Ph)(MePTA)$_2$](PF_6)$_2$.

In un pallone monocollo sono stati inseriti 0.0507 g (0.107 mmol) di PdI(tmeda)(Ph-NO_2), sciolti nel minimo volume di CH_3CN, e 0.0648 g (0.204 mmol) di [MePTA]PF_6, presolubilizzati in CH_3CN (in totale ne sono stati usati ~15 mL). La soluzione è stata lasciata in agitazione per ~30 minuti, al termine dei quali ha assunto una colorazione arancione scuro.

Quindi, è stata portata a secco e si sono aggiunti ~1.5 mL di CH_2Cl_2 e ~10 mL di etere dietilico, ottenendo alla fine un solido di colore giallo, filtrato e lavato con etere dietilico. Se ne sono pesati 0.0939 g (0.0949 mmol), corrispondenti a una resa del 93%.

^{1}H-NMR (300 MHz, CH_3CN-*d*$_3$, T=298 K, ppm) δ: 2.63 (s, 6H, NCH_3), 3.85-4.79 (m, 24H, NCH_2N, NCH_2P), 7.55 (d, Ar-H, J_{H-H} =6.6 Hz), 8.04 (d, Ar-H, J_{H-H} =6.6 Hz)
^{13}C{^{1}H}-NMR (75 MHz, CH_3CN-*d*$_3$, T=298 K, ppm) δ: 48.40 (CH_2, s, $PTACH_2$), 50.11 (CH_3, s, NCH_3), 57.23 (CH_2, s, $PTACH_2$), 69.90 (CH_2, s, $PTACH_2$), 81.73 (CH_2, s, $PTACH_2$), 123.68 (CH, s, Ar-CH), 137.71 (CH, s, Ar-CH), 147.40 (C, s, *p*-Ar-C), 158.14 (C, s, *o*-Ar-C)
^{31}P{^{1}H}-NMR (121 MHz, CH_3CN-*d*$_3$, T=298 K, ppm) δ: -50.77 (s, NPN), -144.62 (sept, PF_6^-, J_{P-F} =527.6 Hz)

3.8. Sintesi di *trans*-[PdI(*p*-NO_2-Ph)(PTA)$_2$] (**5a**)

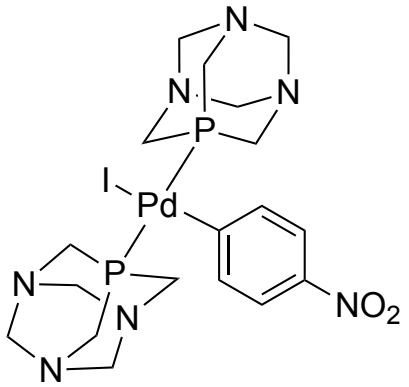


Figura 14. Struttura di trans-[PdI(p-NO$_2$-Ph)(PTA)$_2$].

In un pallone monocollo sono stati inseriti 0.0357 g (0.0757 mmol) di PdI(tmeda)(Ph-NO_2) e 0.0225 g (0.143 mmol) di PTA, presolubilizzati rispettivamente in ~2 e ~4 mL di CH_2Cl_2. Dopo ~10 minuti, la miscela è stata portata a secco e si è filtrato e lavato il solido, di colore giallo chiaro, con ~6 mL di etere dietilico. Si sono ottenuti 0.0368 g (0.0549 mmol), corrispondenti a una resa del 77%.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, T=298 K, ppm) δ: 4.00 (s, 12H, PCH_2N), 4.31-4.44 (m, 12H, NCH_2N), 7.40 (d, 2H, Ar-H, J_{H-H} =7.7 Hz), 8.02 (d, 2H, Ar-H, J_{H-H} =8.6 Hz)
^{31}P{^{1}H}-NMR (122 MHz, $CDCl_3$, T=298K, ppm) δ: -69.50 (s, NPN)

$^{13}C\{^1H\}$-NMR (76 MHz, $CDCl_3$, T=298K, ppm) δ: 52.08 (CH_2, t, PCH_2N, J_{C-P} =7.3 Hz), 73.21 (CH_2, t, PCH_2N, J_{C-P} =3.6 Hz), 122.32 (CH, s, Ar-CH), 136.03 (CH, t, Ar-CH, J_{C-P} =4.9 Hz), 145.78 (C, *p*-Ar-C), 163.83 (C, *ipso*-Ar-C)

3.9. Sintesi di *trans*-[PdI(*p*-CF_3-Ph)$(PTA)_2$] (**5b**)

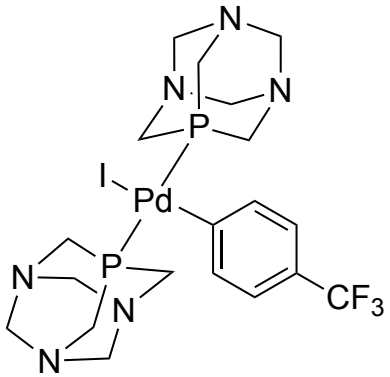


Figura 15. Struttura di trans-[PdI(p-CF_3-Ph)$(PTA)_2$].

Sono stati sciolti 0.0297 g (0.0600 mmol) di PdI(tmeda)(Ph-CF_3) e 0.0179 g (0.114 mmol) di PTA in un pallone, entrambi presolubilizzati in ~2 mL di CH_2Cl_2 (si sono poi utilizzati altri ~1.5 mL per lavare la vial che conteneva il PTA). La miscela di reazione è stata lasciata in agitazione per ~15 minuti: il colore, da giallo quando c'era solo PdI(tmeda)(Ph-CF_3), è diventato più chiaro.
Quindi, il tutto è stato portato a secco e sono stati aggiunti ~5 mL di etere dietilico per lavare il prodotto, di colore giallo chiaro (m=0.0275 g; 0.0397 mmol), con l'ottenimento di una resa del 70%.

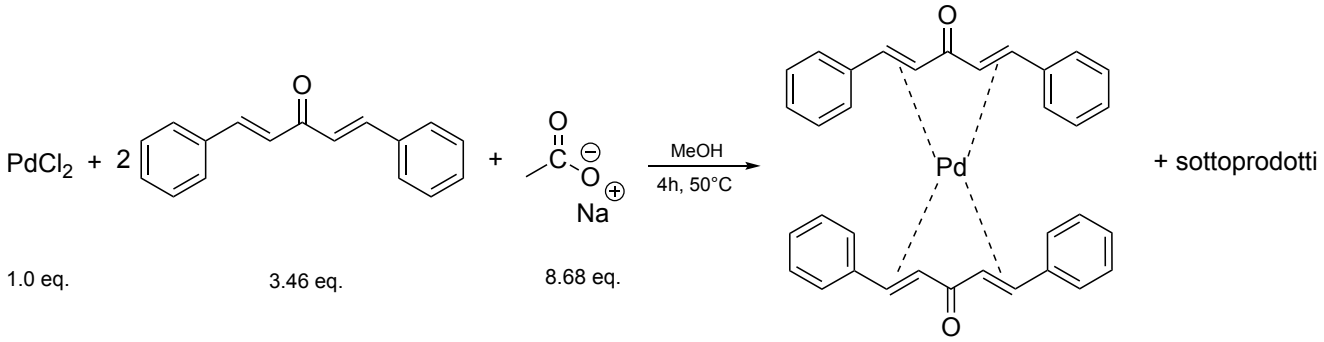
^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, T=298 K, ppm) δ: 3.99 (s, 12H, PCH_2N), 4.31-4.45 (m, 12H, NCH_2N), 7.28 (d, 2H, Ar-H, J_{H-H}=10.2 Hz), 7.40 (d, 2H, Ar-H, J_{H-H}=10.3 Hz)
$^{13}C\{^1H\}$-NMR (76 MHz, $CDCl_3$, T=298K, ppm) δ: 52.01 (CH_2, t, PCH_2N, J_{C-P} =7.2 Hz), 73.22 (CH_2, t, PCH_2N, J_{C-P} =3.3 Hz), 124.87 (CH, t, Ar-CH, J_{C-P} =3.8 Hz), 135.94 (CH, t, Ar-CH, J_{C-P} =4.7 Hz)

4. RISULTATI E DISCUSSIONE

4.1. Sintesi dei precursori di palladio(II) arilici

4.1.1. Sintesi del $Pd(dba)_2$ (**1**)

Il $Pd(dba)_2$ è il precursore per la sintesi dei complessi **3a-b**.
È stato ottenuto utilizzando come solvente il metanolo e come reagenti acetato di sodio, $PdCl_2$ e due equivalenti di dba, quest'ultimo aggiunto in largo eccesso per avere la certezza di ottenere la dicoordinazione. Infatti, esso è solubile in metanolo e quindi facilmente rimovibile dopo la formazione del prodotto finale.
Mescolando i reagenti a una temperatura di circa 50°C e mantenendo in agitazione la miscela per circa quattro ore, il palladio subisce una reazione di riduzione da uno stato di ossidazione +2 a uno stato di ossidazione 0, in cui si trova coordinato a due molecole di dba. Si effettuano dei lavaggi con acqua e acetone freddo per eliminare sali ed eventuali impurezze inorganiche e organiche: è necessario che l'acetone sia freddo per minimizzare la perdita di complesso, la cui solubilità aumenta con la temperatura.
Il prodotto finale si è ottenuto come solido di colore giallino, con una resa del 48%.



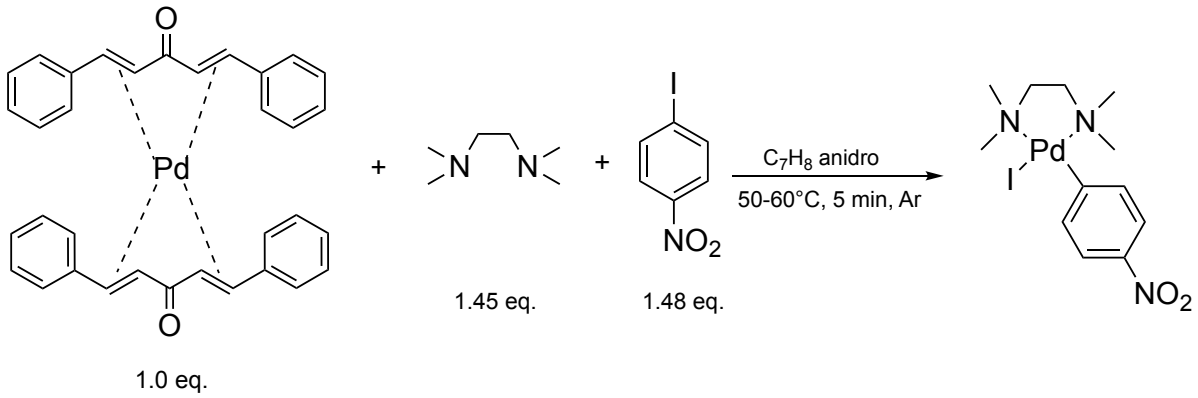
*Schema 1. Schema della reazione di formazione del precursore **1**.*

4.1.2. Sintesi del precursore $PdI(tmeda)(Ph\text{-}NO_2)$ (**3a**)

Per la sintesi dei complessi **4a** e **5a** il precursore è $PdI(tmeda)(Ph\text{-}NO_2)$ (**3a**) (tmeda=tetrametiletilendiammina), a sua volta sintetizzato a partire da **1** come descritto di seguito. Si è fatto riferimento a una via di sintesi già nota in letteratura [25].
La preparazione del composto prevede l'aggiunta di tmeda, *p*-NO_2-iodobenzene, entrambi commercialmente disponibili, e del precursore già sintetizzato $Pd(dba)_2$. Tutti i reagenti sono aggiunti in un solo equivalente e in quantità stechiometrica.
Scaldando in atmosfera inerte, avviene una reazione di addizione ossidativa, in cui il palladio, dallo stato di ossidazione 0 che aveva nel precursore di partenza, assume uno

stato di ossidazione divalente a causa della coordinazione dell'ammina, che agisce da legante chelante bidentato, e dei due frammenti dell'alogenuro arilico. Si può notare l'analogia tra questa reazione e la prima del ciclo catalitico descritto al paragrafo 1.2 (cfr. Introduzione, 1.2, pag. 6-7).

Il prodotto è stato ottenuto come solido di colore marroncino, con una resa del 35%.



*Schema 2. Schema della reazione di formazione del reagente **3a.***

Il composto sintetizzato si è dimostrato essere un buon precursore grazie alla labilità del legame Pd-N: se si presenta la possibilità di formare un legame più forte come Pd-C o Pd-P, il legante tmeda viene facilmente allontanato.

Il composto è stato caratterizzato mediante spettroscopia **^{1}H-NMR** (Figura 16) in $CDCl_3$.

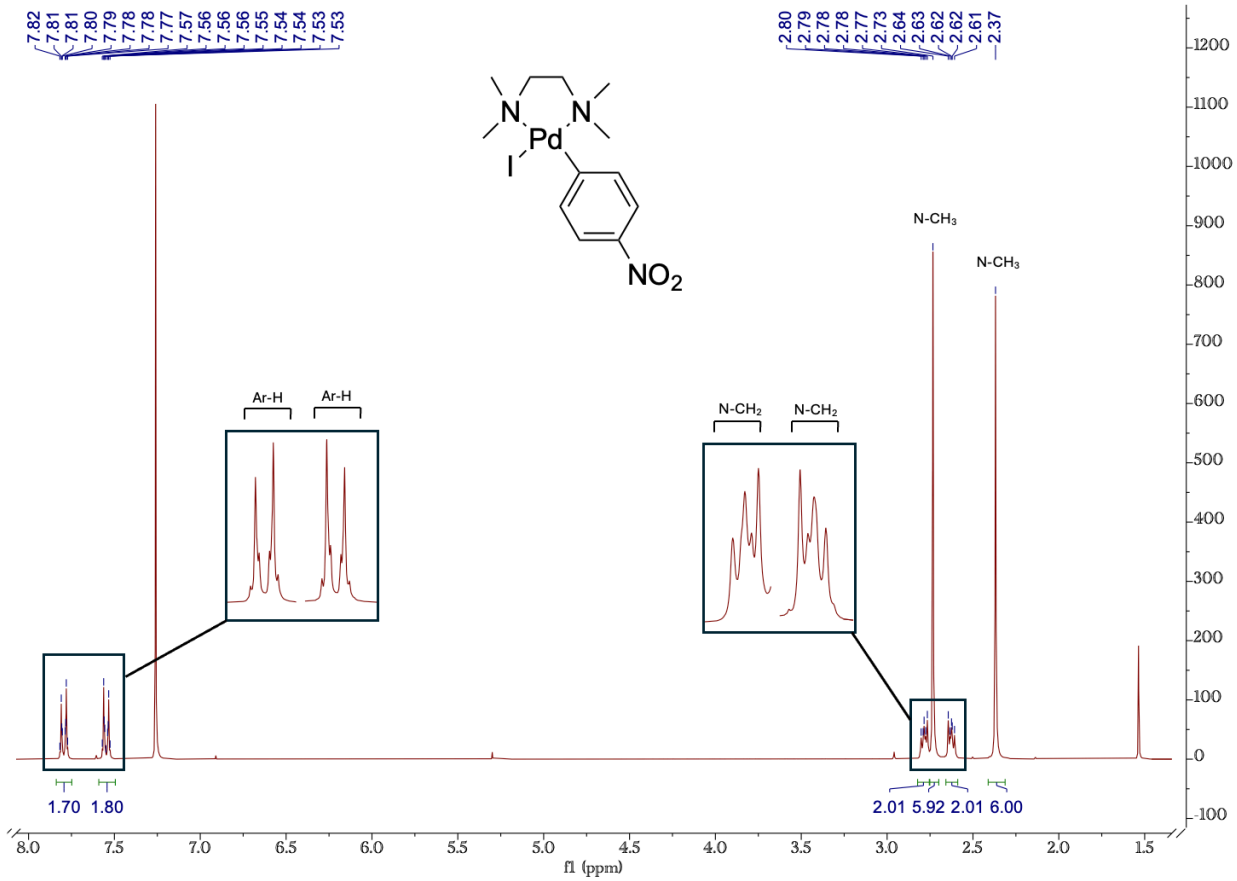


*Figura 16. Spettro ^{1}H-NMR del reagente **3a** in $CDCl_3$ a 298 K.*

Sono immediatamente riconoscibili nello spettro i due singoletti a 2.37 e 2.73 ppm, ciascuno relativo ai sei protoni metilici adiacenti a un atomo di azoto.

Invece, i protoni dei gruppi N-CH_2 danno origine a due multipletti, rispettivamente a 2.61-2.64 ppm e 2.77-2.80 ppm.

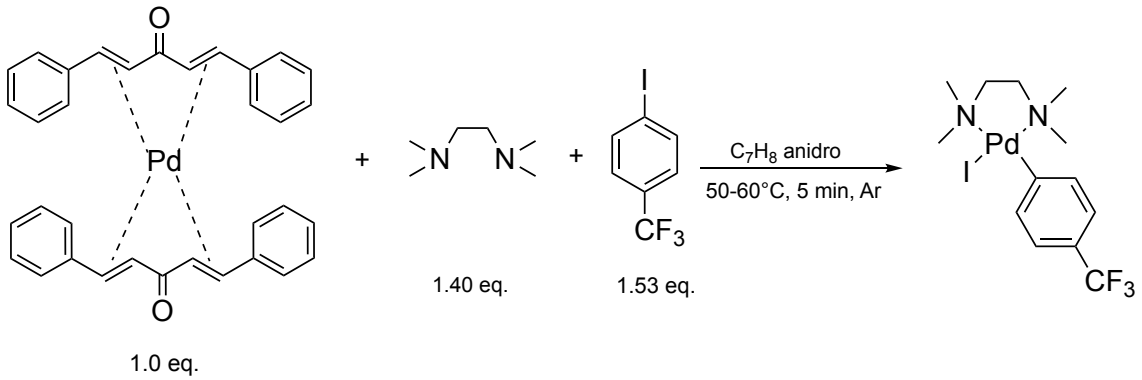
Infine, i protoni aromatici danno origine a due doppietti (ulteriormente splittati a causa dell'accoppiamento long-range), rispettivamente a 7.53-7.57 e 7.77-7.82 ppm; il secondo è relativo ai protoni adiacenti al gruppo -NO_2, che risuonano a frequenze maggiori in quanto esso depaupera i nuclei di densità elettronica.

Lo spettro conferma in maniera inequivocabile la formazione del prodotto di interesse, in quanto i segnali osservati sono del tutto corrispondenti a quelli attesi.

4.1.3. Sintesi del precursore PdI(tmeda)(Ph-CF_3) (**3b**)

Il meccanismo di reazione è identico a quello del composto analogo con il gruppo -NO_2, con una reazione di addizione ossidativa che porta alla formazione del prodotto [25].

Esso è stato ottenuto come solido di colore arancione, con una resa del 53%.



*Schema 3. Schema della reazione di formazione del reagente **3b**.*

Il composto è stato caratterizzato mediante spettroscopia **^{1}H-NMR** (Figura 17) in $CDCl_3$.

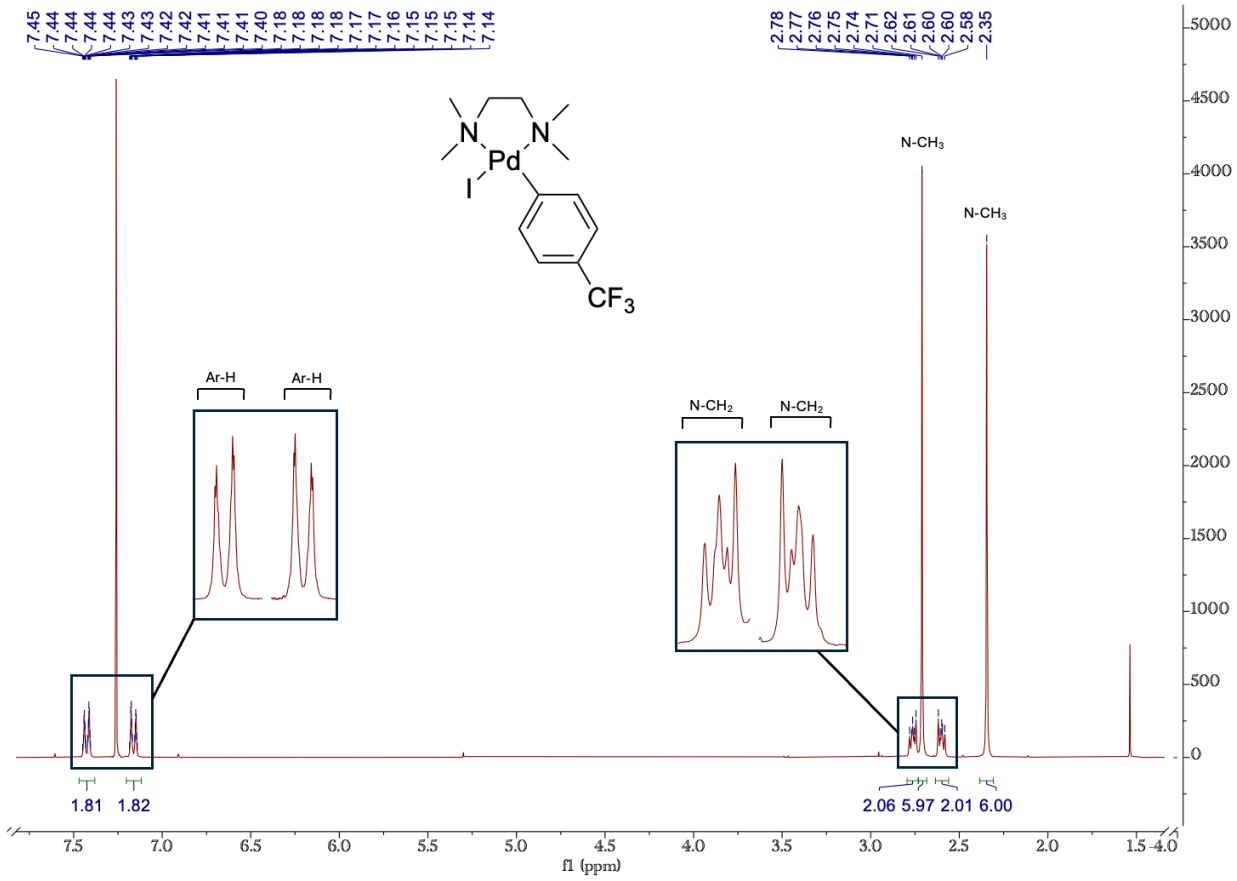


*Figura 17. Spettro ^{1}H-NMR del reagente **3b** in $CDCl_3$ a 298 K.*

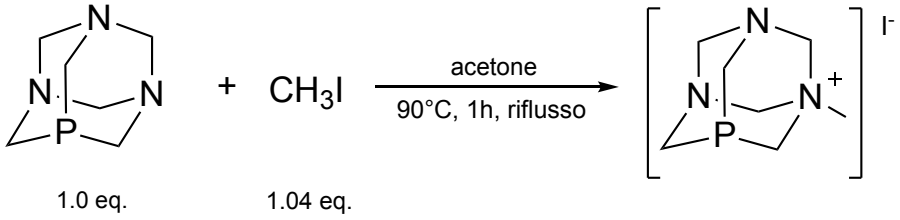
I segnali osservati sono praticamente sovrapponibili a quelli del complesso discusso nel paragrafo precedente, con un leggero shift dei segnali aromatici verso frequenze minori a causa del minor carattere elettron-donatore del gruppo $-CF_3$ rispetto a $-NO_2$.

Anche in questo caso, lo spettro rappresenta una conferma della formazione del prodotto desiderato.

4.2. Sintesi di [MePTA]PF_6 (**2**)

La sintesi del composto **2**, adottato poi come legante nei complessi **4a** e **4b**, ha luogo tramite due step successivi (si è seguita la procedura riportata in letteratura) [26].

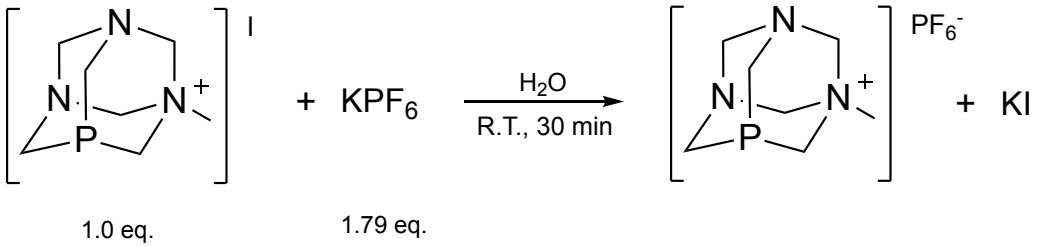
Il primo passaggio porta alla formazione di [MePTA]I, un composto analogo a quello finale ma avente come controione lo ioduro. Per ottenerlo si mescolano a caldo PTA e MeI in acetone: avviene così la metilazione di uno degli atomi di azoto del PTA tramite una reazione di sostituzione di tipo S_N2, con l'attacco nucleofilo dell'ammina terziaria al carbonio elettrofilo del MeI. Si forma un sale di ammonio quaternario: c'è la necessità di un controione carico negativamente per bilanciare la carica positiva, ruolo svolto dall'anione ioduro.



*Schema 4. Schema del primo step della reazione di formazione del legante, **2**.*

Tuttavia, I^- è un anione soft, dunque compatibile con il Pd^{2+}, catione soft: ciò mette a rischio la stabilità del complesso, in quanto non è improbabile la coordinazione al centro metallico da parte dell'alogenuro. Per evitare ciò, si effettua uno scambio del controione, che coincide con il secondo step della sintesi: al composto ottenuto nel primo step si aggiunge acqua e un eccesso di KPF_6. Immediatamente precipita il composto finale, $[MePTA]PF_6$, un solido bianco cristallino, con una resa del 69%.

Nel secondo step si utilizza l'acqua come solvente in quanto, mentre i due reagenti sono idrosolubili, il prodotto, pur essendo cationico, presenta un anione lipofilico e precipita favorendo la reazione.



*Schema 5. Schema del secondo step della reazione di formazione del legante, **2**.*

Il composto è stato caratterizzato mediante spettroscopia ^{1}H-NMR (Figura 18) e $^{31}P\{^1H\}$-NMR (Figura 19) in CD_3CN.

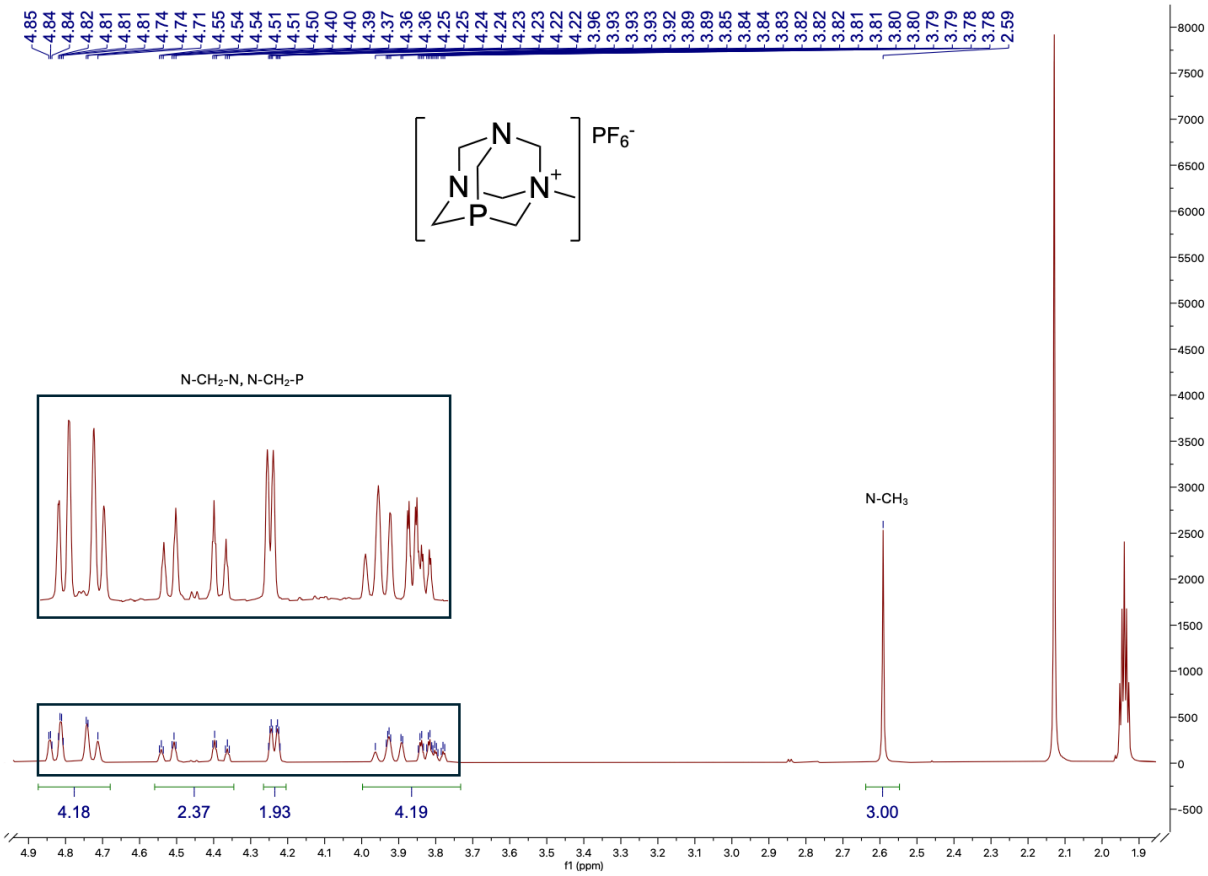


*Figura 18. Spettro ^{1}H-NMR del legante (**2**) in CD_3CN a 298 K.*

Nello spettro **^{1}H-NMR**, l'unico picco inequivocabile è il singoletto a 2.59 ppm, relativo a N-CH_3. Per il resto, compaiono sette segnali tra 3.78 e 4.85 ppm relativi ai protoni metilenici, che si presentano come multipletti a causa degli accoppiamenti reciproci e con il ^{31}P.

In ogni caso, la conferma che il composto è quello desiderato è data dal fatto che lo spettro è molto simile a quello del PTA [**^{1}H-NMR (300MHz, CH_3CN-*d*$_3$, T=298 K, ppm)** δ: 4.02 (d, 2H, PCH_2N, J_{H-H} =9.7 Hz), 4.54 (s, 2H, NCH_2N)], tranne per la presenza del singoletto corrispondente al metile in più. Gli spettri sono comunque differenti in quanto, grazie alla sua spiccata simmetria, il PTA dà origine a un numero di segnali inferiore rispetto al [MePTA]PF_6, che, avendo tutti i protoni non equivalenti, ha uno spettro più ricco e difficile da analizzare.

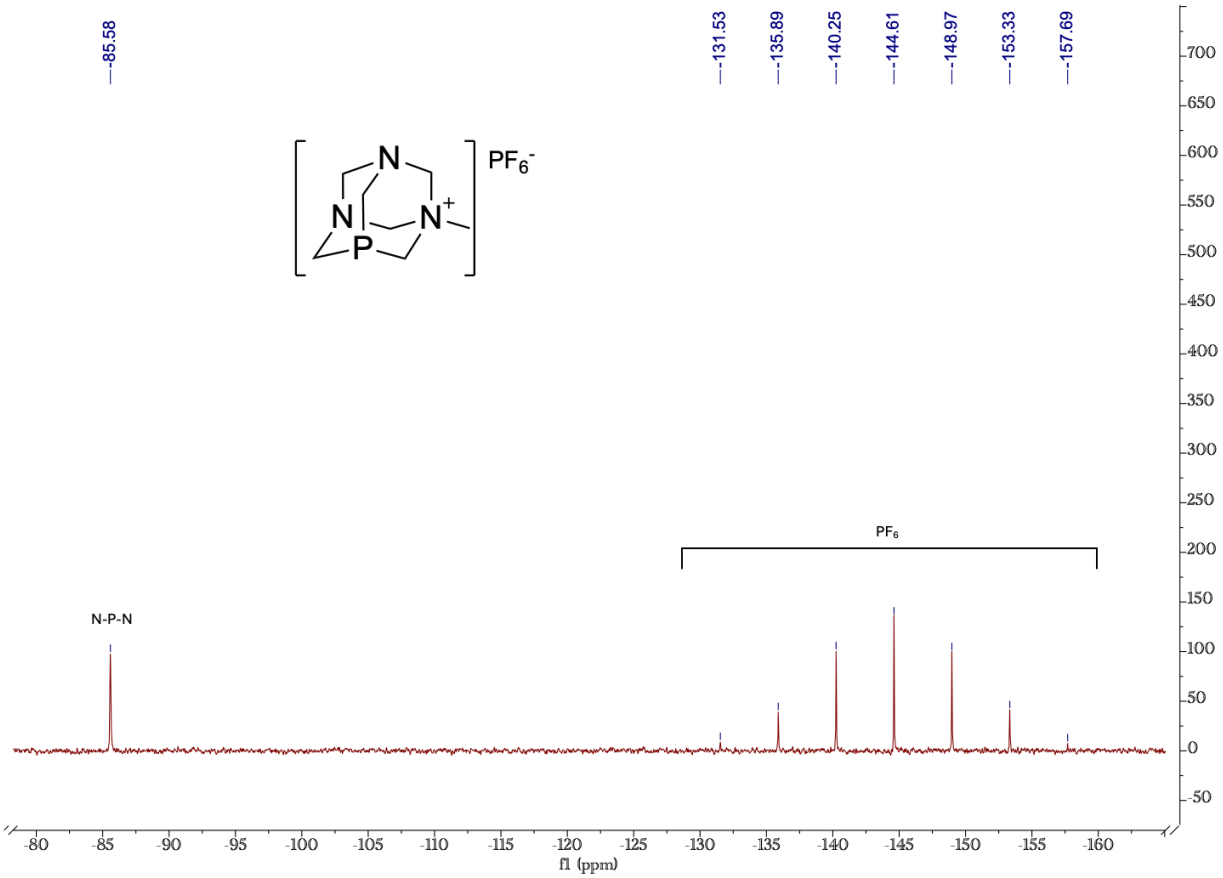
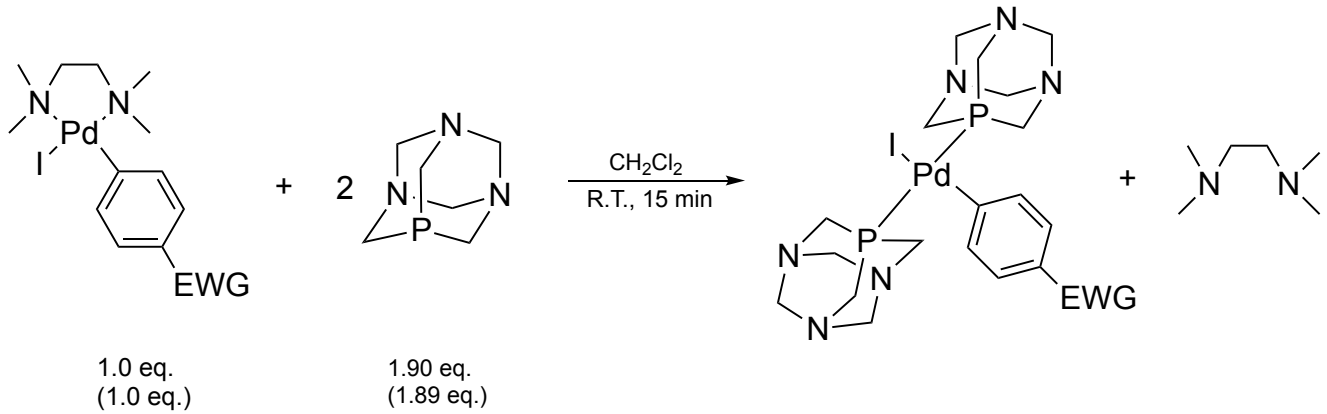


*Figura 19. Spettro $^{31}P\{^1H\}$-NMR del legante (**2**) in CD_3CN a 298 K.*

Nello spettro **$^{31}P\{^1H\}$-NMR** si nota per prima cosa la presenza di un singoletto a -85.6 ppm, relativo al fosforo del PTA: è diagnostico lo shift di questo segnale rispetto al corrispondente singoletto nel PTA [**$^{31}P\{^1H\}$-NMR (122 MHz, CH_3CN-*d*$_3$, T=298 K, ppm)** δ: -101.54 (s, NPN)]. Il $\Delta\delta$ di circa 16 ppm evidenzia l'effettiva formazione del PTA metilato.
Infine, si nota la presenza di un settupletto a -144.6 ppm dovuto al fosforo del controione, che accoppia con i sei fluoruri che lo circondano (anche il ^{19}F è NMR-attivo).

4.3. Sintesi dei complessi *trans*-[PdI(*p*-EWG-Ph)(PTA)$_2$] (EWG=NO_2, CF_3) (**5a** e **5b**)

I complessi **5a** e **5b** vengono preparati mescolando PdI(tmeda)(Ph-EWG) (**3a** e **3b**) e PTA, presolubilizzati in CH_2Cl_2. La reazione è piuttosto rapida (circa quindici minuti), con l'ottenimento, previa rimozione del solvente ed addizione di etere dietilico, di un precipitato di colore giallo pallido sia con -NO_2 che con -CF_3.
Si è ottenuta una resa rispettivamente del 77% e 70%.



*Schema 6. Schema di reazione per la formazione dei complessi **5a** e **5b**. Il numero di equivalenti riportato per primo è relativo al complesso con -NO_2 (**5a**), quello tra parentesi al complesso con -CF_3 (**5b**).*

Si tratta di una reazione di sostituzione di leganti, che permette l'introduzione di due molecole di PTA nella sfera di coordinazione del palladio, rompendo il labile legame Pd-N della tmeda. Il complesso che si forma ha geometria *trans* a causa di effetti sia sterici che elettronici (effetto *trans*).

I complessi sono stati caratterizzati tramite spettroscopia ^{1}H-NMR (Figure 20 e 21), ^{13}C{^{1}H}-NMR (Figure 22 e 23) e ^{31}P{^{1}H}-NMR (Figure 24 e 25) in $CDCl_3$.

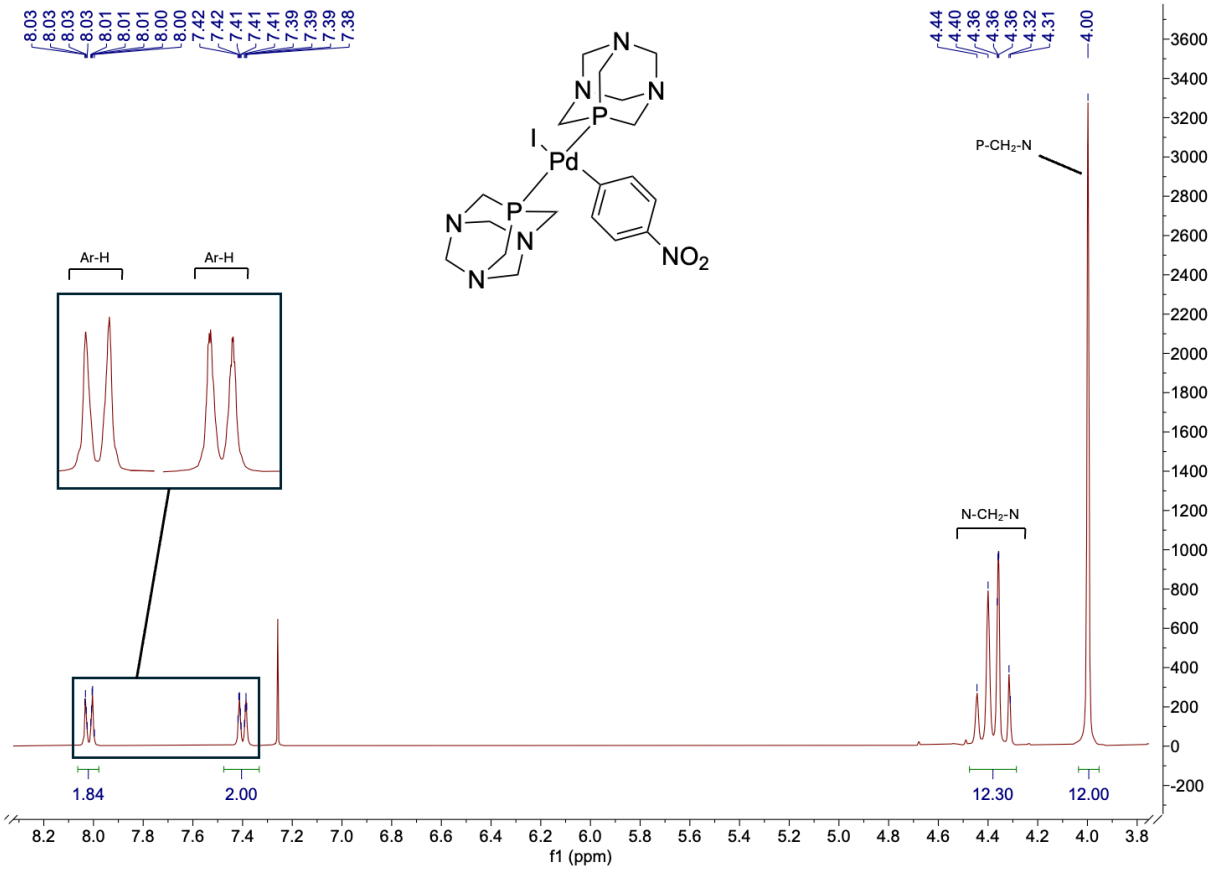


*Figura 20. Spettro ^{1}H-NMR del complesso **5a** in $CDCl_3$ a 298 K.*

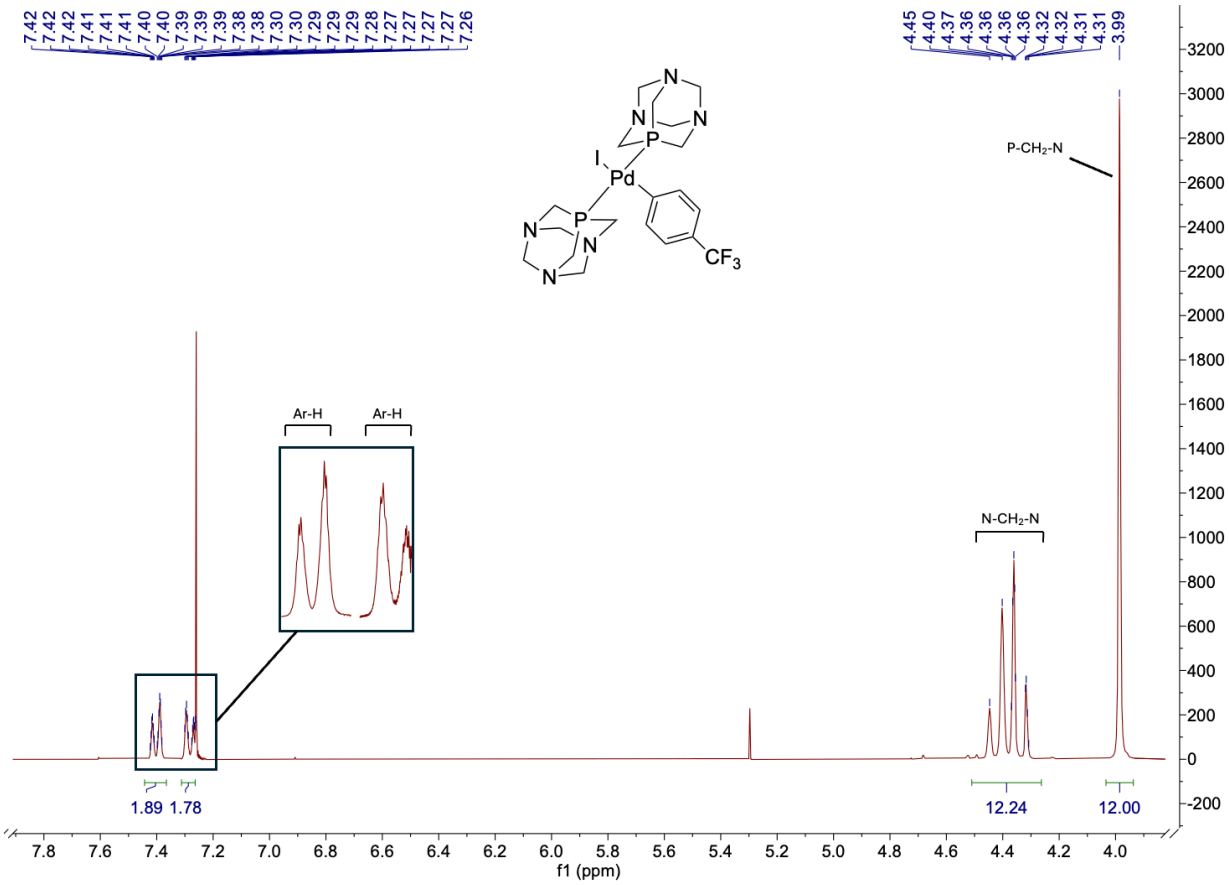


*Figura 21. Spettro ^{1}H-NMR del complesso **5b** in $CDCl_3$ a 298 K.*

Nello spettro **^{1}H-NMR** due segnali diagnostici sono un singoletto intorno ai 4 ppm, dato dal gruppo PCH_2N, e un multipletto che compare indicativamente tra 4.3 e 4.5 ppm, relativo ai protoni del gruppo NCH_2N.

Infine, compaiono due doppietti nella zona aromatica, che con EWG=NO_2 cadono rispettivamente a 7.40 e 8.03 ppm, con EWG=CF_3 a 7.28 ppm e 7.40 ppm. Mentre per gli altri segnali descritti le frequenze osservate erano più o meno corrispondenti nei due complessi, i segnali aromatici si discostano maggiormente, a causa del maggior carattere elettron-attrattore del gruppo -NO_2, come evidenziato in precedenza.

Infine, il numero ridotto di segnali relativi ai protoni metilenici conferma la formazione del più simmetrico isomero *trans*.

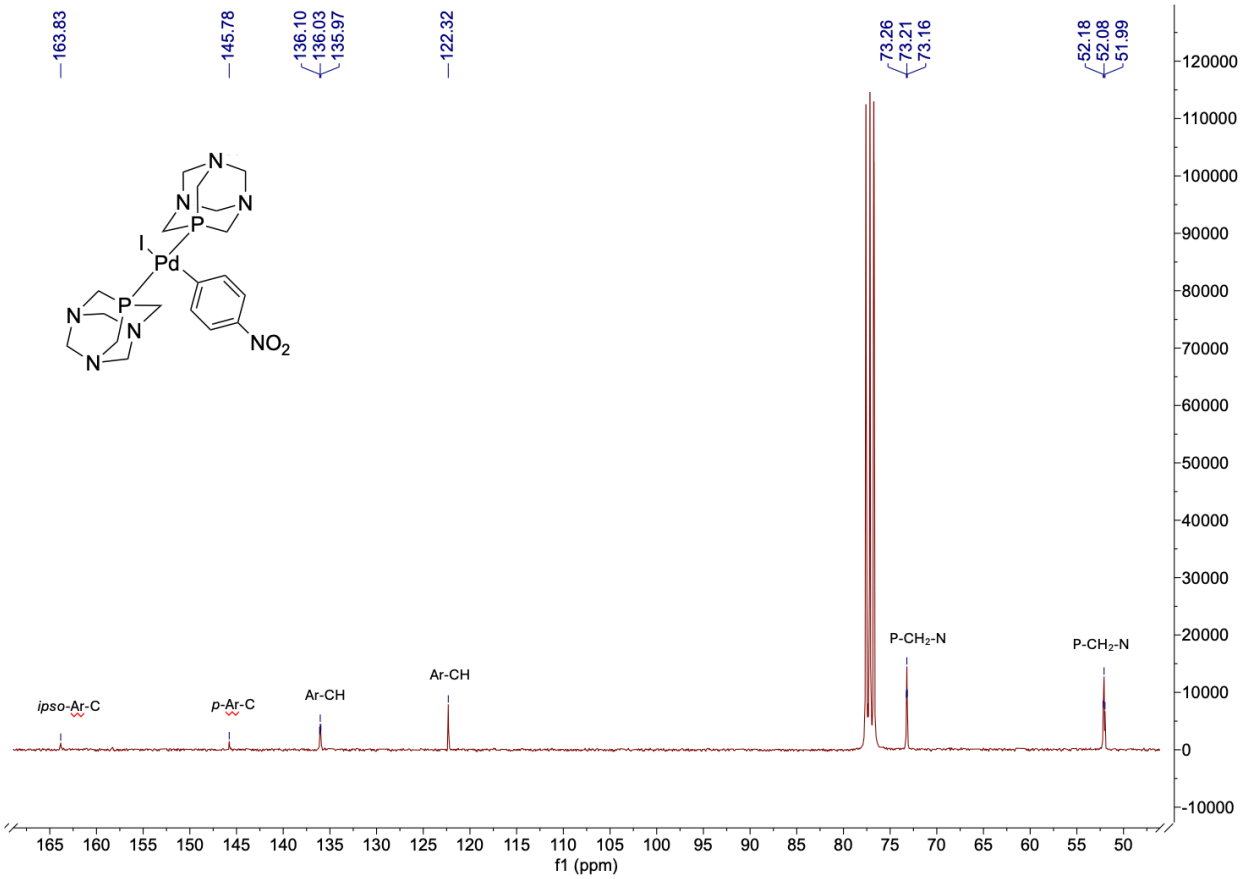


*Figura 22. Spettro $^{13}C\{^1H\}$-NMR del complesso **5a** in $CDCl_3$ a 298 K.*

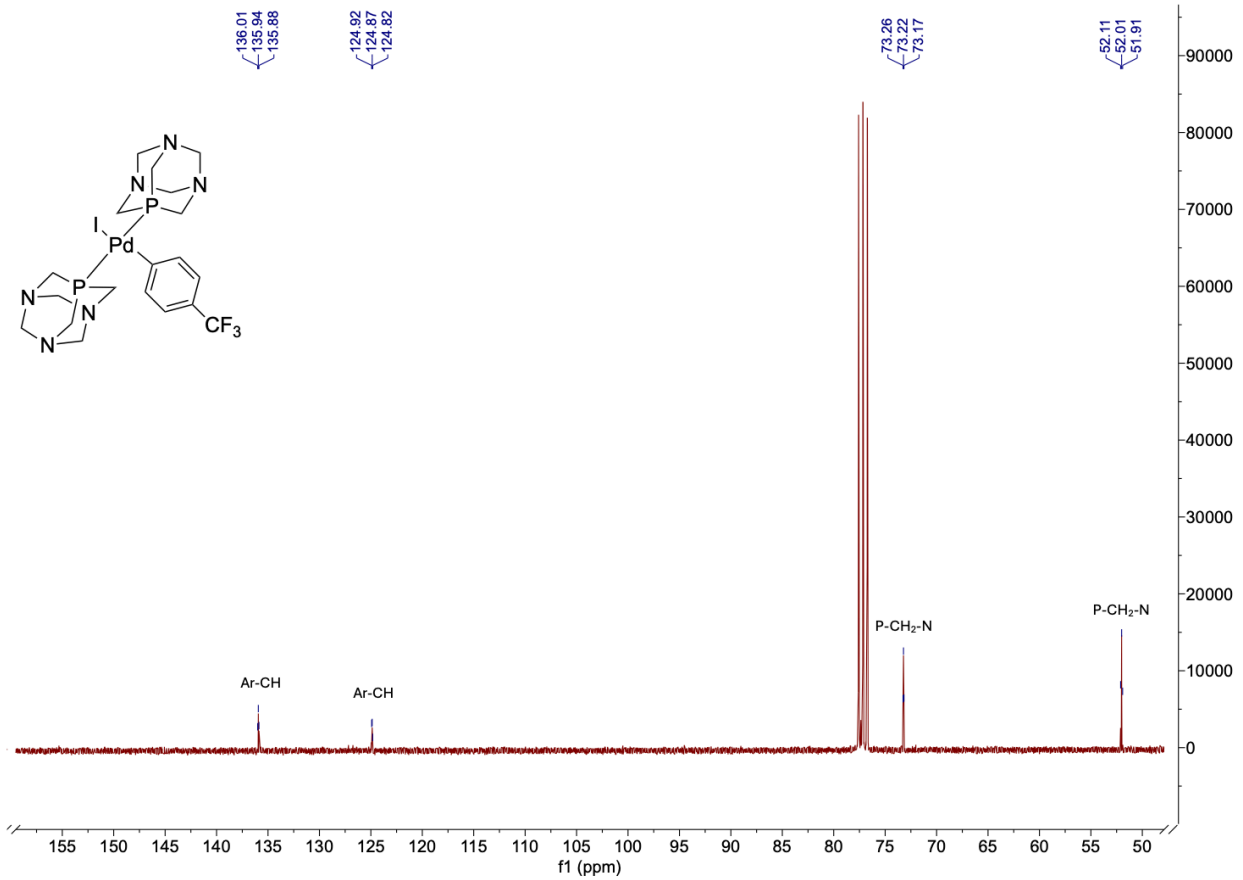


*Figura 23. Spettro $^{13}C\{^1H\}$-NMR del complesso **5b** in $CDCl_3$ a 298 K.*

Per quanto riguarda gli spettri **$^{13}C\{^1H\}$-NMR**, ci si aspetta che compaiano sette segnali, tenendo conto della simmetria dei composti. Tuttavia, mentre nel caso di $-NO_2$ si riescono ad individuare tutti, con $-CF_3$ alcuni non hanno intensità apprezzabile.
Nella regione tra 50 e 80 ppm compaiono due tripletti, relativi ai gruppi PCH_2N (lo splittamento è dato dall'accoppiamento con il ^{31}P). Infine, tra 120 e 170 ppm sono visibili i segnali dei carboni aromatici, con molteplicità non ben definita a causa dell'accoppiamento long-range.

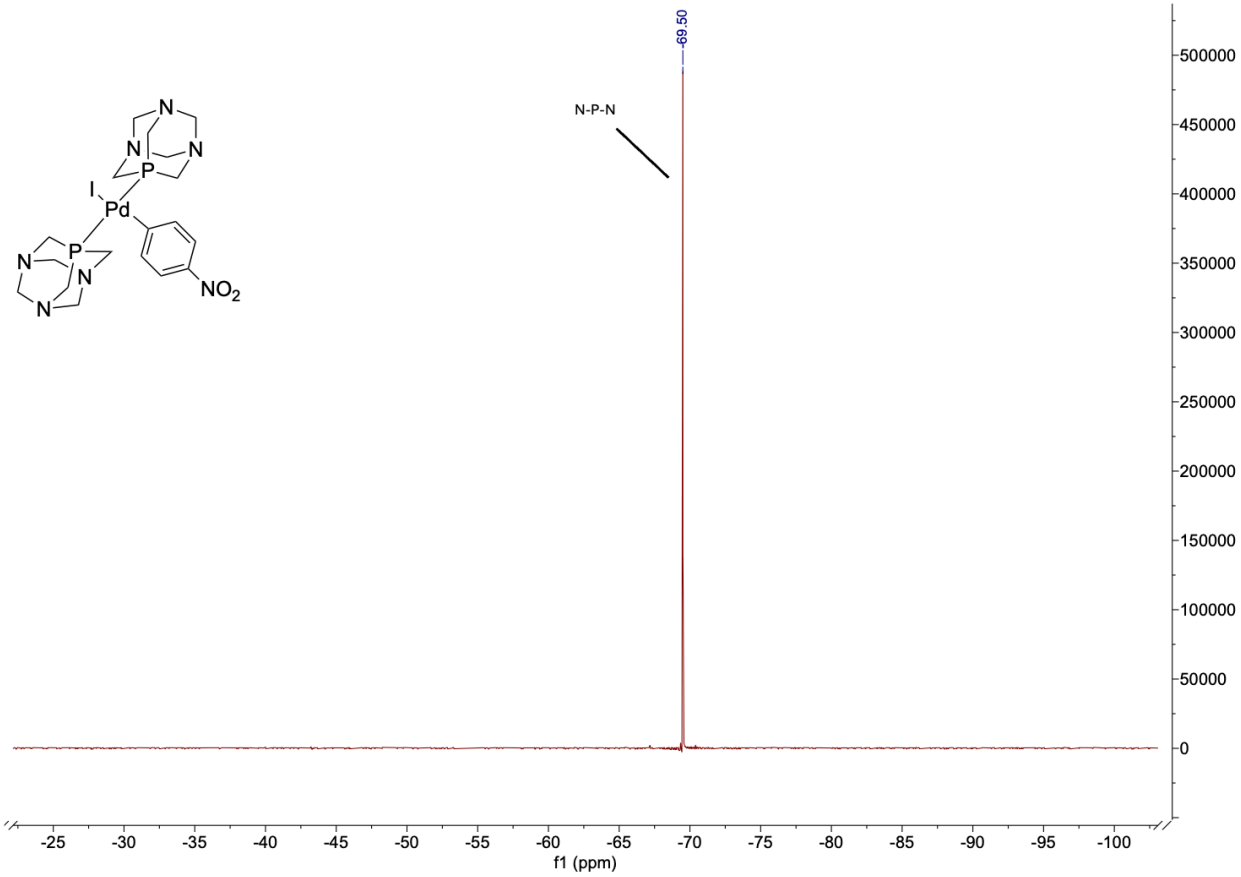


*Figura 24. Spettro $^{31}P\{^1H\}$-NMR del complesso **5a** in $CDCl_3$ a 298 K.*

Lo spettro **$^{31}P\{^1H\}$-NMR** riporta un unico singoletto a -69.5 ppm, che conferma sia la coordinazione del PTA al palladio (spostamento di circa 30 ppm rispetto al PTA libero) sia la natura *trans* del complesso (l'isomero *cis* presenterebbe due doppietti).

E' da segnalare che l'assegnazione dei picchi degli spettri **$^{13}C\{^1H\}$-NMR** è stata semplificata dall'acquisizione degli spettri NMR bidimensionali **HMBC** (Figure 25 e 26) e **HMQC** (Figure 27 e 28) dei due composti, riportati di seguito.

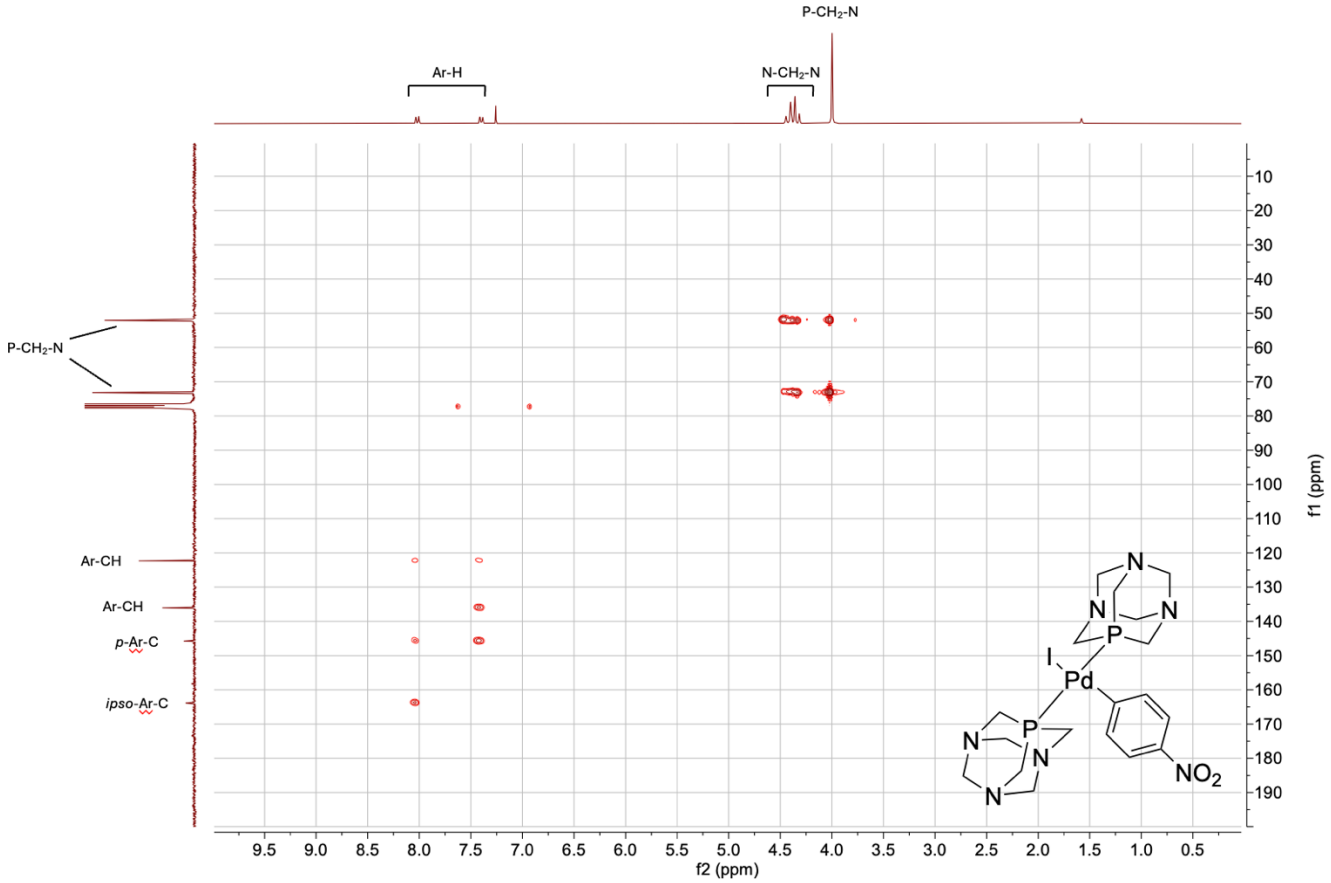


*Figura 25. Spetto HMBC del complesso **5a** in $CDCl_3$ a 298 K.*

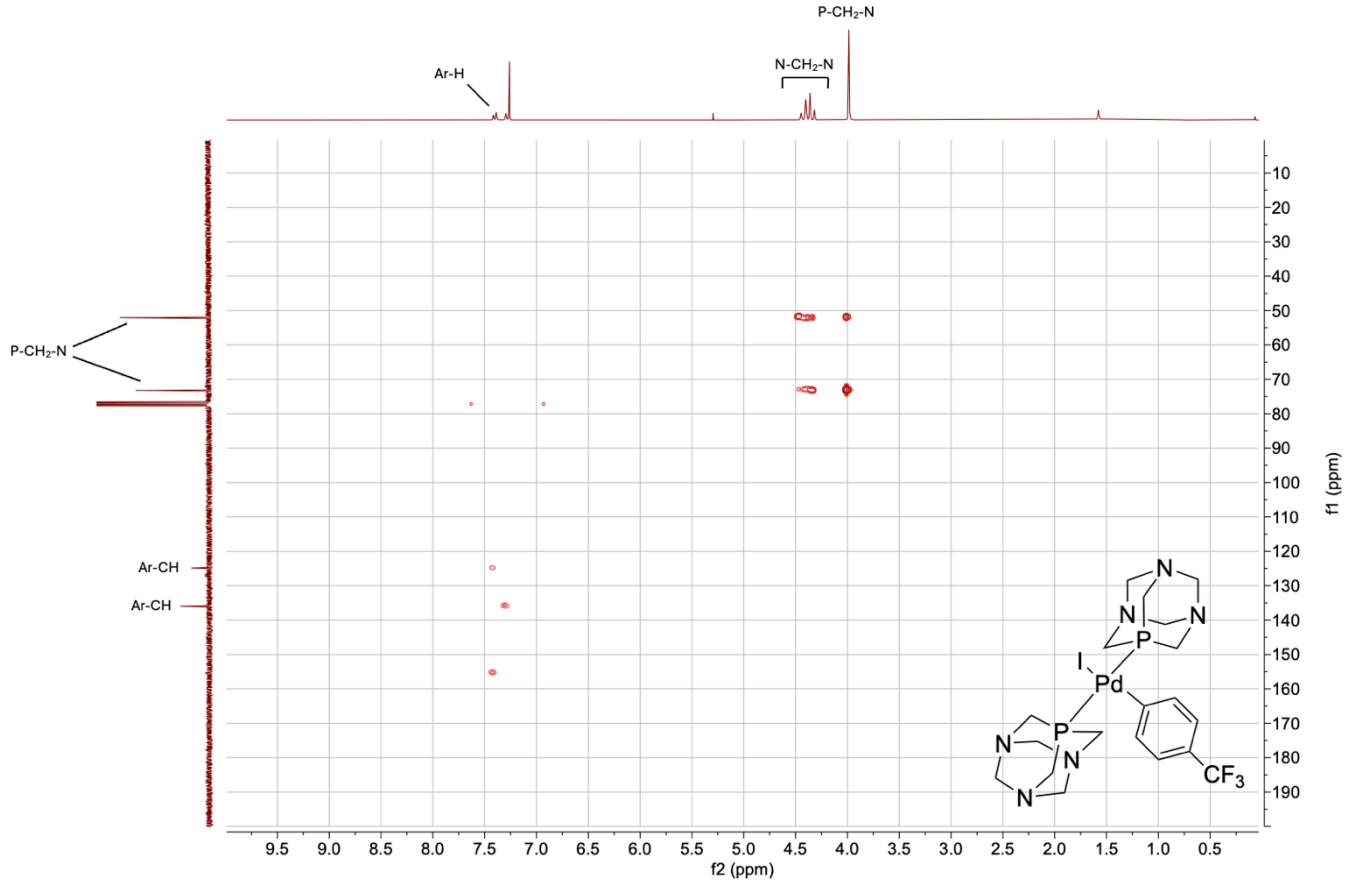


*Figura 26. Spettro HMBC del complesso **5b** in $CDCl_3$ a 298 K.*

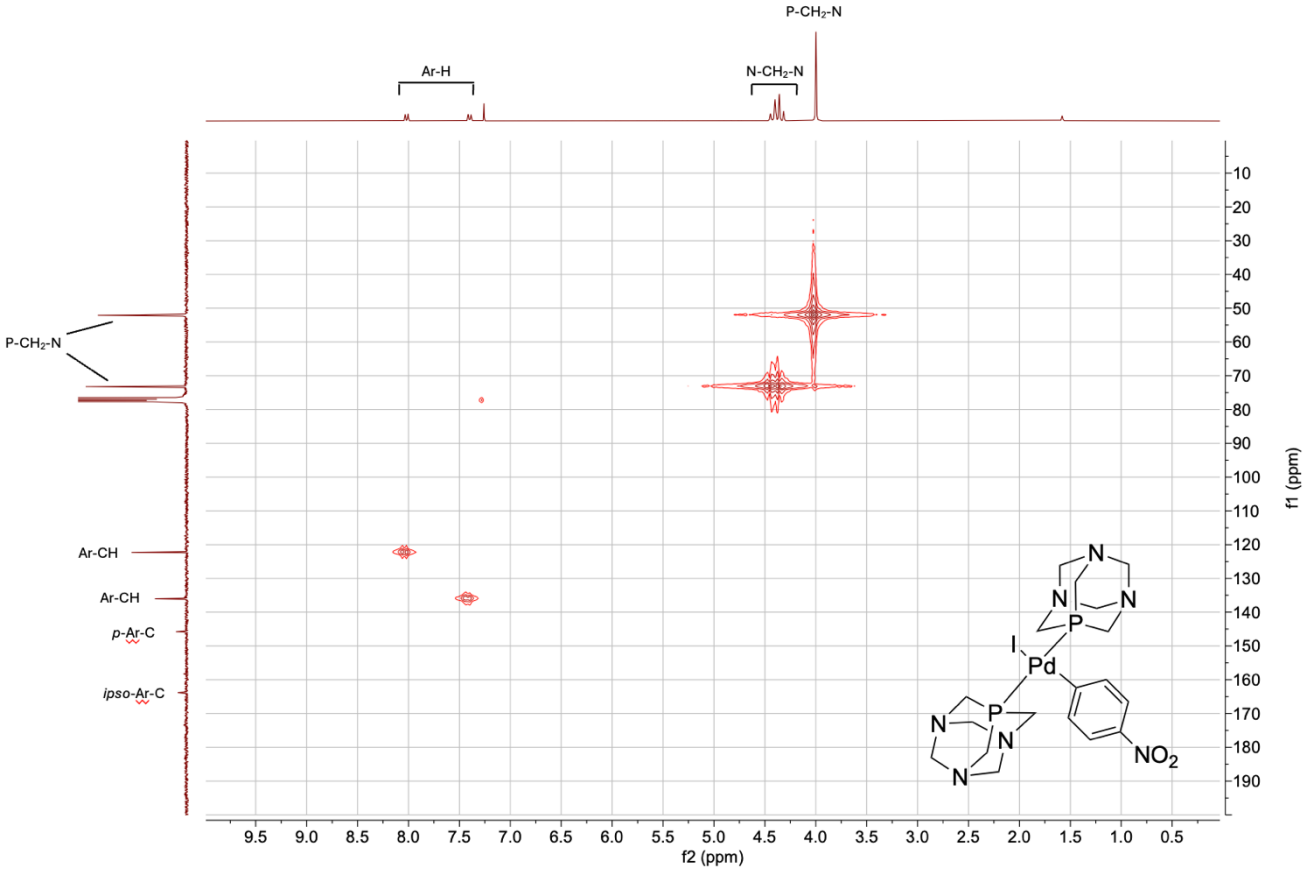


*Figura 27. Spettro HMQC del complesso **5a** in $CDCl_3$ a 298 K.*

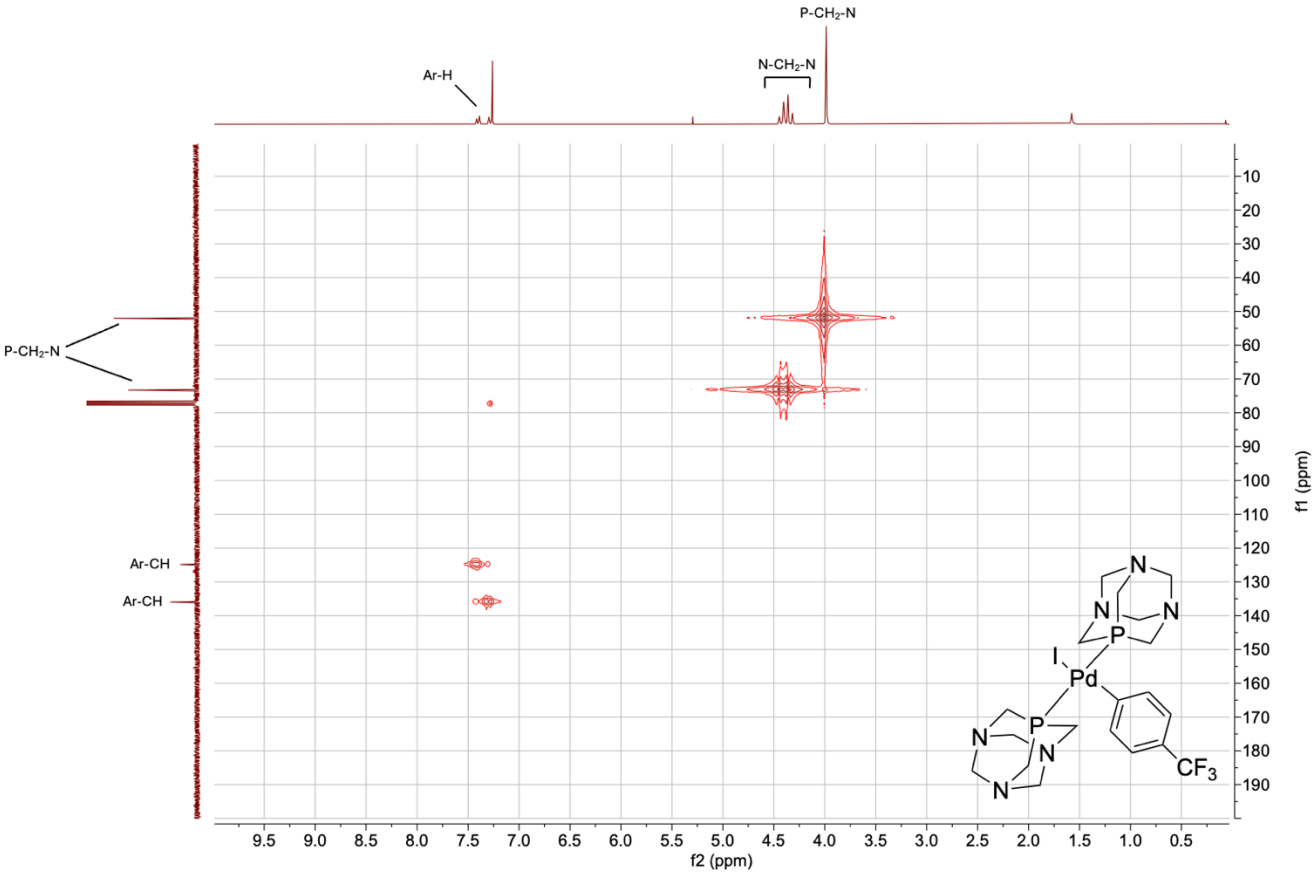


*Figura 28. Spettro HMQC del complesso **5b** in $CDCl_3$ a 298 K.*

Infine, la struttura dei due complessi è stata inequivocabilmente confermata da misure di diffrazione ai raggi X presso il Sincrotrone di Trieste su cristalli singoli dei composti ottenuti per lenta evaporazione e diffusione di etere dietilico su una soluzione del complesso in cloroformio.

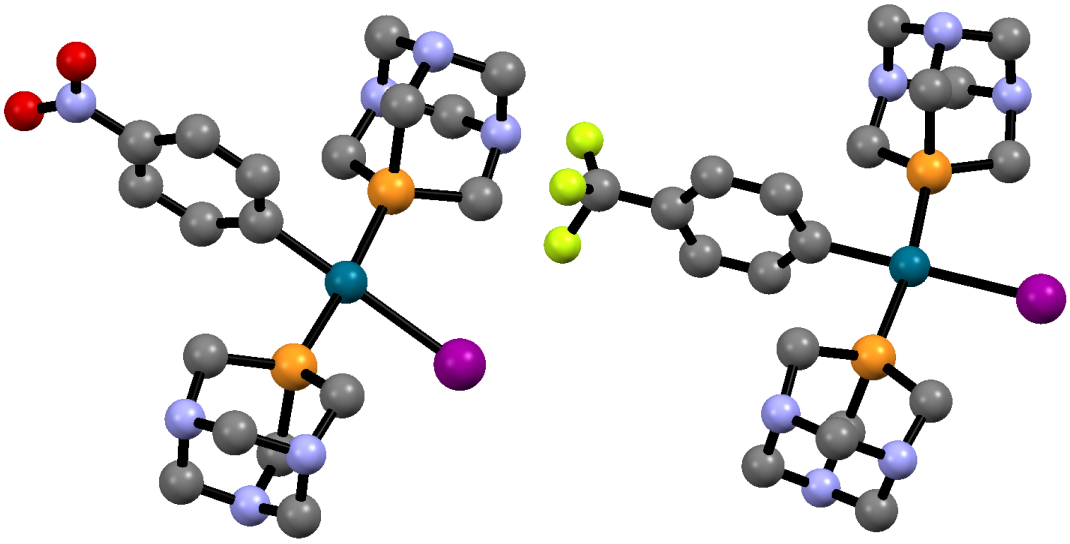
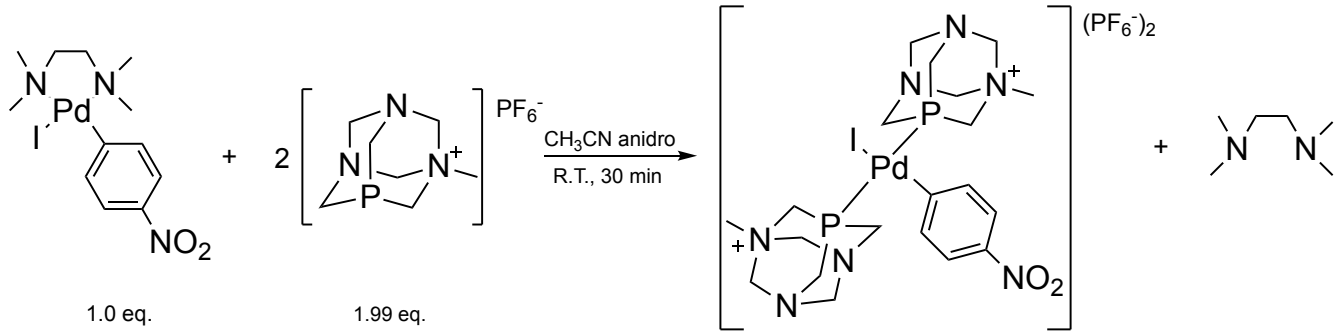


*Figura 34. Struttura ai raggi X dei complessi **5a** e **5b**.*

4.4. Sintesi del complesso *trans*-[PdI(*p*-NO_2-Ph)(MePTA)$_2$](PF_6)$_2$ (**4a**)

La sintesi del complesso *trans*-[PdI(*p*-NO_2-Ph)(MePTA)$_2$](PF_6)$_2$ (**4a**) avviene in maniera simile a quanto descritto al paragrafo precedente per il corrispondente composto neutro. Mescolando PdI(tmeda)(Ph-NO_2) e [MePTA]PF_6 presolubilizzati in CH_3CN, la reazione avviene immediatamente, come evidenziato dall'immediato cambio di colore della soluzione, che perde il suo intenso colore giallo. Non si forma precipitato in quanto il solvente è l'acetonitrile, in cui il prodotto finale è solubile. Dopo circa 30 minuti, previa rimozione del solvente, si ottiene il prodotto (solido giallino) mediante precipitazione da una miscela diclorometano/etere dietilico.



*Schema 7. Schema della reazione di formazione del complesso **4a**.*

Il complesso è stato caratterizzato tramite spettroscopia ^{1}H-NMR (Figura 29), ^{13}C{^{1}H}-NMR (Figura 30) e ^{31}P{^{1}H}-NMR (Figura 31) in CD_3CN.

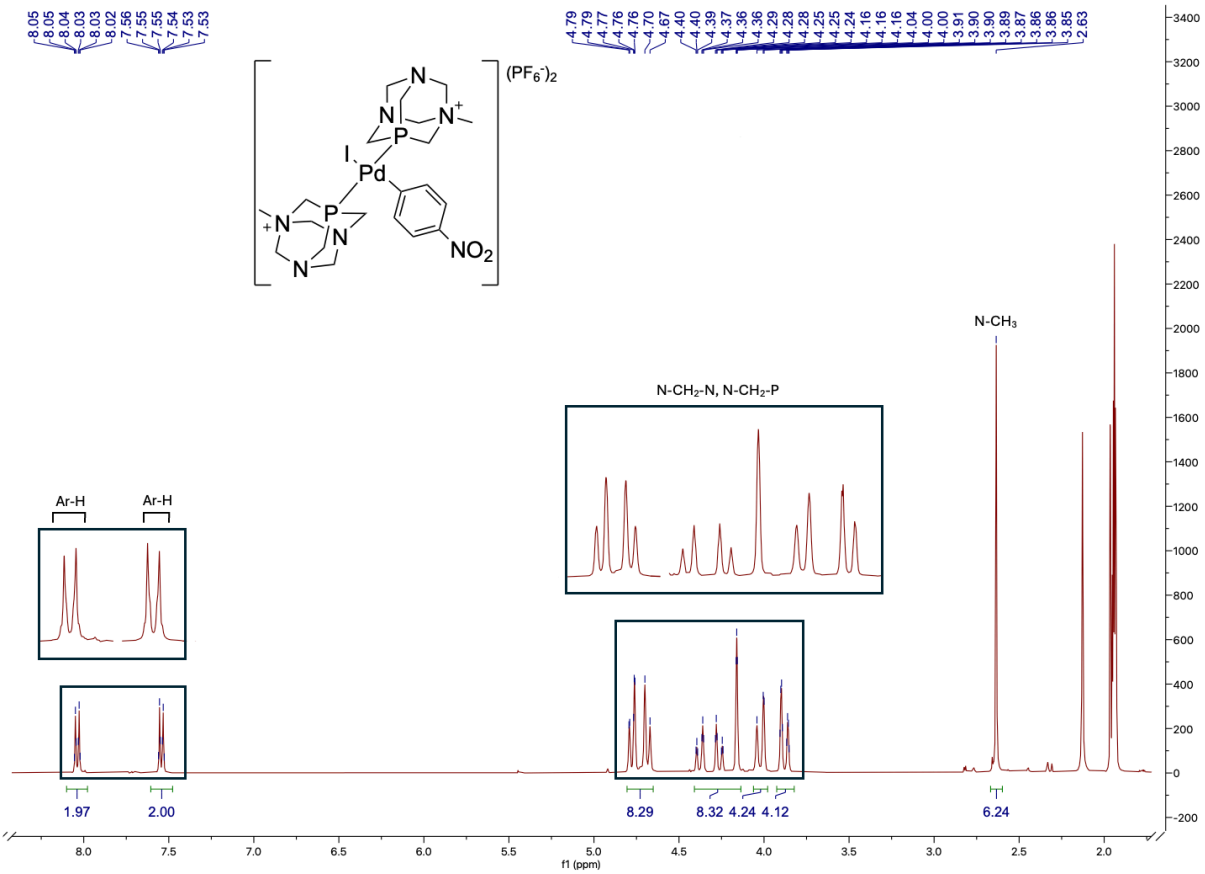


*Figura 29. Spettro ^{1}H-NMR del complesso **4a** in CD_3CN a 298 K.*

In primo luogo, nello spettro **^{1}H-NMR**, si nota la presenza di un singoletto a 2.56 ppm, relativo al gruppo NCH_3. Per il resto, come accadeva nello spettro del [MePTA]PF_6, gli altri segnali generati da questo legante sono difficilmente interpretabili e danno origine a multipletti compresi tra 3.89 e 4.82 ppm.

Infine, nella regione aromatica compaiono due doppietti, rispettivamente a 7.58 e 8.06 ppm, chemical shift confrontabili a quelli osservati per i corrispondenti protoni del complesso *trans*-[PdI(*p*-NO_2-Ph)(PTA)$_2$].

Un'ultima osservazione riguarda la geometria del complesso: la presenza di un unico singoletto relativo al gruppo NCH_3 evidenzia l'elevata simmetria del composto, che è quindi presente nella sua forma *trans.*

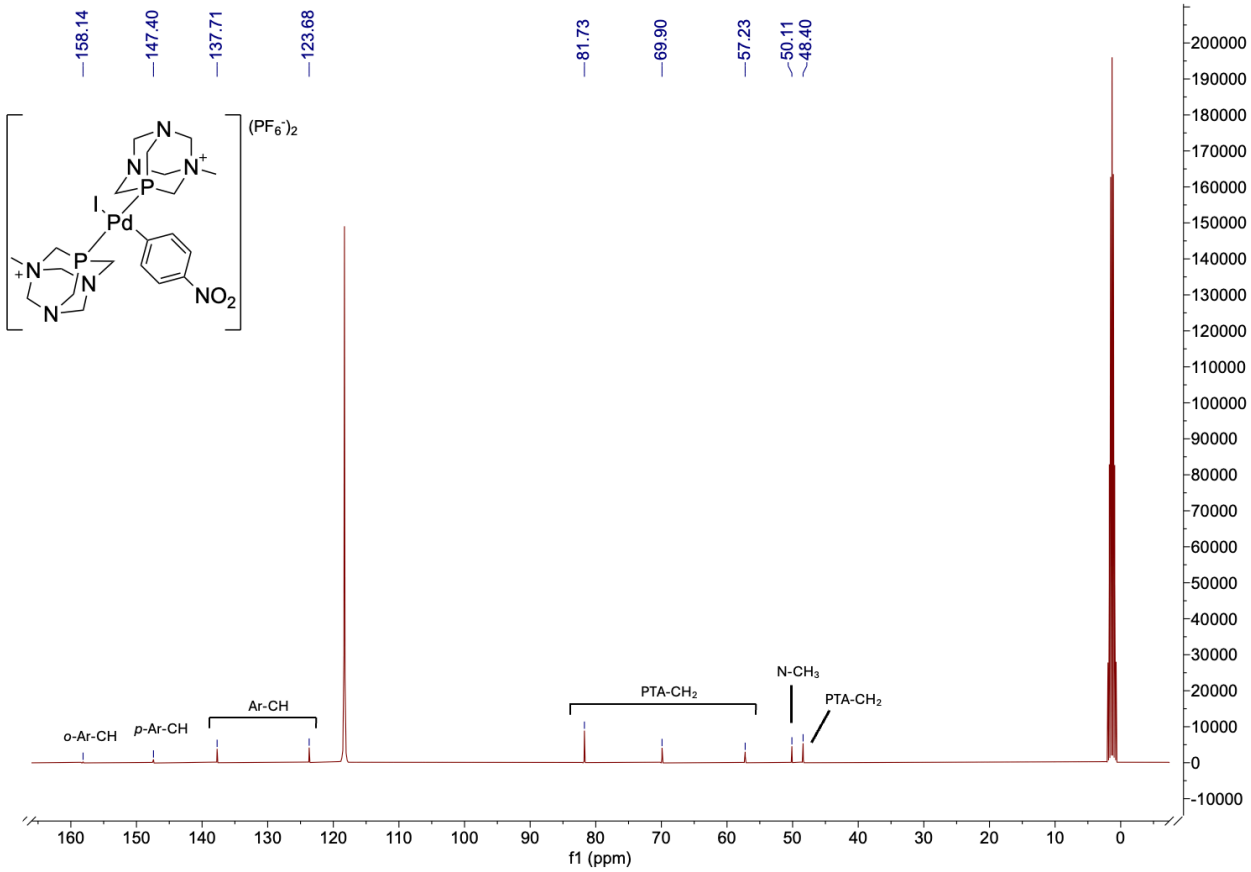


*Figura 30. Spettro $^{13}C\{^1H\}$-NMR del complesso **4a** in CD_3CN a 298 K.*

Nello spettro **$^{13}C\{^1H\}$-NMR** un primo picco degno di nota è quello che compare a 50.1 ppm, relativo al gruppo NCH_3 del [MePTA]PF_6.

Sono presenti poi vari segnali tra 48 e 82 ppm, dovuti ai gruppi metilenici del [MePTA]PF_6.

Infine, a chemical shift nettamente maggiori si riconoscono i picchi attribuibili ai carboni aromatici, in cui evidenziamo in maniera particolare i segnali dovuti al C in *para* rispetto a quello coordinato al Pd (147.4 ppm) e a quello in *orto* rispetto allo stesso C (158.1 ppm).

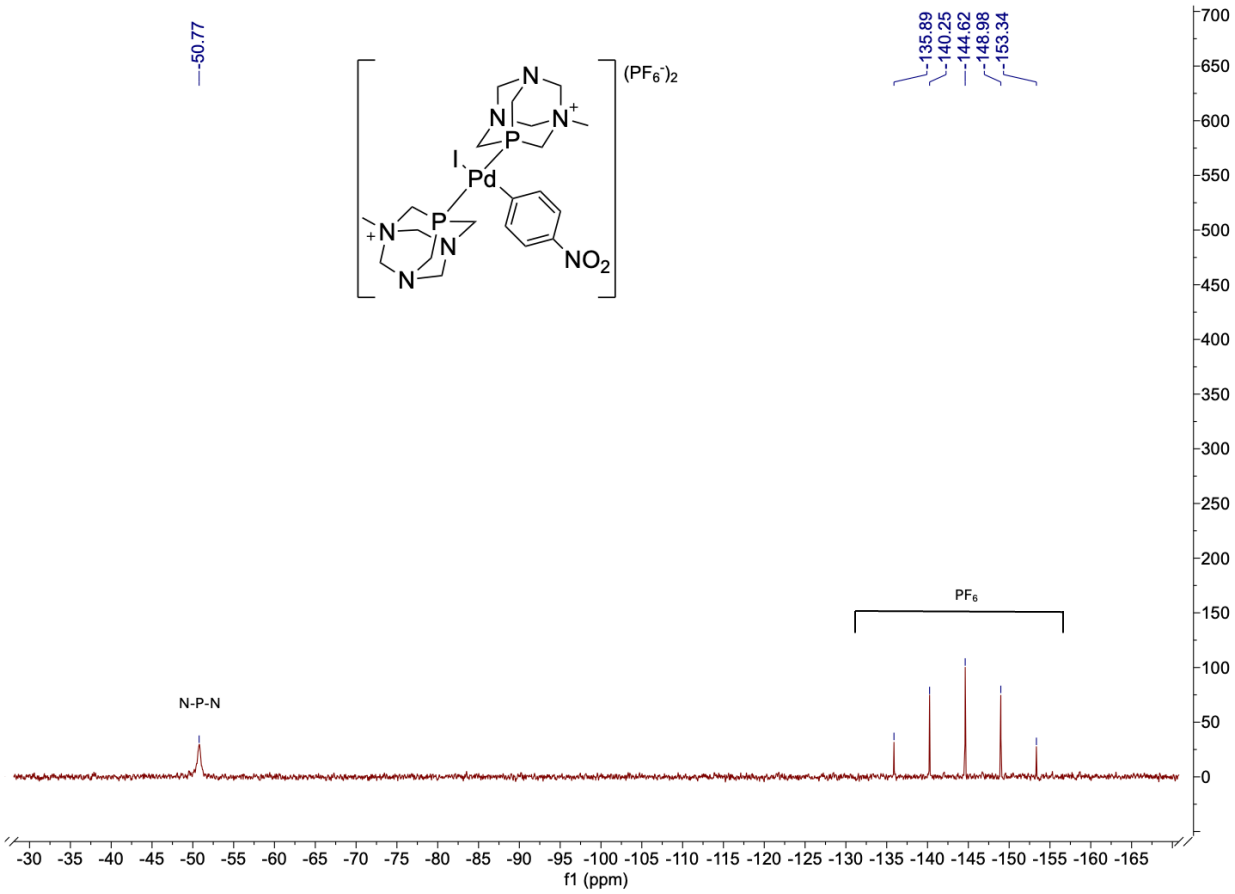


*Figura 31. Spettro $^{31}P\{^1H\}$-NMR del complesso **4a** in CD_3CN a 298 K.*

Infine, l'analisi **$^{31}P\{^1H\}$-NMR** ha portato alle seguenti conclusioni. Per prima cosa, il segnale relativo al PF_6 rimane invariato rispetto allo spettro del [MePTA]PF_6 (-144.61 ppm): non è strano in quanto il controione non subisce una grossa influenza da parte dei leganti coordinati al centro metallico.

Al contrario, risulta diagnostico lo shift di circa 35 ppm verso frequenze maggiori osservato per il singoletto di NPN (-50.7 ppm) rispetto al corrispondente segnale nello spettro del [MePTA]PF_6 libero (-85.58 ppm). Ciò è dovuto al fatto che questo atomo di P dona densità elettronica al Pd con la formazione del legame dativo, dunque risulta deschermato. La conferma del fatto che il picco in questione è effettivamente quello ipotizzato è l'assenza di segnali intorno a -85 ppm, indice del fatto che non è presente fosfina libera. La presenza di un singoletto conferma inoltre la natura *trans* del complesso.

Anche in questo caso le assegnazioni dei picchi sono state semplificate dall'acquisizione degli spettri NMR 2D **HMBC** (Figura 32) e **HSQC** (Figura 33), riportati di seguito.

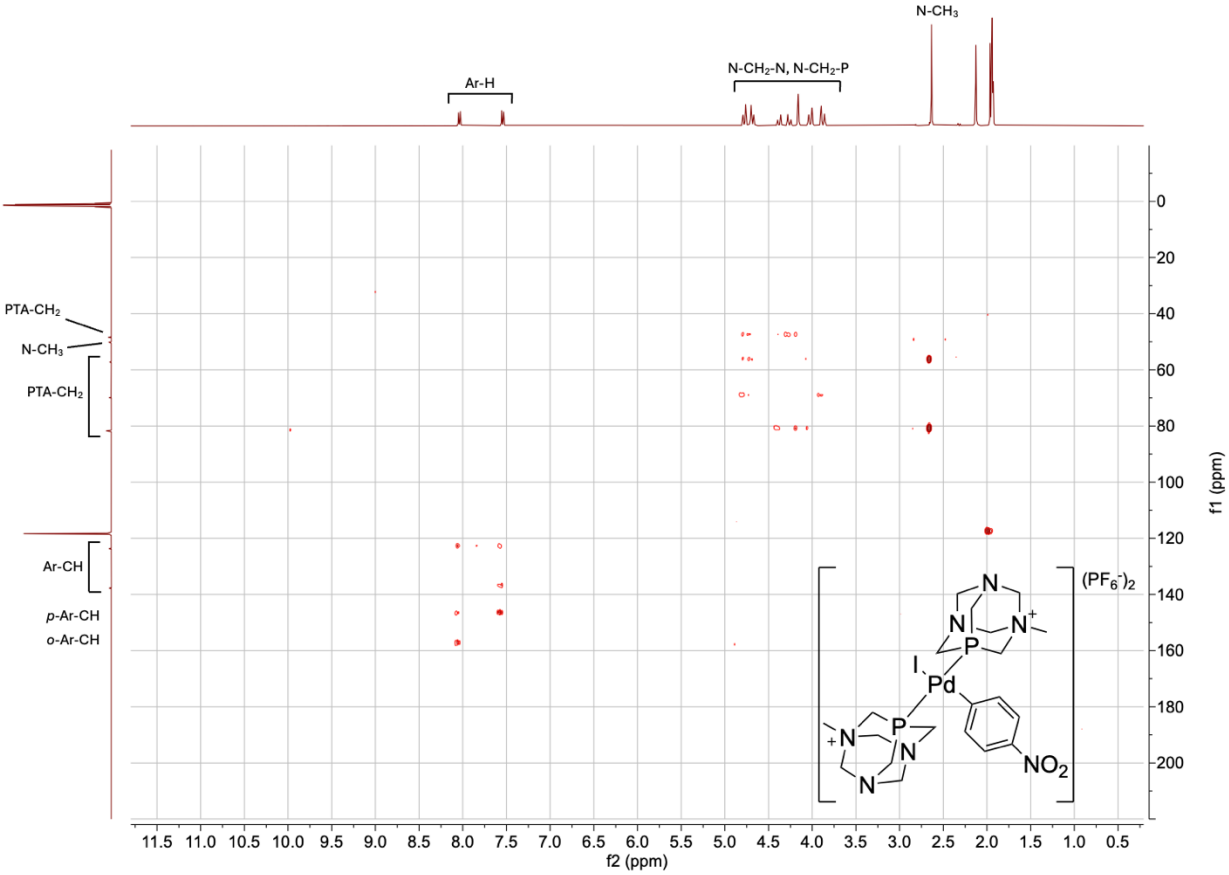


*Figura 32. Spettro HMBC del complesso **4a** in CD_3CN a 298 K.*

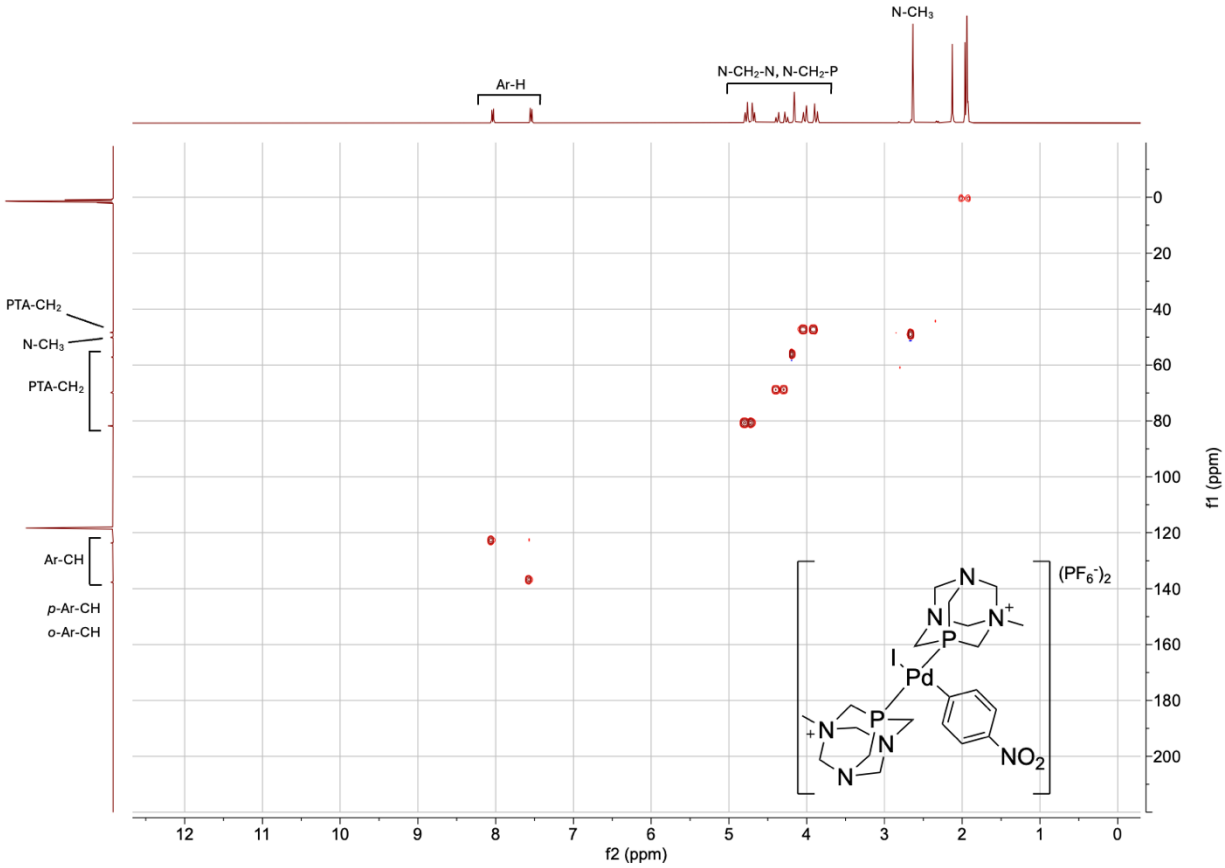


*Figura 33. Spettro HSQC del complesso **4a** in CD_3CN a 298 K.*

4.5. Tentativo di sintesi di *trans*-[PdI(*p*-CF_3-Ph)(MePTA)$_2$](PF_6)$_2$ (**4b**)

Con una procedura analoga a quella seguita per il complesso **4a**, è stato fatto un tentativo di sintesi di un composto analogo ma con il gruppo -NO_2 sostituito da -CF_3. Sono stati mescolati PdI(tmeda)(Ph-CF_3) e [MePTA]PF_6 presolubilizzati in CH_3CN: la soluzione si è schiarita, mantenendo la colorazione violetta che presentava inizialmente. Tuttavia, dopo averla lasciata in agitazione per circa 15 minuti, si è formata una patina bianca sulle pareti del pallone, che è diventata in parte nera in seguito alla rimozione del solvente al rotavapor. Nonostante vari tentativi di precipitazione/ricristallizzazione da miscele etere dietilico/diclorometano, il prodotto ottenuto si è presentato come un solido gelatinoso di colore grigio.

L'iniziale schiarimento della soluzione potrebbe essere indice del fatto che la reazione è avvenuta: essa avrebbe portato all'introduzione di una fosfina alifatica, diminuendo così le porzioni aromatiche e dunque la coniugazione. L'ipotesi che si può avanzare è quindi che il composto si sia effettivamente formato, e che sia caratterizzato da una colorazione bianca come la patina presente sulle pareti, ma che sia instabile da decomporre, perlomeno parzialmente, in tempi rapidi. Questo può essere dovuto al fatto che il gruppo -CF_3 è meno elettron-attrattore di -NO_2, quindi insufficiente a stabilizzare un composto carico positivamente. L'analisi mediante spettroscopie ^{1}H e ^{31}P NMR ha effettivamente confermato la presenza del complesso di interesse, unitamente a molti altri segnali riconducibili a prodotti di decomposizione difficili da identificare.

5. CONCLUSIONI

Con il lavoro svolto è stato possibile sintetizzare tre nuovi complessi di palladio recanti derivati del PTA, sia neutri che carichi positivamente, come leganti ancillari.
La preparazione dei composti non è particolarmente complessa, in quanto consiste per la maggior parte in reazioni della durata di circa trenta minuti e condotte in condizioni blande.
I composti sono stati caratterizzati mediante spettroscopia NMR, che ha confermato in tutti i casi l'avvenuta sostituzione dei due leganti in posizione *trans* l'uno rispetto all'altro.
I complessi sembrano essere promettenti in vista dei test biologici in quanto stabili all'aria e all'umidità; inoltre, la carica positiva di *trans*-[PdI(*p*-NO_2-Ph)(MePTA)$_2$](PF_6)$_2$ potrebbe avere effetti sul bio-target, che non risulterebbe più essere il DNA ma la membrana mitocondriale.
Tutti i composti saranno comunque testati in futuro come potenziali agenti antitumorali, verificando l'influenza della natura del legante sulle proprietà biologiche.

6. BIBLIOGRAFIA

[1] Tušek-Božić, L.; Juribašić, M.; Traldi, P.; Scarcia, V.; Furlani, A. *Polyhedron* **2008**, *27*, 1317-1328

[2] Kapdi A. R.; Fairlamb, I. J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4751-4777

[3] Coskun, M. D.; Ari, F.; Oral, A. Y.; Sarimahmut, M.; Kutlu, H.M.; Yilmaz, V. T.; Ulukaya, E. *Bioorg. Med. Chem*. **2013**, *21*, 4698-4705

[4] Scattolin, T.; Pangerc, N.; Lampronti, I.; Tupini, C.; Gambari, R., Marvelli, L., Rizzolio, F.; Demitri, N.; Canovese, L.; Visentin, F. *J. Organomet. Chem*. **2019**, *899*, 120857

[5] Shoukry, M.M.; Shoukry, A.A.; Hafez, M.N. *J. Coord. Chem.* **2010**, *63*, 652-664

[6] Khan, B. T.; Najmuddin, K.; Shamsuddin, S.; Annapoorna, K.; Bhatt, J. *J. Inorg. Biochem.* **1991**, *44*, 55-63

[7] Abu-Surrah, A.S.; Kettunen, M. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1337-1357

[8] Gasser, G.; Ott, I.; Metzler-Nolte, N. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1, 3-25

[9] (a) Saeidifar, M; Mansouri-Tourshizi, H. *Nucleos. Nucleot. Nucl.* **2015**, *34*, 16-32; (b) Koumousi, E. S.; Zampakou, M.; Raptopoulou, C. P.; Psycharis, V.; Beavers, C. M.; Teat, S. J.; Psomas, G.; Stamatatos, T. C. *Org. Chem.* **2012**, *51*, 7700; (c) Albert, J.; Granell, J.; Durán, J. A.; Lozano, A.; Luque, A.; Mate, A.; Quirante, J.; Khosa, M. K.; Calvis, C.; Messeguer, R.; Baldomà, L.; Badia, J. *J. Organomet. Chem*. **2017**, *839*, 116-125

[10] Giust, S. *Sintesi di nuovi complessi palladaciclopentadienilici con leganti carbenici N-eterociclici a struttura purinica e loro impiego come agenti antitumorali* [Tesi di Laurea Magistrale in Chimica e Tecnologie Sostenibili]. Venezia: Università Ca' Foscari di Venezia, **2017**

[11] Scattolin, T.; Voloshkin, V. A.; Visentin, F.; Nolan, S. P. *Cell Rep.* **2021**, *2*, 100446

[12] Lazarević, T.; Rilak, A.; Bugarčić, Ž. D. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *142*, 8-31

[13] Crabtree, R. H. «Metal alkyls, aryls and hydrides and related σ-bonded ligands» in *The organometallic chemistry of the transition metals*; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, **2009**, 65-88

[14] Jana, R.; Pathak T. P.; Sigman M. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3, 1417-1492

[15] Jiang, K.; Zhang, L.; Zhao, Y.; Lin, J.; Chen, M. *Macromol.* **2018**, *51*, 9662-9668

[16] Cabri, W. *La Chimica & L'Industria* «Richard F. Heck, Akira Suzuki, Ei-ichi Negishi premi Nobel per la Chimica 2010» **2010**, 80-81

[17] Miyaura, N.; Yamada K.; Suzuki A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440

[18] Len, C.; Bruniaux, S.; Delbecq, F.; Parmar, V. S. *Catalysts* **2017**, *7*, 146

[19] Tonon, G.; Mauceri, M.; Cavarzerani, E.; Piccolo, R.; Santo, C.; Demitri, N.; Orian, L.; Nogara, P. A.; Rocha, J. B. T.; Canzonieri, V.; Rizzolio, F.; Visentin, F.; Scattolin, T. *Dalton Trans.* **2024**, *53*, 8463-8477

[20] (a) Gonsalvi, L.; Peruzzini, M. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* **2001**; (b) Phillips, A.D.; Gonsalvi, L.; Romerosa, A.; Vizza, F.; Peruzzini, M. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 11-12, 955-993

[21] Scolaro, C.; Bergamo, A.; Brescacin, L.; Delfino, R.; Cocchietto, M.; Laurenczy, G.; Geldbach, T. J.; Sava, G.; Dyson, P. J. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4161-4171

[22] Bochmann, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 9, 1181-1182

[23] Iessi, E. *Influenza dell'acidità microambientale sulla omeostasi dei tumori maligni compresi quelli del tratto gastro-enterico* [Tesi di dottorato]. Roma: Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”, **2008**

[24] (a) Abu-Surrah, A. S.; Al-Sadoni H. H.; Abdalla, M. Y. *Cancer Ther*. **2008**, *6*, 1; (b) Navarro, M.; Peña, N. P.; Colmenares, I.; González, T.; Arsenak, M.; Taylor, P. *J. Inorg. Biochem.* **2006**, *100*, 152-157; (c) Budzisz, E.; Krajewska, U.; Rozalski, M.; Szulawska, A.; Czyz, M.; Nawrot, B. *Eur J. Pharm.* **2004**, *502*, 59-65

[25] Markies, B. A.; Canty, A. J.; de Graaf, W.; Boersma, J.; Janssen, M. D.; Hogerheide, M. P.; Smeets, W. J. J.; Spek, A. L.; van Koten, G. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *482*, 191-199

[26] Ferretti, V.; Fogagnolo, M.; Marchi, A., Marvelli, L.; Sforza, F.; Bergamini, P. *Inorg. Chem.* **2013** *10*, 1021