



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIMICHE

CORSO DI LAUREA IN CHIMICA

SINTESI E CARATTERIZZAZIONE DI COMPLESSI VINILICI ED IMMIDOILICI DI
PALLADIO(II) RECANTI DERIVATI CATIONICI DEL PTA (1-3-5-TRIAZA-7-
FOSFOADAMANTANO)

Relatore: Dott. Thomas Scattolin

Laureando: Michele Maiullari
2008441

Anno Accademico 2022/2023

1. INTRODUZIONE	3
1.1 Il ruolo del palladio nella chimica organometallica	3
1.2 Complessi dei metalli di transizione come agenti antitumorali	3
1.3 Composti Vinilici e Immidoilici di Pd(II)	5
1.4 Il PTA come legante e i suoi derivati	7
1.5 Scopo della Tesi	9
2. PARTE SPERIMENTALE	9
2.1 Solventi e Reagenti	9
2.2 Strumentazione utilizzata	9
2.3 Sintesi del [MePTA]PF ₆ (2a)	10
2.4 Sintesi del [(Me-PyCH ₂ SPh)Pd(ZC=CZMe)Cl] con Z = COOMe (1)	11
2.5 Sintesi del [(MePTA) ₂ Pd(ZC=CZMe)Cl](PF ₆) ₂ con Z = COOMe (3a)	12
2.6 Sintesi del [(PTA(CH ₂) ₂ OCOCH ₃) ₂ Pd(ZC=CZMe)Cl](PF ₆) ₂ con Z = COOMe (3b)	13
2.7 Sintesi del [(PTACH ₂ Ph(2-CHO-3-OH)) ₂ Pd(ZC=CZMe)Cl](PF ₆) ₂ con Z = COOMe (3c)	14
2.8 Sintesi del [(PTACH ₂ Ph(4-COOH)) ₂ Pd(ZC=CZMe)Cl](PF ₆) ₂ con Z = COOMe (3d)	15
2.9 Sintesi del [(PTAMe) ₂ Pd(C(CH ₃)N(2,6-CH ₃ -Ph))Cl](PF ₆) ₂ (5a)	16
3. RISULTATI E DISCUSSIONE	17
3.1 Precursori e Leganti	17
3.1.1 Discussione [MePTA]PF ₆ (2a)	17
3.1.2 Discussione del precursore [(Me-PyCH ₂ SPh)Pd(ZC=CZMe)Cl] (1)	19
3.2 Complessi Pd(II)-Vinilici	21
3.2.1 Discussione [(MePTA) ₂ Pd(ZC=CZMe)Cl](PF ₆) ₂ (3a)	21
3.2.2 Discussione [(PTA(CH ₂) ₂ OCOCH ₃) ₂ Pd(ZC=CZMe)Cl](PF ₆) ₂ (3b)	23
3.2.3 Discussione [(PTACH ₂ (4-CHO-3-OH-Ph)) ₂ Pd(ZC=CZMe)Cl](PF ₆) ₂ (3c)	25
3.2.4 Discussione [(PTACH ₂ (4-COOH-Ph)) ₂ Pd(ZC=CZMe)Cl](PF ₆) ₂ (3d)	27
3.3 Complessi Immidoilici	29
3.3.1 Discussione [(PTAMe) ₂ Pd(C(CH ₃)N(2,6-CH ₃ -Ph))Cl](PF ₆) ₂ (5a)	29
4. CONCLUSIONI	32
5. BIBLIOGRAFIA	33

1. Introduzione

1.1 Il ruolo del palladio nella chimica organometallica

Il palladio ricopre un ruolo fondamentale nella chimica organometallica moderna, specialmente se si considerano le sue applicazioni in catalisi omogenea (es. formazione di legami C-C). Appartenendo al gruppo 10, il palladio assume nella maggior parte dei suoi complessi una configurazione d^8 o d^{10} corrispondenti agli stati di ossidazione +2 e 0. Per il palladio sono quindi favoriti processi bieletronici piuttosto che radicalici, e la maggior parte dei suoi complessi presentano una geometria quadrato planare. Queste considerazioni sono alla base della versatilità del palladio e delle sue applicazioni in catalisi. Alcuni esempi tra i più celebri sono le reazioni di Tsuji-Trost, Heck, Suzuki-Miyaura, Stille e Negishi per la formazione di nuovi legami C-C [1], come pure processi eterogenei che coinvolgono il catalizzatore di Lindlar o il classico Pd/C [2].

Nelle reazioni in fase omogenea, il palladio è spesso presente sotto forma di complesso recante un legante ancillare chelante L-L' le cui caratteristiche sono fondamentali nella modulazione dell'attività del catalizzatore. I leganti più comuni sono basi di Lewis come ammine, immine, carbeni e fosfine [3]. Le fosfine in particolare hanno assunto un ruolo chiave nella chimica del palladio (es. $[Pd(PPh_3)_4]$) grazie alla robustezza del legame Pd-P e la natura σ -donatrice di tali leganti, portando a complessi con elevata attività catalitica e stereoselettività [4].

Il palladio ha assunto negli ultimi decenni un ruolo importante anche nello sviluppo di complessi di rilevante attività biologica, in modo particolare come agenti antitumorali alternativi ai classici complessi di platino impiegati in chemioterapia [5].

1.2 Complessi dei metalli di transizione come agenti antitumorali

Quando si considera l'impiego dei metalli in chemioterapia, i composti di platino e l'ossido di arsenico(III) sono sicuramente i principali protagonisti in tale campo. L'ossido di arsenico(III) viene impiegato per la cura di alcuni tipi di leucemie mentre i complessi di platino (es. cisplatino, carboplatino, oxaliplatino e nedaplatino) sono impiegati in circa metà dei protocolli clinici per la cura di diversi tumori solidi (Figura 1).

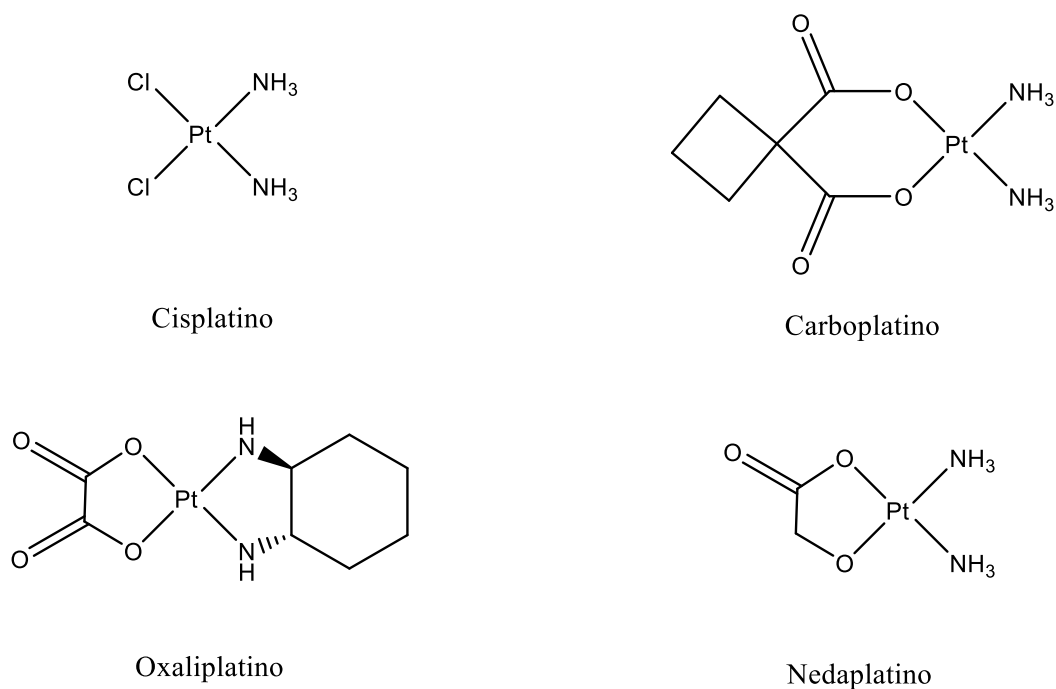


Figura 1 – Complessi antitumorali di platino

Spesso questi composti vengono somministrati in combinazione con altri farmaci (es. doxorubicina) e/o combinati ad altre terapie complementari (es. chirurgia, radioterapia, etc.). Sfortunatamente, i complessi di platino citati in precedenza presentano una serie di controindicazioni, che spaziano da fastidi minori come problemi intestinali o debolezza muscolare, fino a tossicità a livello neurologico ed ematologico [6]. Tali effetti sono particolarmente marcati nel caso del cisplatino, che rappresenta il capostipite di questa categoria di farmaci antitumorali. Il meccanismo d'azione principale del cisplatino prevede la formazione di aquo-complessi all'interno della cellula (il legame Pt-Cl è labile in assenza di una sufficiente concentrazione di ioni cloruro), i quali si legano covalentemente alle basi azotate del DNA (specialmente a due guanine adiacenti) [7]. Questa sostituzione porta la deformazione della doppia elica che porta, in assenza di un efficace meccanismo di riparazione, alla morte per apoptosi della cellula. Le cellule tumorali, possedendo sistemi di riparazione del DNA molto meno efficienti rispetto alle cellule sane (sono più suscettibili a tale azione) rendendo i complessi di platino efficienti agenti antitumorali, con una moderata preferenza di azione nei confronti delle cellule tumorali.

Tuttavia, gli effetti collaterali osservati nelle terapie a base di cisplatino e derivati, hanno spinto molti ricercatori ad investigare le potenzialità terapeutiche di complessi a base di altri metalli di transizione quali oro, rutenio, rame e palladio [8].

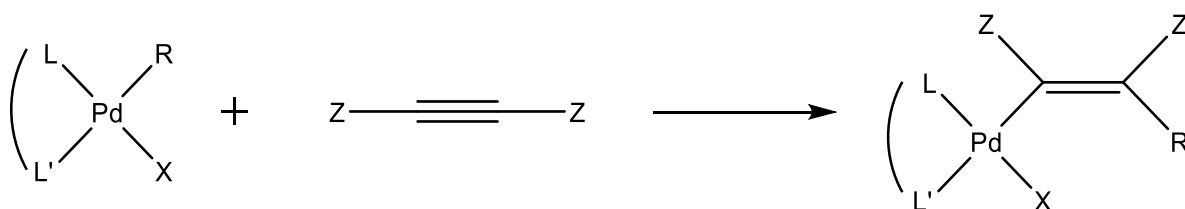
Per la sua immediata somiglianza chimica al platino, il palladio è stato oggetto di numerosi studi in questo campo, nella quale sono emersi alcuni composti con un'elevata efficacia sia *in vitro* che *in vivo*

e una maggiore selettività di azione. Molti di questi composti si sono rivelati efficaci anche nei confronti di tumori resistenti ai complessi di platino, grazie ad un meccanismo d'azione completamente diverso. In molti casi è stato osservato infatti un precoce danno a livello mitocondriale, che poi a cascata porta alla morte della cellula [9].

In tale contesto, il gruppo di ricerca presso il quale ho svolto l'attività di tirocinio ha studiato negli ultimi anni le proprietà antitumorali di complessi di palladio in diversi stati di ossidazione e recanti diverse tipologie di frammenti organici coordinati al centro metallico. Questo processo di screening ha evidenziato il ruolo fondamentale sia del frammento organometallico (legante attore) come pure dei leganti ancillari impiegati (es. fosfine e carbeni *N*-eterociclici) nel determinare la citotossicità, la selettività e la modalità d'azione dei complessi di interesse.

1.3 Composti Vinilici e Immidoilici di Pd(II)

I complessi Pd(II)-vinilici, che saranno oggetto della maggior parte di questo lavoro, sono stati studiati in passato come intermedi chiave nella polimerizzazione palladio-catalizzata di alchini [10]. Come riportato nello Schema 1, complessi di palladio(II) recanti un legante chelante L-L', un frammento organico R ed un legante X (es. alogenuro) possono infatti dare prodotti di mono- o poli-inserzione di alchini in condizioni solitamente blande (25 °C).

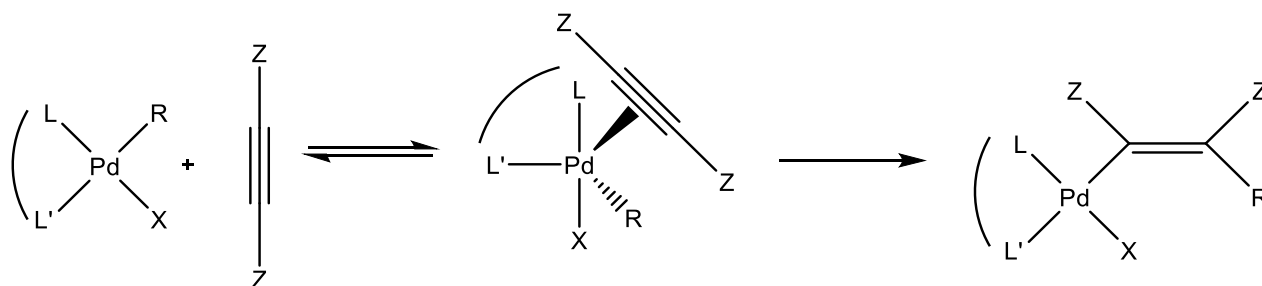


*Schema 1 – Reazione
generica di monoinsertione*

Nello specifico, L-L' corrisponde ad un legante spettatore chelante, generalmente recante atomi donatori come S, N o P. Il frammento R invece corrisponde ad un gruppo alchile, arile o vinile. Z infine corrisponde ad un gruppo elettron attrattore come -COOR o -CN.

Le caratteristiche di questi componenti sono direttamente collegate al meccanismo della reazione di inserzione. Il legante ancillare L-L' regola la reattività del processo, nello specifico leganti all'azoto favoriscono il prodotto di mono-inserzione mentre leganti al fosforo portano la formazione di miscele di prodotti di mono- e poli-inserzione [3]. La natura del gruppo R determina invece la velocità dell'inserzione.

La reazione è stata per prima studiata da Maitlis [11] per l'oligomerizzazione di alcheni e poi largamente approfondita soprattutto nel merito dell'inserzione di gruppi CO e alcheni [12]. Nel caso dell'inserzione di un alchino (Schema 2) si ha un'iniziale formazione di complesso pentacoordinato bpiramidale a base trigonale attraverso un processo reversibile. Il secondo passaggio costituisce il *rate determining step* e corrisponde alla migrazione del gruppo R sull'alchino inserito attraverso un attacco nucleofilo intramolecolare.



Schema 2 – Meccanismo di inserzione per la formazione del frammento vinilico

A partire dallo schema di reazione si possono confermare subito le affermazioni pregresse riguardo l'ingombro sterico e l'effetto elettron donatore dei leganti coordinati al palladio centrale. Si noti infine la stereoselettività della reazione, i due gruppi Z presenti si trovano sempre in configurazione Z a prescindere dalla loro natura.

Il punto critico della reazione risiede sicuramente nel bilanciamento delle influenze dei vari leganti e quindi nella scelta del complesso di palladio ideale per l'inserzione desiderata. Per gli esperimenti svolti nel percorso di tesi è stato utilizzato un legante chelante piridil tioetereo, precedentemente sintetizzato dal gruppo di ricerca. Il legante utilizzato è la 2-metil-6-(feniltioetil)piridina (Figura 2), che verrà denominata nel corso di questo elaborato come legante N-S. Questo legante consente di modulare l'entità dell'inserzione (mono- o bi-) lavorando sulla sola stechiometria e sui tempi di reazione. Un eccesso di alchino (6:1) porterà al prodotto di bi-inserzione producendo un frammento butadienilico; nel caso di equimolarità tra i due reagenti (1:1) si avrà esclusivamente il prodotto vinilico. Inoltre, il legante N-S impiegato è sufficientemente labile da poter essere poi sostituito con il legante di interesse (post-funzionalizzazione).

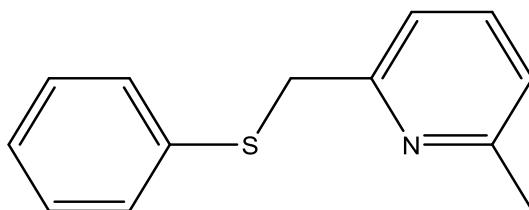
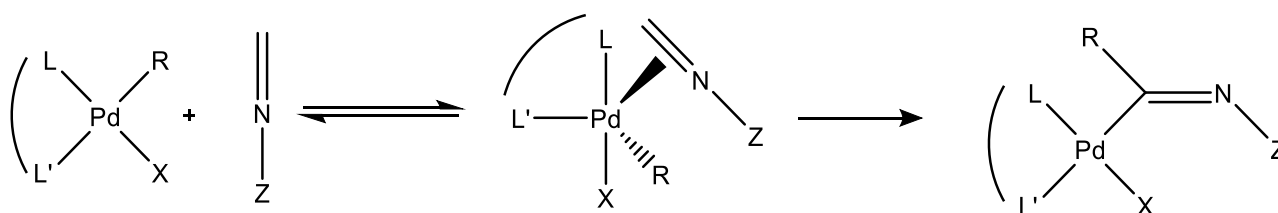


Figura 2 - 2-metil-6-(feniltioetil)piridina

Oltre al frammento vinilico è stato considerato il caso dell'inserzione di un isonitrile (Schema 3). Con questo diverso frammento rimangono valide tutte le considerazioni fatte prima, infatti l'inserzione segue un meccanismo analogo. La migrazione del gruppo R segue la coordinazione dell'isonitrile sul centro metallico, rispettando le tempistiche e la stechiometria in maniera non diversa dal frammento vinilico. Un importante vantaggio del gruppo isonitrilico coordinato è dato dalla facilità con la quale esso subisce l'attacco nucleofilo intramolecolare. Inoltre, a differenza dell'inserzione di alchini, in questo caso si osserva un'inserzione di tipo 1,1 piuttosto che un attacco 1,2.



Schema 3 – Meccanismo di inserzione del frammento immidolilico

Nel contesto specifico della tesi svolta, il frammento immidoilico [13] e il frammento vinilico [14] sono stati scelti sulla base di alcuni recenti studi che hanno dimostrato l'interessante attività antitumorale dei complessi di palladio contenenti tali leganti.

1.4 Il PTA come legante e i suoi derivati

La scelta del 1,3,5-Triaza-7-fosfoadamantano (Figura 3), solitamente abbreviato come PTA, come legante ancillare è dettata dalle sue proprietà fisiche e chimiche nonché dalla marcata attività antitumorale esibita da complessi con diversi metalli di transizione recante tale legante [8].

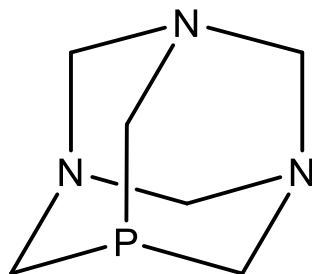


Figura 3 - 1,3,5-Triaza-7-fosfoadamantano (PTA)

1.5 Scopo della Tesi

L'obiettivo di questo lavoro è quello di sviluppare un protocollo sintetico semplice e con rese elevate per la preparazione di complessi vinilici ed immidoilici di palladio(II) contenenti derivati cationici del PTA come leganti ancillari. Di fondamentale importanza sarà caratterizzare i complessi di interesse mediante spettroscopia NMR. Tali composti verranno poi indagati in una fase successiva come potenziali agenti antitumorali (Figura 5).

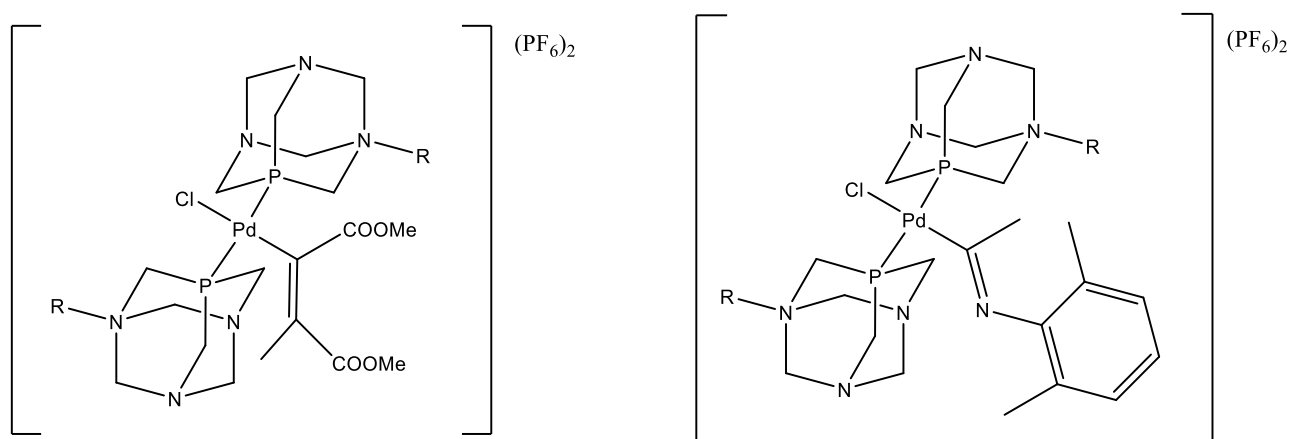


Figura 5 – Formula generale dei composti vinilici e immidoilici sintetizzati

2. Parte Sperimentale

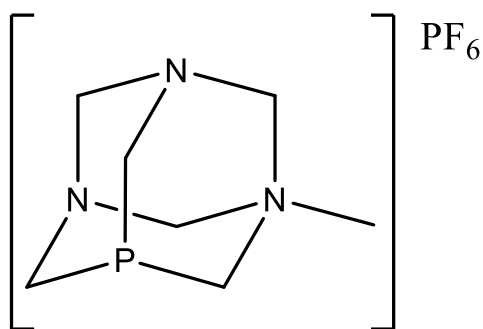
2.1 Solventi e Reagenti

I solventi e i reagenti di partenza utilizzati sono stati acquistati dalla Sigma-Aldrich o erano già disponibili in laboratorio. I leganti (**2c**) e (**2d**) sono stati sintetizzati dal gruppo del Prof. Hashmi (Università di Heidelberg, Germania).

2.2 Strumentazione utilizzata

Gli spettri ^1H NMR e $^3\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR sono stati ottenuti tramite uno spettrometro NMR Bruker 300MHz.

2.3 Sintesi del [MePTA]PF₆ (**2a**)



Step 1: Sintesi [MePTA]I

Sono stati pesati 0.3501 g (2.227 mmol) di PTA e dopo averli trasferiti in un pallone da 100 mL, sono stati aggiunti 30 mL di acetone. Successivamente sono stati aggiunti 0.3280 g (2.311 mmol) di CH₃I. La soluzione è stata quindi scaldata a riflusso per un'ora, partendo da una soluzione incolore con progressivo intorbidimento della stessa dovuto alla precipitazione del prodotto. Il prodotto (solido bianco) è filtrato su Gooch G3 e lasciato ad asciugare sottovuoto.

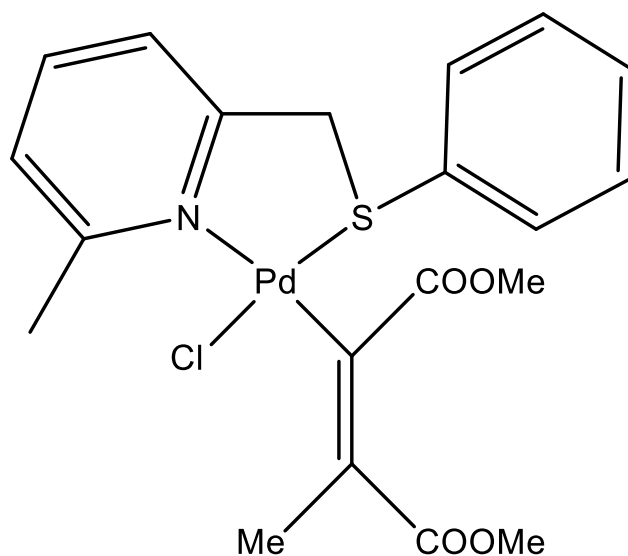
Step 2: Scambio PF₆

Sono stati pesati 0.4990 g (1.668 mmol) di [MePTA]I e sciolti in 16 mL di acqua distillata in un pallone da 50 mL. Alla soluzione, posta sotto agitazione, sono stati aggiunti 0.3340 g (1.814 mmol) di KPF₆ con successiva precipitazione quasi istantanea del prodotto di interesse. Si lascia comunque la miscela di reazione sotto agitazione per 40 minuti. Il precipitato rosa pallido è stato quindi filtrato su Gooch G3 e lasciato ad asciugare sottovuoto. Sono stati ottenuti 0.4g (1.261 mmol), corrispondenti ad una resa del 59%.

¹H-NMR (300MHz, DMSO, T = 298K, ppm) δ : 2.58 (s, 3H, CH₃), 3.71 – 4.94 (m, 12H, CH₂)

³¹P{¹H}-NMR (DMSO, T = 298K, ppm) δ : - 87.0 (s, mPTA), -144.2 (hept, 704 Hz, PF₆)

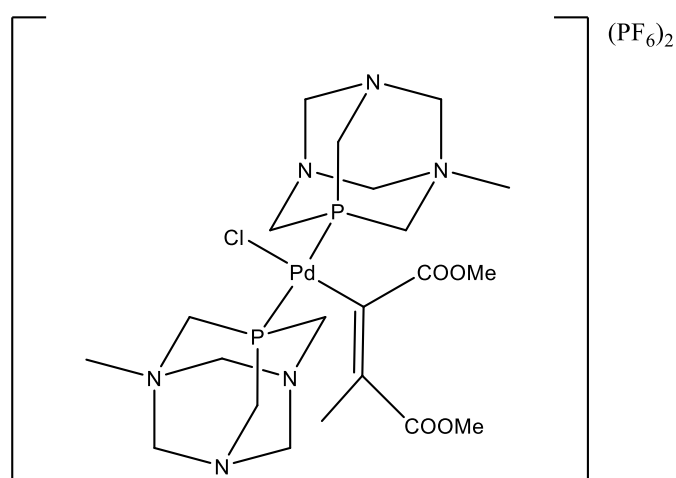
2.4 Sintesi del [(Me-PyCH₂SPh)Pd(ZC=CZMe)Cl] con Z = COOMe (1)



In un pallone codato da 50 mL, posto in atmosfera inerte (Ar), sono stati aggiunti 0.3120 g di [Me-PyCH₂SPh]Pd(Me)Cl] (0.8387 mmol), 0.131g (116 μ L, 0.9439 mmol) di dimetil-2-butinoato (DMAD) e 20 mL di diclorometano anidro. La miscela è stata quindi lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per circa 4 ore, osservando una variazione di colore molto lieve da giallo scuro a giallo chiaro. A reazione terminata la soluzione è stata filtrata su millipore per separare eventuali impurezze solide e successivamente il volume della soluzione è stato ridotto a circa 1 mL. L'aggiunta di circa 5 mL di *n*-esano ha consentito la precipitazione del prodotto, che è stato filtrato su Gooch G3 ed asciugato sottovuoto. Sono stati ottenuti 0.3488 g (0.6782 mmol) di prodotto (solido giallo chiaro) pari ad una resa dell'81%.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, T = 298K, ppm) δ : 2.43 (sb, 3H, =CCH₃), 3.16 (s, 3H, py-CH₃), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (sb, 3H, OCH₃), 4.33 (d, 1H, 15.9 Hz, CH₂S), 4.99 (d, 1H, 16.7 Hz, CH₂S), 7.06 (d, 1H, 7.2 Hz CH), 7.15 (d, 1H, 8.2 Hz, CH), 7.28-7.34 (m, 3H, SPh), 7.57 (t, 1H, 7.2 Hz, CH), 7.68 (bd, 2H 6.7 Hz, SPh).

2.5 Sintesi del [(MePTA)₂Pd(ZC=CZMe)Cl](PF₆)₂ con Z = COOMe (**3a**)

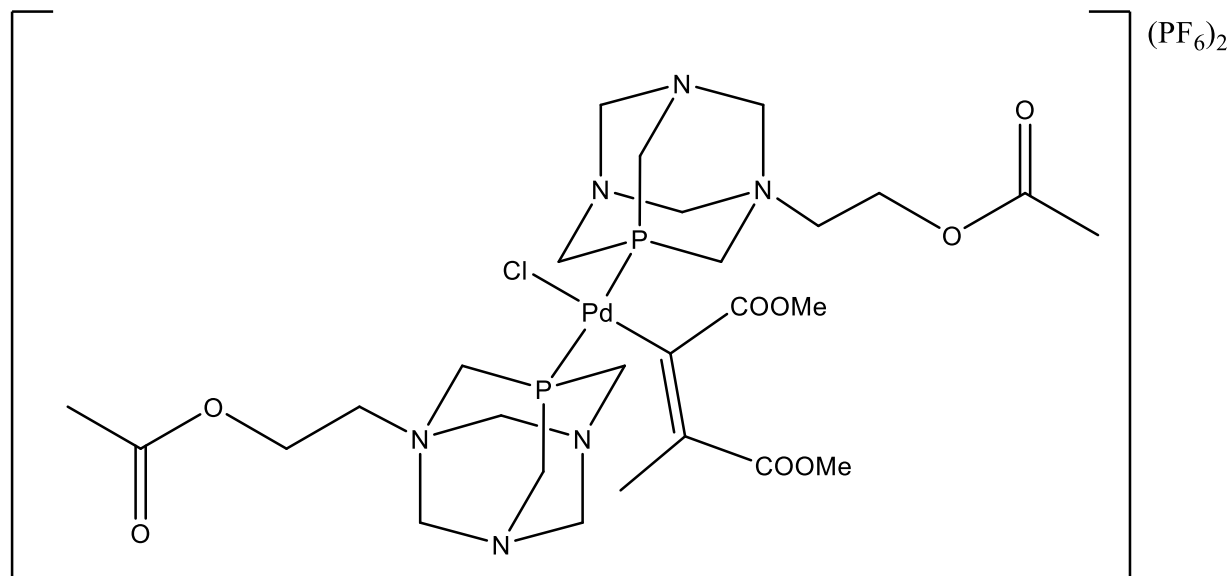


In un pallone da 50 mL sono stati sciolti 0.0457 g (0.0888 mmol) del precursore Pd(II)-vinilico (**1**) in 15 mL di CH₃CN. A tale soluzione sono stati aggiunti 0.0564 g (0.1777 mmol) di [MePTA]PF₆ (**2a**), e la miscela di reazione è stata lasciata sotto agitazione per 30 minuti a temperatura ambiente. Il solvente è stato eliminato al rotavapor e successivamente sono stati aggiunti 2 mL di DCM e 5 mL di Et₂O, ponendo la sospensione sotto agitazione magnetica vigorosa per qualche minuto. Il solido ottenuto è stato filtrato sottovuoto su Gooch G3 ed asciugato sottovuoto. Sono stati ottenuti 0.0705 g (0.0756 mmol) di prodotto (solido giallo chiaro) pari ad una resa dell'85%.

¹H-NMR (300MHz, CD₃CN, T = 298K, ppm) δ: 1.96 (s, 3H, CCH₃), 2.76 (s, 6H, NCH₃), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.07-4.95 (m, 24H, CH₂)

³¹P{¹H}-NMR (CD₃CN, T = 298K, ppm) δ: -43.6 (s, mPTA), -144.6 (hept, 701 Hz, PF₆)

2.6 Sintesi del [(PTA(CH₂)₂OCOCH₃)₂Pd(ZC=CZMe)Cl](PF₆)₂ con Z = COOMe (**3b**)

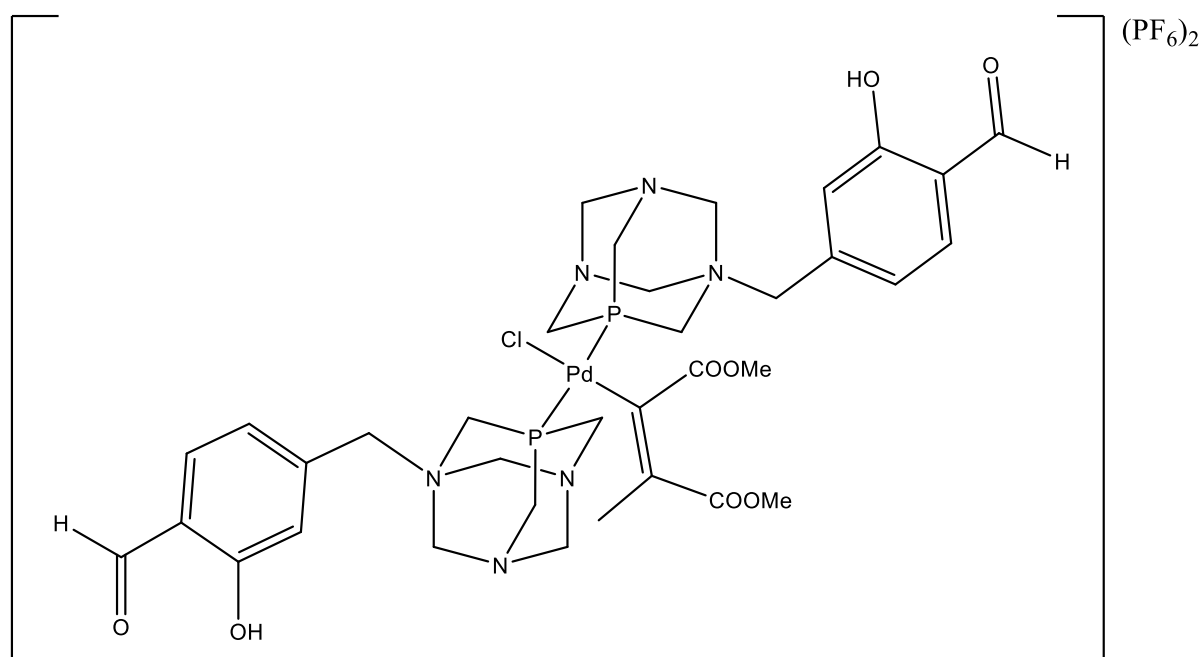


Il composto (**3b**) è stato sintetizzato seguendo la stessa procedura del composto (**3a**) utilizzando il legante (**2b**) [PTA(C₂H₄OCOCH₃)]PF₆ (0.0791 g, 0.2032 mmol) ed il precursore (**1**) (0.0522 g, 0.1015 mmol). Sono stati ottenuti 0.0719 g (0.0667 mmol) di prodotto (solido bianco) pari ad una resa del 66%.

¹H-NMR (300MHz, CD₃CN, T = 298K, ppm) δ: 1.96 (s, 3H, CCH₃), 2.12 (s, 6H, OCOCH₃), 3.26-3.38 (m, 4H, N⁺CH₂CH₂O), 3.67 (s, 3H, COOCH₃) 3.78 (s, 3H, COOCH₃), 4.11-5.12 (m, 24H, NCH₂), 4.37-4.42 (m, 4H, N⁺CH₂CH₂O)

³¹P {¹H}-NMR (CD₃CN, T = 298K, ppm) δ: -42.2 (s, mPTA), -144.6 (hept, 718 Hz, PF₆)

2.7 Sintesi del [(PTACH₂Ph(2-CHO-3-OH))₂Pd(ZC=CZMe)Cl](PF₆)₂ con Z = COOMe (**3c**)

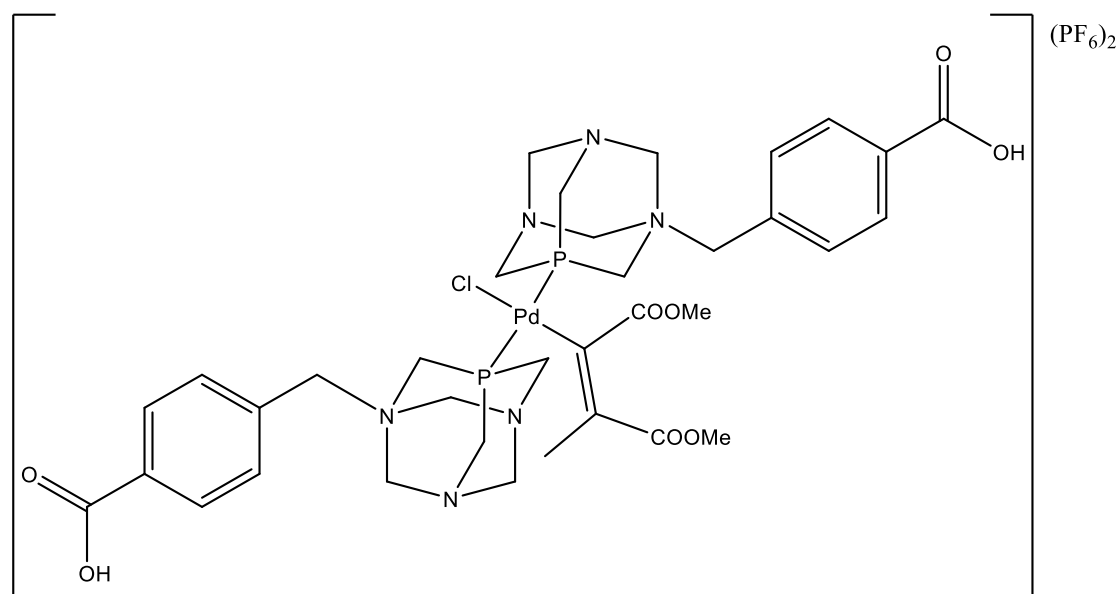


Il composto (**3c**) è stato sintetizzato seguendo la stessa procedura del composto (**3a**) utilizzando il legante (**2c**) [PTA(CH₂Ph(2-CHO-3-OH))](PF₆) (0.0896 g, 0.2049 mmol) ed il precursore (**1**) (0.0527 g, 0.1024 mmol). Sono stati ottenuti 0.0899 g (0.0787 mmol) di prodotto (solido bianco) pari ad una resa del 75%.

¹H-NMR (300MHz, CD₃CN, T = 298K, ppm) δ: 1.96 (s, 3H, CCH₃), 2.05 (s, 4H, CH₂), 3.60 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.89-4.90 (m, 24H, CH₂), 7.16 (d, 2H, 8.53 Hz, ArH) 7.59 (d, 2H, 8.41 Hz, ArH), 7.78 (s, 2H, ArH), 10.02 (s, 2H, CHO), 11.12 (s, 2H, OH)

³¹P{¹H}-NMR (CD₃CN, T = 298K, ppm) δ: -40 (s mPTA), -144.5 (hept, 693 Hz, PF₆)

2.8 Sintesi del [(PTACH₂Ph(4-COOH))₂Pd(ZC=CZMe)Cl](PF₆)₂ con Z = COOMe (**3d**)

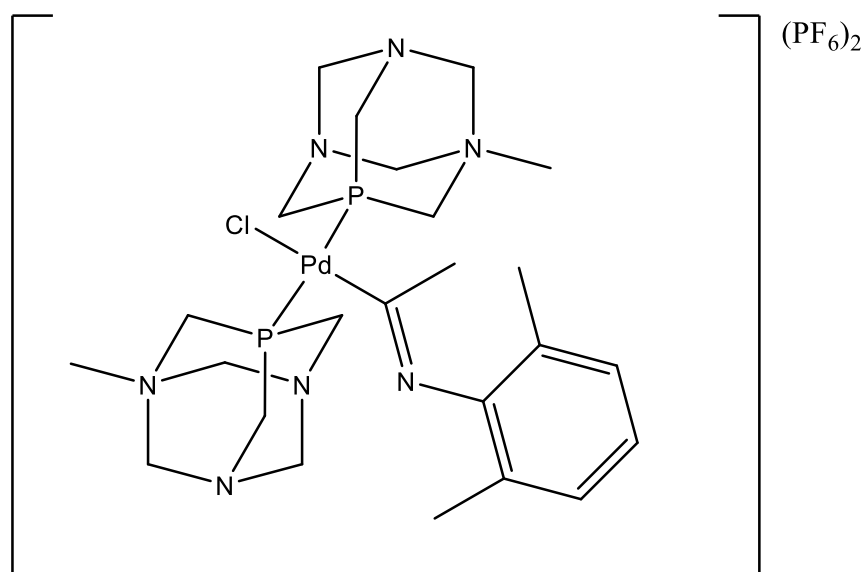


Il composto (**3d**) è sintetizzato seguendo la stessa procedura del composto (**3a**) utilizzando il legante (**2d**) [PTA(CH₂Ph(4-COOH))](PF₆) 0.0897 g (0.2052 mmol) ed il precursore (**1**) 0.0526 g (0.1022 mmol), utilizzando però come solvente 20 mL di una soluzione 2:3 ACN:MeOH. Sono stati ottenuti 0.1117 g (0.0952 mmol) di prodotto (solido bianco) pari ad una resa del 93%.

¹H-NMR (300MHz, CD₃CN, T = 298K, ppm) δ: 1.97 (s, 3H, CCH₃), 2.02 (s, 4H, CH₂), 2.23 (sb, 1H, COOH), 3.59 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.89-5.05 (m, 24H, CH₂), 7.14-7.41 (m, ArH), 7.56 (d, 7.60 Hz, ArH), 8.15 (d, 7.83 Hz, ArH)

³¹P{¹H}-NMR (CD₃CN, T = 298K, ppm) δ: -40.1 (s mPTA), -144.6 (hept, 705 Hz, PF₆)

2.9 Sintesi del $[(\text{PTAMe})_2\text{Pd}(\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}(2,6\text{-CH}_3\text{-Ph}))\text{Cl}](\text{PF}_6)_2$ (**5a**)



Il composto (**5a**) è stato sintetizzato seguendo la stessa procedura del composto (**3a**) utilizzando il legante (**2°**) $[\text{MePTA}]\text{PF}_6$ (0.0897 g, 0.2052 mmol) ed il precursore (**4**) $[(\text{PyCH}_2\text{SMe})\text{Pd}(\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}(2,6\text{-MePh}))\text{Cl}]$ (0.0405 g, 0.09478 mmol). Sono stati ottenuti 0.0822 g (0.0891 mmol) di prodotto (solido giallo) pari ad una resa del 94%.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3CN , $T = 298\text{K}$, ppm) δ : 2.18 (sb, 3H, NCCH_3) 2.21 (s, 3H, ArCH_3), 2.22 (s, 3H, ArCH_3), 2.68 (s, 6H, NCH_3), 4.02-4.99 (m, 24H, CH_2N) 7.02-7.43 (m, 3H, ArH)

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CD_3CN , $T = 298\text{K}$, ppm) δ : -49.3 (s, mPTA), -144.5 (hept, 708 Hz, PF_6)

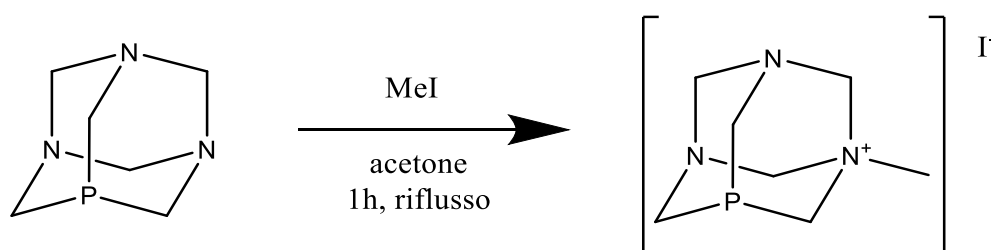
3. Risultati e Discussione

3.1 Precursori e Leganti

3.1.1 Discussione [MePTA]PF₆ (**2a**)

L'unico legante sintetizzato in laboratorio è stato il [MePTA]PF₆ (**2a**). Questo legante è stato il punto di partenza nella modulazione dei composti non solo vinilici ed imidoilici, ma anche allilici e butadienilici, sintetizzati da un collega parallelamente nel laboratorio di tesi.

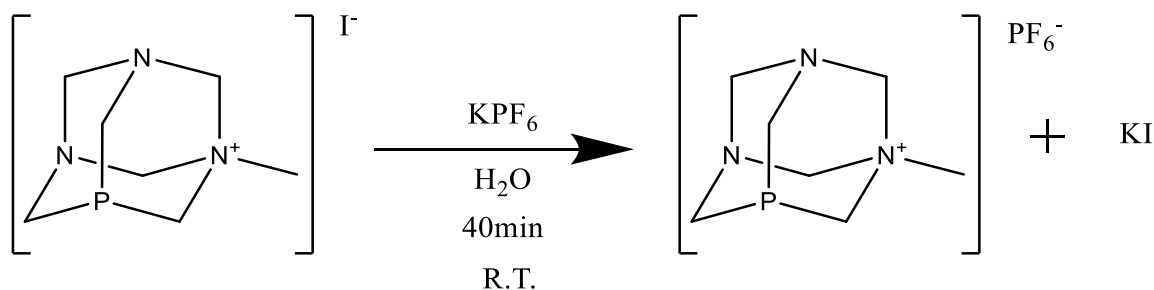
La sintesi di tale legante (Schema 5) è di per sé molto semplice e sfrutta la nucleofilicità dell'ammina terziaria del PTA [15]. Grazie al suo doppietto elettronico questa attacca il sito elettrofilo del metil ioduro ottenendo il corrispondente sale d'ammonio con I⁻ come controione. La reazione viene condotta in acetone a refluxo per un circa un'ora.



Schema 5 – Schema di sintesi del [MePTA]I

Il decorrere della reazione è segnalato dalla progressiva precipitazione del prodotto (solido bianco) che viene successivamente recuperato per filtrazione ed asciugato sottovuoto.

Lo step successivo corrisponde allo scambio dello ioduro con lo ione PF₆⁻ (Schema 6), ovvero un controione non complessante che non interferisce nella successiva coordinazione del legante fosfinico al centro metallico di palladio [17]. La reazione viene condotta in acqua in presenza di un'equivalente di KPF₆ e non presenta particolari criticità.



Schema 6 – Schema di sintesi del (**2a**)

L'avvenimento della reazione è evidenziato dall'immediata precipitazione del prodotto finale, essendo molto meno idrosolubile rispetto al composto di partenza. Attraverso gli spettri $^1\text{H-NMR}$ e $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (Figura 6a, 6b) in DMSO è stato confermato il buon esito della reazione e la purezza del prodotto. Combinate le rese dei due step la resa finale è pari al 59%.

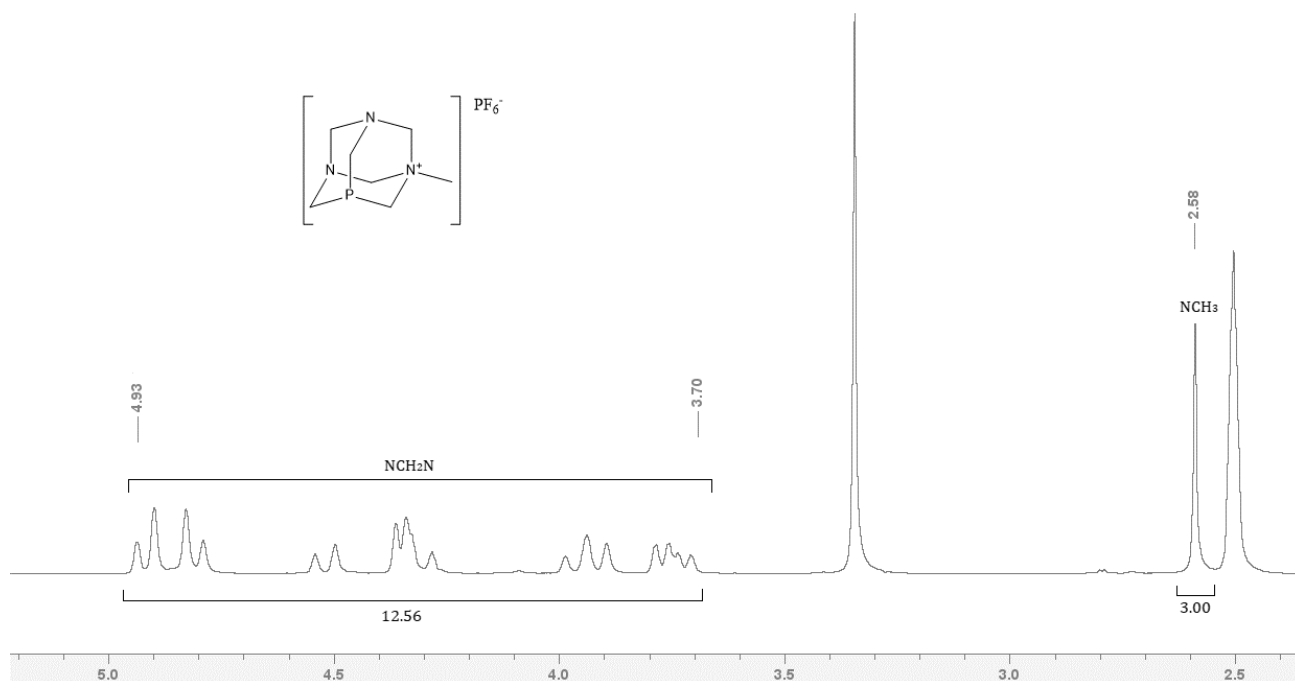


Figura 6a – $^1\text{H-NMR}$ di (2a) – (DMSO-d_6 $T = 298\text{K}$)

Lo spettro $^1\text{H-NMR}$ presenta i segnali dei gruppi metilenici tra 3.7 e 5 ppm e il segnale del sostituente metilico a circa 2.6 ppm.

Lo spettro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR mostra il settetto relativo al controione PF_6^- a circa -145 ppm e un singoletto a circa -87 ppm relativo al fosforo del MePTA. Quest'ultimo segnale è spostato a chemical shift più basso di circa 13 ppm rispetto al PTA di partenza (circa -100 ppm) [18], confermando quindi l'alchilazione.

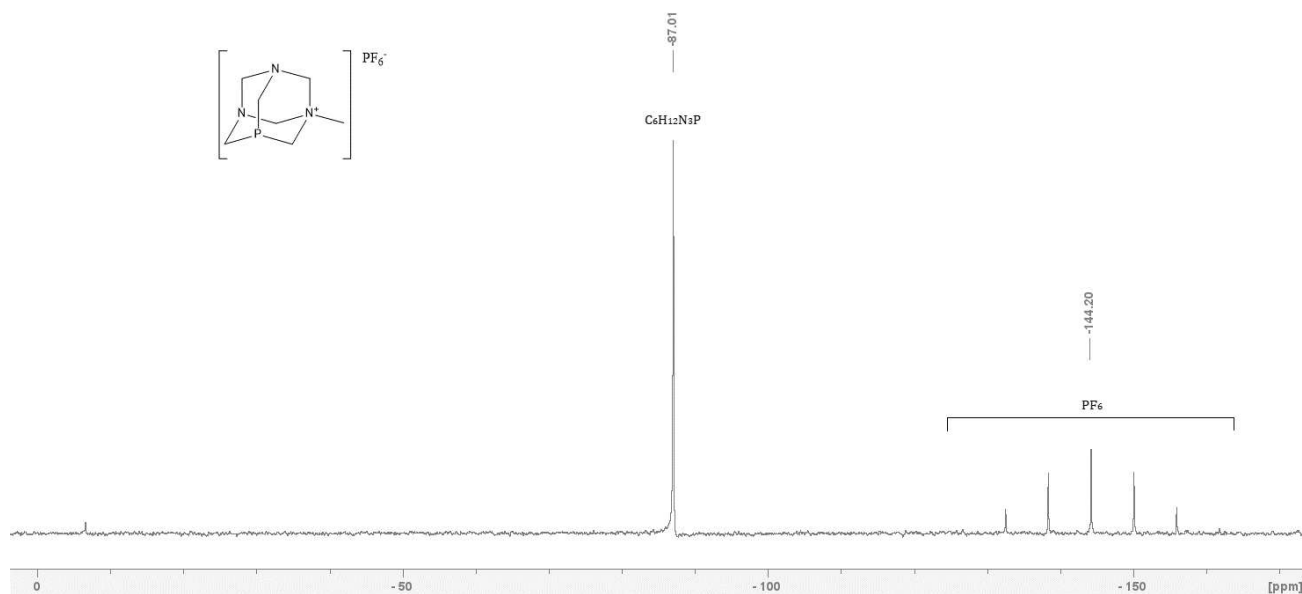


Figura 6b - $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (**2a**) – (DMSO- d_6 T = 298)

3.1.2 Discussione del precursore [(Me-PyCH₂SPh)Pd(ZC=CZMe)Cl] (**1**)

Il precursore utilizzato per la sintesi dei complessi **3a-d** che verranno discussi nei successivi paragrafi è stato il [(Me-PyCH₂SPh)Pd((COOMe)C=C(COOMe)Me)Cl] (**1**). Questo precursore è stato ottenuto per inserzione dell'alchino dimetil-2-butinoato (DMAD) (Figura 4) sul derivato Pd-metilico [(Me-PyCH₂SPh)Pd(Me)Cl] già presente nel laboratorio di ricerca (Schema 7). Come anticipato nella sezione introduttiva, una delle caratteristiche fondamentali del legante N-S è la capacità di modulare l'inserzione a partire dalla stechiometria della reazione. Nella sintesi è stata infatti utilizzata una quantità equimolare di DMAD per ottenere il complesso vinilico. Un eccesso di alchino e tempi di reazione più lunghi porterebbero invece al complesso butadienilico (prodotto di bis-inserzione).

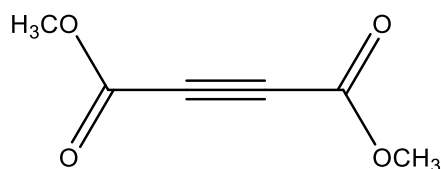
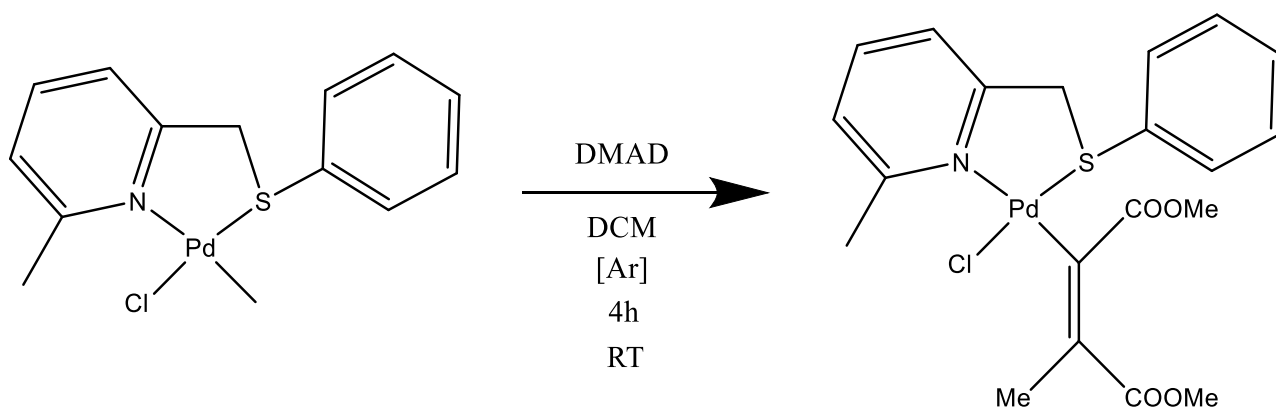


Figura 7 – Dimetil-2-Butinoato (DMAD)



Schema 7 – Schema di sintesi del precursore Pd-vinilico (1)

La sintesi è stata condotta in atmosfera inerte di argon e con solventi anidri al fine di ottenere un precursore quanto più puro possibile. La reazione richiede circa 4 ore per andare a completezza ed il prodotto è stato facilmente isolato per precipitazione da una miscela diclorometano/*n*-esano.

Per verificare il corretto esito della reazione, è stato effettuato uno spettro $^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3 (Figura 8) del precursore sintetizzato (solido giallo paglierino).

Lo spettro, notevolmente più complesso del precedente, permette di attestare l'inserimento del frammento vinilico i cui segnali relativi al gruppo OCH_3 rimarranno come punti di riferimento per le sintesi successive, come pure i segnali aromatici relativi al legante piridil-tioetero. Il picco relativo al gruppo metilico terminale del vinile si presenta come un singoletto largo a circa 2.4 ppm.

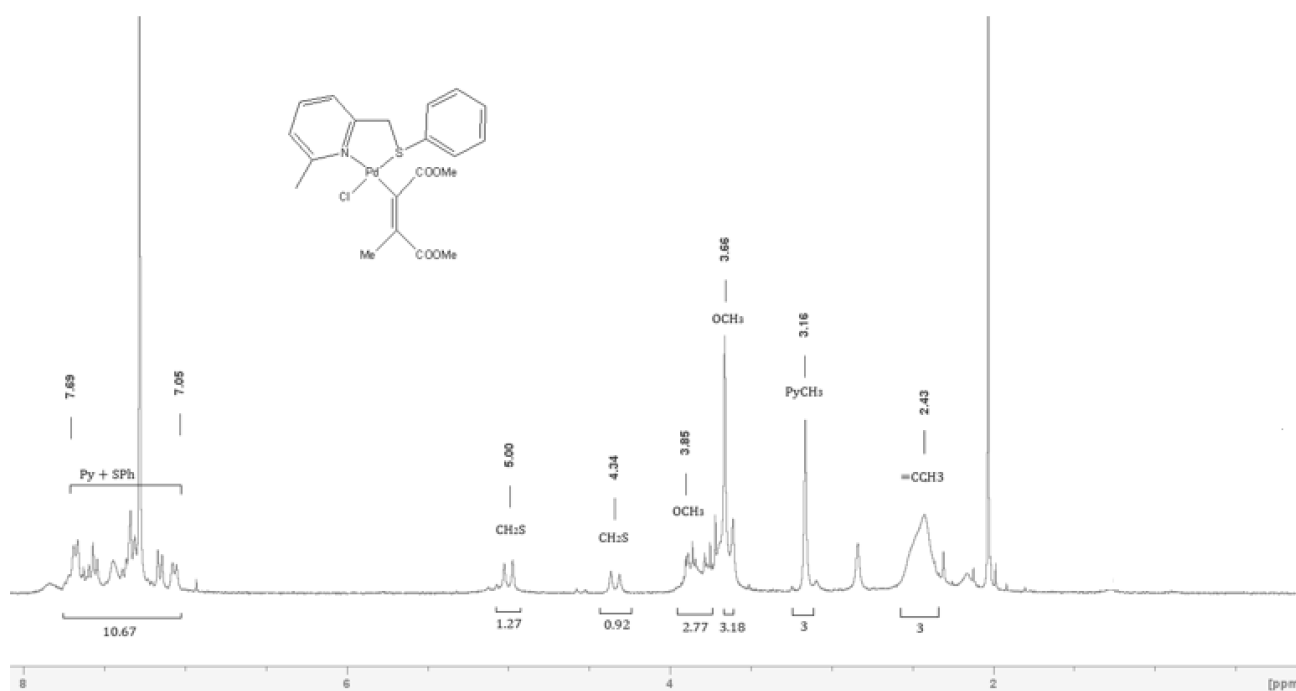


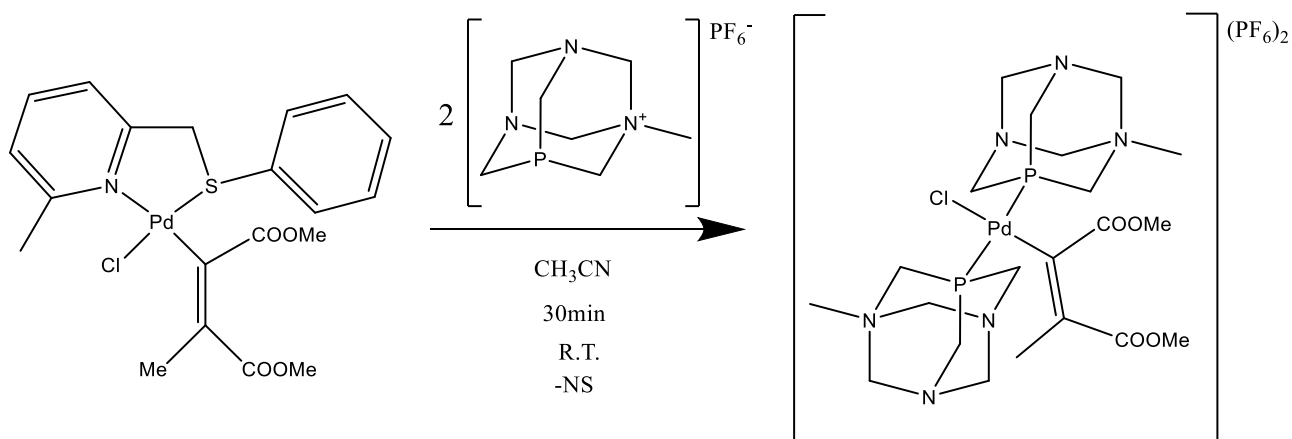
Figura 8 - $^1\text{H-NMR}$ di (1) – (CDCl_3 $T = 298\text{K}$)

3.2 Complessi Pd(II)-Vinilici

3.2.1 Discussione [(MePTA)₂Pd(ZC=CZMe)Cl](PF₆)₂ (**3a**)

Il primo complesso sintetizzato ha previsto la reazione tra il precursore Pd-vinilico (**1**) e due equivalenti del legante [MePTA]PF₆ con protocollo simile a quello impiegato in passato per la sintesi del complesso vinilico contenente il PTA neutro come legante ancillare [12]. In particolare, la reazione viene condotta a temperatura ambiente per circa 30 minuti e all'aria, impiegando acetonitrile non anidro come solvente (Schema 11). Riuscire a dimostrare la fattibilità di queste sintesi in condizioni blande è uno degli scopi principali della tesi, in particolare considerando la futura applicazione di questi complessi.

Previa rimozione del solvente, il prodotto finale è stato isolato mediante triturazione del solido con una miscela diclorometano/dietilere allo scopo di portare in soluzione il legante N-S e di sciogliere quanto meno possibile il complesso di interesse. Quest'ultimo è stato ottenuto come solido giallino mediante filtrazione, ottenendo una resa dell'85%.



Schema 8 – Schema di sintesi del (**3a**)

Il complesso ottenuto è stato caratterizzato mediante spettroscopie ¹H-NMR e ³¹P{¹H}-NMR (Figura 9a, 9b) registrati in CD₃CN. Per quanto riguarda lo spettro ¹H-NMR si riconoscono subito i segnali dei gruppi OCH₃ come singoletti a 3.67 e 3.87 ppm e il segnale relativo al gruppo metilico del MePTA a 2.76 ppm. Tali segnali, come pure quelli metilenici, sono a chemical shift diversi rispetto ai reagenti di partenza. L'assenza di segnali nella zona aromatica conferma la completa rimozione del legante piridil-tioetero. Il segnale del CCH₃ vinilico terminale non è ritrovabile immediatamente sullo spettro in quanto cade sotto il segnale del solvente.

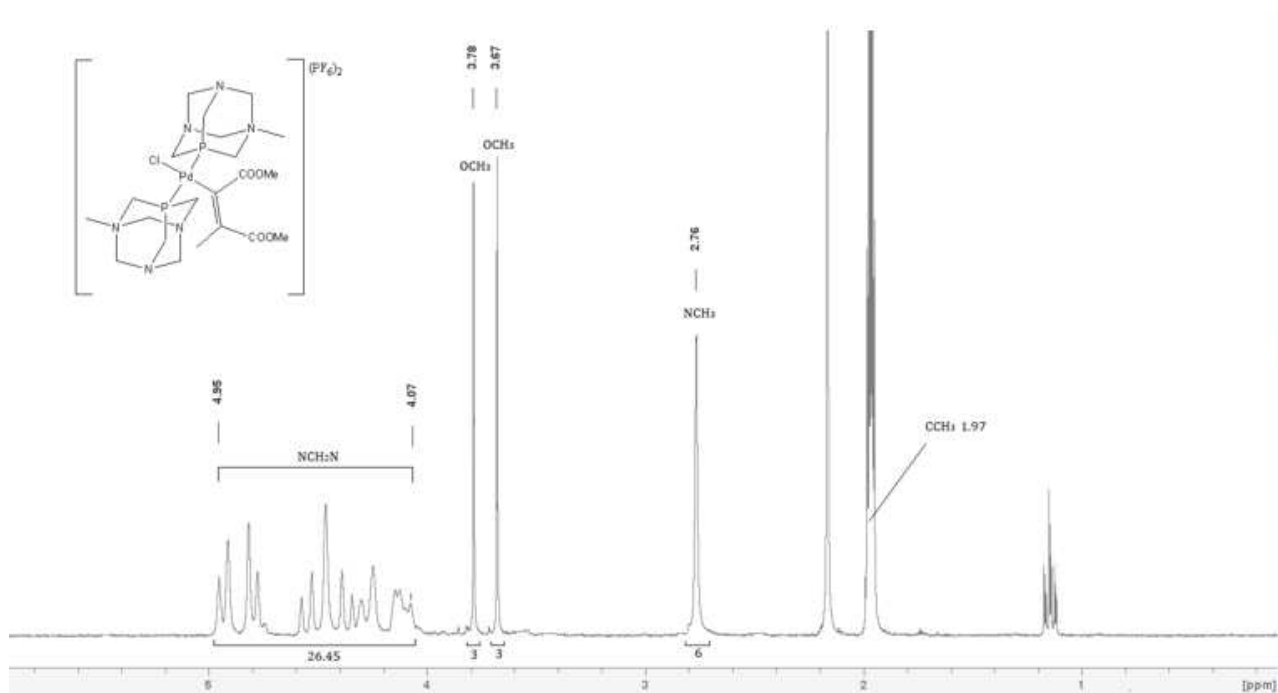


Figura 9a - $^1\text{H-NMR}$ del (**3a**) - (CD_3CN $T = 298\text{K}$)

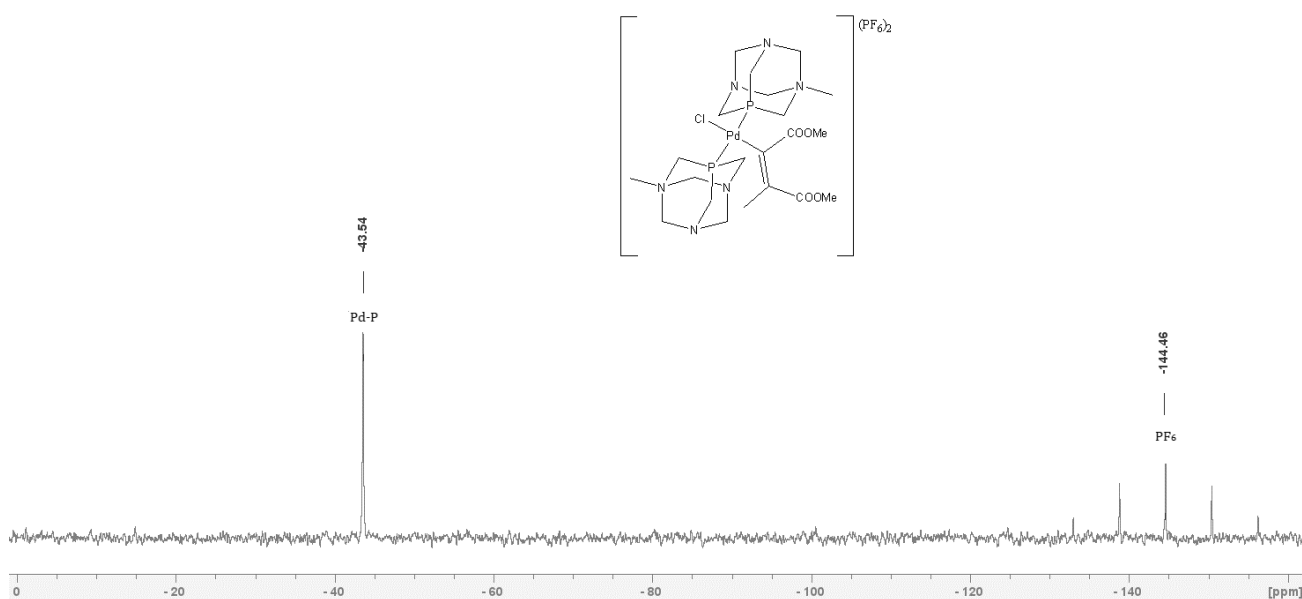


Figura 9b - $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR del (**3a**) (CD_3CN $T = 298\text{K}$)

Lo spettro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR conferma in maniera inequivocabile la formazione del prodotto di interesse. In particolare, la presenza di un singoletto a -43.6 ppm segnala l'avvenuta coordinazione della fosfina sul centro metallico ($\Delta\delta$ di circa 40 ppm rispetto alla fosfina libera), come pure il posizionamento delle due fosfine in mutua posizione *trans*. Inoltre, il settetto a -145 ppm conferma la presenza del controione PF_6^- .

3.2.2 Discussione $[(\text{PTA}(\text{CH}_2)_2\text{OCOCH}_3)_2\text{Pd}(\text{ZC}=\text{CZMe})\text{Cl}](\text{PF}_6)_2$ (**3b**)

Il legante (**2b**) (Figura 10) è stato scelto per la sua somiglianza all'acetilcolina (Figura 11), ovvero un neurotrasmettitore fondamentale nelle trasmissioni di segnali dal sistema centrale, nella contrazione nei muscoli e nei processi di memorizzazione e apprendimento [19].

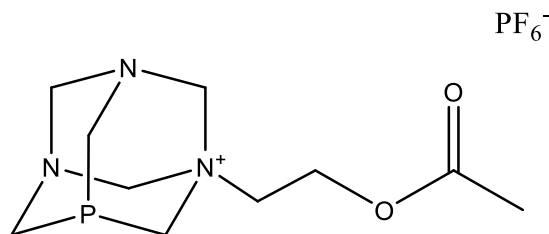


Figura 10 – Il legante (**2b**) $\text{PTA}((\text{CH}_2)_2\text{OCOCH}_3)\text{PF}_6$

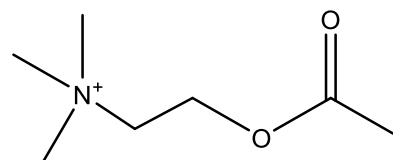
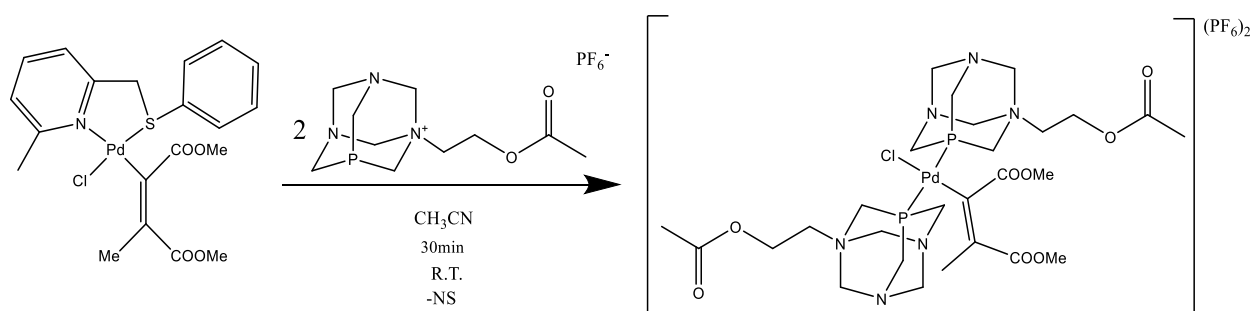


Figura 11 – Il neurotrasmettitore acetilcolina

La possibilità che questo legante possa avere un ruolo importante nell'attività antitumorale di un complesso metallico è già stata esplorata in passato sui centri metallici di Ru(II) e Pt(II) [20]. La sintesi del complesso (**3b**) è stata svolta in maniera analoga a quella del complesso (**3a**) (Schema 9).



Schema 9 – Sintesi del (**3b**)

Il composto finale è di colore bianco ed è stato ottenuto con una resa del 72%.

Lo spettro $^1\text{H-NMR}$ registrato in CD_3CN mette in evidenza tutti i segnali metilenici del PTA come pure quelli del sostituente $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$ tipico dei derivati dell'acetilcolina. I segnali del frammento vinilico sono coerenti con quelli osservati nel caso del composto (**3a**).

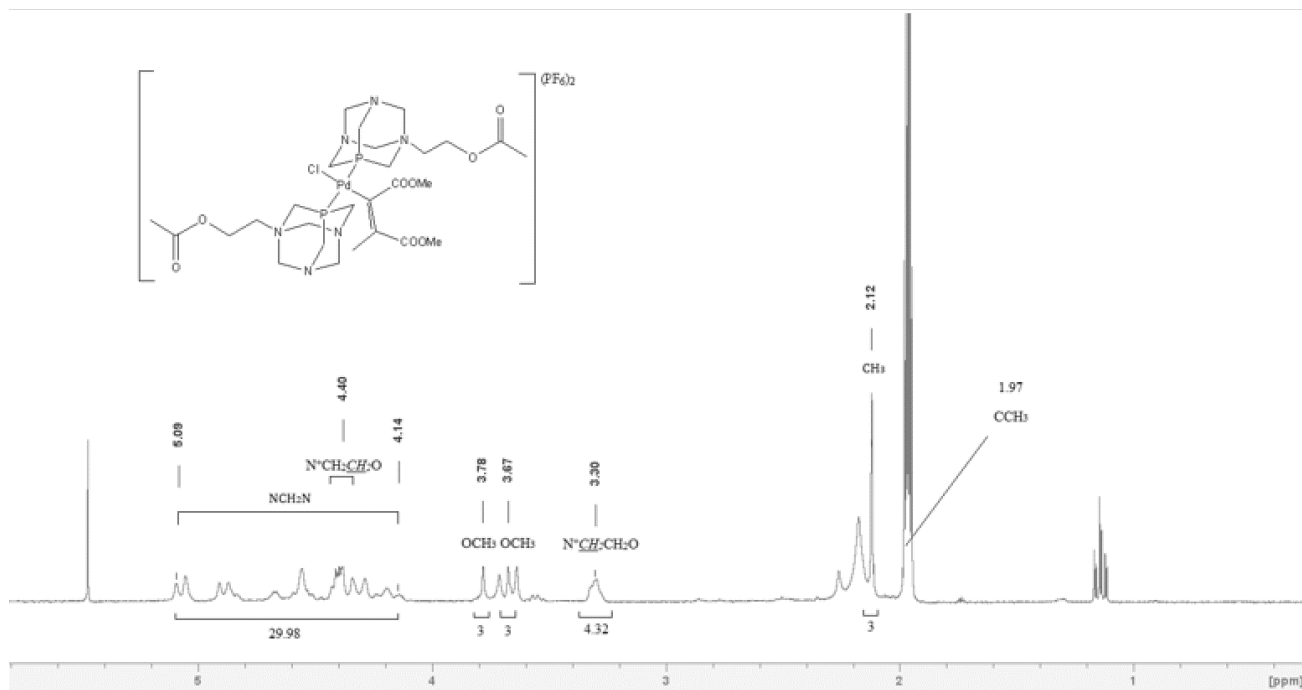


Figura 12a - $^1\text{H-NMR}$ di (**3b**) - (CD_3CN $T = 298\text{K}$)

Lo spettro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR presenta unicamente i segnali relativi al PF_6^- e al fosforo legato al centro metallico. Anche in questo caso, l'abbassamento del chemical shift (circa -40 ppm) del segnale relativo al fosforo legato al centro metallico rispetto a quello della fosfina libera indica chiaramente sia l'avvenuta coordinazione che la configurazione *trans* del complesso.

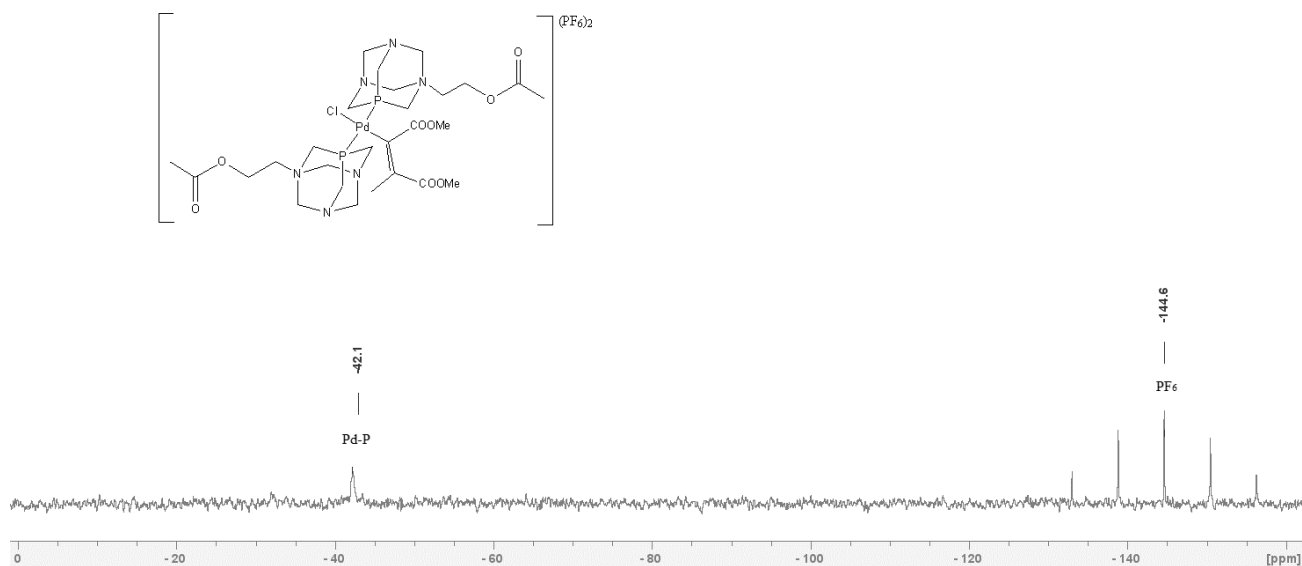


Figura 12b - $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR di (**3b**) - (CD_3CN $T = 298\text{K}$)

3.2.3 Discussione $[(PTACH_2(4-CHO-3-OH-Ph))_2Pd(ZC=CZMe)Cl](PF_6)_2$ (**3c**)

Il legante $PTACH_2(4-CHO-3-OH-Ph)$ (**2c**) è stato impiegato per valutare l'influenza di un sostituente aromatico sulla struttura del PTA, sulla scorta dei buoni risultati biologici ottenuti da altri gruppi di ricerca [21]. Tale legante (Figura 7) è stato sintetizzato dal gruppo del Prof. Hashmi in Germania.

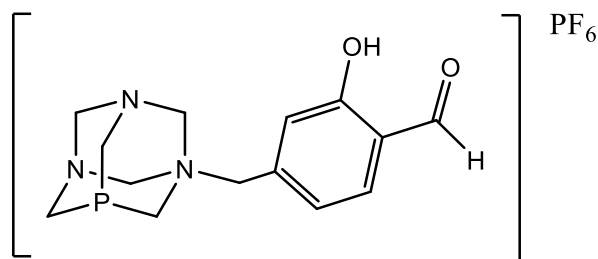
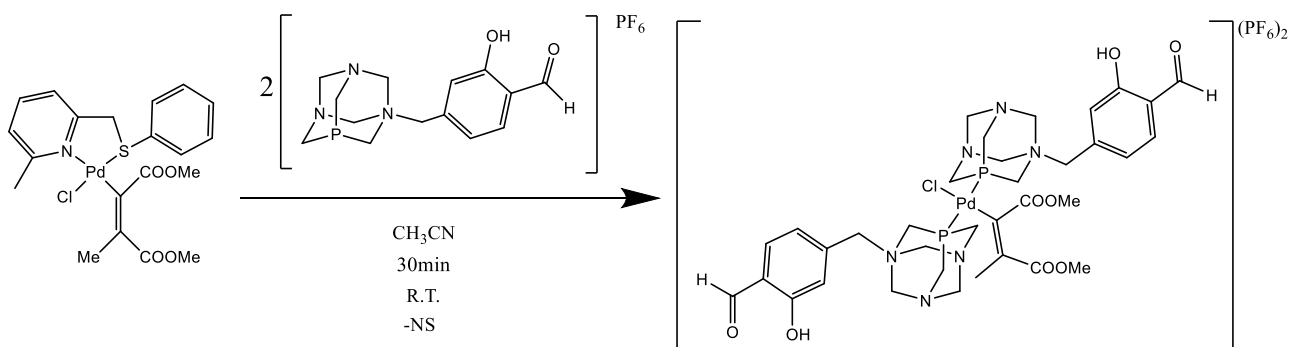


Figura 13 – Legante (**2c**) $[PTACH_2(4-CHO-3-OH-Ph)](PF_6)$



Schema 10 – Sintesi del complesso (**3c**)

La sintesi non differisce particolarmente dalle sintesi precedenti, ed il composto di interesse è stato isolato con una resa del 75%. Lo spettro 1H -NMR registrato in CD_3CN evidenzia i seguenti segnali caratteristici: 1) protoni fenolici ed aldeidici tra 10 e 12 ppm; 2) protoni aromatici tra 7 e 8 ppm; 3) segnali metilenici NCH_2N e OCH_3 tra 3 e 5 ppm; 4) protoni metilenici NCH_2Ph e il CH_3 vinilico terminale tra 1.9 e 2.1 ppm (Figura 14a, 14b).

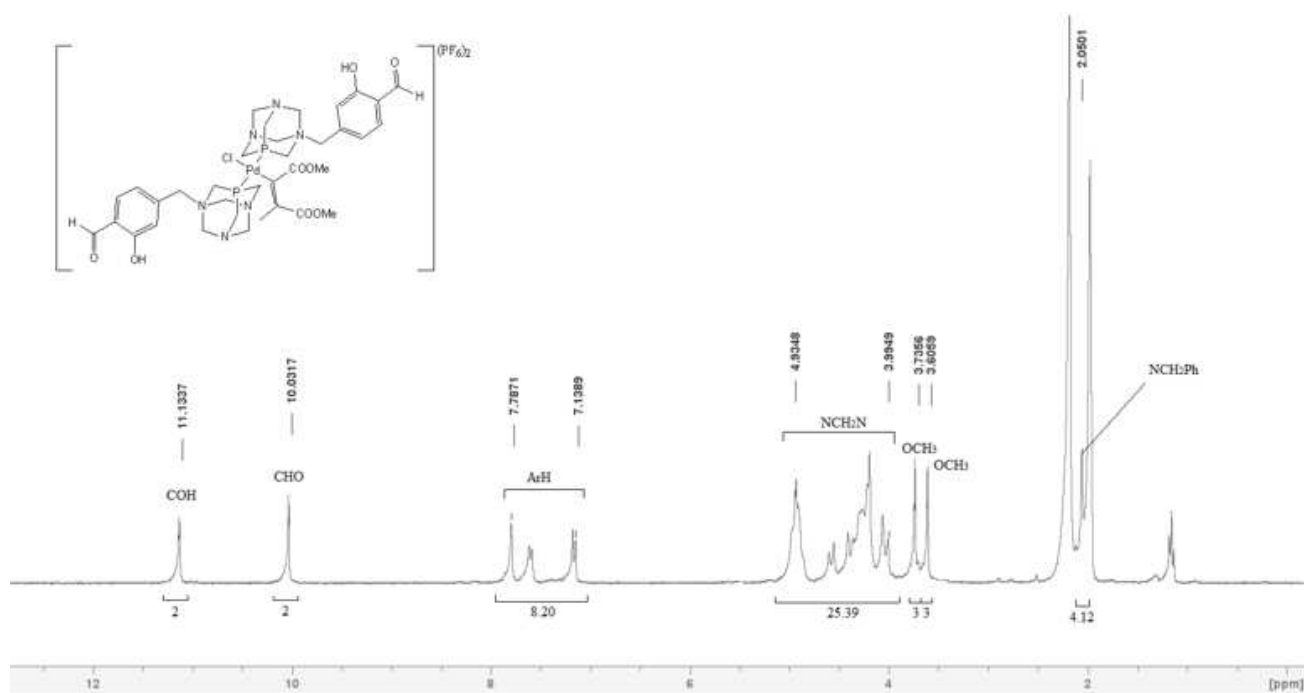


Figura 14a - $^1\text{H-NMR}$ di (**3c**) - (CD_3CN $T = 298\text{K}$)

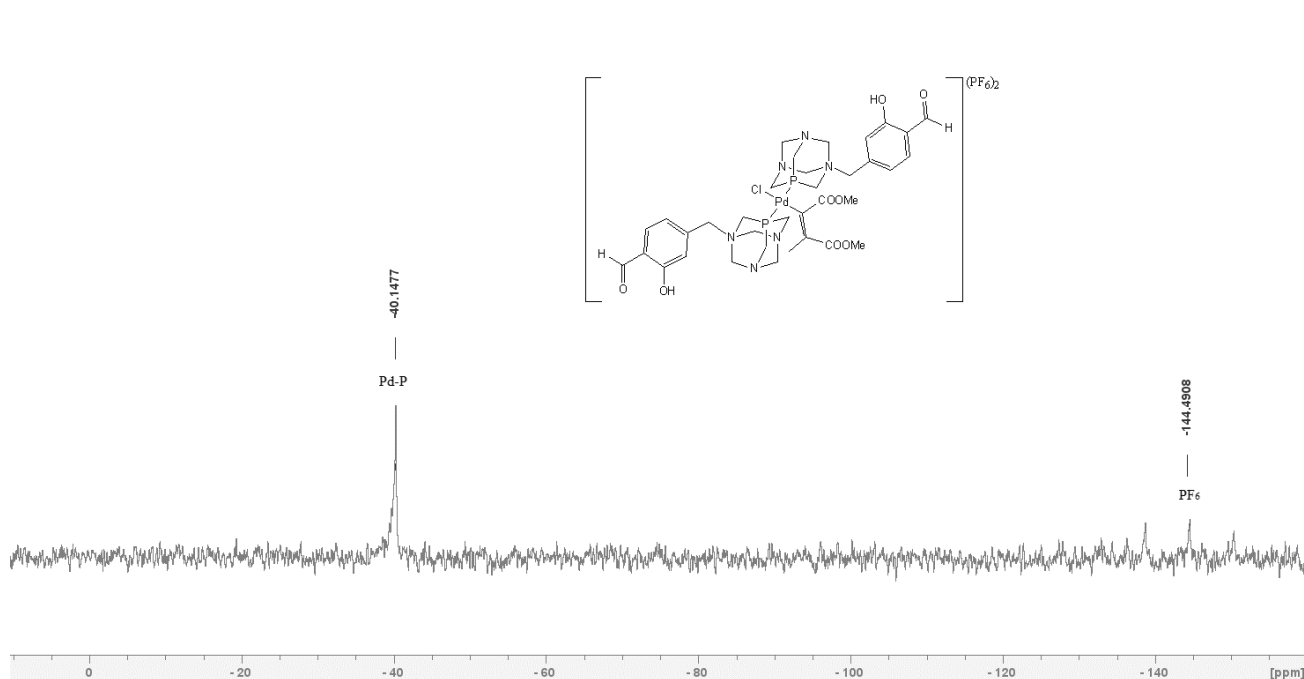


Figura 14b - $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR di (**3c**) - (CD_3CN $T = 298\text{K}$)

Nonostante la moderata solubilità del composto in CD_3CN , è possibile osservare nello spettro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR i caratteristici segnali della fosfina coordinata e del controione esafluorofosfato.

3.2.4 Discussione $[(PTACH_2(4-COOH-Ph))_2Pd(ZC=CZMe)Cl](PF_6)_2$ (**3d**)

Il legante $PTACH_2(4-COOH-Ph)(PF_6)$ (**2d**) (Figura 15) è l'ultimo utilizzato nel contesto dei complessi vinilici e presenta numerose somiglianze al legante (**2c**).

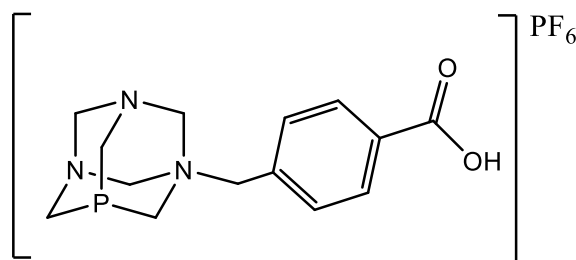
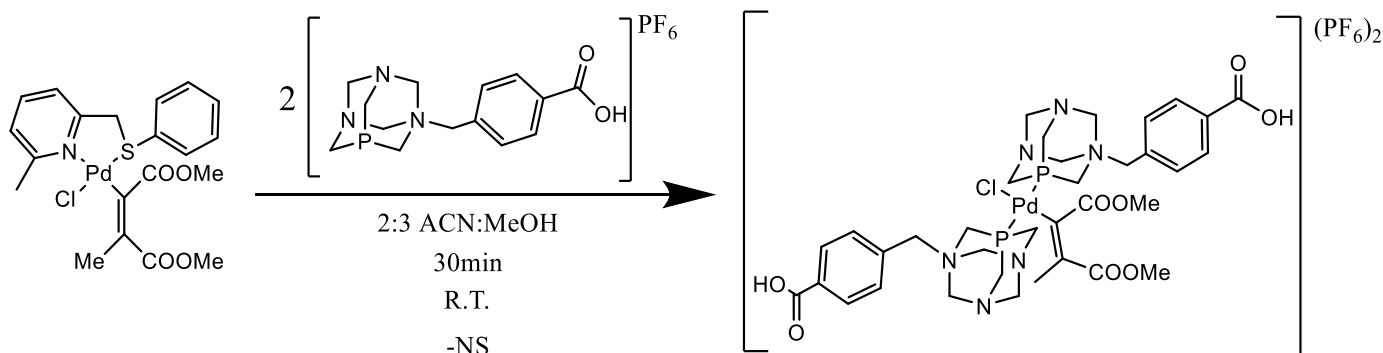


Figura 15 – Legante $PTACH_2(4-COOH-Ph)(PF_6)$

La sintesi è stata svolta similmente a quelle precedenti, con l'unica differenza del solvente impiegato (Schema 14). La scarsa solubilità del legante fosfinico in acetonitrile ha reso necessario impiegare una miscela 2:3 ACN/MeOH.



Schema 11 - Sintesi del complesso (**3d**)

Il prodotto (solido beige) è stato ottenuto con una resa del 93% e come al solito caratterizzato mediante spettroscopie 1H -NMR e $^{31}P\{^1H\}$ -NMR (Spettro 6) in CD_3CN .

Lo spettro 1H -NMR presenta gli stessi segnali del composto (**3c**), con l'assenza del gruppo ossidrilico ed aldeidico. Il segnale del protone carbossilico presente nel composto (**3d**) non è rinvenibile nello spettro a causa dello scambio con l'acqua presente nel solvente (vedi segnale allargato dell'acqua). Nella zona aromatica sono rinvenibili alcune tracce del legante piridil-tioetereo che è rimasto inglobato nel prodotto finale. In futuro, prima di effettuare i test biologici, si proverà ad eliminare tali tracce mediante ricristallizzazione.

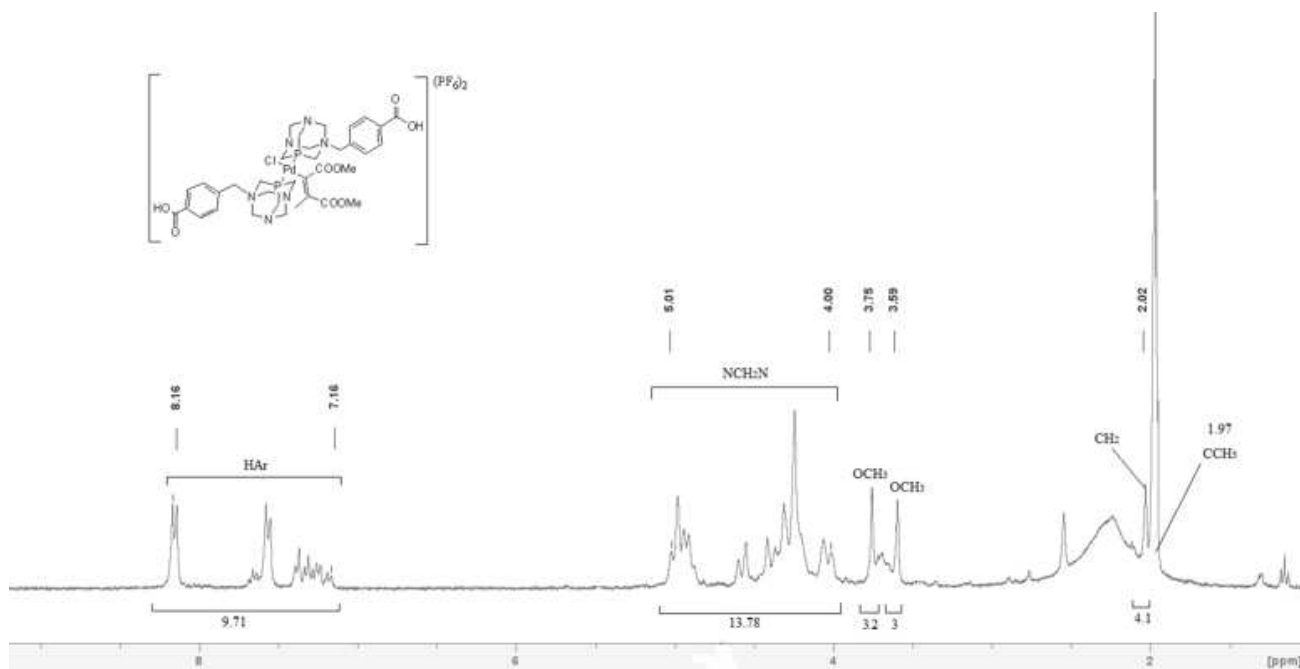


Figura 16a - $^1\text{H-NMR}$ di **(3d)** - (CD_3CN $T = 298\text{K}$)

Lo spettro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR presenta i caratteristici segnali della fosfina coordinata e del controione esafluorofosfato.

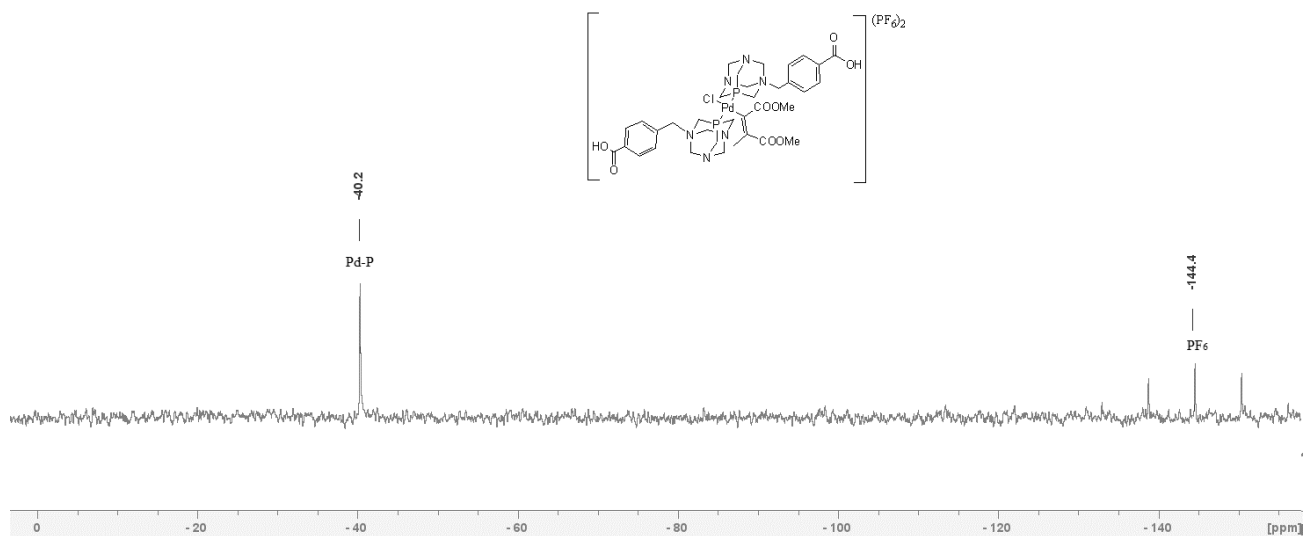


Figura 16b - $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR di **(3d)** - (CD_3CN $T = 298\text{K}$)

3.3 Complessi Immidoilici

3.3.1 Discussione $[(PTAMe)_2Pd(C(CH_3)N(2,6-CH_3-Ph))Cl](PF_6)_2$ (**5a**)

Per motivi di tempo, lo studio dei complessi immidoilici è stato limitato all'utilizzo del legante (**2a**). La sintesi del composto (**5a**) (Schema 15) è stata effettuata in condizioni analoghe a quelle impiegate per i complessi vinilici, impiegando però come precursore il complesso immidoilico $(PyCH_2SMe)Pd(C(CH_3)N(1-6-MePh))Cl$ (**4**) già presente in laboratorio (Figura 9).

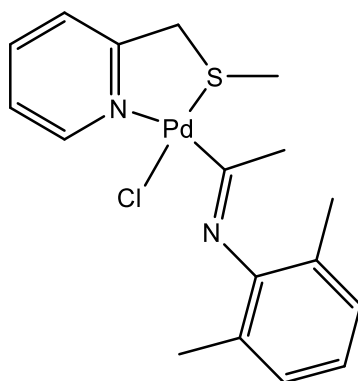
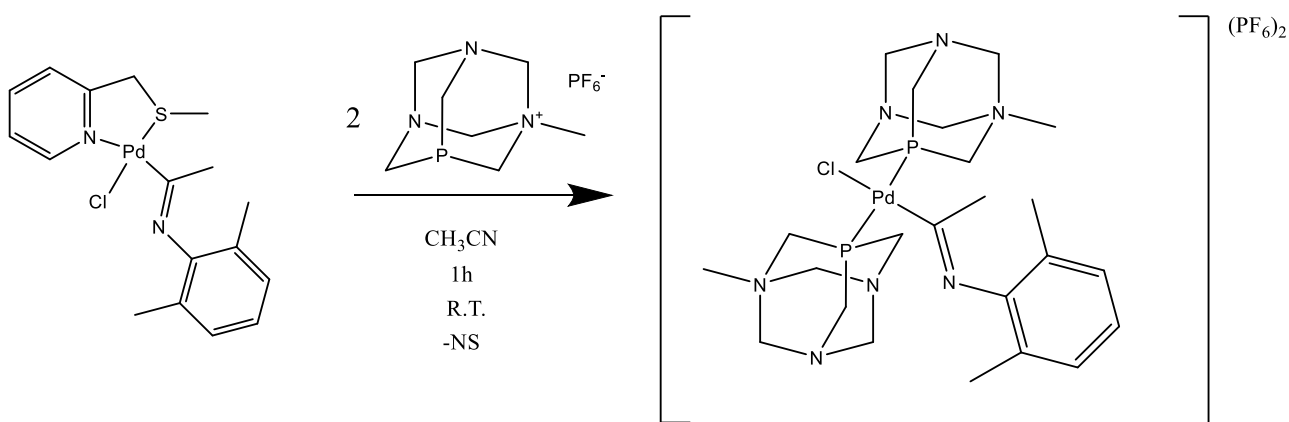


Figura 17 – Precursore (**4**)



Schema 12 – Schema di sintesi del (**5a**)

Il prodotto giallino ottenuto con una resa del 94% risulta leggermente meno solubile in acetonitrile rispetto ai composti vinilici precedenti. Ciò è dovuto all'aggiunta del sostituente aromatico (apolare) presente sull'immidoile.

Lo spettro 1H -NMR mette in evidenza i segnali aromatici del frammento immidoilico, i segnali metilenici del MePTA, il sostituente metilico del MePTA e i gruppi metilici del frammento immidoilico. Questi ultimi si trovano nell'intervallo 1.9-2.4 ppm, come mostrato nella Figura 18b.

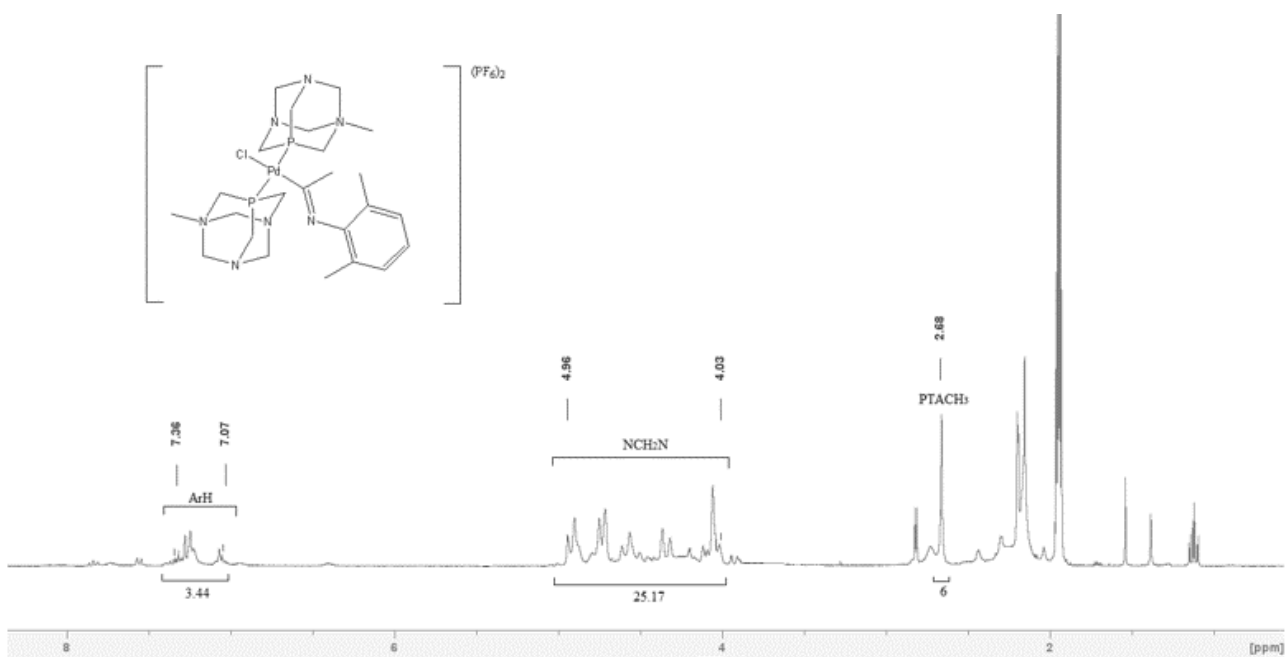


Figura 18a – 1H -NMR del (5a) - (CD₃CN T = 298K)

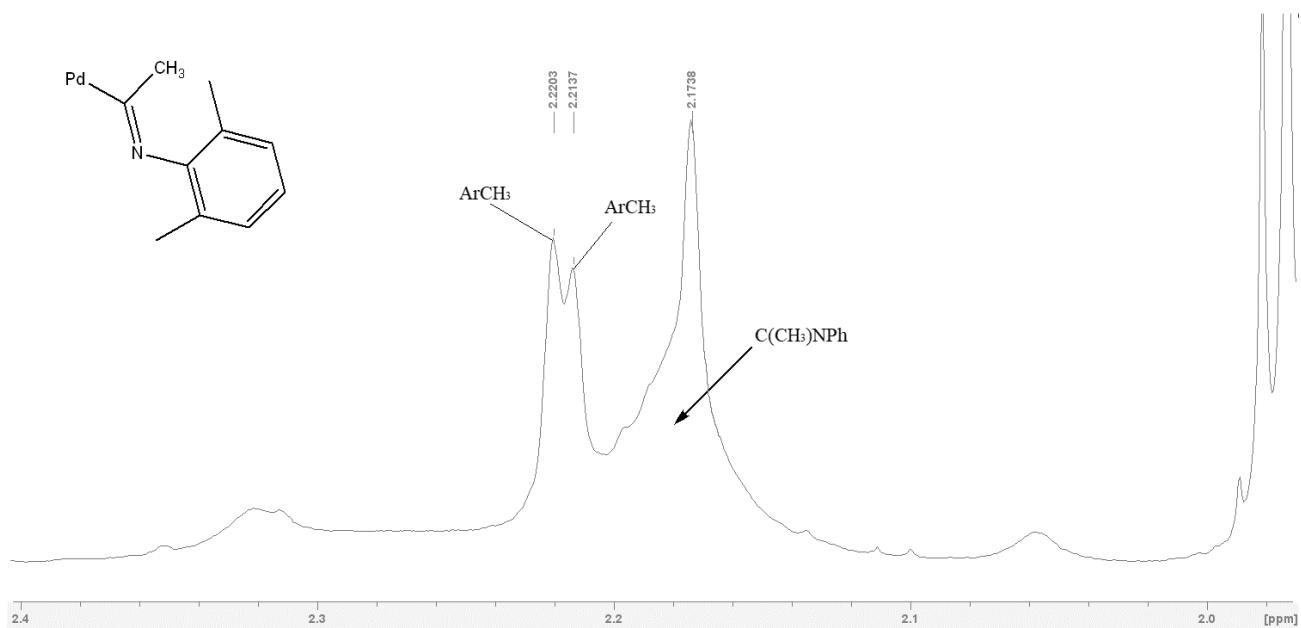


Figura 18b – 1H -NMR del (5a)
ingrandito tra 2.4 e 1.9 ppm

Lo spettro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR presenta unicamente i segnali relativi al PF_6^- e al fosforo legato al centro metallico. Anche in questo caso, l'abbassamento del chemical shift (circa -50 ppm) del segnale relativo al fosforo legato al centro metallico rispetto a quello della fosfina libera indica chiaramente sia l'avvenuta coordinazione che la configurazione *trans* del complesso.

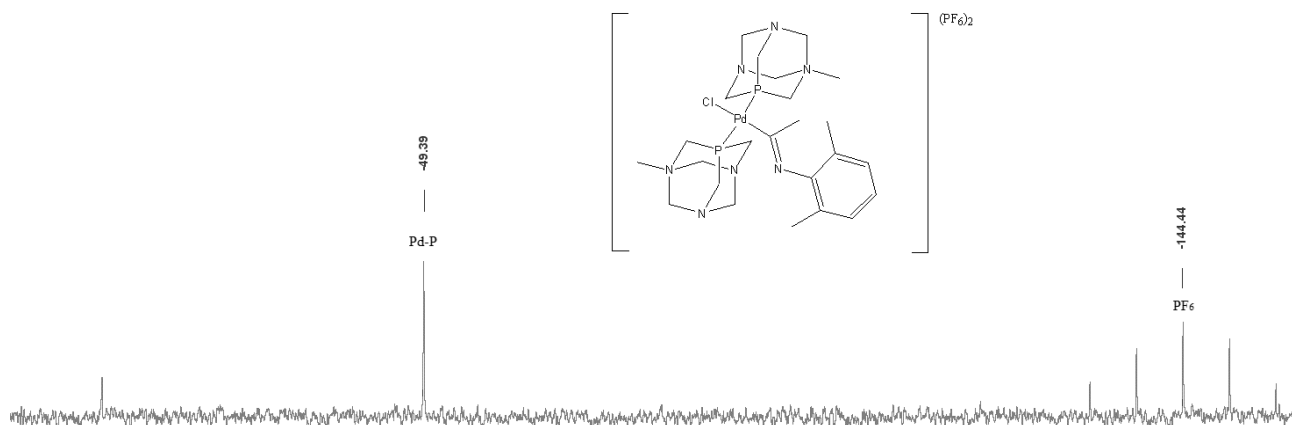


Figura 18c – $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR del (5a) - (CD_3CN $T = 298\text{K}$)

4. Conclusioni

Con la tesi svolta è stato possibile sviluppare una via sintetica unica per la preparazione di 5 nuovi complessi di Pd(II) contenenti i frammenti immidoile o vinile e derivati cationici del PTA come leganti ancillari. Il protocollo sintetico descritto prevede di operare in condizioni molto blande (temperatura ambiente per 30 minuti), all'aria e con solventi non anidri. Tutti i composti sono stati caratterizzati mediante spettroscopia NMR, confermando l'avvenuta sostituzione del legante piridil-tioetereo con due leganti fosfinici, come pure la mutua posizione *trans* di questi ultimi.

I composti sintetizzati si differenziano per il tipo di legante ancillare e/o per il tipo di frammento organometallico. Tali composti verranno successivamente testati come potenziali agenti antitumorali, dove verrà analizzato in dettaglio il ruolo dei sostituenti del PTA e il ruolo del frammento organometallico.

5. Bibliografija

- [1] (a) Tsuji J. *Palladium reagents and catalysts*. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2004. (b) Negishi EI, De Meijere A, editors. *Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis*. John Wiley & Sons; 2003.
- [2] Hill, A.F., *Organotransition metal chemistry* (Vol. 7); Royal Society of Chemistry, (2002).
- [3] Van Leeuwen, P. W. N. M. *Homogeneous Catalysis Understanding the Art*; Springer Dordrecht, Paesi Bassi, (2004), 10-23.
- [4] Martin, R., Buchwald, S.L., *Palladium-catalyzed Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions employing dialkylbiaryl phosphine ligands*; *Accounts of chemical research*, 41(11), (2008), 1461-1473.
- [5] (a) Chen, A., Ostrom, C., *Palladium-based nanomaterials: synthesis and electrochemical applications*; *Chemical Reviews* 115(21), (2015), 11999-12044. (b) Cheng, Y.S., Yeung, K.L., *Palladium–silver composite membranes by electroless plating technique*; *Journal of Membrane Science*, 158(1-2), (1999), 127-141. (c) Adams, B.D., Chen, A., *The role of palladium in a hydrogen economy*; *Materials today* 14(6), (2011), 282-289.
- [6] Hartmann, J.T., Lipp, H.P. *Toxicity of platinum compounds*; *Expert opinion on pharmacotherapy* 4(6), (2003).
- [7] Orbell, J.D., Solorzano, C., Marzilli, L.G., Kistenmacher, T.J., *Am. Chem. Soc.*; (1982), 3806-3810.
- [8] Lazarević, T., Rilak, A., Bugarčić, Ž.D., *Platinum, palladium, gold and ruthenium complexes as anticancer agents: Current clinical uses, cytotoxicity studies and future perspectives*; *European journal of medicinal chemistry* 142, (2017), 8-31.
- [9] (a) Scattolin, T., Voloshkin, V.A., Visentin, F., Nolan, S.P., *A critical review of palladium organometallic anticancer agents*; *Cell Reports Physical Science* 2(6), (2021). (b) Scattolin, T., Bortolamiol, E., Visentin, F., Palazzolo, S., Caligiuri, I., Perin, T., Canzonieri, V., Demitri, N., Rizzolio, F., Togni, A., *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. *Chemistry: A European Journal* 26(51), (2020) 11868-11876.

- [10] La Pointe, A.M., Brookhart, M. *Reactions of Cationic Palladium(II) Methyl and Vinyl Complexes with Alkynes*; *Organometallics* vol. 17, (1998), 1530-1537.
- [11] Maitlis, P. M. *Acc. Chem. Res.* vol 9; (1976), 93-99.
- [12] Kinglsey, J.C. *Recent fundamental studies on migratory insertion into metal-carbon bonds*; *Coord. Chem. Rev.* vol. 155, (1996), 209-243.
- [13] Novaselich, S. *Sintesi e attività antitumorale di nuovi complessi imidolici di palladio(II) con leganti ancillari fosfinici*, 2021/2018
- [14] Alessi, D. *Sintesi di nuovi complessi vinilici e butadienilici di Pd(II)*, 2021/2022
- [15] (a) Gonsalvi, L., Peruzzini, M. *1,3,5-Triaza-7-phosphaadamantane(PTA)*; *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, (2001). (b) Phillips, A.D., Gonsalvi, L., Romerosa, A., Vizza, F., Peruzzini, M., *Coordination chemistry of 1, 3, 5-triaza-7-phosphaadamantane (PTA): Transition metal complexes and related catalytic, medicinal and photoluminescent applications*; *Coordination chemistry reviews*, 248(11-12), (2004), 955-993.
- [16] Bochmann, M. "Non-Coordinating" Anions: *Underestimated Ligands*; *Angewandte Chemie International Edition in English*, 31(9), (1992), 1181-1182.
- [17] Daigle, D.J., Pepperman, A.B. and Vail, S.L., *Synthesis of a monophosphorus analog of hexamethylenetetramine*; *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 11(3), (1974), 407-408.
- [18] Forward, J.M., Assefa, Z., Staples, R.J., Fackler, J.P., *Syntheses and structural characterization of tetrahedral four-coordinate gold (I) complexes of 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane. An example of a hydrogen-bond-directed supramolecular assembly*; *Inorganic chemistry* 35(1), 16-22.
- [19] (a) Hasselmo, M.E., *The role of acetylcholine in learning and memory*; *Current opinion in neurobiology* 16(6), (2006), 710-715. (b) Bolton, T.B., Lim, S.P., *Action of acetylcholine on smooth muscle*; *Zeitschrift fur Kardiologie* 80, (1991), 73-77.
- [20] Ferretti, V., Fogagnolo, M., Marchi, A., Marvelli, L., Sforza, F. Bergamini, P., *Acetylcholine-like and Trimethylglycine-like PTA (1, 3, 5-Triaza-7-phosphaadamantane) Derivatives for the*

Development of Innovative Ru-and Pt-Based Therapeutic Agents; Inorganic Chemistry, 53(10), (2014), 4881-4890.

- [21] Thangam, R., Gokul, S., Sathuvan, M., Suresh, V., Sivasubramanian, S., *A novel antioxidant rich compound 2-hydroxy 4-methylbenzaldehyde from Decalepis arayalpathra induces apoptosis in breast cancer cells*; Biocatalysis and Agricultural Biotechnology 21, (2019), 101339.