

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di scienze chimiche

Corso di Laurea Triennale

in Chimica

Tesi di Laurea

Sintesi e caratterizzazione di complessi
butadienilici, allilici e olefinici di palladio
contenenti derivati cationici del
1,3,5-triaza-7-fosfadamantano

Relatore:

Dott. Thomas Scattolin

Laureando:

Tommaso Lorenzon

Matricola: 2008627

Anno Accademico:

2022/2023

INDICE

1. INTRODUZIONE	4
1.1 Composti organometallici di Pd come agenti antitumorali	4
1.2 Derivati del 1,3,5 triaza-7-fosfadamantano come leganti ancillari	6
1.2.1 Struttura e proprietà	6
1.2.2 Utilizzo in composti organometallici con proprietà antitumorali	6
1.2.3 Derivati cationici del 1,3,5 triaza-7-fosfadamantano	7
1.3 Frammenti organometallici	8
1.3.1 Composti Pd ^(II) aventi un frammento butadienilico	8
1.3.2 Composti Pd ^(II) aventi un frammento η^3 -allile	10
1.3.3 Composti Pd ⁽⁰⁾ aventi un frammento olefinico	12
2. PARTE SPERIMENTALE	15
2.1 Materiali e metodi	15
2.2 Sintesi (PTAC ₂ H ₄ OCOMe)	16
2.2.1 Step 1: BrC ₂ H ₄ OCOMe	16
2.2.2 Step 2: (PTAC ₂ H ₄ OCOMe)Br	17
2.2.3 Step 3: (PTAC ₂ H ₄ OCOMe)PF ₆	18
2.3 Sintesi del [(Me-PyCH ₂ SPh)Pd(ZC=CZ-CZ=CZMe)Cl]PF ₆ con Z=COOMe	19
2.4 Sintesi del trans-[(PTAMe) ₂ Pd(ZC=CZ-CZ=CZMe)Cl]PF ₆ con Z=COOMe	20
2.5 Sintesi del trans-[(PTAC ₂ H ₄ OCOCH ₃) ₂ Pd(ZC=CZ-CZ=CZMe)Cl]PF ₆ con Z=COOMe	21
2.6 Sintesi del trans-[(PTA-4-COOH-Ph) ₂ Pd(ZC=CZ-CZ=CZMe)Cl]PF ₆ con Z=COOMe	22
2.7 Sintesi del trans-[(PTA-3-CHO-4-OH-Ph) ₂ Pd(ZC=CZ-CZ=CZMe)Cl]PF ₆ con Z=COOMe	23
2.8 Sintesi del [Pd ⁽⁰⁾ (Cl)(C ₃ H ₅)(PTAMe)]PF ₆	24
2.9 Sintesi del [Pd(<i>trans</i> -ditosiletene)(PTAMe) ₂]PF ₆	25

3. RISULTATI E DISCUSSIONE	26
3.1 Precursore ($[(\text{Me-PyCH}_2\text{SPh})\text{Pd}(\text{ZC}=\text{CZ}-\text{CZ}=\text{CZMe})\text{Cl}]$ con $\text{Z}=\text{COOMe}$)	26
3.2 Leganti Cationici del PTA	28
3.3 Derivati organometallici $\text{Pd}^{\text{(II)}}$ con frammento butadienilico	29
3.3.1 Prodotti $\text{trans}-[(\text{PTA-R})_2\text{Pd}(\text{ZC}=\text{CZ}-\text{CZ}=\text{CZMe})\text{Cl}]\text{PF}_6$ con $\text{Z}=\text{COOMe}$	29
3.3.2 Caratterizzazione $\text{trans}-[(\text{PTA-R})_2\text{Pd}(\text{ZC}=\text{CZ}-\text{CZ}=\text{CZMe})\text{Cl}]\text{PF}_6$ con $\text{Z}=\text{COOMe}$	31
3.4 Derivati organometallici $\text{Pd}^{\text{(II)}}$ con frammento allilico	34
3.4.1 Prodotto di monosostituzione $[\text{Pd}^{\text{(II)}}(\text{Cl})(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{PTAMe})]\text{PF}_6$	34
3.4.2 Caratterizzazione $[\text{Pd}^{\text{(II)}}(\text{Cl})(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{PTAMe})]\text{PF}_6$	35
3.5 Derivati organometallici $\text{Pd}^{\text{(0)}}$ con frammento olefinico	36
3.5.1 Prodotto $[\text{Pd}(\textit{trans}\text{-ditosilene})(\text{PTAMe})_2]\text{PF}_6$	36
3.5.2 Caratterizzazione $[\text{Pd}(\textit{trans}\text{-ditosilene})(\text{PTAMe})_2]\text{PF}_6$	37
4. CONCLUSIONI	39
5. BIBLIOGRAFIA	40

1. INTRODUZIONE

1.1 Composti organometallici di Pd come agenti antitumorali

Tra tutti i metalli della tavola periodica solo pochi di essi sono utilizzati o estesamente studiati per il trattamento di tumori: oro, rutenio, platino e arsenico (sotto forma di As_2O_3 per la cura di alcune leucemie). Il metallo storicamente più importante per la cura dei tumori è il platino, il quale ancora oggi ricopre un ruolo essenziale nel trattamento di molti tipi di neoplasie. I più efficaci farmaci a base di questo metallo sono il cisplatino, il carboplatino e l'oxaliplatino e sono attualmente impiegati nel trattamento di circa il 50% dei pazienti. Nel corso del tempo, dato il loro largo utilizzo, sono state messe in evidenza alcune criticità nell'utilizzo dei farmaci sopracitati, come l'incapacità di curare alcuni tipi di tumori e la presenza di pesanti effetti collaterali, fra cui nefrotossicità, neurotossicità ed epatotossicità. Perciò da tempo una parte della ricerca in questo campo si è spostata verso nuovi elementi in grado di superare i limiti di quelli sopracitati.

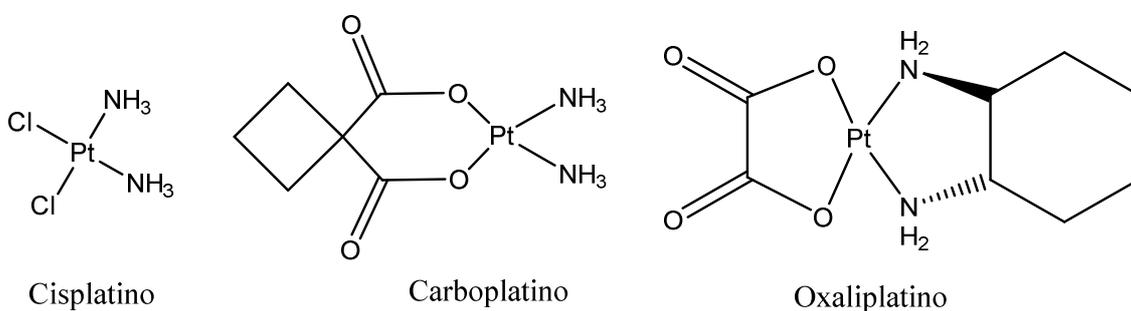


Figura 1. Struttura cisplatino, carboplatino e oxaliplatino

Fra i diversi metalli studiati a tale scopo il palladio è uno dei più promettenti. Esso si trova nel decimo gruppo compreso fra il nichel e il platino e presenta, pertanto, caratteristiche intermedie fra i due. Il palladio, largamente impiegato in catalisi omogenea ed eterogenea, presenta una coordinazione simile al platino ed è in grado di legarsi a frammenti organici generando composti dotati di buona stabilità. Dal momento che questo è un metallo esogeno al nostro organismo, è fondamentale che non si trovi mai allo stato elementare (o nanoparticelle). Per questo la possibilità di coordinare al palladio frammenti organici, nonché leganti in grado di dare una

significativa donazione elettronica, risulta centrale nell'impiego di questo elemento per la preparazione di potenziali farmaci, in quanto la presenza di legami forti come il Pd-C evita l'idrolisi del complesso.

In particolare, i composti organometallici di palladio hanno acquisito sempre maggiore interesse come potenziali agenti antitumorali per la capacità di alcuni di inibire la proliferazione di cellule tumorali sia sensibili che resistenti al cisplatino¹, suggerendo per questo un diverso meccanismo d'azione. Il meccanismo d'azione non è stato indentificato con chiarezza in tutti i casi, ma dipende fortemente dalla natura dei leganti ancillari impiegati.² In alcuni casi il target biologico risulta essere il DNA, in altri l'enzima catepsina B e in altri ancora i mitocondri (questo è suggerito dall'alterazione delle caspasi e del citocromo C). Inoltre, i composti di palladio si presentano come particolarmente innovativi non solo per il potenziale impiego in una più ampia classe di tumori, ma anche per la loro minore tossicità *in vivo* e una maggiore selettività verso le cellule tumorali³.

Nella maggior parte dei composti e in tutti quelli che saranno di seguito analizzati, il palladio si trova in uno stato di ossidazione 0 o +2, prediligendo quindi una struttura quadrato planare, nella quale si trovi in configurazione d^{10} o d^8 . L'elevata labilità dei composti di palladio in reazioni di idrolisi in ambiente fisiologico renderebbe pericoloso l'utilizzo di questo metallo per la sintesi di farmaci antitumorali; tuttavia, alcuni frammenti organometallici e alcuni leganti che esibiscono una forte donazione elettronica rendono i suoi complessi particolarmente stabili anche in ambiente fisiologico. Dal momento che la maggior parte dei composti analizzati si trova in stato di ossidazione +2 non vi è ragione di pensare che quest'ultimo influenzi l'attività antitumorale (infatti, diversi composti aventi $Pd^{(II)}$ hanno differenti biotarget)⁴, pertanto si suppone che sia la natura dei sostituenti unita al tipo di frammento organico a determinare l'attività biologica.

La maggior parte dei composti trattati in questo lavoro presenta una struttura simile avente: il palladio tetracoordinato come atomo centrale; un frammento organico che dovrebbe agire da legante attore; dei leganti ancillari in grado di stabilizzare il centro metallico e di modulare la reattività del frammento organico. Nei seguenti paragrafi saranno presentate diverse classi di leganti e frammenti organici mettendone in luce le peculiarità.

1.2 Derivati del 1,3,5 triaza-7-fosfadamantano come leganti ancillari

1.2.1 Struttura e proprietà

Si è scelto di utilizzare derivati del 1,3,5 triaza-7-fosfadamantano (PTA) come leganti grazie alle loro peculiari caratteristiche. Questi leganti, infatti, sono in grado di modulare la reattività del complesso agendo su fattori sterici ed elettronici, stabilizzando allo stesso tempo il centro metallico. Uno degli aspetti più interessanti dell'utilizzo di questi leganti è la loro stabilità all'aria e in ambiente acquoso, data la loro capacità di formare legami ad idrogeno tramite gli atomi di azoto dell'anello. Inoltre, questi leganti sono eccellenti elettrondonatori dalle dimensioni ridotte: l'angolo conico teorico misura circa 102° , comparabile al PMe_3 ⁵. Questi fattori ne permettono l'utilizzo in ambito biologico senza l'ausilio di solventi organici di nota tossicità. Inoltre, la forte donazione elettronica, unita alle ridotte dimensioni, permette la formazione di composti particolarmente stabili all'idrolisi, non avendo il rischio di liberare nell'organismo metalli esogeni.

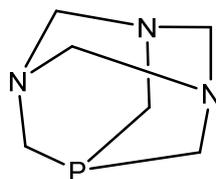


Figura 2. Struttura del 1,3,5 triaza-7-fosfadamantano (PTA)

1.2.2 Utilizzo in composti organometallici con proprietà antitumorali

Recenti studi⁶ hanno dimostrato che a differenza di altre fosfine (es. PPh_3) i complessi contenenti il PTA presentano una minore tossicità *in vivo* e una maggiore selettività verso le cellule tumorali. Questo fattore unito alla possibilità di poterlo funzionalizzare rende il PTA particolarmente adatto all'utilizzo nei composti studiati. Inoltre, da un punto di vista biologico si è osservato che complessi metallici aventi come leganti PTA o derivati mostrano un meccanismo d'azione generalmente diverso rispetto a farmaci basati sul platino. È stato provato che i composti il cui target biologico è costituito dal DNA presentano una maggiore citotossicità a $\text{pH}=6.8$, mentre a $\text{pH}=7.2$, tipico delle cellule sane, non presentano attività significativa⁵. Ciò suggerisce un meccanismo di attivazione mediante protonazione, ad oggi già analizzato in composti aventi un frammento η^3 -allile⁷. Dal momento che il pH di una cellula tumorale è

tipicamente più acido di quello di una cellula sana, l'ipotesi di questo meccanismo giustificerebbe anche la maggiore selettività di questo tipo di composti.

1.2.3 Derivati cationici del 1,3,5 triaza-7-fosfadamantano

In questo lavoro sono stati preparati derivati cationici del PTA mediante alchilazione. I rispettivi composti di palladio risultano essere mono o di cationici, pertanto potrebbero avere un meccanismo d'azione che coinvolge un danno primario ai mitocondri. Inoltre, la possibilità di sintetizzare leganti aventi almeno un ammonio quaternario con un frammento simil acetilcolina e trimetilglicina risulta interessante per la possibilità di usare questi composti per il trattamento di tumori cerebrali. Infatti, data la loro somiglianza con alcuni neurotrasmettitori, si ipotizza che possano essere riconosciuti dalle proteine di trasporto della membrana ematoencefalica e possano quindi essere portati all'interno di essa per poter svolgere la loro attività biologica.

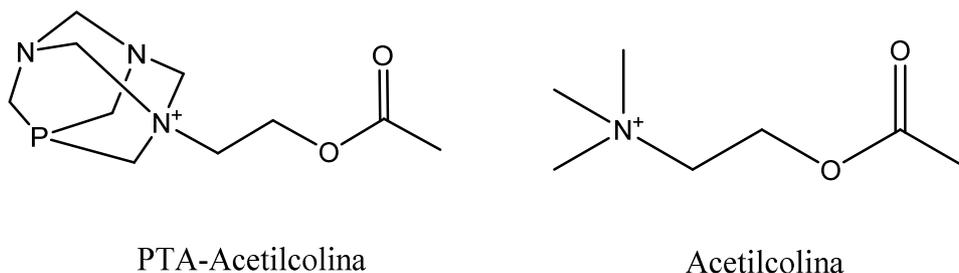


Figura 3. Confronto struttura PTA(CH₃COOC₂H₄) vs CH₃COOC₂H₄N(CH₃)₃

Data la presenza di sali d'ammonio quaternario, questi devono sempre essere bilanciati dalla presenza di un controione carico negativamente: nel seguente lavoro è stato utilizzato il PF₆⁻. Questo anione, a differenza dei tradizionali alogenuri, conferisce una maggior lipofilità ai complessi finali e soprattutto evita reazioni competitive con gli altri leganti presenti nella sfera di coordinazione del palladio. È possibile pertanto controllare la solubilità dei composti sintetizzati, opponendo la maggiore lipofilità del PF₆⁻ alla tendenza del PTA di coordinare molecole d'acqua. A tal proposito in altri studi⁸ è stato osservato che il rapporto fra idrofobicità e idrofilicità di un composto è fondamentale per la progettazione di un farmaco antitumorale, in quanto è possibile modificare la citotossicità e la selettività. Inoltre, essendo uguale per diversi composti è possibile studiare la reattività dei leganti senza che vi siano diversi contributi dati dall'anione.

1.3 Frammenti organometallici dei composti al palladio

Come già accennato, questi composti sono particolarmente sensibili all'idrolisi (paragrafo 1.1), pertanto per evitare che si possa liberare del palladio metallico nell'organismo si è scelto di utilizzare leganti in grado di formare forti legami Pd-C. Di particolare interesse a tal proposito risultano essere frammenti organici butadienilici, allilici e olefinici.

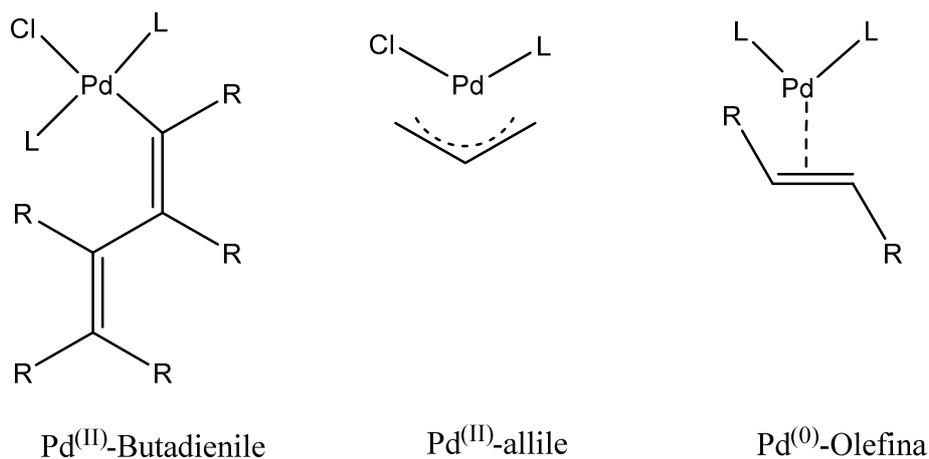


Figura 4. Struttura generale frammenti organici

1.3.1 Composti Pd^(II) aventi un frammento butadienilico

Avvalendosi di precedenti studi⁹, è stato possibile sintetizzare composti aventi come frammento organico un vinile o un butadienile partendo da [(Me-PyCH₂SPh)Pd(Me)Cl]. Questo precursore risulta di fondamentale importanza per la sintesi dei composti sopra citati, data la possibilità di controllare l'esito della reazione e la possibilità di sostituirlo con altri leganti.

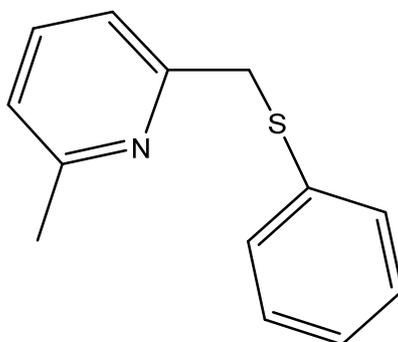


Figura 5. Struttura del 2-metil-6-(feniltiometil)piridina(Me-PyCH₂SPh)

In generale, la reazione utilizzata per sintetizzare questa categoria di derivati metallici è la seguente:

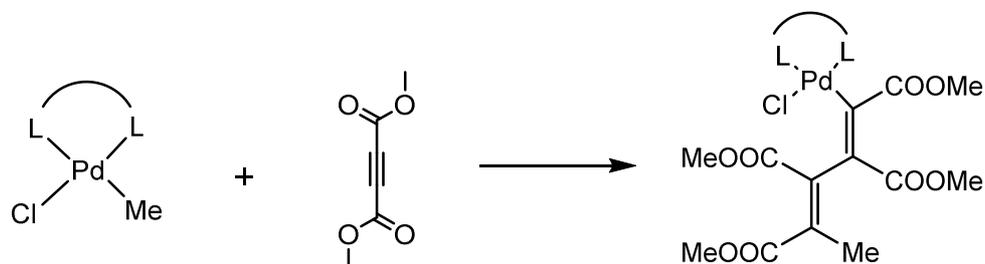


Figura 6. Sintesi composti aventi frammento butadienilico

Il meccanismo generale di questa reazione prevede un'inserzione dell'alchino nel legame Pd-Me, mediante la formazione di un intermedio pentacoordinato (questo avviene tendenzialmente grazie al legame π). I leganti utilizzati in questa reazione sono tipicamente leganti chelanti coordinati al metallo centrale tramite atomi elettrone-donatori. Si osserva che in presenza di un generico legante L-L non è possibile controllare l'andamento della reazione, per cui non si osserva un solo composto, bensì una miscela di prodotti di mono- e poli-inserzione. L'unico legante con il quale è possibile controllare questa inserzione è, per l'appunto, il MePyCH₂SPh, il quale permette di:

1. controllare l'inserzione del frammento organico modificando la stechiometria e i tempi di reazione;
2. essere facilmente sostituito da altri leganti, come il PTA;
3. essere eliminato facilmente dai sottoprodotti, data la sua elevata solubilità in solventi apolari (etere dietilico e diclorometano).

A tal proposito, si è notato che per ottenere il derivato vinilico è sufficiente sciogliere il precursore [(Me-PyCH₂SPh)Pd(Me)Cl] in diclorometano anidro e aggiungere una quantità equimolare di alchino, lasciando reagire per 6 ore. Per preparare il derivato butadienilico, invece, è necessario aggiungere una quantità di alchino tale per cui la stechiometria sia 1:6 e lasciare reagire per 27 ore. Seguendo le procedure sopra descritte è possibile ottenere selettivamente i prodotti voluti senza ottenere una miscela.

Affinché la reazione possa avvenire è necessario che il frammento organico sia sostituito con gruppi fortemente elettron-attrattori (nel nostro caso -COOMe), in modo tale da favorire l'attacco nucleofilo. Per chiarezza nelle reazioni seguenti il legante Me-PyCH₂SPh sarà abbreviato a N-S.

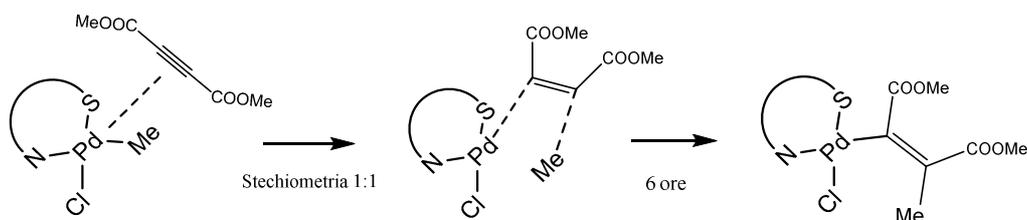


Figura 7. Meccanismo sintesi composti vinilici

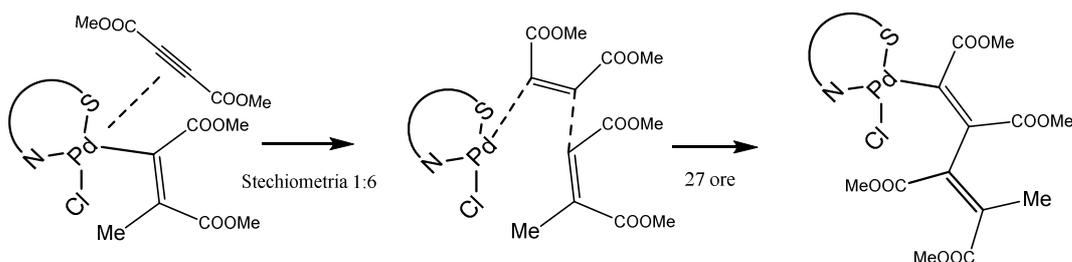


Figura 8. Meccanismo sintesi composti butadienilici

Infine si osserva che questo tipo di reazioni sono altamente stereoselettive, infatti viene sintetizzato solamente un regioisomero con configurazione *Z,Z*. Questa selettività è da ricondursi probabilmente alla struttura dell'intermedio pentacoordinato, nella quale si verifica il minore ingombro sterico possibile.

1.3.2 Composti Pd^(III) aventi un frammento η^3 -allile

Un'altra classe di composti particolarmente interessanti è data dai derivati di palladio contenenti un frammento η^3 -allile. Questo tipo di composti erano precedentemente noti per la loro applicazione in reazioni di *cross-coupling*. Di particolare rilievo, infatti, è la reazione di Tsuji-Trost nella quale un gruppo funzionale viene aggiunto in posizione terminale ad un allile.

Composti di questo tipo sono inoltre conosciuti per la loro capacità di trasferire il frammento allilico su un substrato, secondo una reazione nota come allilazione.

Dato questo tipo di reattività, l'utilizzo di composti Pd^(II)-η³-allile come potenziali agenti antitumorali si è dimostrato particolarmente efficace, grazie alla capacità di agire con un meccanismo d'azione diverso rispetto a quello del cisplatino. Studi condotti su questa nuova classe di composti¹⁰, infatti, hanno evidenziato un'attività antiproliferativa e pro-apoptotica simile o superiore a quella dei farmaci a base di platino verso linee tumorali SKOV3 e A2780 (IC₅₀=0.02-0.5 μM). Tuttavia si è osservato che l'attività antiproliferativa diminuisce, se il frammento allilico è sostituito in posizione due da un metile. Questo comportamento fa pensare che il meccanismo d'azione coinvolga un attacco nucleofilo del frammento al biotarget, probabilmente tramite gruppi amminici o tioli presenti sulla superficie di quest'ultimo. Infatti, l'allilazione della biomolecola potrebbe comportare un'alterazione della sua attività biologica.

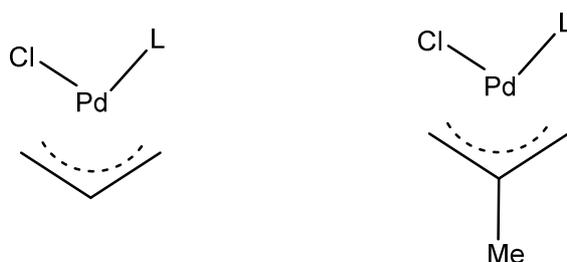


Figura 9. Confronto struttura [Pd(Cl)(C₃H₅)(L)] e il derivato metilico

Si noti che in questo tipo di configurazione si possono individuare tre diverse tipologie di protoni nel frammento allilico, dovute ad una leggera inclinazione rispetto al piano preferenziale di coordinazione del centro metallico ($\theta=5-10^\circ$). Infatti, come si può osservare in *Figura 10.*, si distinguono un protone centrale (H_c), due protoni anti (H_{anti}) e due protoni sin (H_{syn}).

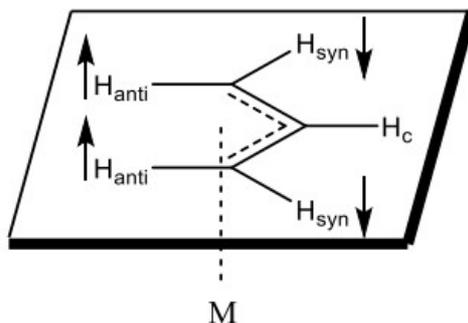


Figura 10. Struttura frammento allilico

Gli atomi di carbonio $\eta^3-\eta^1-\eta^3$ non giacciono sullo stesso piano a causa della distorsione della struttura che permette di massimizzare la sovrapposizione fra l'orbitale π dell'allile e quello del metallo: ne consegue che i H_{syn} sono più vicini al centro metallico rispetto ai H_{anti} . È doveroso segnalare che il frammento allilico si trova prevalentemente con apticità η^3 , per cui è possibile scrivere due strutture limite di risonanza:

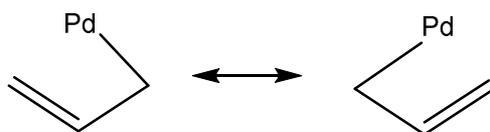


Figura 11. Strutture di risonanza

Per sintetizzare composti $Pd^{(II)}-\eta^3$ -allile si è adoperata la seguente reazione che prevede l'aggiunta del legante ad un precursore dimerico:

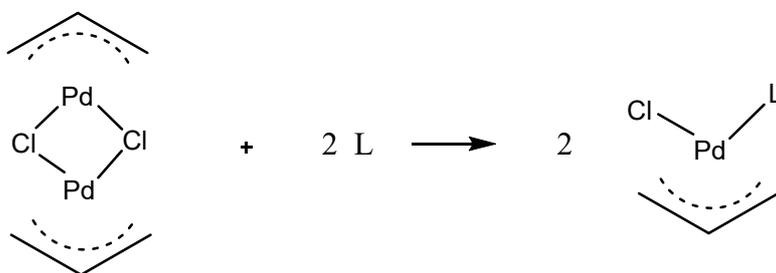


Figura 12. Sintesi composti $Pd^{(II)}-\eta^3$ -allile

Partendo da quest'elevata attività antitumorale, è stato possibile aumentare la citotossicità e la selettività utilizzando leganti derivati del PTA, descritti in precedenza (cfr. 1.2).

1.3.3 Composti $Pd^{(0)}$ aventi un frammento η^2 -olefinico

L'ultima classe indagata è costituita da $Pd^{(0)}-\eta^2$ -olefina. Questi composti organometallici erano precedentemente noti per studi riguardanti la loro attività come catalizzatori, la natura del legame Pd-olefina e la dipendenza della loro stabilità dal tipo di frammento coordinato. La prima

evidenza di questi derivati si ha nel 1827 con William Zeise, il quale, facendo reagire K_2PtCl_4 con etanolo e successivamente disidratandolo, ha ottenuto un composto di formula $K[PtCl_3(\eta^2-C_2H_4)]$.

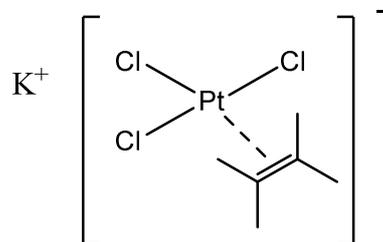


Figura 13. Struttura $K[PtCl_3(\eta^2-C_2H_4)]$

La struttura di questo prodotto evidenzia una coordinazione fra metallo e olefina, mediante legame π . Da ciò si osserva coerentemente che il legame Pd-olefina diventa più forte se:

1. i leganti coordinati al metallo centrale danno una forte donazione σ (per questo motivo è stato indagato il comportamento del composto in presenza di PTA come legante);
2. l'olefina possiede gruppi fortemente elettrone-attrattori come sostituenti.

Pertanto in generale questo tipo di coordinazione può essere descritto da due strutture limite, che dipendono dal tipo di sostituenti. Si noti in *Figura 14*, che, scrivendo l'interazione dell'olefina con il metallo centrale nel secondo modo, quest'ultimo ha cambiato formalmente stato di ossidazione. Solitamente si preferisce utilizzare il formalismo di Dewar-Chatt per rappresentare olefine aventi gruppi elettrone-attrattori, in quanto così sostituita favorisce la retrodonazione, comportandosi più come un alcano che come un alchene. Si osserva la retrodonazione su olefine aventi degli idrogeni sul doppio legame in quanto all' 1H -NMR i segnali corrispondenti a tali protoni cadono sotto i 4 ppm, nella zona tipica degli alcani.



Figura 14. Struttura generale Pd-olefina e Formalismo di Dewar-Chatt

Basandosi su studi precedenti¹¹, in questo lavoro si è scelto di utilizzare l'olefina che meglio stabilizza il Pd, ovvero il *trans*-ditosiletene. L'elevata stabilità del complesso contenente questo frammento è da ricondurre alle caratteristiche sopra elencate.

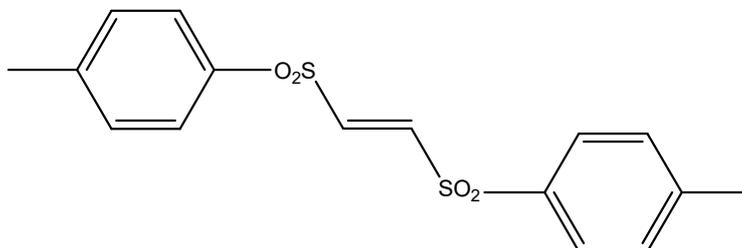


Figura 15. Struttura *trans*-ditosiletene

Questa olefina era già nota per la sua intrinseca citotossicità verso alcune linee tumorali. Si è osservato, inoltre, che complessi aventi come frammento il Pd-*trans*-ditosiletene e come leganti il PTA presentano una maggiore attività antiproliferativa nei confronti del cancro ovarico e una minore citotossicità verso cellule sane¹. Osservando i dati disponibili in letteratura¹², si nota che i valori di IC₅₀ del complesso [Pd(*trans*-ditosiletene)(PTA)₂] nei confronti della linea A2780 e A2780*cis* sono pressoché analoghi: IC₅₀=0.7 ± 0.3 e IC₅₀=0.7 ± 0.1.

2. PARTE SPERIMENTALE

2.1 Materiali e metodi

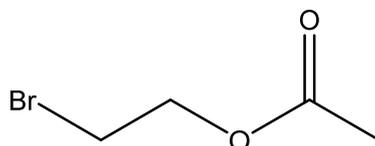
Il precursore di partenza [(Me-PyCH₂SPh)Pd(Me)Cl] era già presente nel laboratorio di ricerca presso cui si è svolto il lavoro. I leganti PTA-4-COOH-Ph e PTA-3-OH-4-CHO-Ph sono stati forniti dal gruppo di ricerca tedesco di Hashmi. Il legante [PTAMe]PF₆ è stato fornito da Michele Maiullari con cui si è svolta la maggior parte del lavoro¹³. Tutti gli altri solventi e reagenti sono stati acquistati dalla Sigma-Aldrich e usati così come forniti.

Gli spettri ¹H-NMR, ³¹P{¹H}-NMR sono stati registrati utilizzando un NMR Bruker® Advance a 300MHz in CDCl₃ e CH₃CN-*d*₃.

Gli spettri UV-Vis sono stati registrati utilizzando uno spettrofotometro UV-Vis Varian Cary 50 in acqua fisiologica (ottenuta aggiungendo 1.46 g di NaCl a 250mL di H₂O e 150 μL di DMSO).

2.2 Sintesi (PTAC₂H₄OCOMe)

2.2.1 Step 1: BrC₂H₄OCOMe

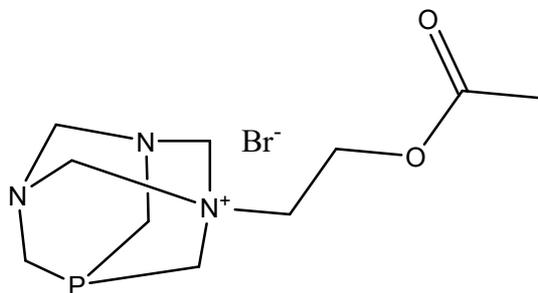


In un pallone da 100 mL si inserisce anidride acetica 3.207 g (31.41 mmol) e tre gocce di H₂SO₄ al 95-97% sotto agitazione. Si raffredda la soluzione in un bagno di acqua e ghiaccio per qualche minuto e si aggiunge sotto agitazione, 2-bromoetano 2.127 g (17.02 mmol). Si lascia la miscela a temperatura ambiente per 20 ore. Si trasferisce la miscela in un imbuto separatore e si aggiungono 52 mL di dietil etere. Si estrae la fase organica e la si tratta con una soluzione di NaHCO₃ e una soluzione satura di NaCl; si anidrifca la miscela con NaSO₄. Si filtra su cotone in un pallone. Si riduce la soluzione a piccolo volume all'evaporatore rotante a circa 1 mL. Si ottiene un solido di colore giallo chiaro.

Si sono ottenuti 2.569 g (15.48 mmol) di BrC₂H₄OCOMe pari al 91% di resa.

¹H NMR (300 MHz, CH₃CN-*d*, T=298K, ppm) δ 4.37 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz), 3.50 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz), 2.09 (s, 3H).

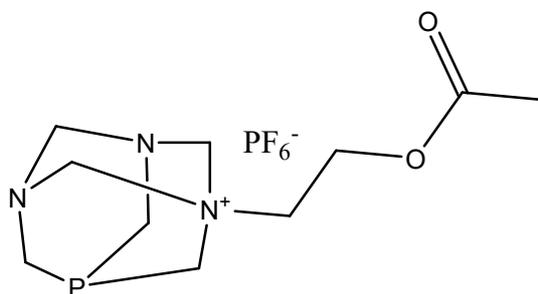
2.2.2 Step 2: (PTAC₂H₄OCOME)Br



In un pallone da 100 mL si aggiungono PTA 0.2714 g (1,72 mmol) e BrC₂H₄OCOME 1.368 g (8.242 mmol) in 30 mL di acetone e si pone la miscela a riflusso per 3 ore, durante le quali si osserva la formazione di un precipitato bianco. Si filtra a caldo su un gooch di porosità G3 e si asciuga il prodotto sottovuoto. Si ottiene un solido di colore bianco.

Si sono ottenuti 0.3802 g (1.172 mmol) di (PTAC₂H₄OCOME)Br pari al 68% di resa.

2.2.3 Step 3: (PTAC₂H₄OCOMe)PF₆



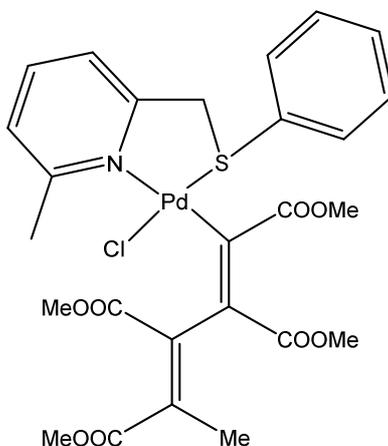
In un pallone da 100 mL si sciolgono (PTAC₂H₄OCOMe)Br 0.3802 g (1.172 mmol) in 75 mL di metanolo e si aggiungono, sotto agitazione, KPF₆ 0.3309 g (1.797 mmol). Si riduce il volume del solvente a circa 1 mL e si osserva la formazione di un precipitato bianco. Si filtrano i microcristalli, si lavano con 10 mL di diclorometano e con metanolo freddo e si asciugano sottovuoto. Si ottiene un prodotto bianco.

Si sono ottenuti 0.3284 g (0.8437 mmol) di (PTAC₂H₄OCOMe)PF₆ pari al 72% di resa, ottenendo una resa complessiva pari al 49%.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, T=298K, ppm) δ: 2.08 (s, 3H, CH₃), 3.76-4.60 (m, 12H, CH₂(PTA)), 4.84-5.09 (dd, 4H, CH₂(C₂H₄OCOMe), J=11.3 Hz).

³¹P{¹H}-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, T=298K, ppm) δ: -85.3 (s, PTA), -144.2 (hept, J_{PF₆} = 711.3 Hz, PF₆⁻).

2.3 Sintesi del [(Me-PyCH₂SPh)Pd(ZC=CZ-CZ=CZMe)Cl]PF₆ con Z=COOMe



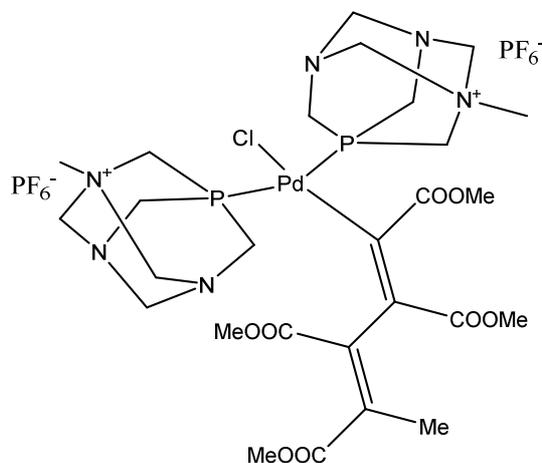
In un pallone da 50 mL in atmosfera inerte (Ar) si fanno reagire [(Me-PyCH₂SPh)Pd(Me)Cl] 0.301 g (0.8432 mmol) e dimetil-2-butinoato 0.704 g (4.958 mmol) in 15 mL di diclorometano anidro. La miscela ottenuta viene lasciata sotto agitazione per 27 ore a temperatura ambiente. Si osserva un progressivo cambiamento del colore da giallo chiaro ad arancione. Si filtra la soluzione finale su gooch con porosità G3 e si riduce il volume a circa 1 mL all'evaporatore rotante. Si precipita il prodotto finale aggiungendo dietiletere goccia a goccia. Il precipitato giallo viene filtrato e essiccato sottovuoto. Si ottiene un prodotto giallo.

Si sono ottenuti 0.5136 g (0.7840 mmol) di [(Me-PyCH₂SPh)Pd(ZC=CZ-CZ=CZMe)Cl]PF₆ con Z=COOMe pari al 93% di resa.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, T=298K, ppm) δ: 1.18 (m, 3H, =CCH₃), 2.17-3.00 (m, 3H, CH₂), 3.51 (s, 3H, OCH₃), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 7.02-7.86 (m, 11H, Ph).

³¹P{¹H}-NMR (300 MHz, CDCl₃, T=298K, ppm) δ: -5.0 (d, J_{CP} = 45.5 Hz), 11.3 (d, J_{CP} = 49.1 Hz).

2.4 Sintesi del *trans*-[(PTAMe)₂Pd(ZC=CZ-CZ=CZMe)Cl]PF₆ con Z =COOMe



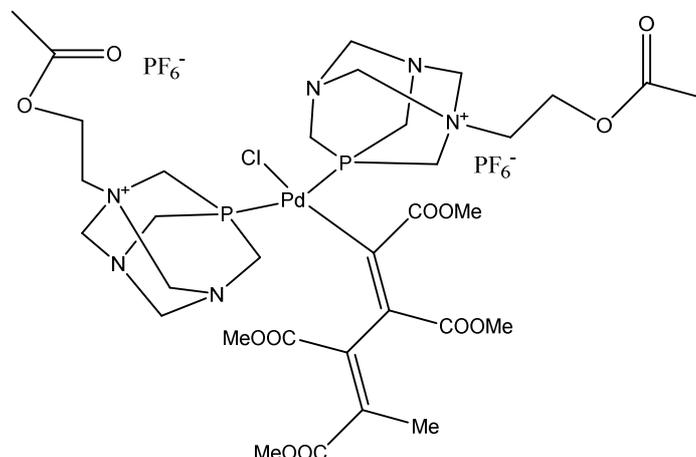
In un pallone da 50 mL operando all'aria si sciolgono [(Me-PyCH₂Sph)Pd(ZC=CZ-CZ=CZMe)Cl] con Z = COOMe 0.0471 g (0.0717 mmol) in 10 mL di acetonitrile analitico ottenendo una soluzione di colore giallo. Si aggiungono sotto agitazione 2 equivalenti di PTAMe 0.0455 g (0.1435 mmol) e si osserva l'istantanea perdita di colore. Si mantiene la soluzione sotto agitazione per 30 minuti a temperatura ambiente. Si riduce il volume fino a 1 mL e si precipita il prodotto aggiungendo sotto vigorosa agitazione 5 mL di dietilere e 1 mL di esano goccia a goccia. Si elimina il liquido surnatante e si mette sottovuoto. Il prodotto viene triturato con 2 mL di diclorometano e 2 mL di dietilere. Si filtra il solido su gooch con porosità G3. Si ottiene un prodotto bianco.

Si sono ottenuti 0.075 g (0.0698 mmol) di *trans*-[(PTAMe)₂Pd(ZC=CZ-CZ=CZMe)Cl]PF₆ con Z =COOMe pari al 97% di resa.

¹H-NMR (300 MHz, CH₃CN-*d*₃, T=298K, ppm) δ: 1.8-2.0 (m, 3H, =CCH₃), 2.8 (s, 6H, PTA-CH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.11-4.99 (m, 24H, CH₂(PTA)).

³¹P{¹H}-NMR (300 MHz, CH₃CN-*d*₃, T=298 K, ppm) δ: -42.16 (s, PTA), -144.63 (hept, J = 706.5 Hz, PF₆⁻).

2.5 Sintesi del *trans*-[(PTAC₂H₄OCOCH₃)₂Pd(ZC=CZ-CZ=CZMe)Cl]PF₆ con Z=COOMe



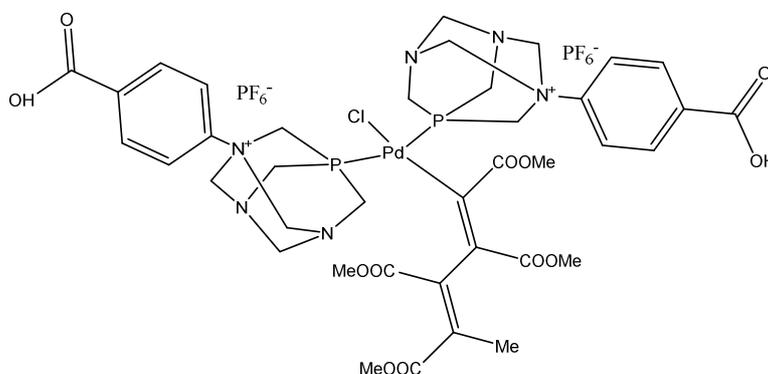
In un pallone da 50 mL operando all'aria si sciolgono [(Me-PyCH₂SPh)Pd(ZC=CZ-CZ=CZMe)Cl] con Z=COOMe 0.0502 g (0.0764 mmol) in 11 mL di acetonitrile analitico ottenendo una soluzione di colore giallo. Si aggiungono sotto agitazione 2 equivalenti di PTAC₂H₄OCOCH₃ 0.0597 g (0.1534 mmol) e si osserva l'istantanea perdita di colore. Si mantiene la soluzione sotto agitazione per 30 minuti a temperatura ambiente. Si riduce il volume ad 1 mL e si precipita il prodotto aggiungendo sotto vigorosa agitazione 5 mL di dietilere e 2 mL di esano goccia a goccia. Si elimina il liquido surnatante e si mette sottovuoto. Il prodotto viene tritato in 2 mL di diclorometano e 2 mL di dietilere. Si filtra il solido su gooch con porosità G3. Si ottiene un solido bianco.

Si sono ottenuti 0.0502 g (0.0411 mmol) di *trans*-[(PTAC₂H₄OCOCH₃)₂Pd(ZC=CZ-CZ=CZMe)Cl]PF₆ con Z=COOMe pari al 54% di resa.

¹H-NMR (300 MHz, CH₃CN-*d*₃ T=298K, ppm) δ: 1.8-2.0 (s, 3H, =CCH₃), 2.13 (s, 6H, OCOCH₃), 3.34 (s, 4H, NCH₂N), 3.72 (s, 3H, COOCH₃), 3.74 (s, 3H, COOCH₃), 3.81 (s, 3H, COOCH₃), 3.85 (s, 3H, COOCH₃), 4.08-4.35 (m, 8H, CH₂CH₂), 4.37-4.61 (m, 12H, NCH₂P), 4.99 (m, 8H, NCH₂N).

³¹P{¹H}-NMR (300 MHz, CH₃CN-*d*₃, T=298K, ppm) δ: -40.09 (s, PTA), -144.64 (hept, *J* = 706.3 Hz, PF₆⁻).

2.6 Sintesi del *trans*-[(PTA-4-COOH-Ph)₂Pd(ZC=CZ-CZ=CZMe)Cl]PF₆ con Z=COOMe

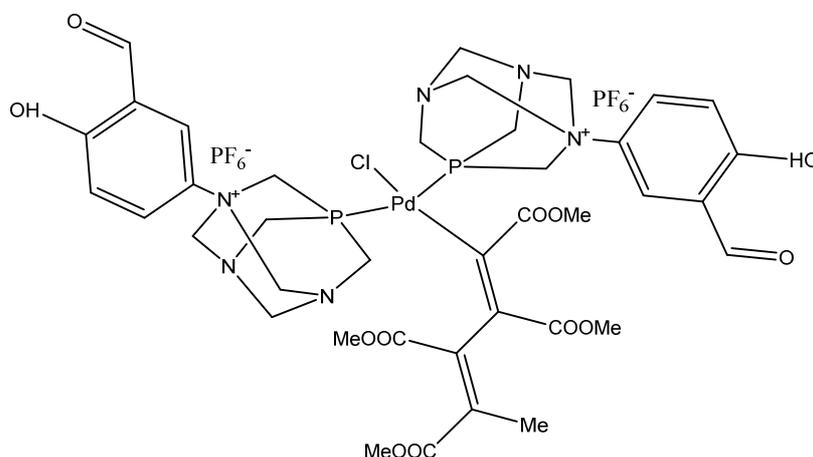


In un pallone da 100 mL operando all'aria si sciolgono PTA-4-COOH-Ph 0.090 g (0.2059 mmol) in 15 mL di acetonitrile e 20 mL di metanolo ottenendo una soluzione torbida di colore bianco. Si aggiungono sotto agitazione 0.5 equivalenti di [(Me-PyCH₂SPh)Pd(ZC=CZ-CZ=CZMe)Cl] con Z=COOMe 0.0677 g (0.1029 mmol). Si mantiene la soluzione sotto agitazione a temperatura ambiente e dopo 30 minuti si osserva un colore rosa salmone. Si elimina il solvente mediante evaporatore rotante. Si aggiungono 2 mL di CH₂Cl₂ e 10 mL di dietilere e si pone in bagno ad ultrasuoni per circa 1 minuto. Si filtra su gooch con porosità G3. Si ottiene un solido rosa salmone. Si sono ottenuti 0.1294 g (0.1004 mmol) di *trans*-[(PTA-4-COOH-Ph)₂Pd(ZC=CZ-CZ=CZMe)Cl]PF₆ con Z =COOMe pari al 97% di resa.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, T=298K, ppm) δ: 1.77 (s, 3H, =CCH₃), 3.65 (s, 3H, COOCH₃), 3.71 (s, 3H, COOCH₃), 3.75 (s, 3H, COOCH₃), 3.77 (s, 3H, COOCH₃), 4.22-5.06 (m, 24H, PTA), 7.13-7.61 (m, 8H, Ph-H). Non si osservano i protoni relativi al -COOH, in quanto protoni molto acidi.

³¹P{¹H}-NMR (300 MHz, CDCl₃, T=298K, ppm) δ: -38.88 (s, PTA), -144.62 (hept, J= 706.2 Hz, PF₆⁻).

2.7 Sintesi del *trans*-[(PTA-3-CHO-4-OH-Ph)₂Pd(ZC=CZ-CZ=CZMe)Cl]PF₆ con Z=COOMe



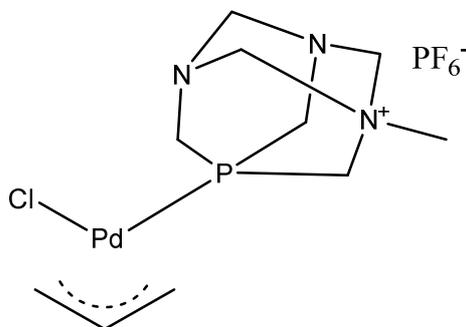
In un pallone da 50 mL operando all'aria si sciolgono PTA(3-CHO-4-OH-Ph) 0.0904 g (0.2068 mmol) in 10 mL di acetonitrile ottenendo una soluzione incolore. Si aggiungono sotto agitazione 0.5 equivalenti di [(Me-PyCH₂SPh)Pd(ZC=CZ-CZ=CZMe)Cl] con Z=COOMe 0.0680 g (0.1035 mmol); si osserva un debole colore giallo. Si mantiene la soluzione sotto agitazione a temperatura ambiente per 30 minuti. Si elimina il solvente mediante evaporatore rotante. Si aggiungono 2 mL di CH₂Cl₂ e 10 mL di dietilere e si pone in bagno ad ultrasuoni per circa 1 minuto. Si filtra su gooch con porosità G3. Si ottiene un solido bianco.

Si sono ottenuti 0.1314 g (0.1020 mmol) di *trans*-[(PTA-3-CHO-4-OH-Ph)₂Pd(ZC=CZ-CZ=CZMe)Cl]PF₆ con Z=COOMe pari al 98% di resa.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, T=298K, ppm) δ: 1.79 (s, 3H, =CCH₃), 3.69 (s, 3H, COOCH₃), 3.72 (s, 3H, COOCH₃), 3.73 (s, 3H, COOCH₃), 3.78 (s, 3H, COOCH₃), 4.15-4.60 (m, 16H, PTA), 4.80-5.01 (m, 8H, PTA), 4.89 (s, 2H, Ph-OH), 7.13-7.19 (d, 2H, *J*³=8.6 Hz, Ph), 7.57-7.65 (dd, 2H, *J*³=8.6 Hz, *J*²=2.3 Hz, Ph), 7.77-7.82 (d, 2H, *J*⁴=2.3 Hz, Ph), 10.02 (s, 2H; CHO).

³¹P{¹H}-NMR (300 MHz, CDCl₃, T=298K, ppm) δ: -38.94 (s, PTA), -144.62 (hept, *J*=706.6 Hz, PF₆⁻).

2.8 Sintesi del $[\text{Pd}(\text{Cl})(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{PTAMe})]\text{PF}_6$



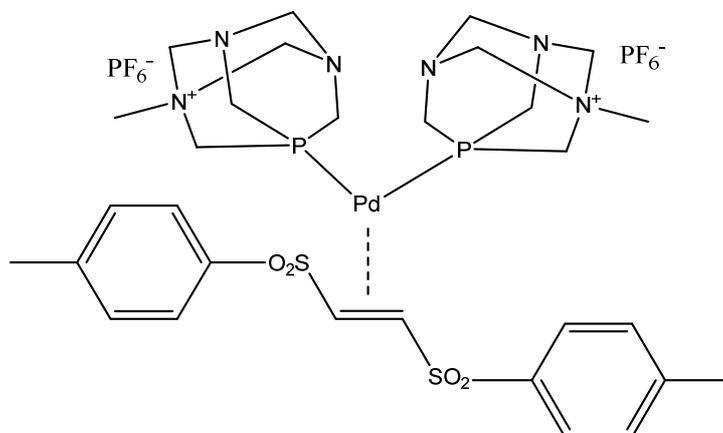
In un pallone da 50 mL operando all'aria si sciolgono PTAMe 0.0799 g (0,2519 mmol) in 10 mL di acetonitrile. Si aggiungono sotto agitazione 0.5 equivalenti di $[\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)]_2$ (0.0462 g, 0.1259 mmol) ottenendo una soluzione debolmente arancione. Si mantiene la soluzione sotto agitazione a temperatura ambiente per 30 minuti. Si elimina il solvente mediante evaporatore rotante. Si aggiungono 2 mL di CH_2Cl_2 e 10 mL di dietilere e si pone in bagno ad ultrasuoni per circa 1 minuto. Si filtra su gooch con porosità G3. Si ottiene un solido bianco.

Si sono ottenuti 0.1179 g (0.2357 mmol) di $[\text{Pd}(\text{Cl})(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{PTAMe})]\text{PF}_6$ pari al 94% di resa.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , $T=298\text{K}$, ppm) δ : 2.17 (s, 3H, PTA- CH_3), 3.28-3.62 (m, 1H, H_{anti}), 3.28-3.62 (m, 1H, H_{anti}), 4.02-5.01 (m, 12H, PTA), 4.36-4.61 (m, 1H, H_{syn}), 4.36-4.61 (m, 1H, H_{syn}), 5.45-5.60 (m, 1H, $\text{H}_{\text{centrale}}$).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , $T=298\text{K}$, ppm) δ : -39.24 (s, PTA), -144.62 (hept, $J=706.3$ Hz, PF_6^-).

2.9 Sintesi del $[\text{Pd}(\textit{trans}\text{-ditosiletene})(\text{PTAME})_2]\text{PF}_6$



In un pallone da 100 mL operando all'aria si sciolgono $[(\text{Me-PyCH}_2\text{SPh})\text{Pd}(\textit{trans}\text{-SO}_2\text{tol})]$ 0.0503 g (0,0764 mmol) in 30 mL di acetonitrile ottenendo una soluzione torbida di colore bianco. Si aggiungono sotto agitazione 2 equivalenti di PTAME 0.0486 g (0.1528 mmol) e si osserva l'immediata scomparsa del colore. Si mantiene la soluzione sotto agitazione a temperatura ambiente per 30 minuti. Si elimina il solvente mediante evaporatore rotante. Si aggiungono 2 mL di CH_2Cl_2 e 10 mL di dietilere e si pone in bagno ad ultrasuoni per circa 1 minuto. Si filtra su gooch con porosità G3. Si ottiene un solido bianco.

Si sono ottenuti 0.0786 g (0.0757 mmol) di $[\text{Pd}(\textit{trans}\text{-ditosiletene})(\text{PTAME})_2]\text{PF}_6$ pari al 99% di resa.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , T = 298 K, ppm) δ : 2.41 (s, 6H, PhCH_3), 2.77 (s, 6H, PTA-CH_3), 3.92-4.25 (m, 2H, =CCH), 4.14-5.02 (m, 24H, PTA), 7.04-7.11 (d, 4H, $J=8.1$ Hz, Ph-H), 7.30-7.38 (d, 4H, $J=8.1$ Hz, Ph-H).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , T=298K, ppm) δ : -42.75 (s, PTA), -144.57 (hept, $J=706.7$ Hz, PF_6^-).

3. RISULTATI E DISCUSSIONE

Lo scopo del lavoro è la sintesi di composti organometallici contenenti come frammento organico un butadienile, un allile o un'olefina e aventi come leganti derivati cationici del 1,3,5 triaza-7-fosfadamantano. Di seguito saranno illustrati i risultati ottenuti per ciascuna delle diverse classi di composti e ne verrà analizzata nel dettaglio la sintesi. Infine tutti i prodotti saranno caratterizzati mediante spettroscopia $^1\text{H-NMR}$ e $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$.

3.1 Precursore $[(\text{Me-PyCH}_2\text{SPh})\text{Pd}(\text{ZC}=\text{CZ}-\text{CZ}=\text{CZMe})\text{Cl}]$ con $\text{Z}=\text{COOMe}$

Il primo *step* nella sintesi dei complessi Pd-butadienilici è stata la sintesi del precursore **1**. Per fare ciò ci si è basati su una reazione, sviluppata in un lavoro precedente⁹, che prevede di far reagire $[(\text{Me-PyCH}_2\text{SPh})\text{Pd}(\text{Me})\text{Cl}]$ con un alchino sostituito, nel nostro caso $\text{Z-C}\equiv\text{C-Z}$ con $\text{Z}=\text{COOMe}$.

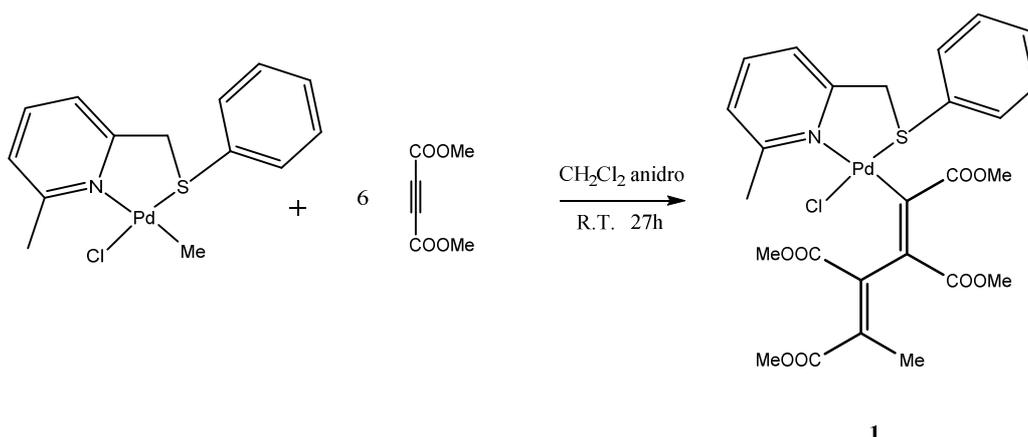


Figura 16. Sintesi **1** ($[(\text{Me-PyCH}_2\text{SPh})\text{Pd}(\text{ZC}=\text{CZ}-\text{CZ}=\text{CZMe})\text{Cl}]$ con $\text{Z}=\text{COOMe}$)

Come già osservato in precedenza, la presenza del legante $\text{MePyCH}_2\text{SPh}$ permette di indirizzare l'esito della reazione controllando la stechiometria e i tempi di reazione. In particolare, si osserva che facendo reagire 1 equivalente di $[(\text{Me-PyCH}_2\text{SPh})\text{Pd}(\text{Me})\text{Cl}]$ con 6 equivalenti di $\text{COOMe-C}\equiv\text{C-COOMe}$ per 27h si forma selettivamente il prodotto di doppia inserzione, ovvero **1**. La reazione è stata condotta in atmosfera inerte di argon utilizzando come solvente CH_2Cl_2 anidro, come riportato nel lavoro di riferimento. Si nota che al termine delle 27h la miscela di reazione, inizialmente gialla, presenta un colore marcatamente più scuro; questo è da ricondurre alla presenza di un sistema π coniugato in **1** che era assente nei reagenti, ovvero il frammento

3.2 Leganti Cationici del PTA

Per preparare i derivati cationici del PTA è stato fatto riferimento ad un metodo precedentemente riportato in letteratura¹⁴. Si fanno reagire un equivalente di PTA con cinque equivalenti dell'agente alchilante di interesse in acetone; nel nostro caso gli alchilanti utilizzati sono stati il CH₃I e il BrC₂H₄OCOME, in quanto gli altri leganti erano già presenti nel laboratorio presso cui si è svolto il lavoro. Una volta sintetizzato il legante di colore bianco si è proceduto a lavarlo con CH₂Cl₂ per eliminare eventuali impurezze. Successivamente, in tutti i derivati è stato sostituito il controione con il PF₆⁻, in modo tale da poter confrontare l'effetto dei diversi sostituenti sapendo che l'influenza dell'anione è la stessa in tutti i casi. Per farlo si fanno reagire un equivalente di legante e un equivalente e mezzo di KPF₆ in acqua, mantenendo la soluzione in agitazione per 30 minuti ed osservando la precipitazione del legante. L'utilizzo del PF₆⁻ come controione permette anche di modulare l'idrofilicità del legante con effetto sulla citotossicità e sulla selettività del composto.

I prodotti sono stati caratterizzati mediante spettroscopia ¹H-NMR e ³¹P{¹H}-NMR. Nel caso del derivato PTA-acetilcolina si osserva al ³¹P{¹H}-NMR la presenza di un singoletto a -85.3 ppm relativo al fosforo della fosfina e un settetto a -144.4 ppm relativo alla presenza del controione PF₆⁻.

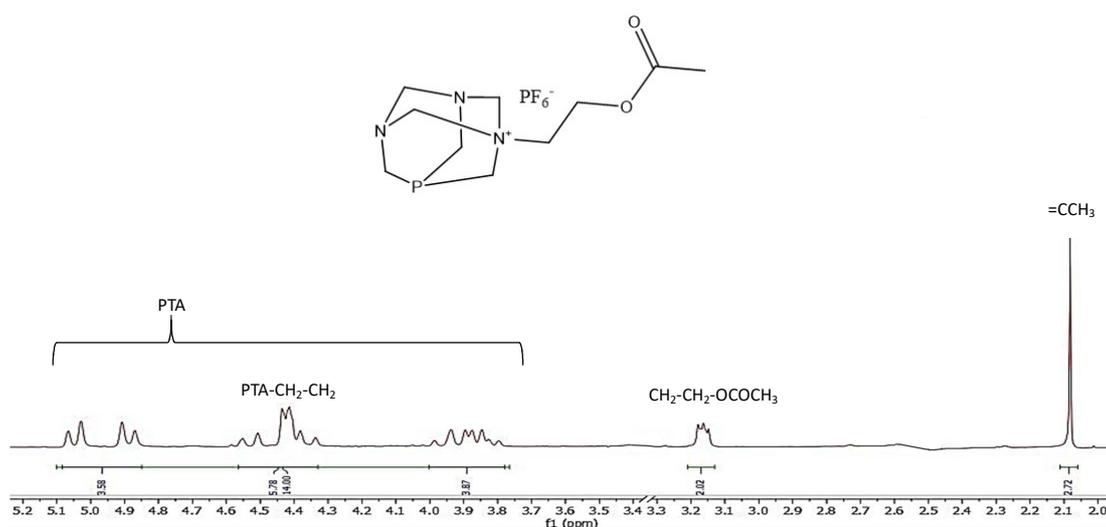


Figura 18. Spettro ¹H-NMR PTAC₂H₄OCOCH₃

3.3 Derivati organometallici Pd^(II) con frammento butadienilico

3.3.1 Prodotti *trans*-[(PTA-R)₂Pd(ZC=CZ-CZ=CZMe)Cl]PF₆ con Z=COOMe

Una volta sintetizzato il precursore **1** si è potuto procedere con la sintesi dei composti sopra elencati (si veda "4. PARTE SPERIMENTALE da 2.4 a 2.7"). La generica reazione di sostituzione del legante chelante con due leganti fosfinici monodentati è rappresentata dallo schema seguente.

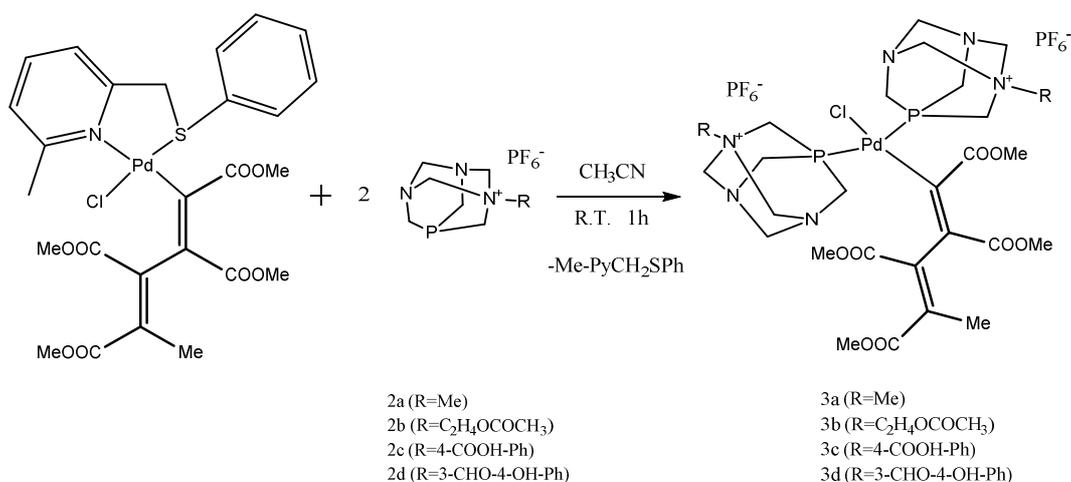


Figura 19. Schema generale di sintesi del *trans*-[(PTA-R)₂Pd(ZC=CZ-CZ=CZMe)Cl]PF₆ con Z=COOMe

La reazione di sostituzione del MePyCH₂SPh con i derivati del PTA risulta essere praticamente istantanea, dal momento che, immediatamente dopo l'aggiunta del legante, si osserva il cambiamento di colore: da giallo a incolore per **3a** e **3b**; da giallo a rosa salmone per **3c**; da giallo a giallo pallido per **3d**. Nonostante ciò, si è scelto di mantenere in agitazione la miscela di reazione per 30 minuti (**3a**, **3b**, **3c**) e 45 minuti (**3d**).

Come prodotto di reazione si forma solamente un isomero, quello in configurazione *trans*, in quanto termodinamicamente favorito (come è possibile osservare in *Figura 17.*).

Inoltre, l'aggiunta di due leganti monodentati caratterizzati da una forte donazione σ via fosforo permette la conversione quantitativa del reagente nel prodotto corrispondente.

I composti così sintetizzati possiedono le caratteristiche di idrofilicità del PTA, nonché la sua elevata resistenza all'ossidazione, rendendoli ideali per le applicazioni in ambiente biologico.

In questo modo è stato possibile sintetizzare complessi aventi il medesimo frammento organico ma diversi leganti. Questi ultimi differiscono essenzialmente per ingombro sterico e gruppi

funzionali. La scelta degli agenti alchilanti è dettata principalmente dalla volontà di indagare la classe più ampia di leganti possibili, infatti:

3a: si è scelto il CH₃ come primo sostituente in quanto permette di preparare il derivato cationico del PTA più semplice, nonché quello avente il minore ingombro sterico. Inoltre, una volta sintetizzato, si è potuta utilizzare la medesima procedura per la preparazione degli altri derivati;

3b: si è scelto di utilizzare un agente alchilante che ricordasse l'acetilcolina in modo tale da creare un derivato cationico che contenesse un gruppo funzionale (-COOMe). Inoltre, la somiglianza con l'omonimo neurotrasmettitore potrebbe aprire la strada al trattamento di tumori cerebrali;

3c/3d: l'utilizzo di due leganti aromatici sostituiti permette di sintetizzare derivati ingombrati stericamente. Dal momento che i due derivati cationici possiedono gli stessi atomi, ma diversa connettività, è possibile confrontare leganti aventi identica massa molare ma diversi gruppi funzionali.

3.3.2 Caratterizzazione *trans*-[(PTA-R)₂Pd(ZC=CZ-CZ=CZMe)Cl]PF₆ con Z=COOMe

I prodotti sono stati caratterizzati mediante spettroscopia ¹H-NMR e ³¹P{¹H}-NMR. Si osserva che in tutti gli spettri ¹H-NMR i segnali relativi al frammento butadienilico si trovano a ppm più elevati rispetto a quelli del precursore.

Gli spettri ³¹P{¹H}-NMR presentano un unico segnale (singoletto) per i fosfori del legante fosfinico, indice della configurazione *trans* dei complessi ottenuti. Tale segnale cade attorno ai -40 ppm, più precisamente -42.2 ppm per **3a**, -40.1 ppm per **3b**, -38.9 ppm per **3c** e -38.9 ppm per **3d**. Si noti che per il PTAMe non legato il singoletto relativo al fosforo cadeva a -87 ppm e per il PTAC₂H₄OCOMe si trovava a -85.3 ppm. Lo spostamento di questo segnale verso ppm più alti quando il legante è coordinato al Pd, dimostra la forte donazione della fosfina che rende il fosforo maggiormente schermato.

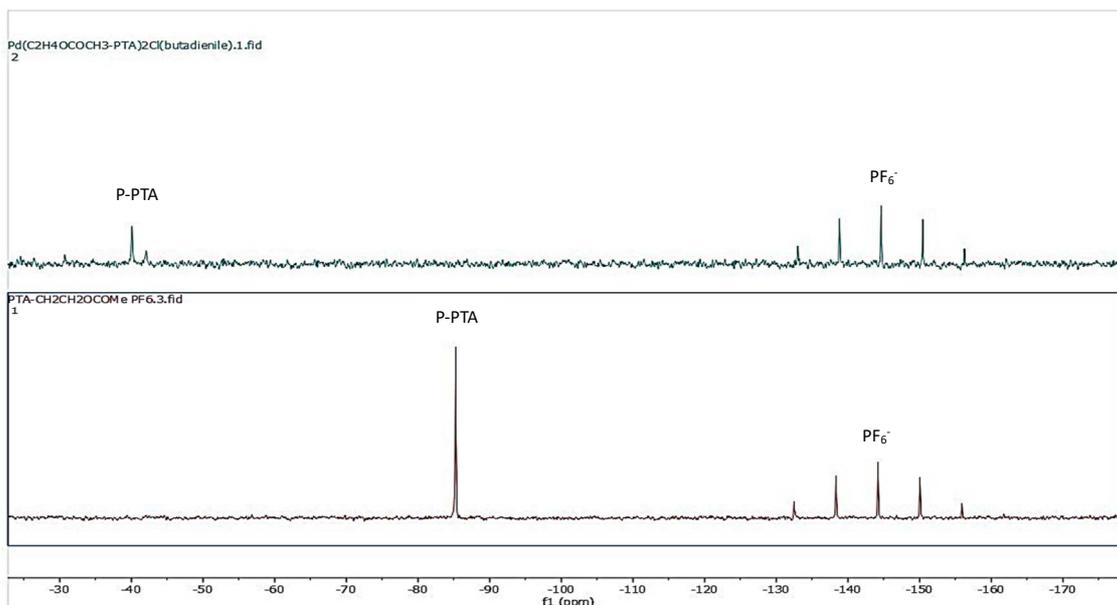


Figura 20. Confronto spettri ³¹P{¹H}-NMR fosfina isolata e legata

Si osserva inoltre la presenza in tutti gli spettri a -144.6 ppm del setetto (J=706.4 Hz) relativo al controione PF₆⁻.

Gli spettri ¹H-NMR presentano tutti coerentemente i segnali relativi al frammento butadienilico e al PTA, ovvero il segnale del =CCH₃ terminale come singoletto a 1.8-2.0 ppm, i segnali dei COOCH₃ come quattro singoletti distinti a 3.65-3.85 ppm e i segnali dei CH₂ del PTA come multipletti a 4.08-5.06 ppm.

Per ciascun composto si individuano anche dei segnali caratteristici, evidenziati di seguito

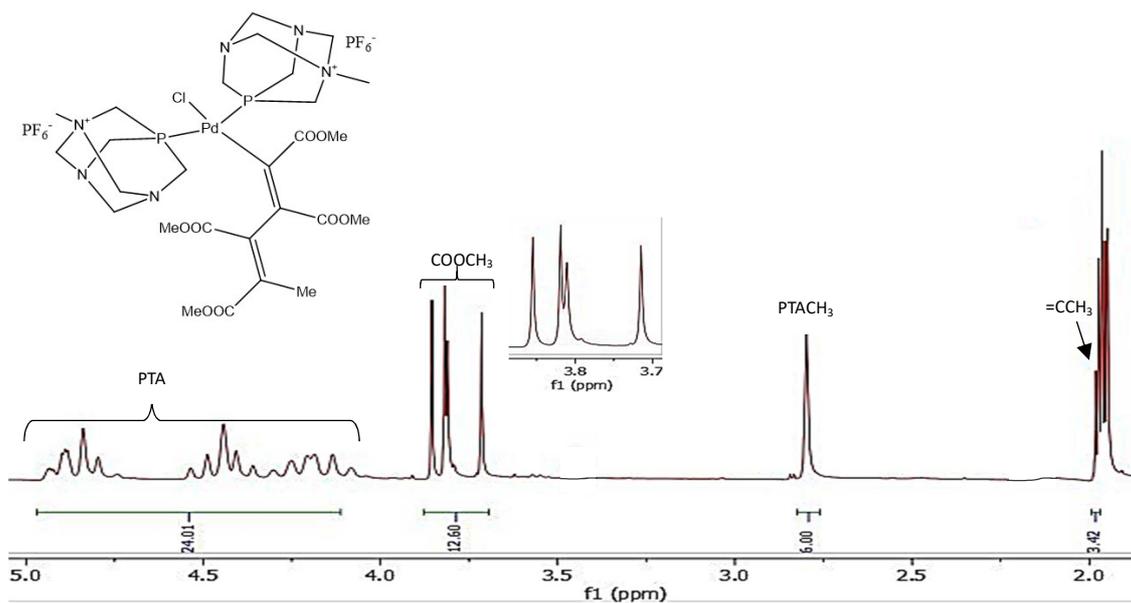


Figura 21. Spettro $^1\text{H-NMR}$ $\text{trans-}[(\text{PTAMe})_2\text{Pd}(\text{ZC}=\text{CZ}-\text{CZ}=\text{CZMe})\text{Cl}]\text{PF}_6$ con $\text{Z} = \text{COOMe}$

3a: il segnale relativo al metile della fosfina appare come un singoletto a 2.8 ppm.

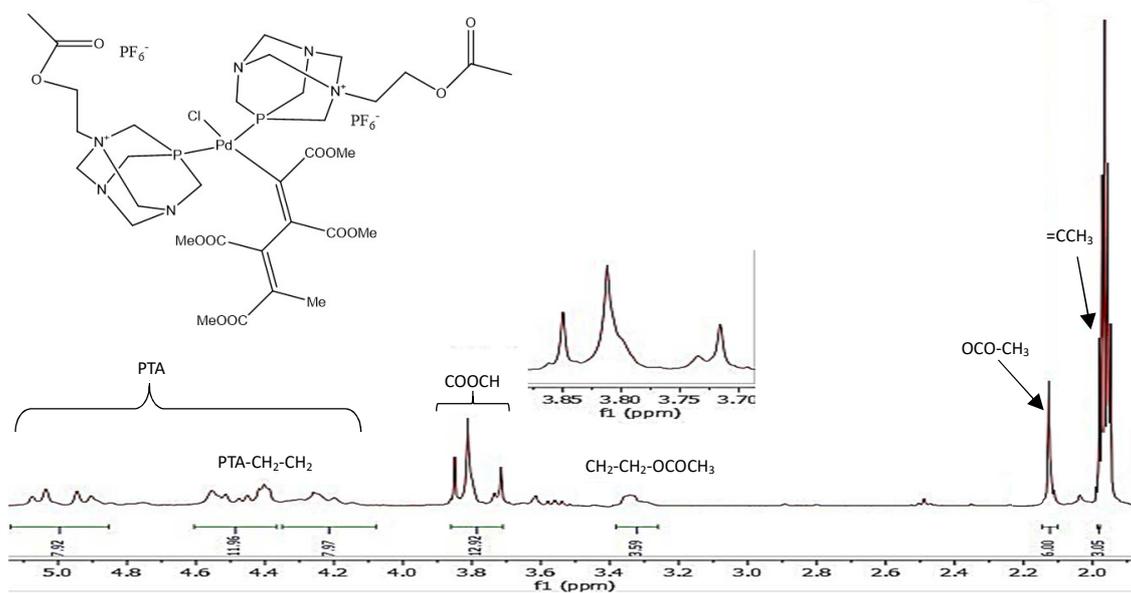


Figura 22. Spettro $^1\text{H-NMR}$ $\text{trans-}[(\text{PTAC}_2\text{H}_4\text{OCOCH}_3)_2\text{Pd}(\text{ZC}=\text{CZ}-\text{CZ}=\text{CZMe})\text{Cl}]\text{PF}_6$ con $\text{Z} = \text{COOMe}$

3b: il segnale relativo al metile terminale dell'acetilcolina appare come un singoletto a 2.13 ppm e i segnali dei CH_2 dell'acetilcolina appaiono come multipli a 4.08-4.35 ppm e a 3.29-3.38 ppm.

Si osservano, inoltre, dei segnali fra 7.13 e 7.43 ppm, segno che non tutto il legante MePyCH₂SPH è stato eliminato. Per questo motivo si renderà necessario ricristallizzare il prodotto.

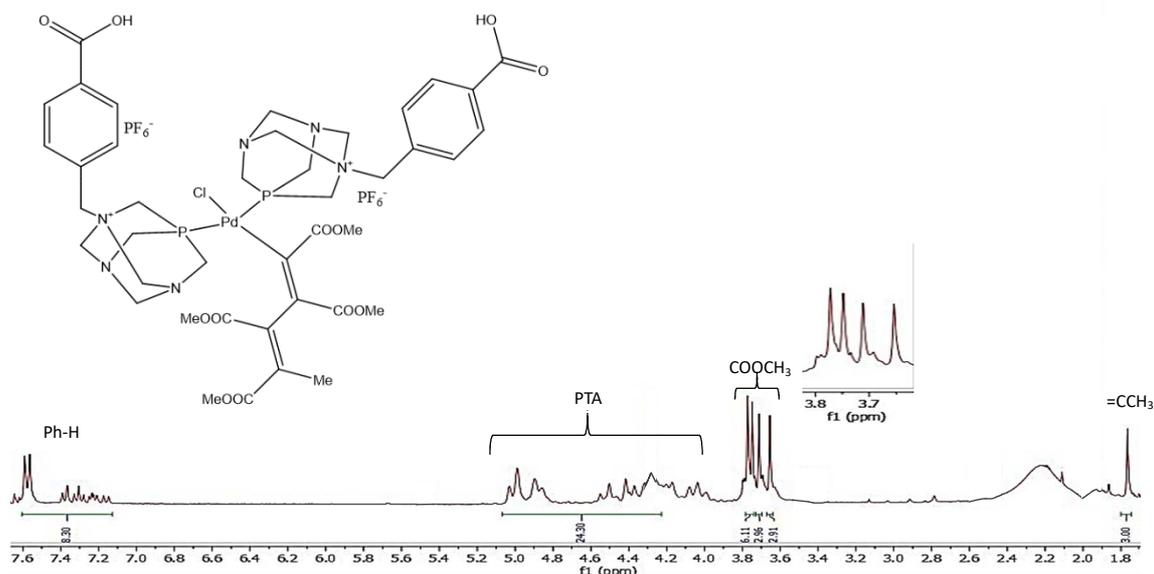


Figura 23. Spettro ¹H-NMR trans-[(PTA-4-COOH-Ph)₂Pd(ZC=CZ-CZ=CZMe)Cl]PF₆ con Z = COOMe

3c: i segnali relativi ai protoni aromatici appaiono come un multipletto fra 7.13-7.61 ppm ed è assente il segnale relativo al -COOH in quanto protoni molto acido (si osserva con difficoltà una banda allargata intorno a 12 ppm).

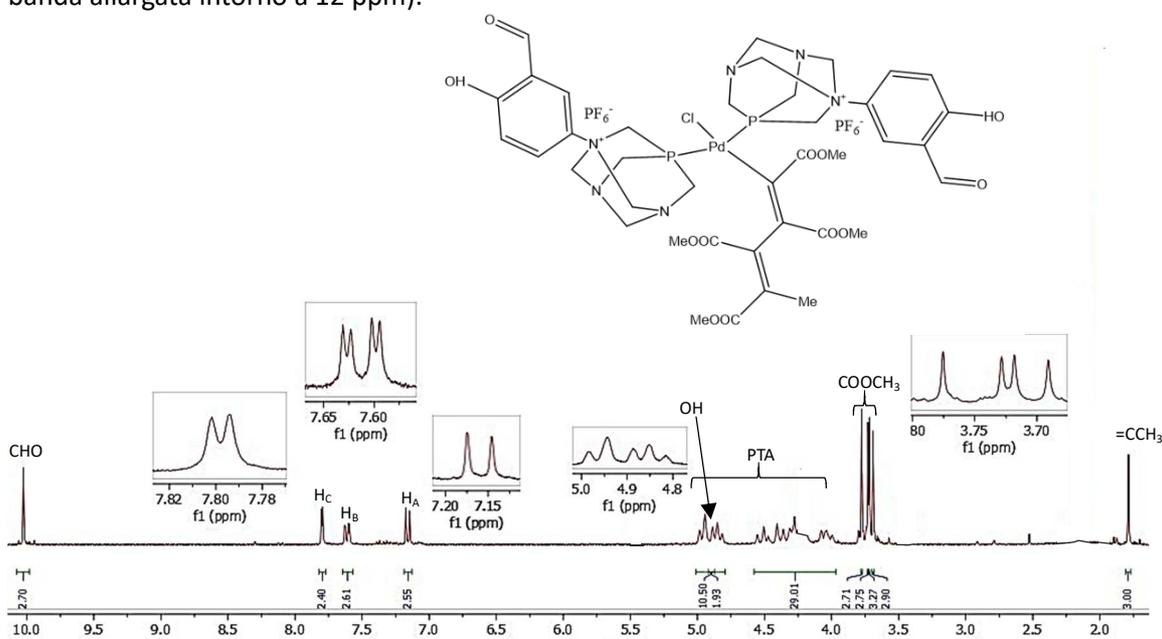


Figura 24. Spettro ¹H-NMR trans-[(PTA-3-CHO-4-OH-Ph)₂Pd(ZC=CZ-CZ=CZMe)Cl]PF₆ con Z = COOMe

3d: il segnale del protone H_a appare come un doppietto a 7.13-7.16 ppm ($J^3=8.6$ Hz); il segnale del protone H_b appare come un doppietto di doppietti a 7.57-7.65 ppm ($J^3=8.7$ Hz e $J^4=2.3$ Hz); il segnale del protone H_c appare come un doppietto a 7.77-7.82 ppm ($J^4=2.3$ Hz); il segnale relativo al -OH appare come un singoletto allargato a 4.89 ppm; il segnale relativo al -CHO appare come un singoletto a 10.02 ppm.

3.4 Derivati organometallici Pd^(II) con frammento allilico

3.4.1 Prodotto di monosostituzione [Pd^(II)(Cl)(C₃H₅)(PTAMe)]PF₆

A differenza dei complessi butadienilici visti in precedenza, la reazione di formazione dei composti Pd^(II)-η³-allile prevede l'aggiunta del legante fosfinico su un dimero con stechiometria 2:1 secondo la reazione:

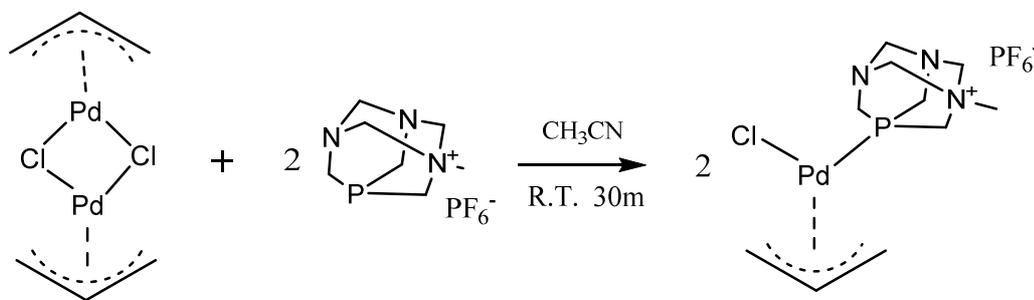


Figura 25. Sintesi [Pd^(II)(Cl)(C₃H₅)(PTAMe)]PF₆

In questo lavoro si è sintetizzato un solo composto di questo tipo e per farlo si è scelto il frammento organico con la maggior attività antiproliferativa e il derivato cationico fosfinico più semplice. Infatti si è osservato che il frammento allilico non sostituito presenta la maggior attività antiproliferativa; ciò è dovuto probabilmente al coinvolgimento di un attacco nucleofilo del frammento al biotarget in ambiente biologico. Questo meccanismo, favorito probabilmente dalla presenza di gruppi amminici e tioli sulla superficie della molecola target, comporta l'allilazione della biomolecola, alterando così la sua attività biologica.

La sintesi è stata condotta senza particolari difficoltà, infatti data la stabilità sia del dimero che della fosfina si è potuto lavorare all'aria. La reazione avviene in acetonitrile per 30 minuti a temperatura ambiente. Nel momento in cui viene aggiunta la fosfina si osserva quasi istantaneamente la comparsa di una colorazione arancione, segno di avvenuta reazione. Dato che si è lavorato in condizioni stechiometriche e che in soluzione non vi sono leganti uscenti, non si è reso necessario alcun tipo di purificazione. L'identità e la purezza del composto viene confermata mediante spettroscopie ¹H-NMR e ³¹P{¹H}-NMR.

3.4.2 Caratterizzazione $[\text{Pd}^{\text{II}}(\text{Cl})(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{PTAMe})]\text{PF}_6$

Lo spettro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR presenta il picco atteso della fosfina a -39.2 ppm e il segnale relativo al controione PF_6^- a -144.9 ppm, segno dell'avvenuta coordinazione del derivato cationico, come già osservato nei precedenti composti.

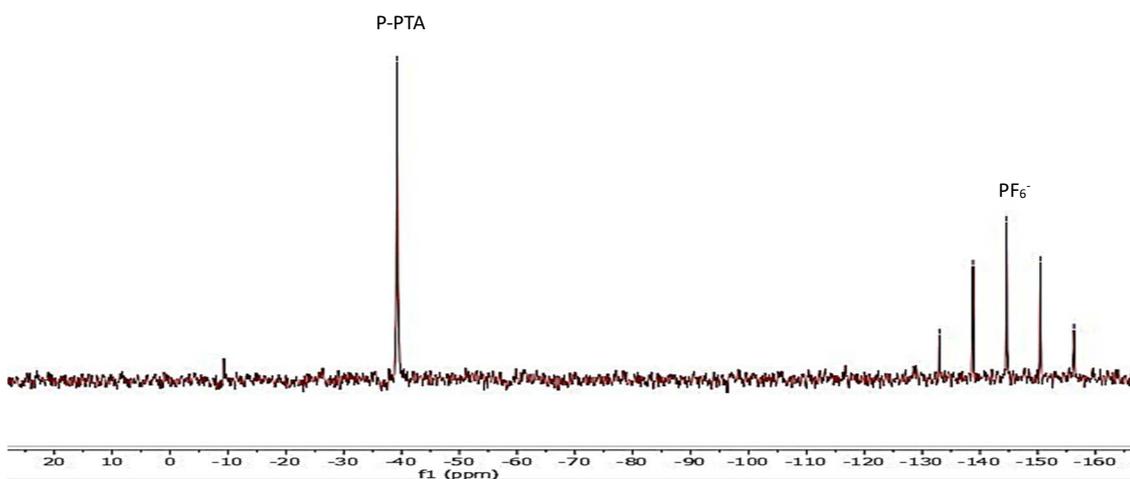


Figura 26. Spettro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR $[\text{Pd}^{\text{II}}(\text{Cl})(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{PTAMe})]\text{PF}_6$

Lo spettro ^1H -NMR presenta i segnali relativi al legante, ovvero a 2.17 ppm il PTA-CH_3 e a 4.02-5.01 ppm i segnali relativi ai protoni metilenici del MePTA, segno che la reazione è avvenuta nel modo atteso.

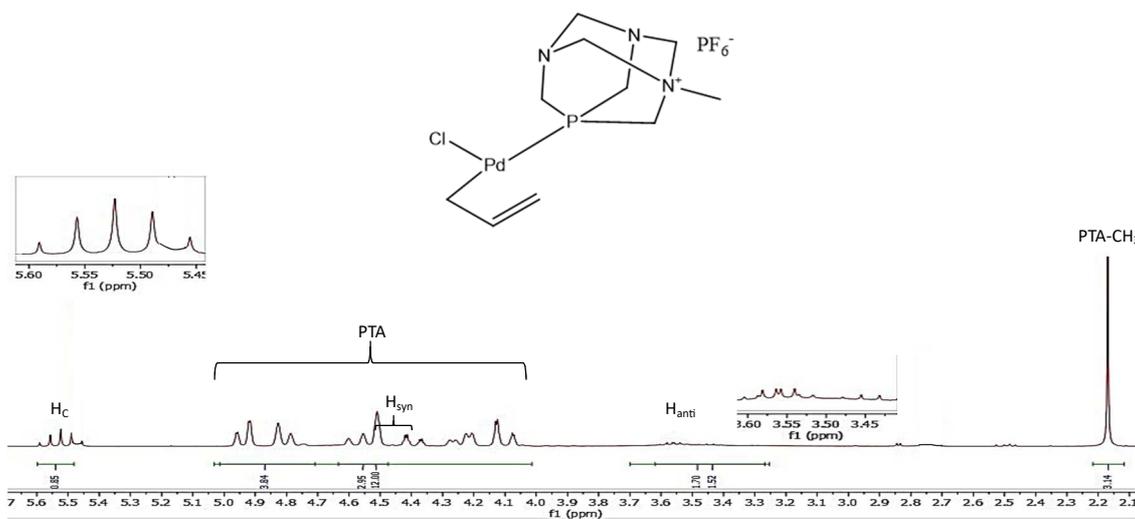


Figura 27. Spettro ^1H -NMR $[\text{Pd}^{\text{II}}(\text{Cl})(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{PTAMe})]\text{PF}_6$

Inoltre sono presenti i segnali relativi al frammento organico.

Data la peculiare struttura del frammento allilico discussa in precedenza, si osserva un multipletto relativo al protone centrale a 5.60 ppm, due multipletti ciascuno per ogni protone *anti* a 3.28-3.62 ppm e due multipletti ciascuno per ogni protone *syn* a 4.36-4.61 ppm.

3.5 Derivati organometallici Pd⁽⁰⁾ con frammento olefinico

3.5.1 Prodotto [Pd(*trans*-ditosiletene)(PTAME)₂]PF₆

Come nel caso precedente anche per questa classe di composti si è sintetizzato un solo prodotto. Si è scelto come legante cationico la fosfina più semplice e come frammento olefinico si è utilizzato, basandosi su studi precedenti¹⁰, quello più stabile. La notevole stabilità del complesso è derivata essenzialmente da due fattori:

1. il legante fosfinico è caratterizzato da una forte donazione elettronica verso il metallo;
2. l'olefina è sostituita con gruppi fortemente elettron-attrattori.

Tutto ciò rafforza la retrodonazione π del centro metallico verso il frammento organico. Per questo motivo sarebbe più corretto rappresentare il composto utilizzando il formalismo di Dewar-Chatt.

Per ottenere questo prodotto si sono fatti reagire un equivalente di [(Me-PyCH₂SPh)Pd(*trans*-ditosiletene)] con due equivalenti di [PTAME]PF₆, secondo la reazione:

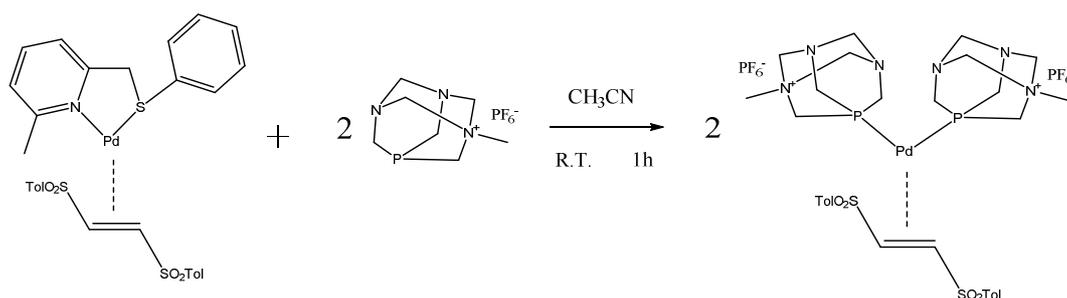


Figura 28. Sintesi [Pd(*trans*-ditosiletene)(PTAME)₂]PF₆

La reazione è stata condotta in acetonitrile. Si osserva che immediatamente dopo l'aggiunta della fosfina il colore della soluzione vira da bianco a incolore, segno che la reazione di sostituzione in queste condizioni avviene in breve tempo. Nonostante ciò si mantiene in agitazione per 30

minuti. Si noti come, lavorando con questo tipo di frammento organico, il prodotto di sostituzione non sia più in configurazione *trans*, ma al contrario presenti i leganti in posizione *cis*. Ciò è dovuto alla particolare stabilità dell'olefina, la quale, coordinandosi al palladio tramite i due carboni sp^2 , fa in modo che gli unici siti di legame possibili siano in posizione *cis* l'uno rispetto all'altro (il frammento olefinico può essere visto come un legante chelante bidentato molto stabile). Infine, data la presenza di $MePyCH_2SPh$ in soluzione, si è reso necessario lavare i prodotti con CH_2Cl_2 e etere per eliminare il legante.

3.5.2 Caratterizzazione $[Pd(trans\text{-ditosilene})(PTAMe)_2]PF_6$

Lo spettro $^{31}P\{^1H\}$ -NMR presenta il picco atteso della fosfina a -42.8 ppm e il segnale relativo al controione PF_6^- a -144.6 ppm, segno dell'avvenuta coordinazione del derivato cationico.

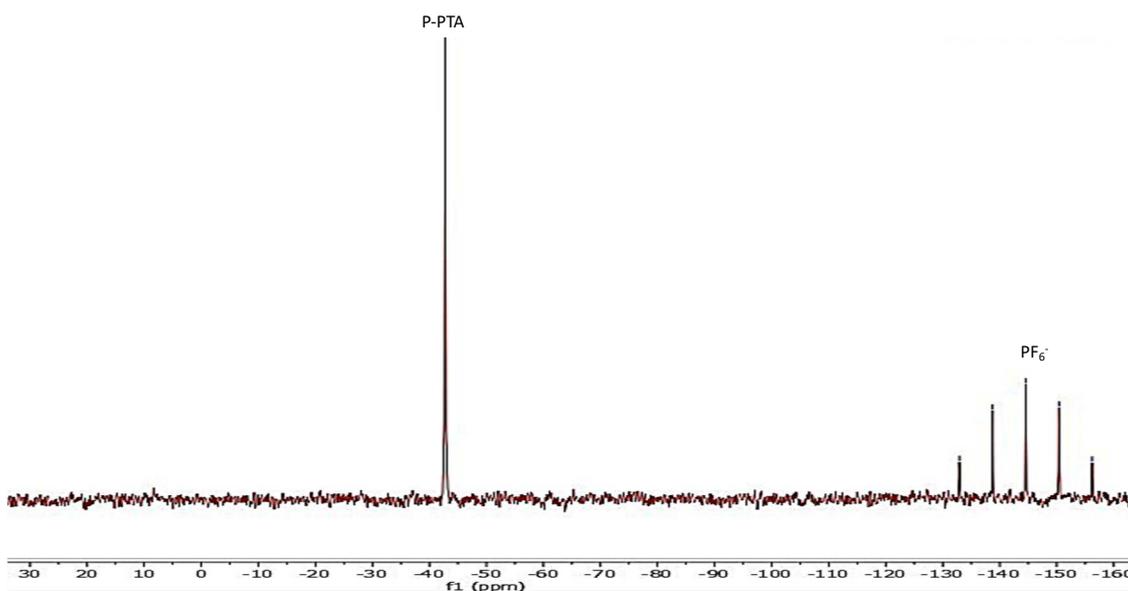


Figura 29. Spettro $^{31}P\{^1H\}$ -NMR $[Pd(trans\text{-ditosilene})(PTAMe)_2]PF_6$

Lo spettro 1H -NMR evidenzia tutti i segnali attesi per il frammento organico; in particolare si nota un singoletto a 2.41 ppm corrispondente al $Ph-CH_3$, un multipletto a 3.92-4.25 ppm dei protoni olefinici, un doppietto a 7.04-7.11 ppm del $Ph-H$ e un altro singoletto a 7.30-7.38 ppm relativo a $Ph-H$. Il segnale relativo ai protoni olefinici cade a valori di ppm più bassi rispetto a quelli dell'olefina libera, in quanto, data la forte retrodonazione del centro metallico, questi protoni risultano essere maggiormente schermati. Si osservano inoltre i segnali relativi al PTA, ovvero il

PTA-Me a 2.77 ppm e i picchi del PTA a 4.14-5.02 ppm, in parte sovrapposti con i segnali del frammento organico.

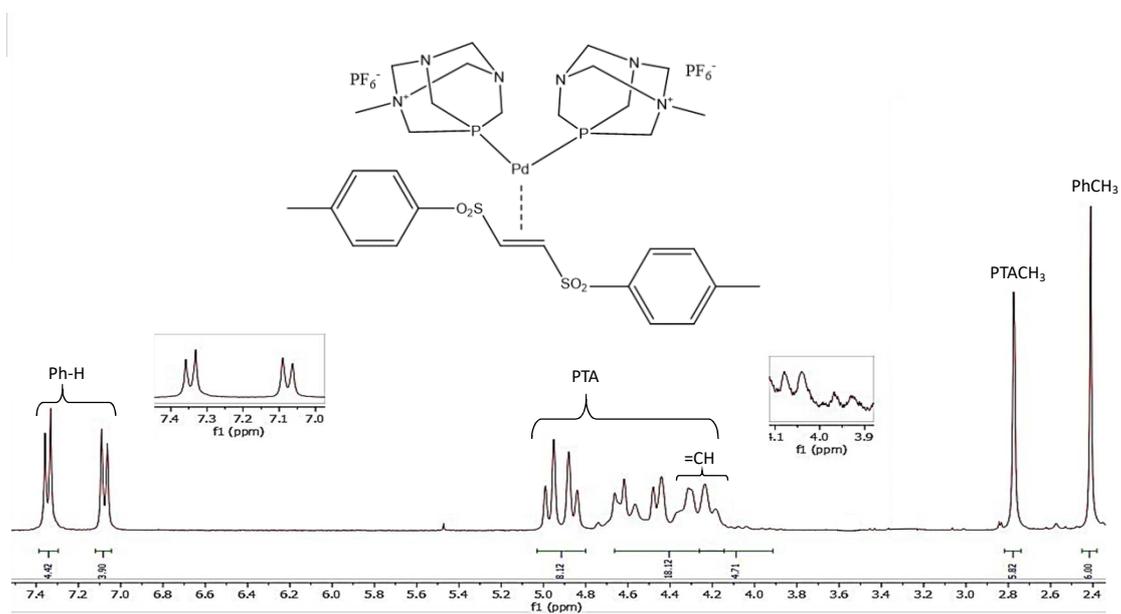


Figura 30. Spettro $^1\text{H-NMR}$ $[Pd(\text{trans-ditosilene})(\text{PTAME})_2]\text{PF}_6$

4. CONCLUSIONI

In questo lavoro di tesi sono stati preparati composti butadienilici, allilici e olefinici di palladio contenenti diversi derivati cationici del PTA. Per sintetizzare i composti butadienilici e il composto olefinico si è partiti da un precursore contenente il legante MePyCH₂SPh. Nel primo caso si è quindi proceduto con la sintesi del precursore del frammento organometallico mediante reazione di inserzione. Il legante MePyCH₂SPh è stato scelto proprio per la possibilità di controllare l'esito della reazione di inserzione di un alchino sostituito, nonché per la facilità con cui viene sostituito da leganti monodentati, quali le fosfine utilizzate. Per sintetizzare il composto allilico si è adoperata una reazione di addizione a un composto dimerico. I derivati cationici del PTA sono stati preparati mediante reazione di alchilazione con formazione di un ammonio quaternario. Si è fatto in modo che tutte le fosfine utilizzate avessero come controione il PF₆⁻, in modo tale da poterne confrontare le proprietà senza che vi fossero contributi dati dai diversi anioni. Tutti i prodotti sono stati caratterizzati mediante spettroscopia NMR. I risultati ottenuti sono un forte incentivo a proseguire gli studi sull'attività antiproliferativa di questi composti per la loro eventuale applicazione come potenziali nuovi agenti antitumorali.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Scattolin T., Pangerc N., Lampronti I., Tupini C., Gambari R., Marvelli L., Rizzolio F., Demitri N., Canovese L., Visentin F., (2019) «Palladium (0) olefin complexes bearing purine-based N-heterocyclic carbenes and 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane (PTA): Synthesis, characterization and antiproliferative activity toward human ovarian cancer cell lines» *J. Organ. Chem.* 899, 120857.
2. Carneiro T.J., Martins A.S., Marques M.P.M., Gil A.M. (2020) «Metabolic Aspects of Palladium (II) Potential Anti-Cancer Drugs» *Front. Oncol.* 10, 590970.
3. Lazarević T., Rilak A., Bugarčić Ž.D. (2017) «Platinum, palladium, gold and ruthenium complexes as anticancer agents: Current clinical uses, cytotoxicity studies and future perspectives» *Eur. J. Med. Chem.* 142.
4. Scattolin T., Voloshkin V.A., Visentin F., Nolan S.P., (2021) «A critical review of palladium organometallic anticancer agents» *Cell Reports Physical Science* 2, 100446.
5. Scolaro C., Bergamo A., Brescacin L., Delfino R., Cocchietto M., Laurenczy G., Geldbach T.J., Sava G., Dyson P.J., (2005) «In vitro and in vivo evaluation of ruthenium(II)-arene PTA complexes» *J. Med. Chem.* 48, 4161.
6. Bravo J., Bolano S., Gonsalvi L., Peruzzini M., (2010) «Coordination chemistry of 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane (PTA) and derivatives. Part II. The quest for tailored ligands, complexes and related applications» *Cord. Chem. Rev.* 254.
7. Scattolin T., Bortolamiol E., Visentin F., Palazzolo S., Caligiuri I., Perin T., Canzonieri V., Demitri N., Rizzolio F., Togni A., (2020) «Palladium (II)- η^3 -Allyl Complexes Bearing N-Trifluoromethyl N-Heterocyclic Carbenes: A New Generation of Anticancer Agents that Restrain the Growth of High-Grade Serous Ovarian Cancer Tumors» *Chem. Eur. J. Med. Chem.* 26.
8. Xue-Quan Zhou X., Xiao V., Hilgendorf J., Li X., Papadopoulou P., Siegler. M.A., Kros A., Sun W., Bonnet S. (2020) «The Self-Assembly of a Cyclometalated Palladium Photosensitizer into Protein-Stabilized Nanorods Triggers Drug Uptake In Vitro and In Vivo» *J. Am. Chem. Soc.* 142,23,10383-10399.
9. Alessi D., (2017) Tesi di laurea: *Sintesi di nuovi complessi vinilici e butadienilici di Pd(II)*.

10. Scattolin T., Bortolamiol E., Caligiuri I., Rizzolio F., Demitri N., Visentin F., (2020) «Synthesis and comparative study of the anticancer activity of η^3 -allyl palladium (II) complexes bearing N-heterocyclic carbenes as ancillary ligands» *Poly.*, 186, 114607 .
11. Scattolin T., (2017) PhD thesis: *Palladium organometallic compounds bearing N-heterocyclic carbene ligands as promising anticancer agents.*
12. Scattolin T., Valente G., Luzietti L., Piva M., Demitri N., Lampronti I., Gambari R., Visentin F., (2021) «Synthesis and anticancer activity of Pt (0)-olefin complexes bearing 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane and N-heterocyclic carbene ligands» *App. Organ. Chem.* 35, 6438.
13. Maiullari M., (2023) Tesi di laurea: *Sintesi e caratterizzazione di complessi vinilici e immidolilici di palladio (II) recanti derivati cationici del PTA (1-3-5-triaza-7-fosfadamantano).*
14. Ferretti V., Fogagnolo M., Marchi A., Marvelli L., Sforza F., and Bergamini P. (2013) «Acetylcholine-like and Trimethylglycine-like PTA (1,3,5-Triaza-7- phosphaadamantane) Derivatives for the Development of Innovative Ru- and Pt-Based Therapeutic Agents» *Inorg. Chem.* 10, 1021.