

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIMICHE

CORSO DI LAUREA IN CHIMICA

Sali di imidazolo funzionalizzati con gruppi tiolici: sintesi, complessazione con oro(I) e reattività redox

Relatrice: Prof. Cristina Tubaro

Laureando: Fabris Luca

Anno Accademico 2023/2024

INDICE

Parte I. Introduzione	2
1.1 Proprietà dell'oro e dei suoi complessi.....	2
1.2 Scopo dell'elaborato di tesi	3
1.3 Generalità sui leganti NHC e sui complessi metallici con questo tipo di leganti..	4
1.3 Generalità sul gruppo tiolico e ponte disolfuro	5
Parte II. Procedure sperimentali	6
2.1 Deprotezione del prolegante L3C4.....	6
2.2 Ossidazione di L4C4 con Iodio elementare.....	7
2.3 Metallazione di L4C4 e L5C4 e sintesi dei complessi di oro(I).....	7
2.3.1 Tentativo di metallazione di L4C4	7
2.3.2 Metallazione di L5C4	8
2.4 Tentativi di riduzione di L6C4 con glutatione.....	9
Parte III. Risultati e discussione dei dati	10
Tentativo di metallazione a partire dal prolegante carbenico N-eterociclico con catena alchilica avente un gruppo -SH terminale	10
Metallazione a partire dal prolegante carbenico N-eterociclico con ponte disolfuro.....	15
Parte IV. Conclusione	22
Bibliografia e sitografia	22

PARTE I

INTRODUZIONE

1.1 Proprietà dell'oro e dei suoi complessi

L'oro è un elemento appartenente all'undicesimo gruppo e al terzo periodo della tavola periodica degli elementi con configurazione $[\text{Xe}]6s^14f^{14}5d^{10}$. Conosciuto fin dall'antichità per le sue proprietà uniche che lo rendono storicamente parlando, il metallo nobile per eccellenza. Questo grazie alle sue peculiari proprietà fisico-chimiche come ad esempio la malleabilità, la duttilità, la sua inerzia chimica all'attacco di acidi e basi e in particolare la resistenza all'attacco sia di ossigeno che di zolfo elementare. Fin dall'antichità insieme a rame e argento, facenti parte del medesimo gruppo, è stato usato nella produzione di monete e per questo questi tre elementi sono definiti metalli da conio. L'oro ha molte applicazioni tecnologiche sotto forma di metallo in stato di ossidazione zero, il più stabile, ma può formare molti composti anche in altri stati di ossidazione. I più classici sono lo stato III e I, in cui forma dei composti binari stabili. Può poi formare composti anche in altri stati di ossidazione come in II, IV e V ma quest'ultimi sono rari e limitati a particolari complessi. Per potere formare i composti di oro (I, III) a partire da oro elementare, questo deve essere prima solubilizzato nella forma di acido tetracloroaurico attraverso l'attacco di acqua regia; quest'ultima è una soluzione 3:1 v:v di acido cloridrico e acido nitrico in cui il primo funge da complessante e il secondo da ossidante. Lo ione complesso AuCl_4^- è il punto di partenza per la produzione di ulteriori sali aurici^[1].

Dal punto di vista della teoria hard-soft i cationi di oro hanno carattere soft (in particolare l'oro(I)) e per questo motivo tendono più facilmente a legarsi ad anioni soft come ad esempio anioni solfuro e tellururo (in natura infatti si può trovare sotto forma nativa, quindi in forma non ossidata, ma anche in giacimenti di altri minerali solfurei come la pirite, galena, calcopirite e tellururici come depositi di silvanite, calaverite,...). Negli ultimi due decenni però l'aspetto messo più in risalto della chimica dell'oro è la possibilità di formare legami stabili Au-C; è quindi possibile studiare vari aspetti della chimica organometallica di elemento, legata in particolare alle applicazioni dei complessi di oro in catalisi omogenea. Questi infatti possono ad esempio promuovere, attivando doppi e tripli legami C-C, reazioni di addizione nucleofila come la reazione di idratazione, di idroammminazione, idroalcolizzazione, idroarilazione, etc^[1,2].

Per concludere, la chimica di coordinazione dell'oro è ristretta in pratica ai suoi stati Au^I e Au^{III} . In entrambi è, come già detto, un catione soft ma risulta essere nello stato III lievemente più hard che nello stato I. Questo ha come conseguenza il suo preferire leganti

un po' più hard, tendendo quindi a legarsi ad alogenuri come fluoruri, cloruri, ..., leganti all'azoto come etilendiammine, biperidine, piridine, etc. Tende a formare complessi quadrato planari di formula $[AuX_4]^-$ o $[AuL_4]^{3+}$, avendo una configurazione elettronica d^8 e appartenendo pure alla terza serie di transizione. L'oro(I) invece tende a preferire leganti più soft come ad esempio anioni quali ioduri, solfuri, tiolati e leganti neutri come arsine, fosfine, ... I complessi di oro(I) essendo in configurazione d^{10} non hanno preferenza per una data geometria ma tendenzialmente sono dicoordinati lineari di formula $[AuXL]$ o $[AuX_2]^-$ [1,3].

1.2 Scopo dell'elaborato di tesi

Lo scopo di questa tesi è la sintesi di un complesso di oro(I) con legante carbenico N-eterociclico imidazolico funzionalizzato ad uno degli atomi di azoto con una catena carboniosa a quattro atomi di carbonio e terminante con un gruppo tiolico.

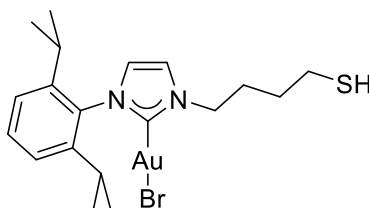


Figura 1. Complesso di oro(I) obiettivo finale di questo progetto di tesi

Per quanto riguarda la sintesi di composti simili, era già stato sintetizzato in precedenza con successo un suo omologo con catena carboniosa di otto atomi di. Dal punto di vista applicativo questa molecola, come le sue simili, potrebbe trovare applicazione sia in catalisi che nella ricerca antitumorale.

In particolare, il complesso potrebbe essere ancorato a nanoparticelle d'oro tramite la coda carboniosa tiolica e quindi si potrebbe ottenere un catalizzatore dalle proprietà innovative. Complessi di oro di formula $[Au(NHC)X]$ catalizzano reazioni di addizione nucleofila a doppi e tripli legami, ovvero reazioni di idrofunzionalizzazione come ad esempio di idratazione, di idroalcolossilazione, di idroammminazione, ... Tutte queste presentano un meccanismo simile e prevedono l'iniziale attivazione, per coordinazione, del triplo legame previa dissociazione dell'anione X coordinato all'oro che per questo motivo deve essere poco coordinante. Una volta attivato il triplo legame avviene l'attacco da parte del nucleofilo con la formazione dell'effettivo legame Au-C. Il ciclo catalitico si chiude con la protonolisi del legame oro-carbonio con creazione di un legame C-H e liberazione del prodotto finale [2].

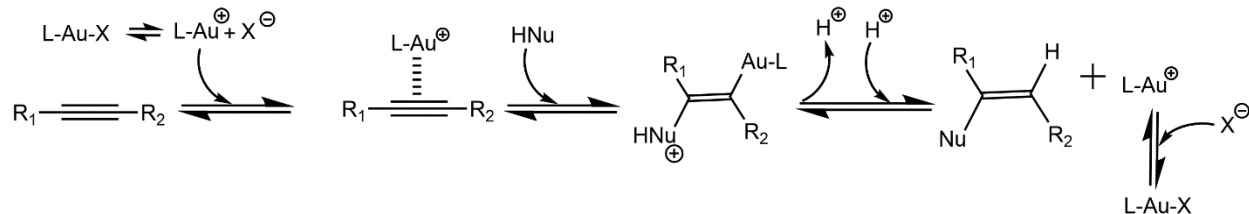


Figura 2. Schematizzazione del meccanismo di catalisi della reazione di addizione nucleofila su alchino generico.

Il complesso di oro una volta ancorato alla nanoparticella di oro dovrebbe risentire di un intorno chimico, dovuto alle proprietà del monostrato che riveste le particelle di oro, diverso rispetto a quello che avrebbe libero in soluzione. Questo potrebbe influenzare la selettività della reazione di idrofunzionalizzazione (selettività di reagente e/o selettività di prodotto).

Nelle sezioni seguenti verranno brevemente riassunte le caratteristiche dei leganti carbenici N-eterociclici e dei gruppi tiolici che costituiscono un elemento distintivo del complesso studiato.

1.3 Generalità sui leganti NHC e sui complessi metallici con questo tipo di leganti

I leganti che sono stati utilizzati in questo elaborato di tesi appartengono alla categoria dei carbeni N-eterociclici (NHC) a base imidazolica. Questa tipologia di legante è molto utilizzata nella sintesi di complessi con metalli di transizione che trovano poi utilizzi in catalisi, in sintesi di materiali luminescenti e nel campo dei metallofarmaci. La particolarità dei complessi con questo tipo di leganti sta nella loro elevata stabilità, che garantisce che il frammento $[\text{Au}(\text{NHC})]^+$ rimanga inalterato durante la reazione catalitica o quando si usa il complesso in ambito medico (il complesso dovrebbe quindi raggiungere il target biologico inalterato). I leganti carbenici NHC sono quindi dei leganti ancillari e il carbonio carbenico nello specifico è stabilizzato dai due atomi di azoto in posizione vicinale attraverso due effetti: un effetto elettronnattratore tramite i legami sigma e uno elettrondonatore tramite i legami π ^[4,5].

I leganti NHC si ottengono a partire da un sale di imidazolio, in cui entrambi gli atomi di azoto sono sostituiti (nel caso specifico di questa tesi, da un anello aromatico e da una catena alchilica). Per questo motivo uno dei due atomi di azoto presenta una carica positiva che contribuisce a rendere più acido l'idrogeno legato al carbonio carbenico ($\text{pK}_a = 21.5$ in H_2O) ^[6]. Ciò permette lo step di metallazione tramite un meccanismo di deprotonazione-metallazione concertato che utilizza una base debole come K_2CO_3 . In questo meccanismo non si forma una specie carbenica libera in quanto la base è troppo

debole per attuare la deprotonazione, al contrario quest'ultima si svolge in contemporanea all'attacco da parte dell'oro, portando alla formazione del prodotto desiderato^[7].

1.4 Generalità sul gruppo tiolico e ponte disolfuro

La catena carboniosa che sostituisce uno dei due atomi di azoto nel gruppo imidazolico presenta una funzione tiolica. Il gruppo tiolico è diffuso in natura specialmente all'interno degli organismi viventi e svolge importanti funzioni a livello delle proteine essendo essenziale nella fase di folding e nella formazione di legami specifici. Grazie alla sua facile ossidabilità permette di creare legami a ponte disolfuro, covalenti e reversibili. In particolare i gruppi tiolici possono subire reazione di ossidazione sia grazie a ossidanti come l'ossigeno atmosferico, iodio elementare^[8],... ma possono bastarne anche di più blandi come altri disolfuri. Attenzione va data allo step di ossidazione poiché se si usano ossidanti troppo forti come l'acido nitrico, essi possono trasformare il gruppo in solfonico. Per condurre la riduzione di quest'ultimi invece si usano riducenti come zinco metallico in condizioni blandamente acide, trifenilfosfina in acqua ma anche tioli liberi come il glutatione e la cisteina.

PARTE II PROCEDURE SPERIMENTALI

2.1 Deprotezione del prolegante L3C4

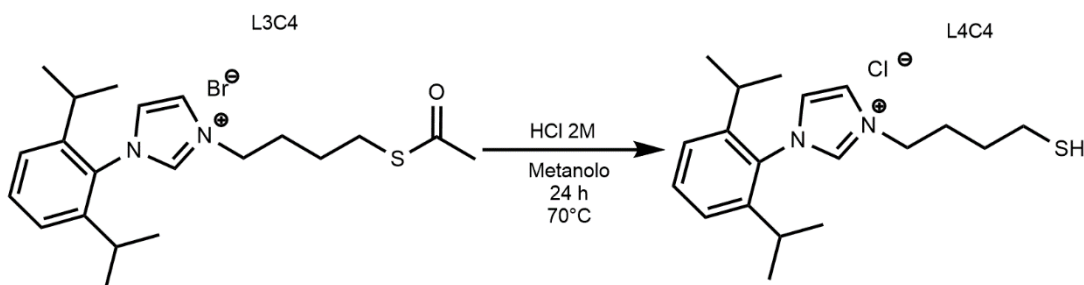


Figura 3. Reazione di deprotezione del prolegante L3C4 in ambiente acido

Il prolegante L3C4 (92.6 mg, 0.2107 mmol, 1 eq) viene sciolto in circa 5 mL di metanolo. Si prepara il setup per degassare i vari reagenti usando una linea Schlenk. Si aggiungono alla miscela 2.10 mL (4.01 mmol, 19 eq) di HCl 2M e si richiude il tutto velocemente per evitare forte interazione con l'ossigeno atmosferico. La miscela di reazione viene degassata attraverso quattro cicli di *freeze-pump-thaw* per eliminare l'ossigeno disciolto nei solventi, e poi viene fatta reagire in atmosfera inerte di Argon per circa 24 ore a 70°C. La miscela viene quindi raffreddata a temperatura ambiente e si aggiunge acqua (20 mL), introducendo dell'acqua nella soluzione. Si evapora quindi il metanolo a pressione ridotta e durante questa operazione si osserva la formazione di un precipitato marrone. La fase acquosa viene quindi estratta con diclorometano (4 cicli con 20 mL). La fase organica è poi anidrificata con sodio solfato. Infine, viene fatto evaporare il solvente, ottenendo un residuo solido marrone chiaro e di consistenza collosa (resa 84%). Si analizza il prodotto con spettro $^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3 e in CD_3CN , $^{13}\text{C-NMR}$ in CDCl_3 ed ESI-MS.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 10.70 (bs, 1H, NCHN), 7.71 (bs, 1H, CH_{im}), 7.54 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}}=7.8$ Hz, Ar), 7.32 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}=7.8$ Hz, Ar), 7.17 (bs, 1H, CH_{im}), 4.89 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}}=7.2$ Hz, NCH₂), 2.65 (dt, 2H, $^3J_{\text{HH}}=6.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}}=8.0$ Hz, SCH₂), 2.29 (setteetto, 2H, $^3J_{\text{HH}}=6.9$ Hz, CH), 2.17 (m, 2H, CH₂), 1.76 (m, 2H, CH₂), 1.51 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}}=8.0$ Hz, SH), 1.26 (d, 6H, $^3J_{\text{HH}}=6.9$ Hz, CH₃), 1.16 (d, 6H, $^3J_{\text{HH}}=6.9$ Hz, CH₃).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN): δ = 9.24 (bs, 1H, NCHN), 7.73 (bs, 1H, CH_{im}), 7.60 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}}=7.8$ Hz, Ar), 7.53 (bs, 1H, CH_{im}), 7.42 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}=7.8$ Hz, Ar), 4.36 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}}=7.1$ Hz, NCH₂), 2.59 (dt, 2H, $^3J_{\text{HH}}=7.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}}=8.1$ Hz, SCH₂), 2.32 (setteetto, 2H, $^3J_{\text{HH}}=6.8$ Hz, CH), 2.05 (m, 2H, CH₂), 1.76 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}}=8.1$ Hz, SH), 1.62 (m, 2H, CH₂), 1.22-1.11 (m, 12 H, CH₃).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 145.48 (NCHN), 139.42 (C Ar), 132.14 (CH Ar), 130.28 (C Ar), 124.89 (CH Ar), 124.23 (CH_{im}), 122.27 (CH_{im}), 50.00 (NCH $_2$), 30.15 (SCH $_2$), 29.24 (CH $_2$), 28.96 (CH), 24.52 (CH $_3$), 24.37 (CH $_3$), 23.99 (CH $_2$).

ESI-MS (modalità positiva, acetonitrile): m/z = 317.05, 229.11

2.2 Ossidazione di L4C4 con iodio elementare

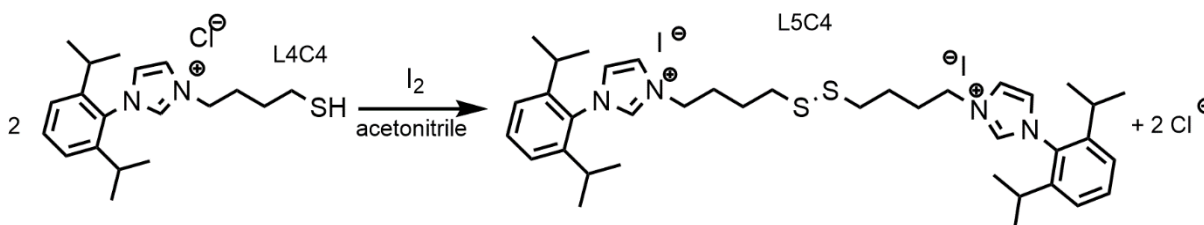


Figura 4. Reazione di ossidazione del legante L4C4 con iodio elementare

Si sciolgono separatamente in due vial contenenti entrambi 2 mL di acetonitrile 15.7 mg di I_2 (0.0619 mmol, soluzione di color bruno rossastro) e 23.0 mg (0.0652 mmol, 1 eq) di L4C4 (soluzione arancio chiaro) [8]. Si aggiungono, alla soluzione contenente il tiolo, goccia a goccia 0.9 mL (0.0279 mmol, 0.43 eq) della soluzione di iodio. Si osserva che alle prime aggiunte di iodio non segue un cambiamento di colore della soluzione di L4C4 e ci si ferma quando quest'ultima inizia a scurirsi (giallo-marrone). Il solvente è fatto evaporare e viene lavato con esano il prodotto per eliminare eventuali tracce di iodio non reagito. Il prodotto asciutto risulta essere arancio scuro. Si analizza il prodotto con spettro ^1H -NMR in CD_3CN ed uno spettro di massa.

^1H -NMR (300 MHz, CD_3CN): δ = 8.97 (s, 2H, NCHN), 8.73 (s, 0.40H, NCHN (di L4C4)), 7.73 (bs, 2H, CH_{im}), 7.68 (bs, 0.42H, CH_{im} (di L4C4)), 7.60 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}}=7.8$ Hz, Ar), 7.54 (bs, 2H, CH_{im}), 7.42 (d, 4H, $^3J_{\text{HH}}=7.8$ Hz, Ar), 4.41-4.25 (m, 5H, CH $_2$), 2.77 (t, 4H, $^3J_{\text{HH}}=7.2$ Hz, SCH $_2$), 2.58 (q, 0.82H, $^3J_{\text{HH}}=7.2$ Hz, SCH $_2$ (di L4C4)), 2.31 (setteetto, 6H, $^3J_{\text{HH}}=6.8$ Hz, CH), 2.05 (m, 6H, CH $_2$), 1.80-1.54 (m, 6H, CH $_2$), 1.21-1.09 (m, 30H, CH $_3$).

ESI-MS (modalità positiva, acetonitrile): m/z = 316.20, 759.13, 1082.97

2.3 Metallazione di L4C4 e sintesi dei complessi di oro(I)

2.3.1 Tentativo di metallazione di L4C4

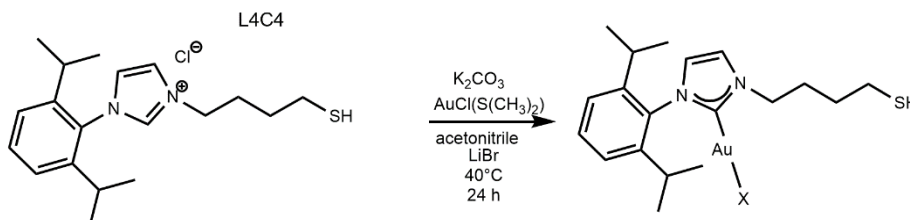


Figura 5. Tentativo di metallazione del legante L4C4 con cloro(dimetilsolfo)oro(I)

Si sciolgono in una vial 11.5 mg (0.0325 mmol, 1 eq) di L4C4 in 2 mL di acetonitrile. Si aggiungono poi 52.5 mg (0.380 mmol, 11.7 eq) di K_2CO_3 , 10.1 mg (0.116 mmol, 3.6 eq) di LiBr e 12.1 mg (0.0411 mmol, 1.3 eq) di $AuCl(S(CH_3)_2)$. La miscela di reazione viene quindi mantenuta sotto agitazione a 40 °C per circa 24 ore al riparo dalla luce oscurando la vial con un foglio di alluminio. La miscela di reazione viene quindi filtrata per eliminare i sali indisciolti e il solvente viene quindi evaporato a pressione ridotta. Lo spettro NMR del residuo ottenuto presenta molti segnali di difficile attribuzione e suggerisce la presenza di più specie. Per questo il residuo viene disciolto in diclorometano (circa 1.5 mL) e viene eseguito un layering con etere dietilico per cercare di separare le diverse specie presenti in soluzione. Il layering viene svolto nell'arco di due notti dopo del quale si registrano degli spettri 1H -NMR sia sul solido precipitato che sulla soluzione (ovviamente dopo aver evaporato la miscela di solventi). Dagli spettri 1H -NMR si possono osservare almeno due set di segnali, la cui attribuzione sarà condotta in seguito nella discussione dei risultati.

2.3.2 Metallazione di L5C4

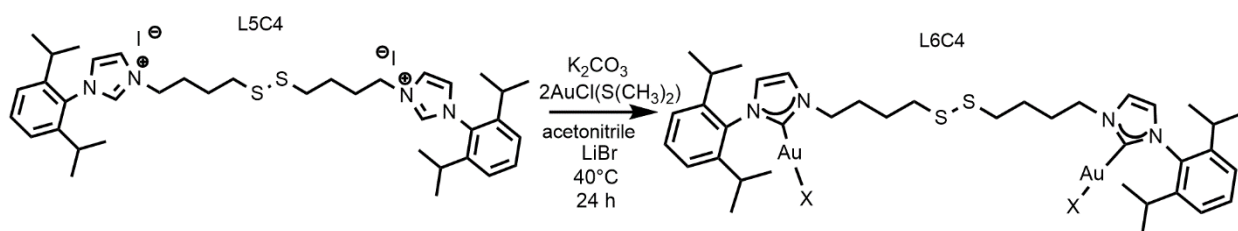


Figura 6. Reazione di metallazione del legante L5C4 con cloro(dimetilsolfuro)oro(I)

Si sciolgono in una vial 22.4 mg (0.0253 mmol, 1 eq) di L4C4 in 2 mL di acetonitrile. Si aggiungono poi 49.6 mg (0.359 mmol, 14 eq) di K_2CO_3 , 7.0 mg (0.081 mmol, 3 eq) di LiBr e 26.2 mg (0.0890 mmol, 3.5 eq) di $AuCl(S(CH_3)_2)$. La miscela di reazione viene mantenuta in agitazione a 40 °C per circa 18 ore al riparo dalla luce oscurando la vial con un foglio di alluminio. La soluzione si presenta inizialmente con un colore giallo dorato alla fine giunge ad un colore giallo paglierino e sul fondo è presente un solido marrone chiaro. La miscela di reazione è filtrata con setto in PE e la soluzione portata a secco a pressione ridotta. Si tenta una precipitazione del composto in etere dietilico disciogliendo il composto in poco acetonitrile. Si osserva un precipitato bianco e si svolge un'analisi 1H -NMR delle due frazioni, opportunamente seccate. Nella fase organica è presente in soluzione il nostro composto mentre il precipitato è composto da sali inorganici. Si conduce una seconda precipitazione attraverso un layering (della durata di due giorni) sciogliendo in poco DCM il solido, ricavato dall'evaporazione delle acque madri, e

ponendo uno strato sovrastante di etere dietilico. Si osserva sul fondo della vial la formazione di un solido bianco che viene separato e analizzato con spettri $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ in CDCl_3 , ed ESI-MS.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.66 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}=1.9$ Hz, CH_{im}), 7.40-7.34 (m, 2H, Ar), 7.11 (t, 4H, $^3J_{\text{HH}}=7.8$ Hz, Ar), 6.89 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}=1.9$ Hz, CH_{im}), 4.49 (t, 4H, $^3J_{\text{HH}}=7.1$ Hz, NCH_2), 2.83 (t, 4H, $^3J_{\text{HH}}=7.1$ Hz, SCH_2), 2.29-2.10 (m, 9H, CH_2), 1.80 (m, 5H, CH_2), 1.04 (d, 12 H, $^3J_{\text{HH}}=6.8$ Hz, CH_3), 0.87 (d, 12 H, $^3J_{\text{HH}}=6.8$ Hz, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 184.13 (NCAuN), 145.77 (CH Ar), 133.90 (C Ar), 130.68 (CH Ar), 124.74 (CH Ar), 124.21 (CH Ar), 121.96 (C Ar), 51.20 (NCH_2), 39.19 (SCH_2), 29.85 (CH_2), 28.43 (CH), 26.54 (CH_2), 24.64 (CH_3), 24.23 (CH_3).

ESI-MS (modalità positiva, acetonitrile): $m/z=827.35$

2.4 Tentativi di riduzione di L6C4 con glutazione

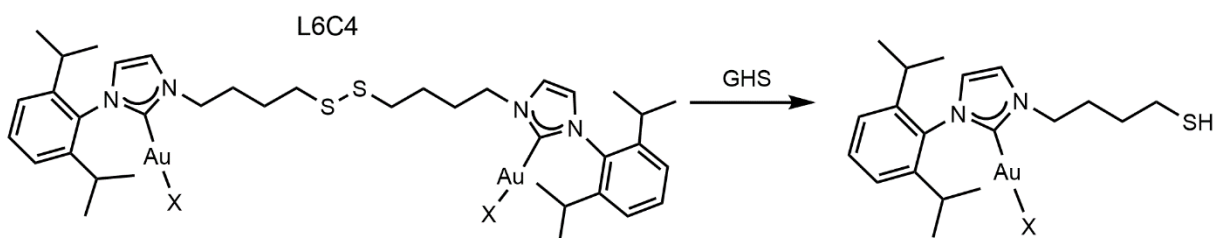


Figura 7. Reazione di riduzione del complesso L6C4 con glutazione

Si sciolgono 3.9 mg di L6C4 in CDCl_3 (0.00356 mmol, assumendo che i leganti X siano dei cloruri). Si sospendono 10.8 mg di glutazione in 0.2 mL di CDCl_3 . Si aggiungono alcune gocce della sospensione di GHS alla soluzione di L6C4 e si registra uno spettro $^1\text{H-NMR}$. Non si notano variazioni nello spettro relativo a L6C4, ma solo la comparsa di segnali molto deboli associati alla presenza in soluzione di GHS. Si riscalda quindi la miscela di reazione a 50°C per la notte. Si registra nuovamente uno spettro $^1\text{H-NMR}$ della miscela, che però non evidenzia differenze rispetto allo spettro precedente.

La stessa prova di riduzione viene effettuata in metanolo deuterato ma anche in questo caso non si osservano cambiamenti. Per migliorare la solubilità del glutazione si aggiungono alcune gocce di DMSO deuterato alla soluzione e si lascia sotto agitazione a 50°C . Nello spettro NMR si osserva in questo caso solo un innalzamento dei picchi relativi al GHS ma nessuna prova dell'avvenuta riduzione.

PARTE III

RISULTATI E DISCUSSIONE DEI DATI

Come accennato nell'Introduzione, lo scopo di questo elaborato di tesi è la sintesi di un complesso di oro(I) con un legante carbenico N-eterociclico che presenta una catena alchilica con un gruppo -SH terminale come sostituente ad un atomo di azoto.

Tentativo di metallazione a partire dal prolegante carbenico N-eterociclico con catena alchilica avente un gruppo -SH terminale

Un primo approccio che è stato esplorato per ottenere il complesso desiderato è la reazione di complessazione a partire dal sale di imidazolio con il gruppo -SH e AuCl(SMe₂) in presenza di K₂CO₃ come base debole.

In laboratorio era presente il sale di imidazolio con il gruppo tioacetato -SC(O)CH₃ terminale della catena alchilica. Il primo step di sintesi prevede quindi la deprotezione di tale prolegante (L3C4) con una soluzione di acido cloridrico. Per evitare che il tiolo appena formato dopo l'avvenuta deprotezione possa subito ossidarsi a ponte disolfuro in presenza dell'ossigeno atmosferico, la miscela di reazione viene accuratamente degassata e la reazione poi condotta in atmosfera di argon. Il prodotto (L4C4) viene poi estratto in fase organica (DCM) e viene isolato con una buona resa (84 %).

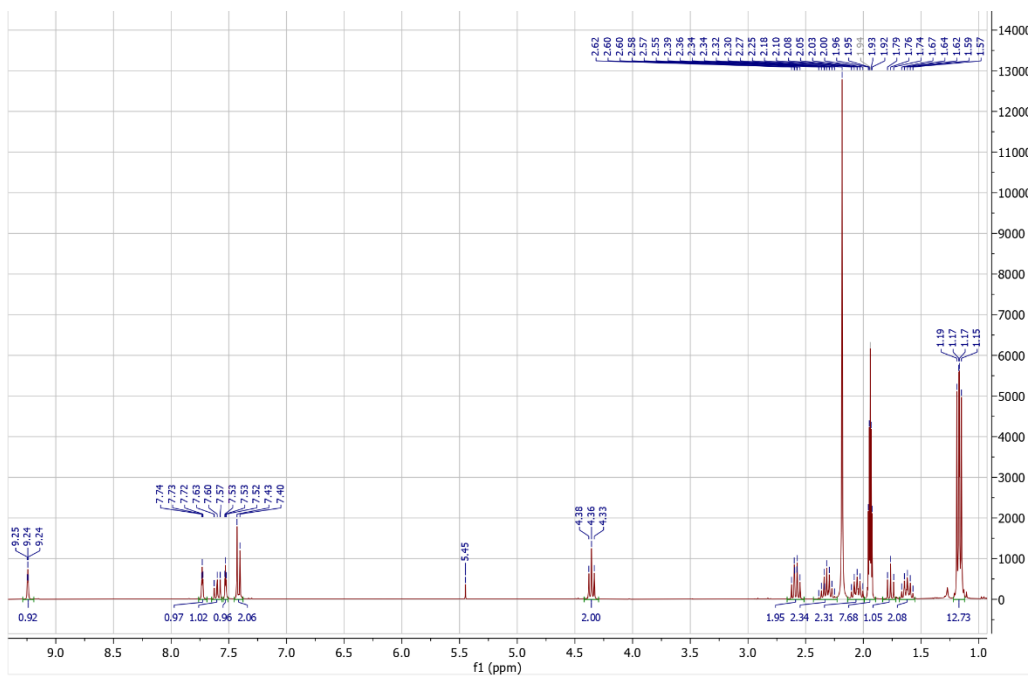


Figura 8. Spettro 1H-NMR 400 MHz in CD₃CN del composto L4C4

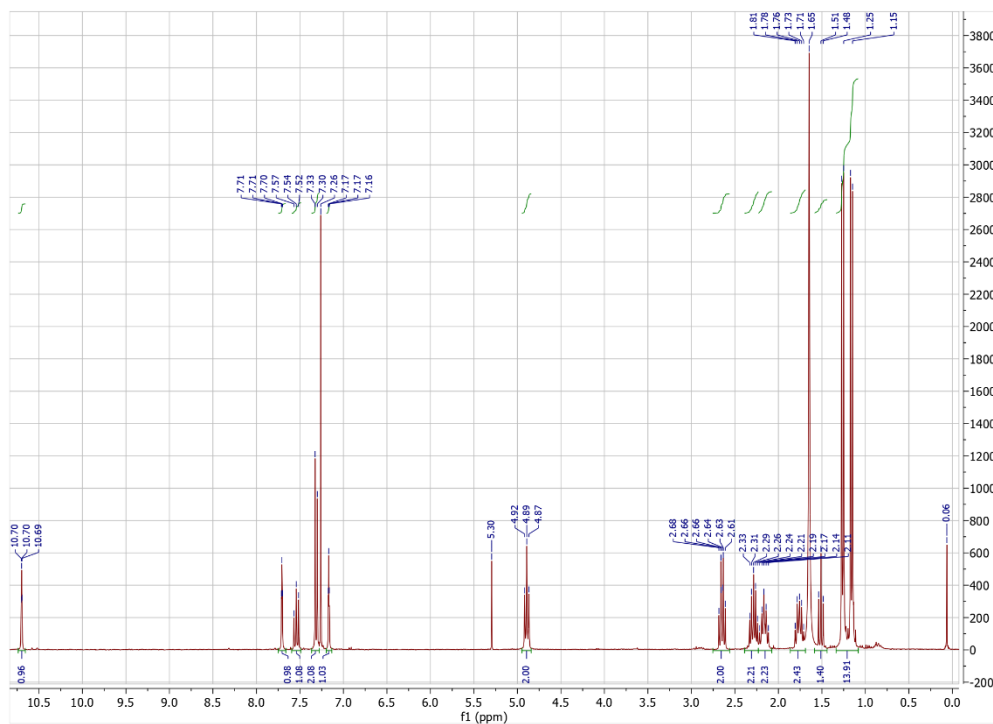


Figura 9. Spettro $^1\text{H-NMR}$ 300 MHz in CDCl_3 del composto L4C4

Per verificare la purezza del prodotto viene registrato uno spettro $^1\text{H-NMR}$ in CD_3CN (Vedi Figura 8) e uno in CDCl_3 (Vedi Figura 9). Da entrambi si può confermare la struttura del prodotto desiderato. In particolare, sono da notare alcuni picchi che risultano essere particolarmente diagnostici. Come si osserva in Figura 8 è presente un segnale a 9.24 ppm, che corrisponde all'idrogeno legato al carbonio carbenico. Risulta essere molto deschermato a causa del fatto che appartiene ad un sistema eteroaromatico in cui uno dei due atomi di azoto è carico positivamente. Per questo stesso motivo il segnale associato agli idrogeni del gruppo CH_2 vicinale all'atomo di azoto carico, il tripletto a 4.36 ppm, risulta essere molto deschermato. Il segnale più diagnostico della avvenuta reazione è il quartetto, in verità un doppietto di tripletti, a 2.59 ppm che corrisponde agli idrogeni del gruppo CH_2 vicino alla funzione tiolica, i quali accoppiano con J molto simile sia con gli atomi di idrogeno del carbonio contiguo sia con il protone del gruppo SH. Infine, altro segnale molto importante è il tripletto associato al protone del gruppo tiolico a 1.76 ppm. Nell'intervallo 1-3 ppm, oltre ai segnali già descritti, sono presenti i segnali relativi agli altri gruppi CH_2 della catena e quelli dei gruppi isopropilici dell'anello aromatico.

Del composto è stato registrato anche uno spettro $^{13}\text{C-NMR}$ in CD_3CN . Di quest'ultimo particolarmente significativi (Figura 10) sono la posizione del carbonio pro-carbenico a 145.48 ppm, del carbonio della catena alchilica vicinale all'azoto a 50.00 ppm e del carbonio contiguo all'atomo di zolfo a 30.15 ppm. Tutti e tre risultano deschermati, in particolare i primi due a causa sempre della loro vicinanza ad una carica positiva

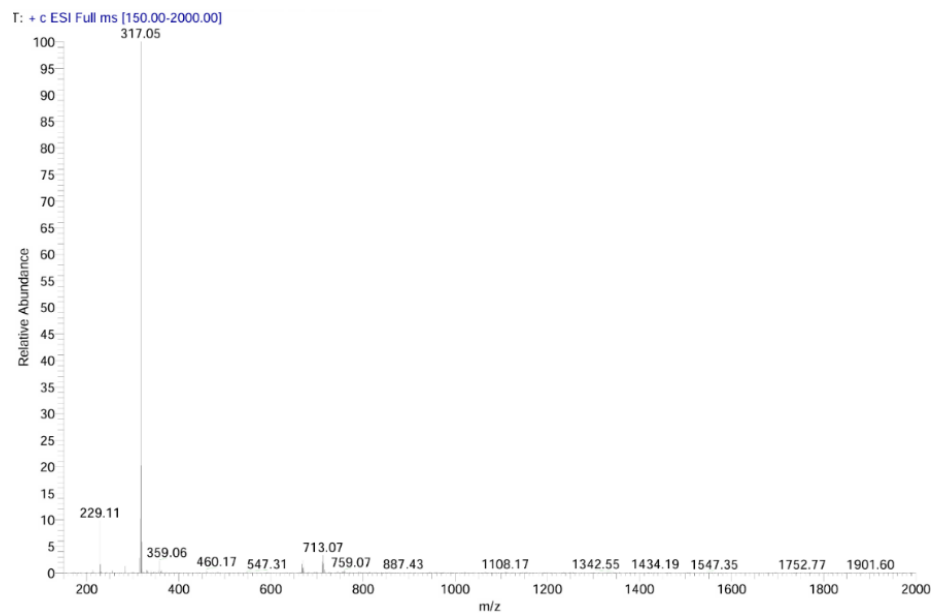


Figura 10. Spettro ^{13}C -NMR 75 MHz in CD_3CN del composto L4C4

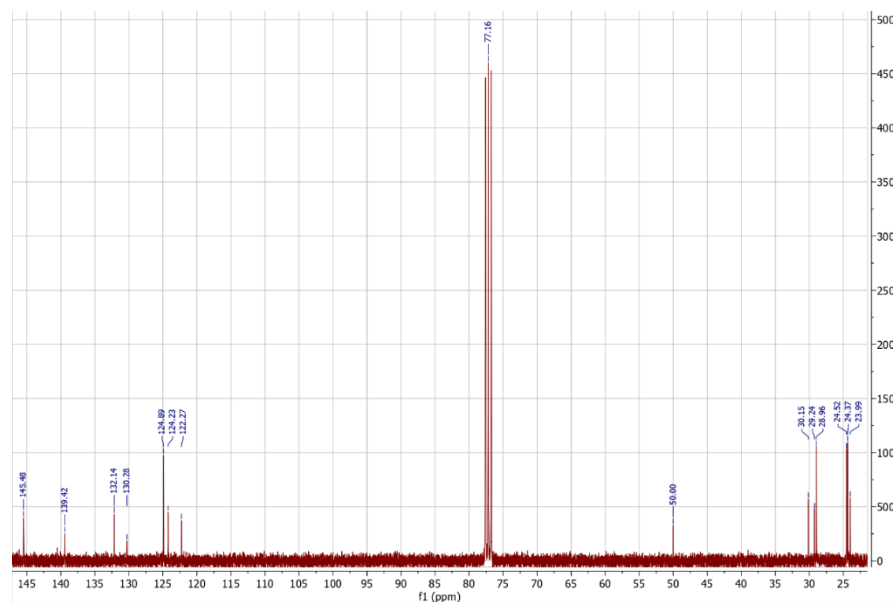


Figura 11. Spettro di massa ESI del composto L4C4

Il composto L4C4 è stato analizzato anche con spettrometria di massa ESI (Figura 11). Il picco base dello spettro a $317.05\ m/z$ è associabile al prodotto sintetizzato in assenza del suo controione.

La metallazione di L4C4 è stata svolta tramite l'utilizzo di una base debole, carbonato di potassio, e come precursore del metallo si utilizza un complesso di oro(I), il

cloro(dimetilsolfuro)oro(I). La reazione segue un meccanismo concertato di deprotonazione-metallazione [7]. La base debole, infatti, non sarebbe abbastanza forte da deprotonare il protone carbenico per generare il carbene libero in soluzione. Al termine della reazione di metallazione si è osservato un precipitato grigio, il quale può essere dovuto al carbonato di potassio in eccesso contaminato da una precipitazione di oro metallico. Il grezzo di reazione è stato caratterizzato mediante uno spettro $^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3 (Figura 12).

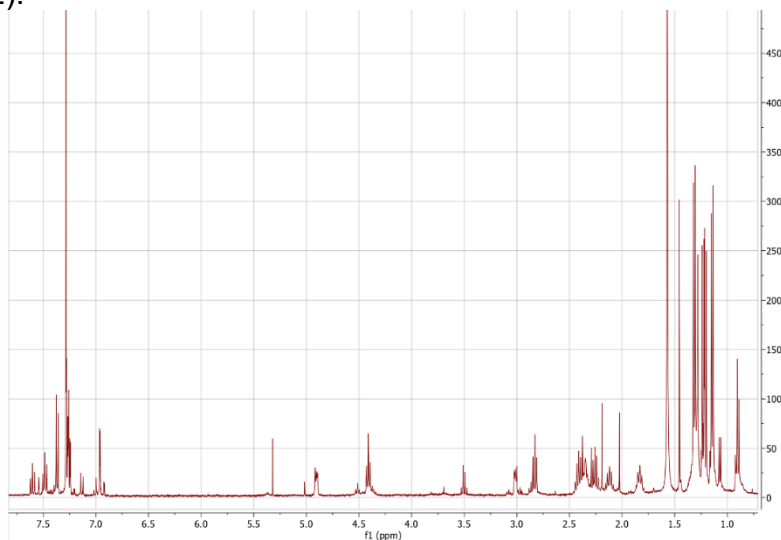


Figura 12. Spettro $^1\text{H-NMR}$ 400 MHz in CDCl_3 della miscela di reazione

Da quanto si vede in Figura 12 si deduce che sono presenti più specie in soluzione e che queste non siano più specie tioliche, in quanto non è più presente né il tripletto associato al protone SH né il quartetto del carbonio vicinale allo zolfo (al suo posto vi è un tripletto). Inoltre, si può notare che le due specie presenti non possiedono più l'idrogeno legato al carbonio procarbenico a ppm elevati.

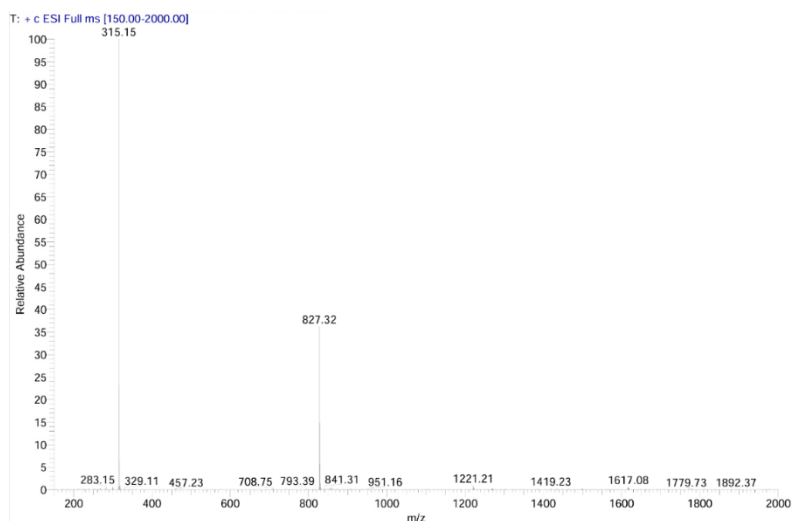


Figura 13. Spettro di massa ESI della miscela di reazione

Sul grezzo di reazione è stato registrato anche uno spettro di massa ESI-MS (Figura 13), che risulta abbastanza pulito, essendo presenti solo due picchi: il picco base a 315.15 m/z è associabile ad una specie ciclica (Figura 14) e il picco a 827.32 m/z si ipotizza associabile ad una delle due specie che si vedono in Figura 15.

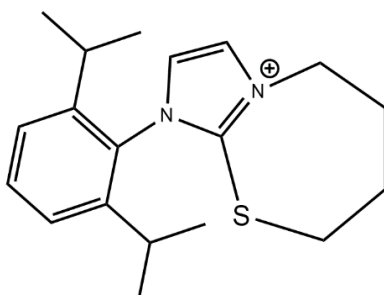


Figura 14. Ipotesi di frammento attribuibile al picco 315.15 m/z

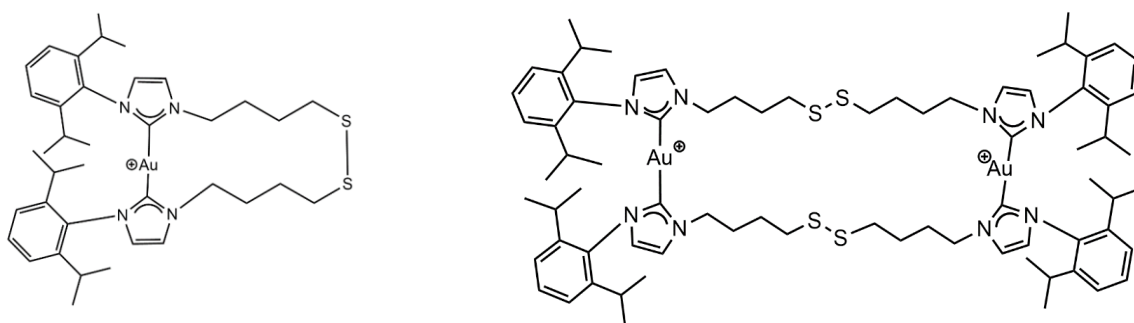


Figura 15. Ipotesi di frammenti attribuibili al picco 827.32 m/z

La presenza della specie riportata in Figura 14 è stata confermata da una analisi della letteratura: la formazione di una specie simile in condizioni simili a quelle attuate nell'esperimento (0.1 eq NaOH, 1 h, temperatura ambiente). Inoltre, particolarmente diagnostiche sono poi la posizione e la forma di alcuni dei picchi associati a questa specie nello spettro $^1\text{H-NMR}$ (multipletti a 4.90 e 3.01 ppm), che sono relativi a due gruppi CH_2 dell'anello e che coincidono con quelli riportati in letteratura [9].

Infine, è stato registrato anche uno spettro $^{13}\text{C}, ^1\text{H-HMBC NMR}$ (Figura 16) dal quale si osserva la presenza di un cross-picco fra gli idrogeni del carbonio vicinale all'azoto con un segnale a 176.28 ppm. Questo è assegnabile al carbonio carbenico di una specie metallata ponte disolfuro (i segnali associabili ad una specie tiolica, come visto in Figura 12, sono assenti) con due leganti bromuro coordinati ai due centri di oro; questo complesso nello spettro di massa produce una delle due specie in Figura 15 (In massa non si osserva direttamente la molecola di interesse poiché esiste un equilibrio tra la forma monocarbenica e quella biscarbenica). Lo spostamento del segnale associato al

carbonio carbenico a ppm più elevati rispetto al corrispondente segnale nel sale di azolio reagente è dovuto al suo legame con l'oro che lo descherma molto. In particolare, dal valore di questo picco è possibile comprendere quale ione si sia legato al centro metallico a formare il complesso. Questo poiché, a seconda dell'alogenuro che si lega all'oro, viene modificata l'acidità di Lewis di quest'ultimo. Scendendo nel gruppo degli alogeni infatti, l'elettronegatività diminuisce e di conseguenza anche l'acidità dell'oro(I) diminuisce al variare dell'alogeno. Per questo motivo quando il carbonio carbenico è legato a $-Au-Cl$ cade a campi più alti di quando sia legato a $-Au-I$ [10,11]. Che si formi una specie simile a quella supposta si può intuire anche da un confronto tra lo spettro visibile in Figura 12 e quello visibile in Figura 21. I tripletti associati ai carboni vicinali all'azoto e allo zolfo sono molto vicini ai corrispettivi dell'altra specie, a riprova che debbano essere molto simili tra loro.

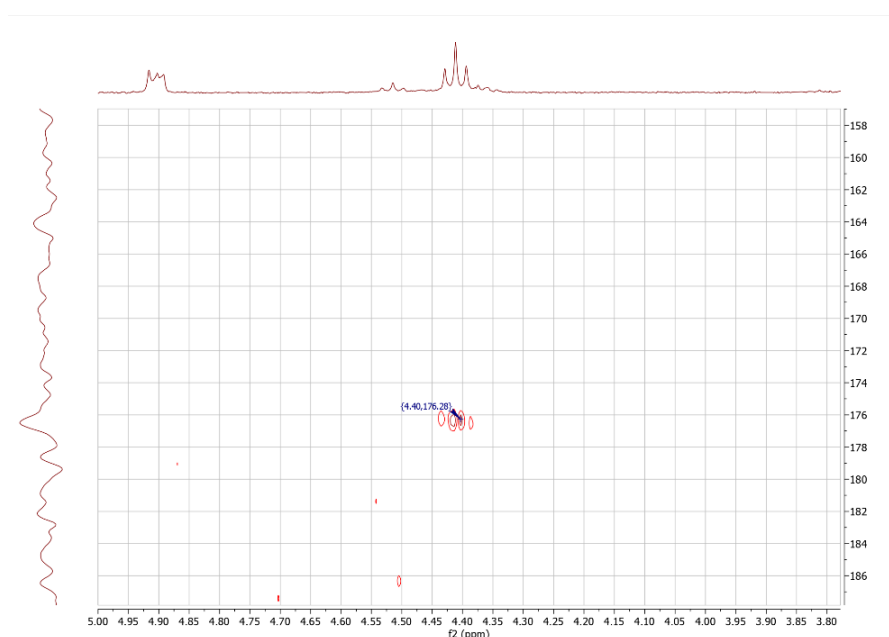


Figura 16. Spettro HMBC 100 MHz in $CDCl_3$ della miscela di reazione

Metallazione a partire dal prolegante carbenico N-eterociclico con ponte disolfuro

Al fine di ampliare le conoscenze su questi sistemi e meglio comprendere la natura dei prodotti ottenuti, si è modificato il prolegante, ossidando il gruppo tiolico a ponte disolfuro. Questa via di sintesi è stata studiata poiché utilizzando direttamente lo step di metallazione sul tiolo, data la sua tendenza a ossidarsi, si ottiene non solo alla metallazione del legante ma anche all'ossidazione dello stesso (come già visto nella sezione precedente). Il prolegante con ponte disolfuro viene formato per ossidazione tramite iodio elementare. Il prodotto potrebbe presentare come controioni sia degli ioni ioduro derivanti dalla sintesi, sia ioni cloruro già presenti nel sale di azolio da cui siamo partiti. Il prodotto non è stato

ulteriormente purificato e nelle reazioni successive è stata considerata la sola presenza di anioni ioduro. Per questo motivo la resa può essere solo stimata.

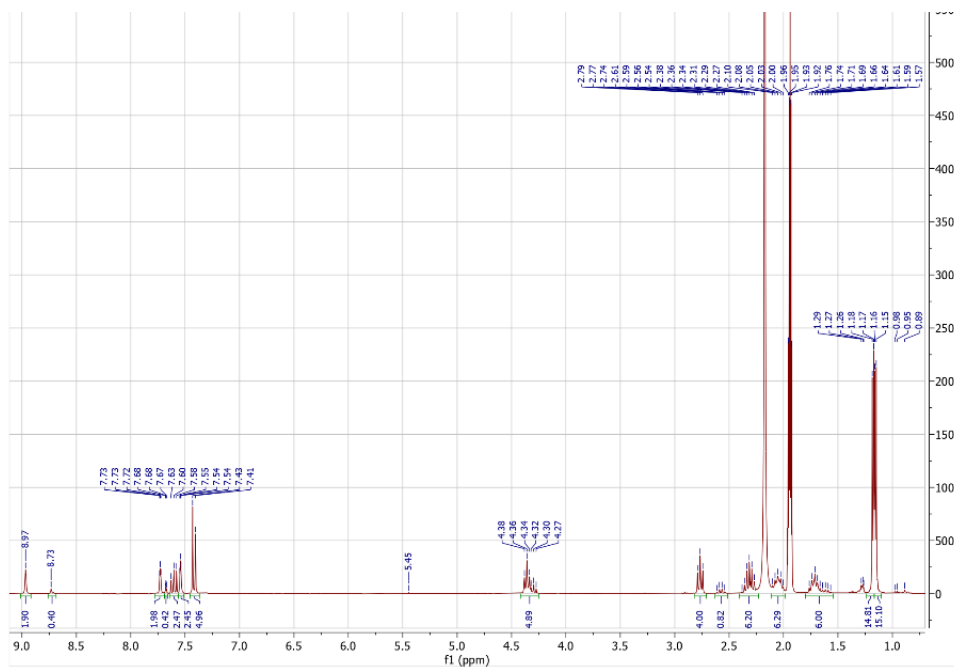


Figura 17. Spettro $^1\text{H-NMR}$ 300 MHz in CD_3CN del composto L5C4

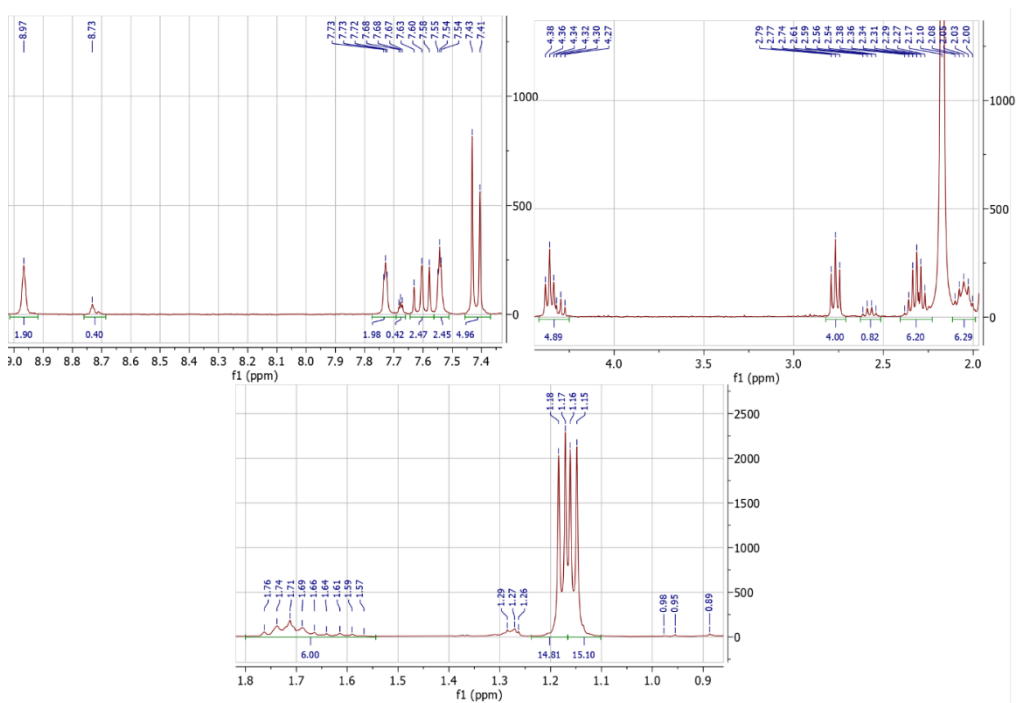


Figura 18. Dettagli dello spettro $^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3 del composto L5C4 (Vedi Figura 15)

Per evitare di avere tracce di iodio elementare che possano andare a rovinare gli spettri da eseguire si preferisce rimanere in leggero difetto di iodio. Per questo motivo come si osserva nello spettro $^1\text{H-NMR}$ 300 MHz in CD_3CN eseguito sul solido ottenuto (Figura 17), sono presenti dei picchi attribuibili alla nuova specie formata e dei picchi invece attribuibili alla specie tiolica per confronto con il suo spettro (Figura 8). Per confermare che effettivamente la reazione sia avvenuta si può osservare il tripletto a 2.77 ppm che sostituisce il quartetto a causa della scomparsa dell'idrogeno legato allo zolfo con la formazione del legame disolfuro. Inoltre, questo stesso picco associato al carbonio vicinale allo zolfo si sposta a campi più bassi poiché il ponte disolfuro descherma maggiormente della funzione tiolica.

Inoltre, il segnale relativo al protone legato al carbonio procarbenico si sposta a ppm più elevati (da 8.73 ppm a 8.97 ppm), probabilmente perché il sale formatosi è un dicatione a differenza del prolegante tiolico che presenta una sola carica positiva. Data la presenza di picchi separati delle due specie, è possibile quantificare il reagente rimasto, che risulta circa 29%.

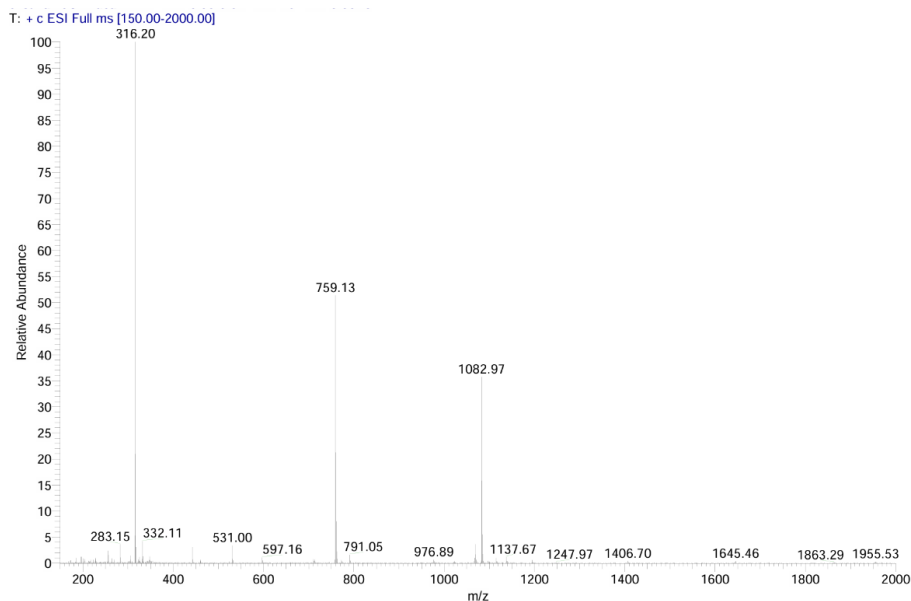


Figura 19. Spettro di massa ESI del composto L5C4

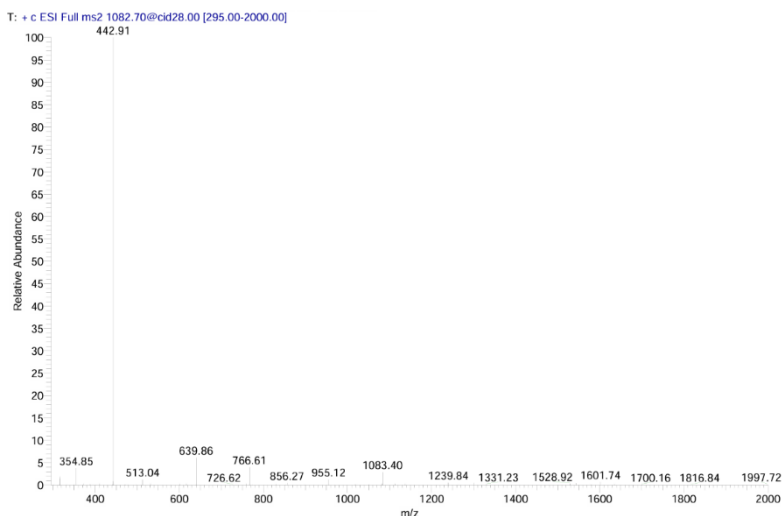


Figura 20. Spettro di massa ms/ms del picco a 1082.87 m/z composto L5C4

Si registra anche uno spettro di massa ESI-MS (Figura 19), in cui si osserva il picco base a 316.20 m/z associabile alla specie L5C4 priva dei due controioni e un picco a 759.13 m/z associabile alla specie L5C4 monocationica in cui è presente come controione uno ione ioduro. Da notare è l'assenza di un picco a 667 m/z associabile ad una molecola monocationica di L5C4 con controione uno ione cloruro che conferma l'assenza di possibili molecole di L5C4 con controioni due ioni cloruro. Non è stato possibile al momento identificare il frammento associato al segnale a 1082.97 m/z . Per questo motivo è stato registrato uno spettro di massa ms/ms su quel picco (Vedi Figura 20). Da quest'ultima analisi si scopre che la specie a 1082.97 m/z tende a frammentare con un unico picco principale a 442.91 m/z . Nonostante ciò non è stato possibile identificare questo frammento.

La metallazione di L5C4 viene attuata in maniera simile a quanto fatto per la metallazione di L4C4 e avviene attraverso un meccanismo del tutto simile di deprotonazione-metallazione concertato^[7]. Il campione di L5C4 presenta una certa quantità di tiolo ancora libero e per questo motivo durante la metallazione si formano delle specie simili a quelle viste nella reazione precedente. Inoltre, data la presenza di quest'ultimo, viene messo un eccesso di complesso di oro(I) maggiore che nell'altra reazione. Questo poiché il complesso reagirà con il tiolo portandolo anche a ponte disolfuro prima di dar via alla metallazione di quest'ultimo.

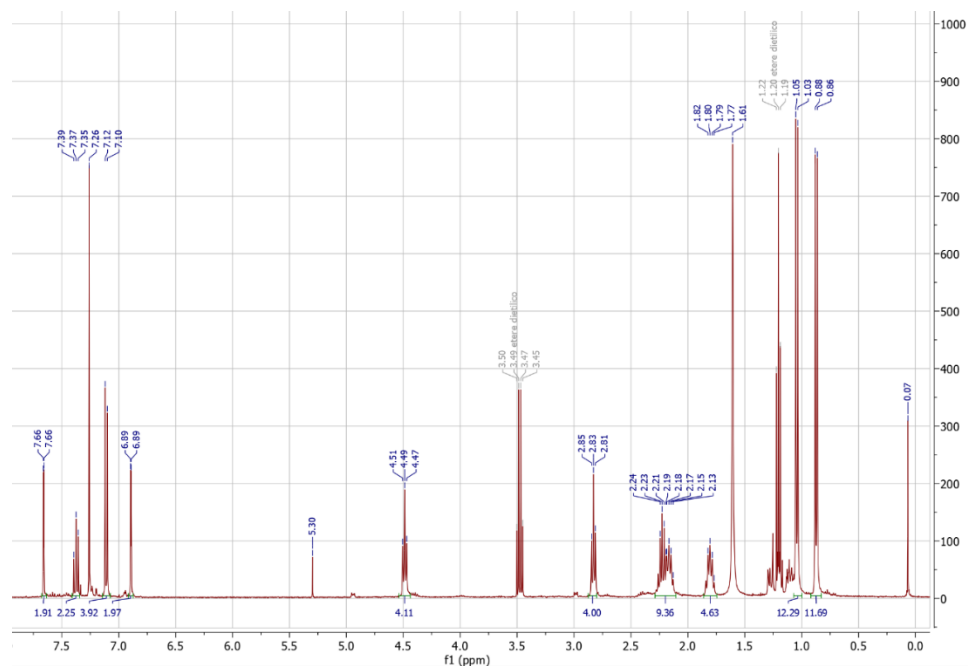


Figura 21. Spettro $^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3 del composto L6C4

Il solido ottenuto alla fine della reazione viene lavato con etere etilico molte volte e poi si verifica la purezza tramite un'analisi $^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3 . In quest'ultimo (Figura 21) si osservano ancora segnali molto deboli dell'impurezza ciclica di Figura 14, ma poi lo spettro è sufficientemente pulito (a meno della presenza di etere etilico). Di particolare importanza, in quanto è diagnostico della metallazione del reagente, è l'assenza di un picco associabile all'idrogeno legato al carbenico, in quanto metallandosi è stato perso.

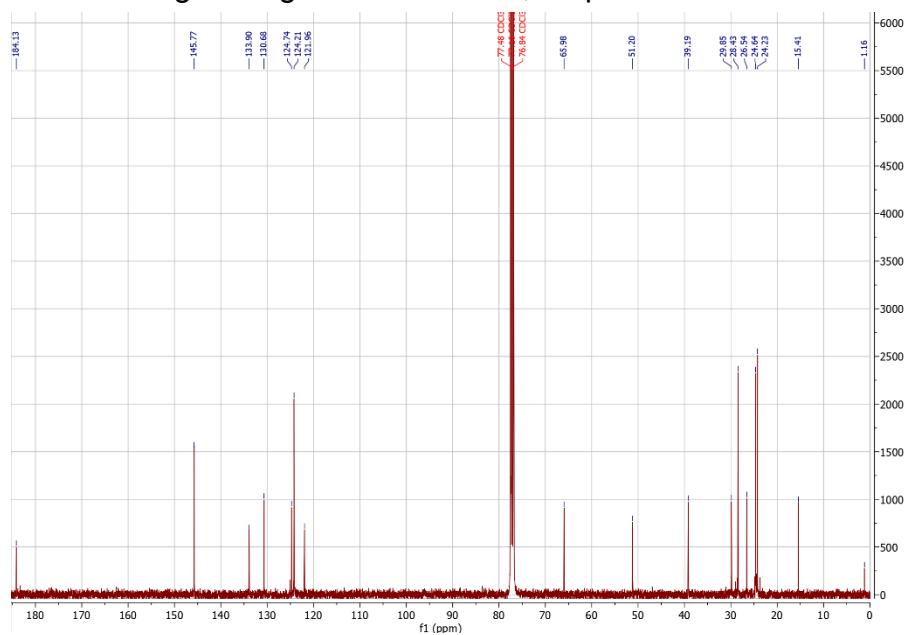


Figura 22. Spettro $^{13}\text{C-NMR}$ 100 MHz in CD_3CN del composto L6C4

Altra conferma della avvenuta metallazione può essere ottenuta dallo spettro ^{13}C -NMR in CDCl_3 (Figura 22). In quest'ultimo si osserva come il segnale associato al carbonio carbenico sia a 184.13 ppm. Dal valore a cui cade questo picco è possibile ipotizzare o la presenza di due leganti ioduro nel complesso o la formazione di un complesso bis(carbenico)^[10,11]. Altra cosa da notare è lo spostamento del picco associato al carbonio vicinale allo zolfo che si sposta a 39.19 ppm questo causa del fatto che rispetto alla specie tiolica ora risulta più schermato dalla funzione ponte disolfuro.



Figura 23. Spettro di massa ESI del composto L6C4

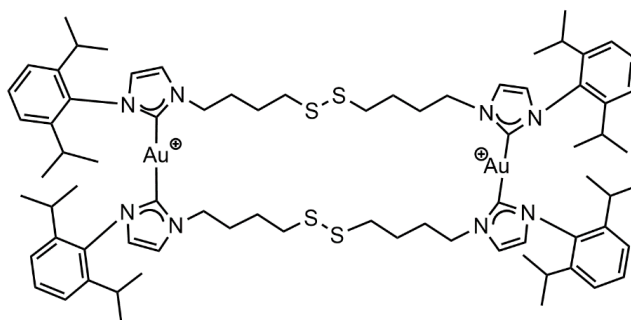


Figura 24. Ipotesi di frammento attribuibile al picco 827.35 m/z

Nello spettro di massa ESI-MS (Figura 23), il picco base è a 827.35 m/z che è associabile alla specie visibile in Figura 24. In particolare, si può propendere per la formazione di questa molecola e non per quella visibile nell'immagine di sinistra di Figura 15 in quanto un composto simile, con catena di otto atomi di carboni fra i due imidazoli, forma questa specie dicationica rispetto a quella chelata. Questa specie può essere quella realmente sintetizzata oppure può formarsi durante la misura di massa a partire dal complesso

carbenico con leganti ioduro in trans al carbene. Questa trasformazione è infatti molto frequente quando si effettuano misure ESI-MS di specie AuX(NHC).

Infine, sono stati fatti dei tentativi di riduzione del ponte disolfuro nel complesso ottenuto nello stadio precedente con GHS in varie condizioni. È noto, infatti, che è possibile ridurre ponti disolfuro con altri tioli. Purtroppo, nessuna delle condizioni utilizzate ha dato risultati. Si può concludere che o le condizioni che sono state utilizzate non vadano bene per questo riducente per potere agire efficacemente o che quest'ultimo sia troppo blando per poter attuare l'effettiva riduzione.

PARTE IV

CONCLUSIONE

Da quanto visto tramite tutta questa serie di reazioni e la analisi dei prodotti ottenuti si può concludere che il legante NHC con catena a quattro carboni tiolica abbia un comportamento particolare. Rispetto ad analoghi composti con catene più lunghe (otto o dodici atomi di carbonio) è l'unico che ha mostrato la possibilità di richiudersi a formare un ciclo stabile (Figura 14). Questa reazione intramolecolare di ciclizzazione risulta competitiva con altre reazioni come anche quella di ossidazione a ponte disolfuro o quella di metallazione. Sarebbe interessante confermare ora la formazione di questa specie partendo da L4C4 in condizioni blandamente basiche in assenza di oro e osservare se per avvenire debba esserci l'intervento dell'oro nel processo. Infatti, analizzando le pKa associate ai vari reagenti non sembra direttamente possibile: pKa di un tiolo simile a quello usato, il butantiolo (pKa=10.78-10.32) ^[12], pKa₂ di K₂CO₃ (pKa=10.3) ^[13] e infine pKa del legante NHC (pKa=21.5) ^[6]. Quindi, dalla metallazione diretta del tiolo, principalmente a causa della presenza di questa impurezza, e alla ossidazione del tiolo non è possibile isolare il complesso desiderato.

La seconda via è stata intrapresa per evitare che il complesso precursore di oro(I) agisse come ossidante per formare ponte disolfuro e quindi per evitare spreco di reagente. Il prolegante tiolico è stato ossidato con iodio e poi è stato ottenuto un complesso di oro con il legante a ponte disolfuro. La natura di questa specie andrà ulteriormente approfondita per capire se è un complesso dicarbenico neutro o un bis(dicarbenico) cationico. Inoltre, nelle condizioni adottate, non è stato poi possibile ridurre il ponte disolfuro di questa specie per ottenere il complesso desiderato, ovvero quello con NHC avente la funzione tiolica libera. Anche questa via di sintesi andrà ulteriormente analizzata in futuro, perché non sono state trovate le giuste condizioni o il giusto riducente.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- [1]: Bond, G.C.; Louis, C.; Thompson, D.T.; *Catalysis Reviews*, **2006**; 41, 321-324.
- [2]: Leung, C. H.; Baron, M.; Biffis, A. *Catalysts*, **2020**, 10, 1-35.
- [3]: Weller, M.; Overton, T.; Rourke, J.; Armstrong, F., *La chimica inorganica di Atkins*, Zanichelli editore S.p.A.: Bologna, 2021; 510-512.
- [4]: Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Nature*, **2014**, 510, 485-496.
- [5]: Weskamp, T.; Böhm, V. P. W.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.*, **2000**, 600, 12-22.

- [6]: Moss, A.R.; Doyle, M.P. (2013). *Contemporary Carbene Chemistry*, John Wiley & Sons, 2014, 75–106.
- [7]: Nolan, S.P.; Tzouras, N.; Nahra, F.; Falivene, L.; Cavallo, L.; Saab, M.; Van Hecke, K.; Collado, A.; Collett, C.; Smith, A.; Cazin, C. *Chem. Eur. J.*, **2020**, *26*, 4515-4519.
- [8]: Aida, T.; Akasaka, T.; Furukawa, N. *Oae Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1976**, *49*, 1441-1448.
- [9]: Teng, Q.; Singh, C.; Han, Y.; Huynh, H.V. *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, 1-5.
- [10]: Goetzfried, S.K.; Cziferszky, M.; Kapitza, P.; Gallati, C.M.; Nindl, A.; Hermann, M.; Wurst, K.; Kircher, B.; Gust, R. *Dalton Trans.*, **2022**, *51*, 1395-1406.
- [11]: Hirtenlehner, C.; Krims, C.; Holbling, J.; List, M.; Zabel, M.; Fleck, M.; Berger, R. J. F.; Schoefberger, W.; Monkowius, U. *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 9899-9910.
- [12]: Sokolina, L. F.; Afanas'ev, Y. M. *J. App. Chem. USSR*, **1982**, *55*, *11*, 2488-2492.
- [13]: Haynes, W.M.; Lide, D.R.; Bruno, T.J., *Handbook of Chemistry and Physics 97th*, editore CRC: New York, 2017; 953.