
SCUOLA DI SCIENZE
Dipartimento di Chimica Industriale "Toso Montanari"

Corso di Laurea Magistrale in

Chimica Industriale

Classe LM-71 - Scienze e Tecnologie della Chimica Industriale

Sintesi e caratterizzazione di nuovi complessi idrurici di Ru(II) con leganti bidentati (N,O) e (N,N)

Tesi di laurea sperimentale

CANDIDATO

Matteo Monti

RELATORE

Chiar.mo Prof. Silvia Bordoni

CORRELATORE

Dr. Gabriele Micheletti

Chiar.mo Prof. Carla Boga

ABSTRACT

Herein we report the investigations concerning the substitution reactions on the starting dihydride species $[\text{Ru}(\text{CO})(\text{H})_2(\text{PPh}_3)_3]$ by a class of aromatic bidentate rings containing N-atom as bispyrazolylmethane, phenanthroline, bipyridine or N-heterocycles bearing a pendant auxiliary carboxyl side-arm as picolinic acid or pyrazinoic acid.

The purpose resides on finding new polar metal-substrates for studying the opportunity to anchor a nucleobase derivative like the THA (thymine acetic acid) or the HSA (hydroxyl-stearic acid) to test as potential antitumor drugs.

As a preliminary exploitation, we synthesized the very stable and inert classes of (N,O) and (N,N) chelate derivatives in reasonable yield and with no by-products or harsh conditions. We spectroscopically studied the stereo-electronic features in solution (ESI-MS, IR, heteronuclear NMR) and structurally by diffractometric X-ray analysis.

In spite of the shown inertness by the formed metal substrates, the MW-induced reactions with the biocompatible carboxylic acids seem to afford the expected di-hapto ($k^2\text{-O,O}$) $[\text{Ru}(\text{CO})\text{THA}(\text{LL}')\text{PPh}_3]^n$ in the case of both neutral $[\text{LL}=(\text{N,O}), n=0]$ or cationic metal substrates $[\text{L}=(\text{N,N}), n=+1]$. More insights are still investigated and will be topic of the future perspectives.

INDICE

INTRODUZIONE	5
SCOPO DELLA TESI.....	10
RISULTATI E DISCUSSIONE	11
Prima fase: scelta dei leganti per la sostituzione delle fosfine	11
Stato dell'arte	13
Reazioni di sostituzione con leganti bidentati (N,O)	18
Reazioni di sostituzione con Leganti bidentati (N,N)	21
Seconda fase: Coordinazione della funzione carbossilica al sito metallico	25
PARTE SPERIMENTALE	28
SINTESI DI $[\text{Ru}(\text{CO})(\text{H})_2(\text{PPh}_3)_3]^{[10]}$	29
1) COMPLESSI NEUTRI.....	30
1a) Sintesi di $(k\text{-N,O})[\text{Ru}(\text{CO})\text{H}(\text{PPh}_3)_2(\text{Py-2-COO})]$	30
1b) Sintesi di $(k\text{-N,O})[\text{Ru}(\text{CO})\text{H}(\text{PPh}_3)_2(\text{Pyz-2-COO})]$	31
2) COMPLESSI CATIONICI	32
2a) Sintesi di $(k\text{-N,N})[\text{Ru}(\text{CO})\text{H}(\text{PPh}_3)_2(\text{BPM})]\text{Cl}$	32
2b) Sintesi di $(k\text{-N,N})[\text{Ru}(\text{CO})\text{H}(\text{PPh}_3)_2(\text{Phen})]\text{OEt}$	33
2c) Sintesi di $(k\text{-N,N})[\text{Ru}(\text{CO})\text{H}(\text{PPh}_3)_2(\text{Bipy})]\text{Cl}$	34
2d) Sintesi di $(k\text{-N,N})[\text{Ru}(\text{CO})\text{H}(\text{PPh}_3)_2(\text{BPM})](\text{BPM})$	35
CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE.....	36
BIBLIOGRAFIA.....	41
ALLEGATI	44

INTRODUZIONE

I complessi di Ru(II) vengono studiati per le loro proprietà catalitiche o magnetiche, ma soprattutto è stata evidenziata la loro affinità con i principali costituenti del DNA^[1]. Tale prerogativa li rende interessanti per lo studio per un'eventuale attività biologica come farmaci antitumorali.

I complessi metallici utili per le loro proprietà anticancerogene presentano strutture che variano dai tradizionali composti di coordinazione che possono legarsi alle nucleobasi del DNA, previo rilascio di leganti come il cloruro, fino a specie organometalliche.

Questi ultimi in particolare hanno dimostrato di trasformare le cellule tumorali con una efficienza paragonabile al *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] limitandone l'effetto tossico verso le cellule integre e in alcuni casi superando la resistenza ai farmaci dopo trattamenti prolungati.

L'efficienza quasi sempre strettamente connessa alla struttura si manifesta con diverse azioni:

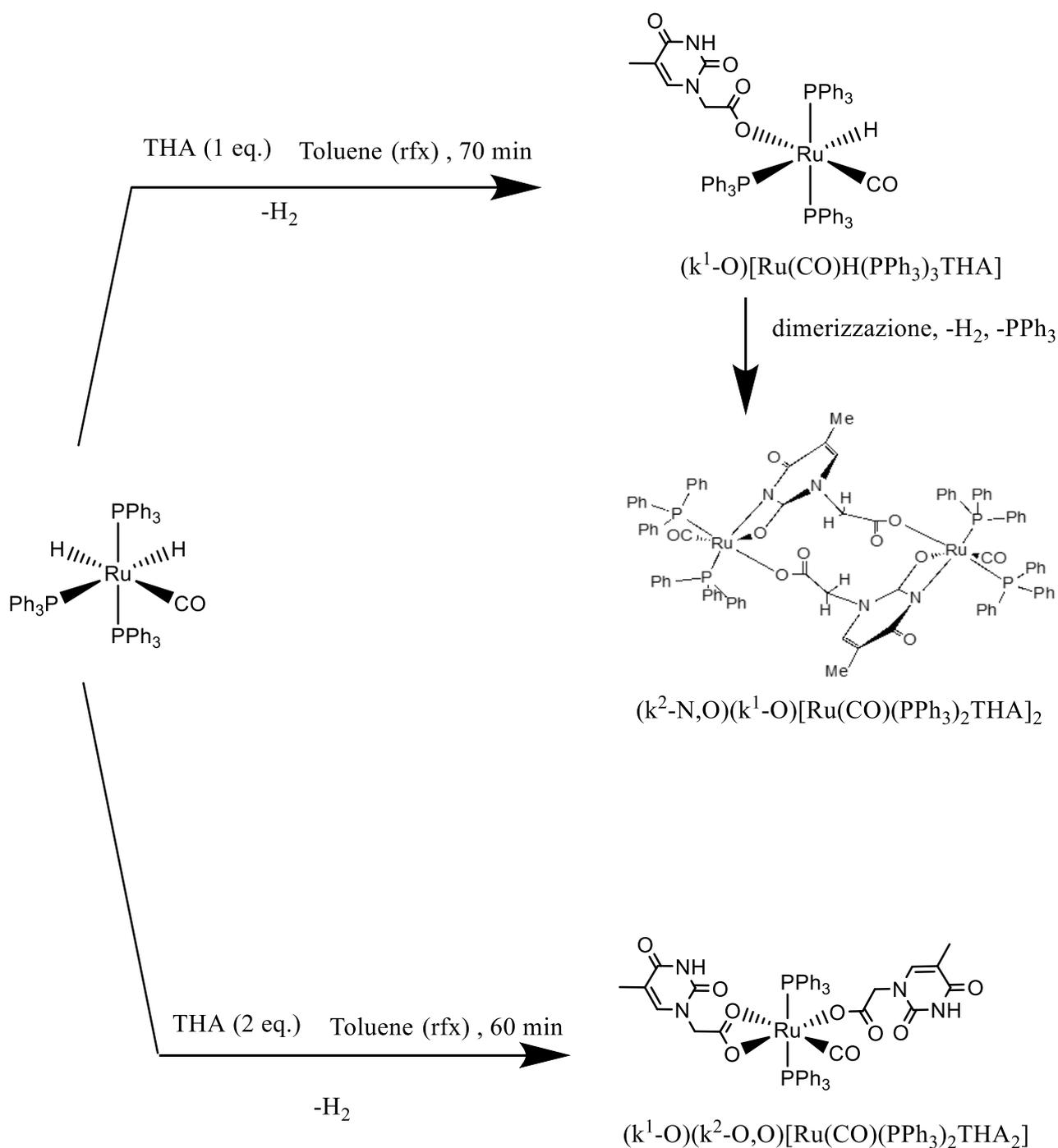
- come agente antiproliferativo, inibendo il trasporto delle cellule o gli enzimi che gli forniscono il nutrimento.
- modificando o interrompendo la replicazione degli acidi nucleici
- mostrando un'azione antimetastatica.

Interpretare le interazioni metallo-legante è cruciale per sviluppare relazioni struttura/attività nella chimica dei metalli di transizione: un metodo comune per sondare le proprietà elettroniche di un certo legante (o di una serie di leganti) è di studiare le variazioni nello spettro IR di un opportuno complesso metallo-carbonile.

La sensibilità della frequenza di stretching del C≡O rispetto alla sfera di coordinazione del metallo è la conferma che questo sia un indicatore versatile delle proprietà elettroniche del legante in questione; Un aspetto importante di questo approccio è possedere una struttura metallica tale da permettere una semplice complessazione degli opportuni leganti e poter fare un paragone diretto delle loro proprietà^[2].

A tale proposito sono numerosi gli esempi riportati in letteratura di complessi metallici con vari leganti organici e in alcuni casi le stesse basi nucleotidiche^[3-6].

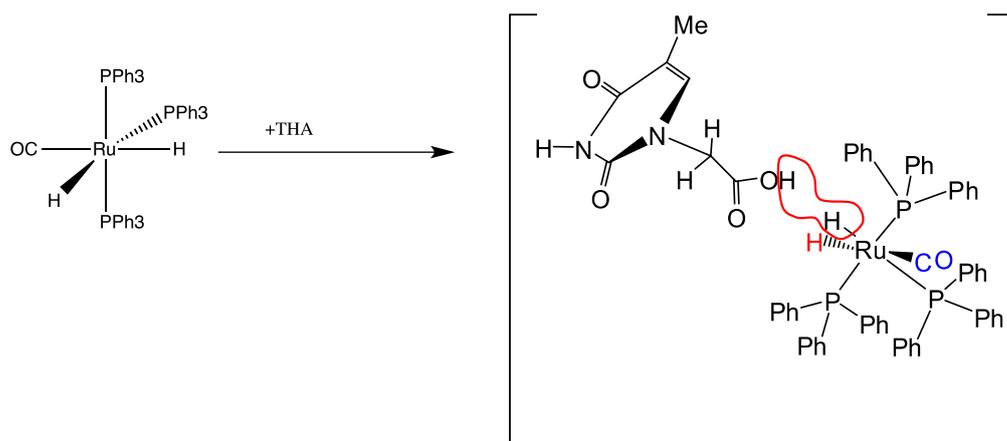
E' bene precisare che questo lavoro è stato incentrato solamente sulla parte chimica, ovvero quella riguardante la sintesi e caratterizzazione dei vari prodotti ottenuti, per la cui valutazione di attività biologica è necessario condurre degli studi più specifici (in vitro).



Schema 1: complessi con THA

Nei laboratori dove ho svolto la tesi, in precedenti lavori, è stata studiata la reazione tra il complesso $[\text{Ru}(\text{CO})(\text{H})_2(\text{PPh}_3)_3]$ e il legante timina acido acetico (THA), effettuando analoghe reazioni con l'acido acetico, per studiarne il relativo meccanismo.

Si è scoperto infatti che, per reazione tra l'idrogeno dell'acido acetico presente nel legante e un idruro del complesso, avveniva lo svolgimento gassoso di H_2 molecolare;



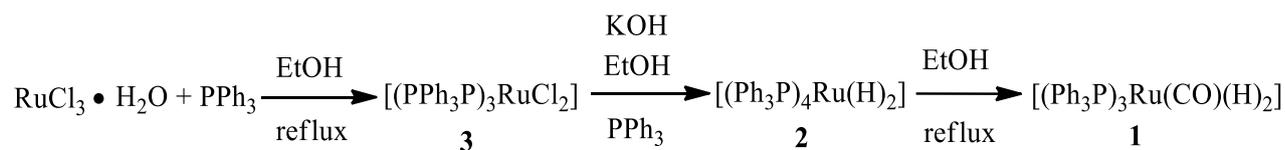
Schema 2: meccanismo di reazione dell'idruro

Successivamente si evidenziava una variazione di coordinazione da monoapto (η_1 -) a diapto (η_2 -) per concomitante rilascio di una $-PPh_3$. E' stato anche isolato e caratterizzato ai raggi X un dimero nel quale erano presenti due leganti THA a ponte tra due atomi di Ru, ogni centro metallico presentava un legante in coordinazione monoapto e un altro di tipo diapto.

La loro solubilità di questi prodotti non è sufficiente per effettuare ulteriori studi di tipo biochimico al fine di saggiarne l'attività biochimica in vitro. Pertanto si è pensato di studiare le reazioni di sostituzione con leganti chelanti eteroaromatici all' N, che presentassero il duplice requisito di essere più nucleofili, in quanto migliori donatori delle trifenilfosfine, unitamente a promuovere reazioni favorite sotto l'aspetto entropico, per ottenere quindi dei complessi idrurici di Ru(II).

Questa classe di complessi nota in letteratura, e' stata studiata in quanto mostrano alcune peculiari proprietà catalitiche, per esempio legati alla trasformazione degli alcoli^[7] o idrogenazione e per le loro proprietà magnetiche. E' noto che possono essere dei buoni precursori per complessi che sono in grado di interagire con i costituenti del DNA^{[8][9]}. Tra i precursori di Ru(II) più utilizzati si riportano i complessi arilici "piano-stool" ed i complessi carbonil-fosfinici, come $[RuCl_2(CO)(PPh_3)_3]$, $[RuCl(CO)H(PPh_3)_3]$ o $[Ru(CO)(H)_2(PPh_3)_3]$.

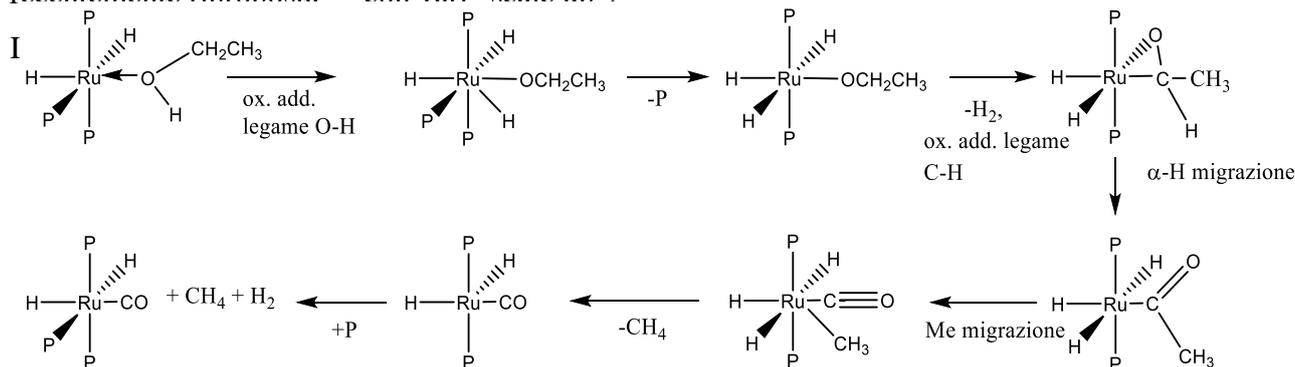
Quest'ultimo e' stato scelto come precursore per studiarne la reattività di sostituzione:



Schema 3: Intermedi coinvolti nella sintesi

Tale complesso viene sintetizzato a partire da $RuCl_3$, con una reazione semplice e quantitativa,

recentemente rintronosta^[10] con vari "scale up".



Schema 4: Meccanismo di formazione del complesso diidrico

Il solvente EtOH partecipa alla reazione attraverso un'addizione ossidativa sul metallo, seguita da un' α -migrazione del CO sul ruthenio, formando così il legame Ru-CO, con svolgimento di CH_4 e H_2 , come illustrato nello schema 4.

Come potrà reagire questo complesso?

- I. Esso presenta coordinazione con tre trifenilfosfine, i quali sono leganti termodinamicamente stabili ma cineticamente sufficientemente labili, da poter essere sostituiti da leganti più basici anche per ridurre l'affollamento della sfera di coordinazione a causa del loro elevato ingombro sterico.
- II. Il legante CO che costituisce un vantaggioso probe spettroscopico per monitorare l'andamento delle reazioni di sostituzione della sfera dei leganti: infatti lo spostamento della vibrazione IR di stiramento del legame Ru-CO
 - a- Mostra una spiccata risposta spettrale dovuta all'elevato ϵ (coefficiente di estinzione molare) delle caratteristiche elettroniche σ/π ,
 - b- E' osservabile anche a concentrazioni diluite e molto sensibile alle variazioni elettroniche delle capacità di donazione di densità elettronica della sfera di coordinazione
 - c- Per le sue caratteristiche π -acide ha la tendenza a disporsi in *trans* ai leganti con più spiccate caratteristiche basiche, evitando l'accumulo dell'eccesso di densità elettronica attraverso un effetto "push-pull" stabilizzante.

III. Leganti idrurici sono leganti fortemente donatori: la capacità di essere sostituiti dipende dalla natura dei leganti della sfera di coordinazione a parità di metallo e di stato di ossidazione. Il nostro precursore ($[\text{Ru}(\text{CO})(\text{H})_2(\text{PPh}_3)_3]$) è sufficientemente basico da reagire come donatore di idruro per interazione con un H^+ di un acido carbossilico con svolgimento di H_2 molecolare, che, allontanandosi come gas, favorisce la reazione per incremento dell'effetto entropico e realizza una reazione particolarmente efficiente ovvero senza la formazione di coprodotti (riduzione dei "waste" punto n.1 nel decalogo della green chemistry).

SCOPO DELLA TESI

Alla luce delle premesse esposte ci si propone la sintesi di nuovi composti metallorganici adatti allo studio di potenziali proprietà anticancerogene. Pertanto l'obiettivo principale di questo lavoro è':

- Partendo dal complesso $[\text{Ru}(\text{CO})(\text{H})_2(\text{PPh}_3)_3]$, sviluppare e ottimizzare metodi di sintesi di sostituzione con leganti bidentati aromatici all'azoto di diversa natura per ottenere composti più stabili e solubili in solventi polari.
- Saggiare diverse fonti di sollecitazione energetica, dalla più consueta termica per convezione, alla fotolisi, alle reazioni utilizzando un forno a microonde.
- Caratterizzare i prodotti ottenuti in soluzione ed allo stato solido con le consuete tecniche spettroscopiche e strutturali, (ESI-MS, IR, NMR multinucleare e con tecniche bidimensionali) e, qualora la bontà dei cristalli ottenuti lo consentano, anche con tecniche diffrattometriche a Raggi X.
- Studiare l'ulteriore coordinazione con leganti quali timina acido acetico (THA) o acido 9R-idrossistearico (9R-HSA), una volta individuati i substrati più promettenti per resa e selettività.

RISULTATI E DISCUSSIONE

Prima fase: scelta dei leganti per la sostituzione delle fosfine

Nei precedenti e recenti lavori di tesi si è studiata la reattività tra il complesso diidruirico $[\text{Ru}(\text{CO})(\text{H})_2(\text{PPh}_3)_3]$ ed un derivato della timina ovvero Timina Acido Acetico THA^[11], ottenendo complessi dal punto di vista strutturale promettenti come potenziali agenti antitumorali. La presenza di due leganti fosfinici però non consentiva una solubilità adeguata in solventi polari (come H_2O , DMSO) per valutarne l'attività antitumorale con prove di bioattività in vitro. Con questa premessa la maggior parte del mio lavoro di tesi è stato incentrato sullo studio della sostituzione di leganti fosfinici con chelanti amminici, cercando di ottenere sintesi selettive con una resa sufficiente da poter essere utilizzati come prodotti di partenza per le successive reazioni di coordinazione. A tale proposito ci eravamo proposti almeno di coordinare due acidi carbossilici (timina acido acetico e quale derivato della timina, scelta come modello di nucleobase ed inoltre l'acido 9R-idrossi stearico, che già si era dimostrato essere un anticancerogeno^{[12][13]} come molecola organica.

Alcuni dei leganti utilizzati sono disponibili commercialmente, altri sono stati opportunamente sintetizzati seguendo per lo più metodi di letteratura.

L'utilizzo di leganti aromatici è dovuto essenzialmente a due ragioni:

1. fattori elettronici, evitando leganti alifatici, che essendo fortemente donatori, impartirebbero una basicità tale da rendere il complesso totalmente inerte.
2. fattori strutturali, considerando che sono strutturalmente affini alle basi nucleotidiche e inducono interazioni quali impaccamento π e la formazione di legami a $\text{H}^{[14]}$.

Occorreva però mantenere nella sfera di coordinazione un legante idruro nella loro sfera di coordinazione, per poi farlo ulteriormente reagire con la funzione carbossilica del THA e dell'acido 9R-idrossistearico, liberando idrogeno molecolare e non producendo così alcun prodotto secondario. L'intento era pertanto di sostituire un legante fosfinico ed un idruro per rendere il complesso più idrofilico e pertanto più solubile in solventi polari come H_2O ($\epsilon=78,5$) e DMSO ($\epsilon=46,7$), compatibili per gli studi di attività biologica. Esempi di analoghi complessi con attività antitumorale sono riportati nella figura seguente.

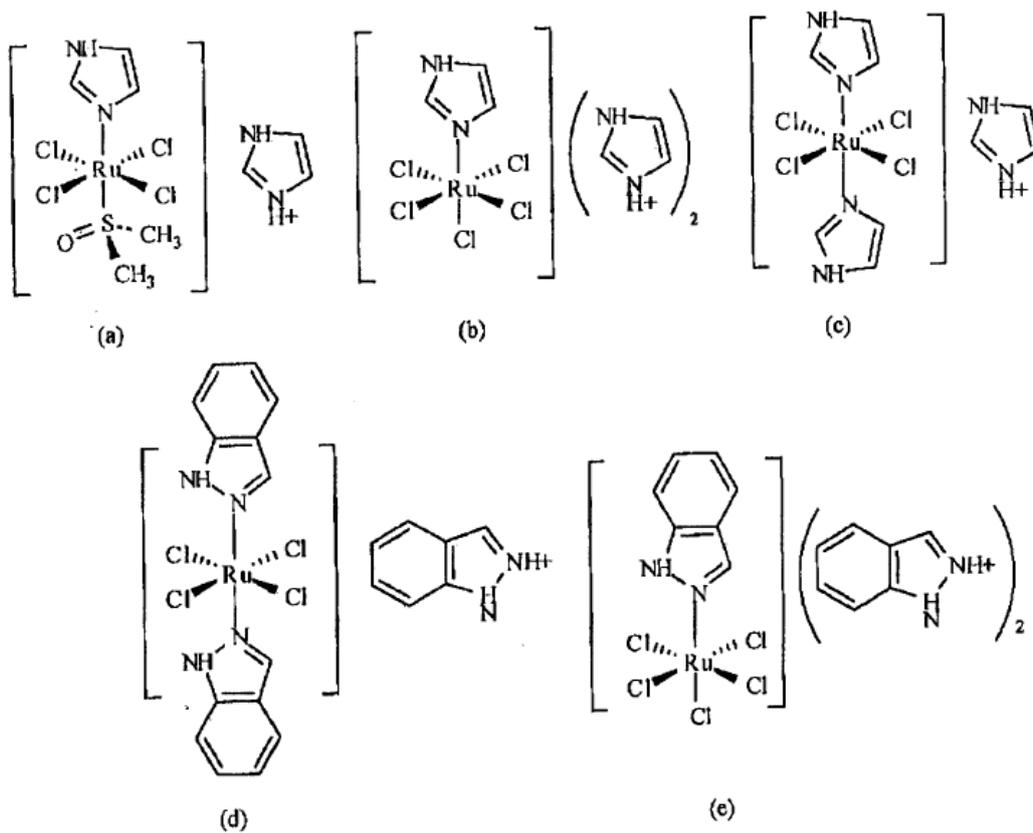


Fig.1: esempi di complessi di Ru con leganti con N-donatori^[15]

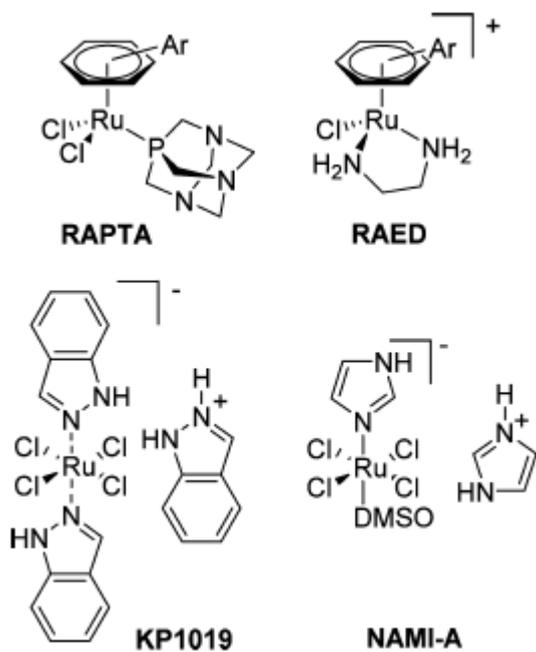


Fig. 2: complessi di Ru(II) in fase di studio clinico^[16]

Stato dell'arte

In letteratura sono stati descritti tre tipi di leganti chelanti (N,O), (N,N), (O,O)

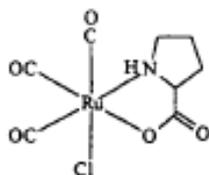


Fig.3: esempio di complesso con legante (N,O)^[17]

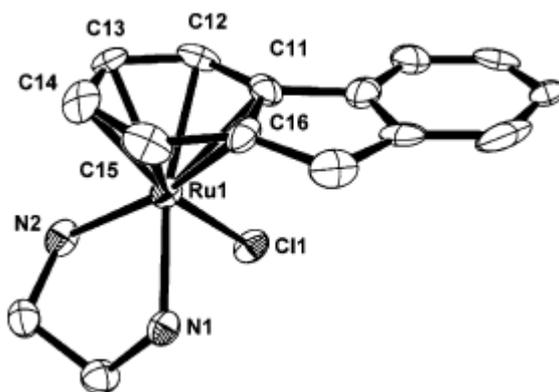


Fig.4: esempio di complesso con legante (N,N)^[18]

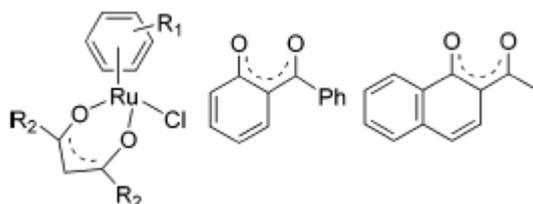
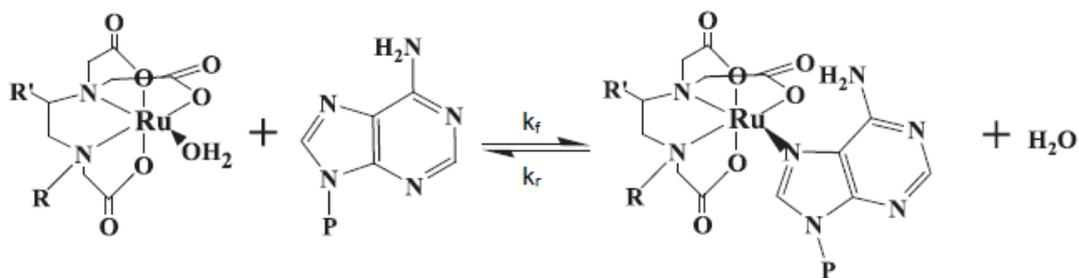


Fig.5: esempi di leganti (O,O)^[18]

Bisogna premettere che questi leganti presentano alcune problematiche nel loro utilizzo legate alla loro tossicità acuta o la loro pericolosità nel provocare irritazione cutanea. Questa osservazione è riferita ai leganti liberi. Una volta chelati al Rutenio, nel caso in cui il legame mostri caratteristiche di stabilità termodinamica, è comunque ragionevole pensare che la loro pericolosità possa ridursi consistentemente per inertizzazione.

Un esempio interessante per i leganti (N,O) riguarda i complessi coordinati con poliamminocarbossilati^[8] (pac) e lo studio per l'attività biologica. Infatti è stato scoperto che le caratteristiche di donazione di questi leganti sono molto simili a quelli degli enzimi biologici.

Inoltre questi complessi possiedono nella sfera di coordinazione una molecola di H₂O, la quale può essere facilmente sostituita e la lacuna può essere colmata da un legame con basi nucleotidiche, come ad esempio con l'adenina.



Schema 5: reazione del complesso con adenina^[8]

Analogamente all'esempio precedente si possono utilizzare substrati interessanti come gli eterocicli aromatici di diversa struttura chimica, come piridine^[7], imidazoli^[9] o pirazine^[19], sostituite con un gruppo carbossilico, solitamente in posizione vicinale α .

Questi composti sono in grado di sostituire un legante fosfinico per maggiore densità elettronica da parte dell'N e contemporaneamente reagire con l'idruro per coordinarsi come leganti anionici attraverso l'atomo di O del gruppo carbossile.

Sono noti diversi metodi di sintesi per questi complessi presentati dal gruppo di J. Malecki^{[7][19]}, che partendo dal precursore [RuCl(CO)H(PPh₃)₃] conducono ad un complesso neutro ottenuto per sostituzione del legante fosfinico e HCl come sottoprodotto; queste reazioni vengono solitamente condotte in solventi come acetone o metanolo a temperatura di riflusso (rispettivamente 56°C e 68°C), con il legante in leggero eccesso (1,1 equivalenti) rispetto al complesso, mentre i tempi di reazione indicati sono relativamente elevati (3-4 h).

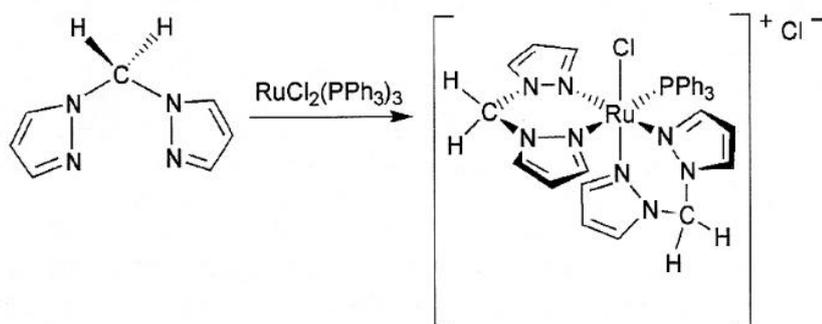
In questo lavoro di tesi è stata adottata una via alternativa per la sintesi dei prodotti già noti allo scopo di minimizzare il tempo di reazione (1h) e il volume di solvente (20 ml rispetto ai 100 ml riportati), ma soprattutto per eliminare i prodotti di scarto. Inoltre si è utilizzato un solvente più altobollente, come il CPME (ciclopentil-metil-etere), l'analogo ecocompatibile del THF, più altobollente (p.e.=106 °C) ma meno polare in modo da favorire la precipitazione nell'ambiente di reazione.

	THF	CPME
Punto di ebollizione (°C)	65	106
Costante dielettrica (a 25 °C)	7,58	4,76

Tabella 1: differenze tra THF e CPME

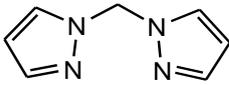
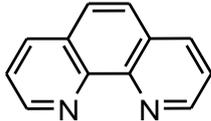
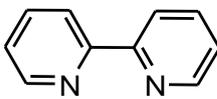
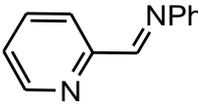
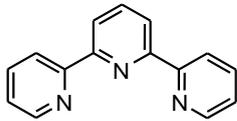
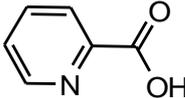
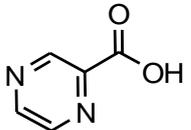
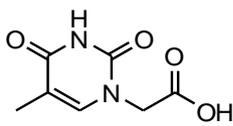
Invece i leganti bidentati (N,N) dovrebbero sostituire due PPh₃ lasciando inalterata la sfera di coordinazione degli altri leganti. Al contrario quello che si ottiene e' la sostituzione di una fosfina e di un legante idrurico generando un composto cationico. L' inatteso processo di rottura del legame Ru-H e' probabilmente da attribuirsi alla funzione di base da parte di questi leganti aromatici all'N. che sono in grado di eliminare un protone per coordinazione all'azoto prima di legarsi al Rutenio. Dal punto di vista chimico sono delle diammine caratterizzate dalla presenza di diversi sistemi aromatici semplici o anche condensati, con la possibile presenza di sostituenti alchilici, che possono modificare le proprietà del legante, in particolare aumentandone il carattere donatore verso il metallo; Si possono utilizzare diversi substrati, in questo lavoro la ricerca si è focalizzata sui leganti illustrati nella tabella n.2, ma quelli che hanno dato risultati più interessanti sono i seguenti:

- il Bis-pirazolilmetano (BPM), del quale sono noti alcuni esempi di complessi di coordinazione con il Rutenio^{[20][21]}, con la concomitante presenza di leganti carbonilici o trifenilfosfinici nella sfera di coordinazione metallica.



Schema 6: esempio di reazione con BPM in letteratura^[20]

In questo lavoro di tesi è stata studiata la reazione del precursore diidrurico con questo legante, in due solventi diversi (acetone e toluene), in uno dei due casi si pensa che il legante stesso possa agire da controione, infatti se un protone del gruppo -CH₂ reagisce con l'idruro si può formare il corrispondente anione; E' bene precisare che è solo un'ipotesi dal momento che non si ha un'evidenza sperimentale (non è stato possibile ottenere cristalli da analizzare ai raggi X.)

Nome comune del legante con abbreviazione	Nome IUPAC	Struttura	Peso molecolare	Formola Bruta
Bispirazolilmetano (BPM)	Bis(1H-pirazol-1-il)metano		148,16	C ₇ H ₈ N ₄
Fenantrolina (Phen)	1,10-fenantrolina		180,21	C ₁₂ H ₈ N ₂
Bipiridina (Bipy)	2,2'-bipiridina		156,19	C ₁₀ H ₈ N ₂
Immina	(E)-N-fenil-1-(2-piridinil)metanimmina		182,22	C ₁₂ H ₁₀ N ₂
Terpiridina (Terpy)	2,6-bis(2-piridil)piridina		233,28	C ₁₅ H ₁₁ N ₃
Acido picolinico (Py-2-COO)	Acido-2-piridincarbossilico		123,11	C ₆ H ₅ NO ₂
Acido pirazinoico (Pyz-2-COO)	Acido-2-pirazincarbossilico		124,1	C ₅ H ₄ N ₂ O ₂
Timina acido acetico (THA)	Acido-2-(5-metil-2,4-diosso-1,2,3,4-tetraidropirimidin-1-il)acetico		184,15	C ₇ H ₈ N ₂ O ₄

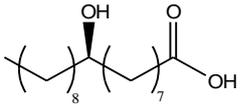
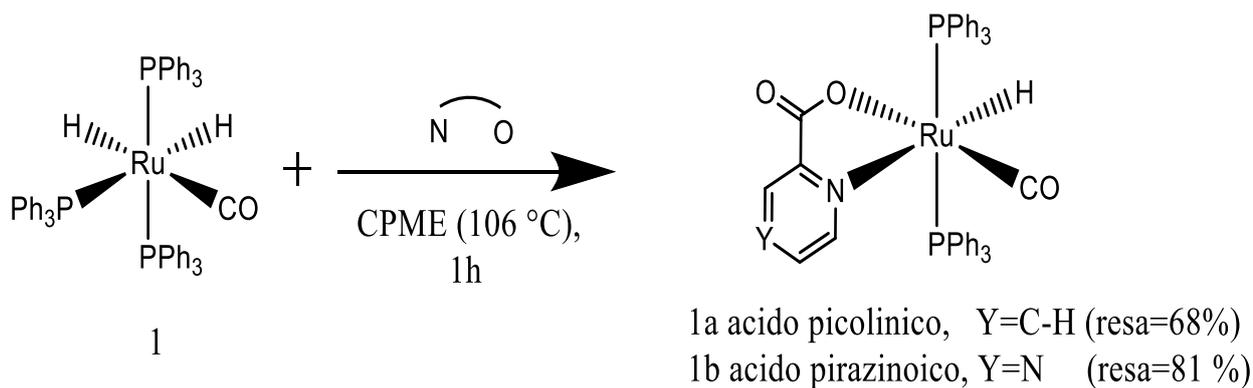
Acido-(9R)-idrossistearico (9(R)-HSA)	Acido-(9R)- idrossistearico		300,48	C ₁₈ H ₃₆ O ₃
--	--------------------------------	--	--------	--

Tabella 2: riepilogo dei leganti utilizzati

Reazioni di sostituzione con leganti bidentati (N,O)



Schema 8: reazione con leganti (N,O)

La reazione tra il complesso $[\text{Ru}(\text{CO})(\text{H})_2(\text{PPh}_3)_3]$ e i leganti bidentati (N,O) ha portato alla formazione di un complesso con formula generica $[\text{Ru}(\text{CO})\text{H}(\text{PPh}_3)_2(\text{N},\text{O})]$ [**1a,1b**]. In questa sezione si riportano gli spettri del complesso con l'acido pirazinoico (**1b**), dal momento che è il prodotto ottenuto con la resa più elevata e si possiede la caratterizzazione completa. Per gli altri spettri del complesso **1a** si possono consultare gli allegati A-G.

La caratterizzazione completa di questi complessi con tecniche analitiche complementari ha permesso di raccogliere le seguenti informazioni:

- L'analisi ESI suggerisce il peso molecolare del complesso, in figura 7 è riportato lo spettro del complesso **1b** dove si può osservare il picco a 801 ($\text{M}+\text{H}^+$) e i corrispettivi a

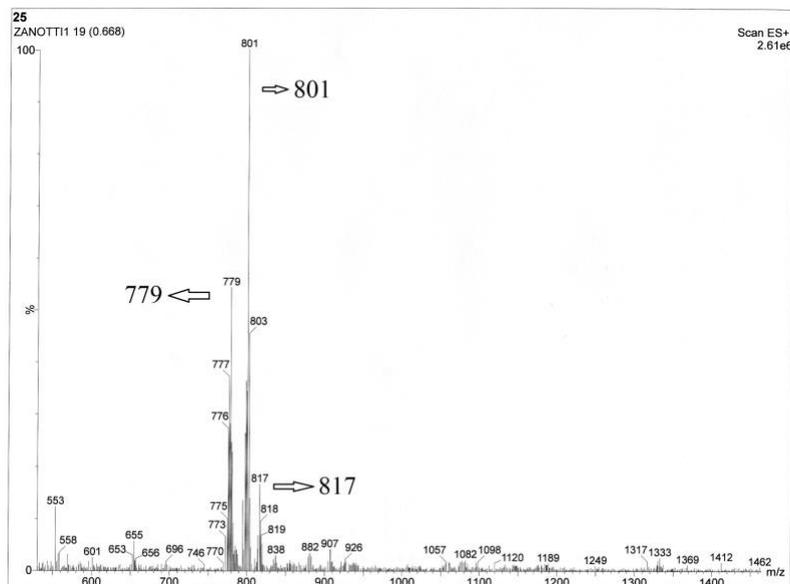


Fig. 7: spettro ESI di **1b**

801(M+Na⁺) e 817(M+K⁺).

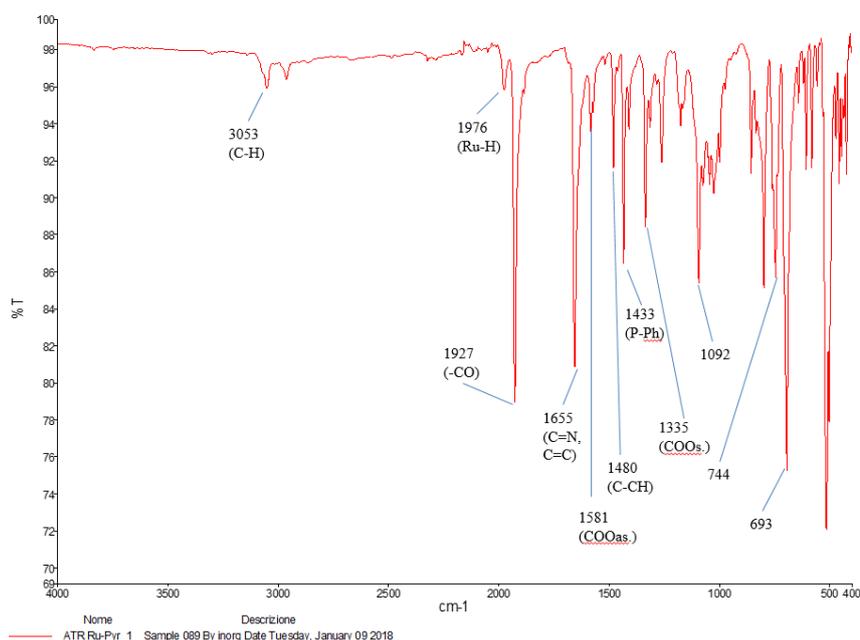


Fig. 8: spettro ATR di **1b**

legame col metallo, a causa del maggior carattere di retrodonazione π^* del metallo sul legante -CO causata dalla maggior densità elettronica del legante eteroaromatico rispetto alla trifenilfosfina.

- Sempre dallo spettro IR è possibile osservare i segnali che caratterizzano i legami del complesso, quali il Ru-H (ν 1980 cm^{-1}) che si presenta come una banda debole che cade in

prossimità rispetto al legame Ru-CO, i diversi segnali relativi ai leganti

trifenilfosfinici (legami C-CH e P-Ph a 1480 e a 1430 cm^{-1}), la zona aromatica sopra i 3000 cm^{-1} e un segnale di intensità elevata a basse frequenze (legami C-C a 694 cm^{-1}), infine delle frequenze di legame tipiche del legante, come il gruppo -COO e le relative bande di stretching simmetrico e asimmetrico

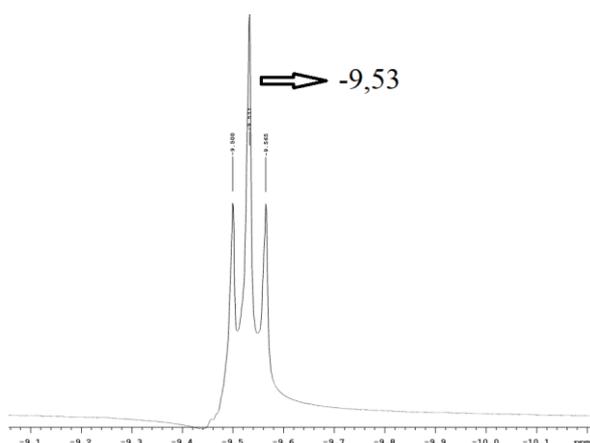


Fig. 9: segnale idrurico di **1b**

(rispettivamente a 1335 e 1581 cm^{-1}).

- Lo spettro infrarosso, in soluzione e allo stato solido (ottenuto con la tecnica ATR), evidenzia lo spostamento caratteristico verso frequenze minori del segnale carbonilico Ru-CO, In questo caso la frequenza del legame $\text{C}\equiv\text{O}$ diminuisce, rispetto al complesso di partenza (1941 cm^{-1}) perché il legame risulterà con carattere di doppio legame perché più coinvolto nel

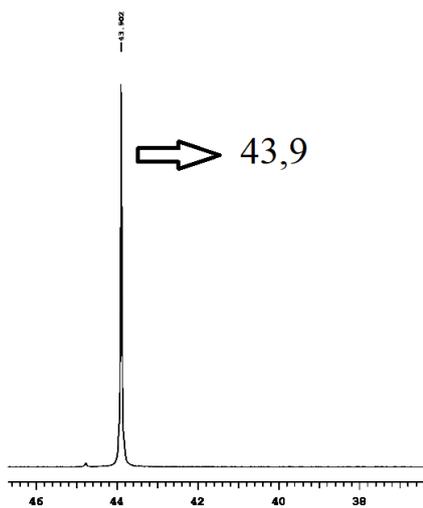


Fig. 10: spettro ^{31}P -NMR di **1b**

- Il legante rilascia carica al centro metallico attraverso σ -donazione, il quale a sua volta può retrodonare via σ^* sull'idruro, che riceve una maggiore quantità di carica: infatti dallo spettro ^1H -NMR il suo chemical shift cade sempre a valori di campi più schermati (tra i -9 e i -10 ppm) rispetto agli idruri di partenza (che cadono a -6,5 e a -8,8 ppm): la molteplicità del segnale è un tripletto a causa dell'accoppiamento con i due leganti trifenilfosfinici in trans. Queste sono equivalenti tra loro, perciò sono visibili nello spettro ^{31}P -NMR con un unico segnale allargato.

- La zona aromatica dello spettro ^1H -NMR presenta tutti i segnali relativi agli H aromatici nell'intervallo 6-8 ppm, il cui integrale in buona approssimazione si avvicina a 30H e del legante bidentato, con tre segnali tra 7,7 e 8,5 ppm, i cui valori di integrale valgono 1.

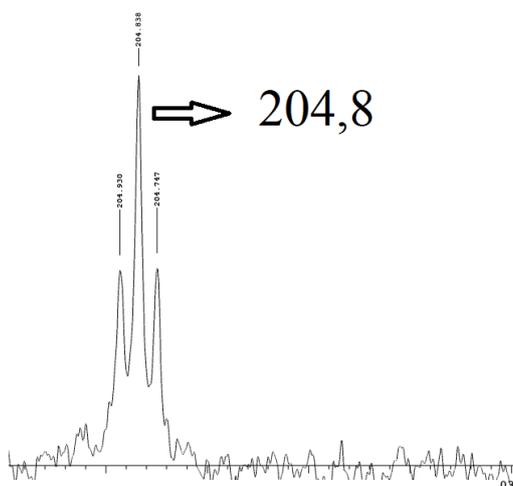


Fig. 11: segnale del -CO di **1b**

- Lo spettro ^{13}C -NMR presenta corrispondenti a CH orto, CH meta e CH para dei leganti PPh_3 e, in zone comprese tra i 120 e i 160 ppm circa, inoltre si possono osservare i segnali attribuiti al legante chelante ed il segnale del gruppo estereo -COO del legante a circa 170 ppm, mentre il segnale osservato a chemical shift superiore ai 200 ppm e' attribuito al segnale carbonilico legato al Rutenio.

- Le tecniche bidimensionali permettono di individuare le $J_{\text{C-H}}$: HSQC individua le $^1J_{\text{C-H}}$, mentre con HMBC le $^{2,3}J_{\text{C-H}}$: in questo caso particolare la tecnica HMBC riesce ad acquisire la 2J tra l'idruro e il -CO.

- L'analisi ai raggi X ottenuta tramite analisi di un cristallo singolo conferma la struttura ipotizzata in precedenza, oltre al calcolo dei dati cristallografici e della cella.

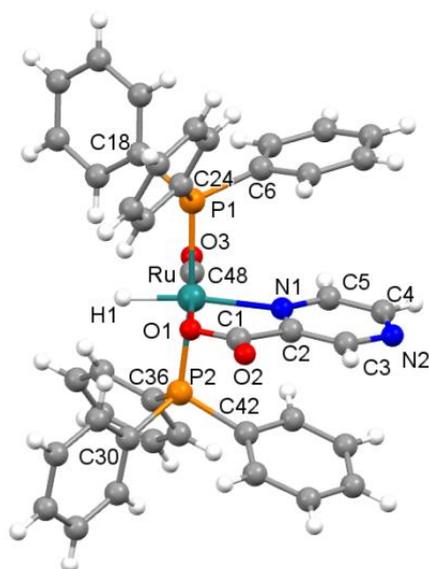
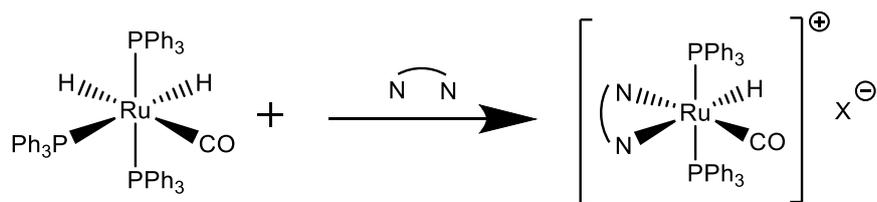


Fig. 12: struttura a raggi X di **1b**

Reazioni di sostituzione con Leganti bidentati (N,N)



1	Toluene (110 °C), t=1h	2a (N,N=Bispirazolilmetano) (X=Cl ⁻)	resa=40%
	Toluene (110 °C), t=2h	2b (N,N= Fenantrolina) (X=EtO ⁻)	resa=52%
	Toluene (110 °C), t=3h	2c (N,N=Bipiridina) (X=Cl ⁻)	resa=25%
	Acetone (56 °C), t=7,5h	2d (N,N=Bispirazolilemetano) (X=bispirazolilmetan anione)	resa=35%

Schema 9: reazione con leganti (N,N)

La reazione tra il complesso $[\text{Ru}(\text{CO})(\text{H})_2(\text{PPh}_3)_3]$ e i leganti bidentati (N,N) ha portato all'ottenimento di un complesso con formula generica $[\text{Ru}(\text{CO})\text{H}(\text{PPh}_3)_2(\text{N,N})]\text{X}$ [**2a,2b,2c,2d**] [**X= Cl, OEt, Bispirazolilmetan anione**]

In questa sezione si riportano gli spettri del complesso con la fenantrolina (**2b**), a titolo di esempio. Per la caratterizzazione dei complessi **2a,2c** si possono consultare gli allegati H-P.

La caratterizzazione completa di questi complessi con tecniche analitiche complementari ha permesso di raccogliere le seguenti informazioni:

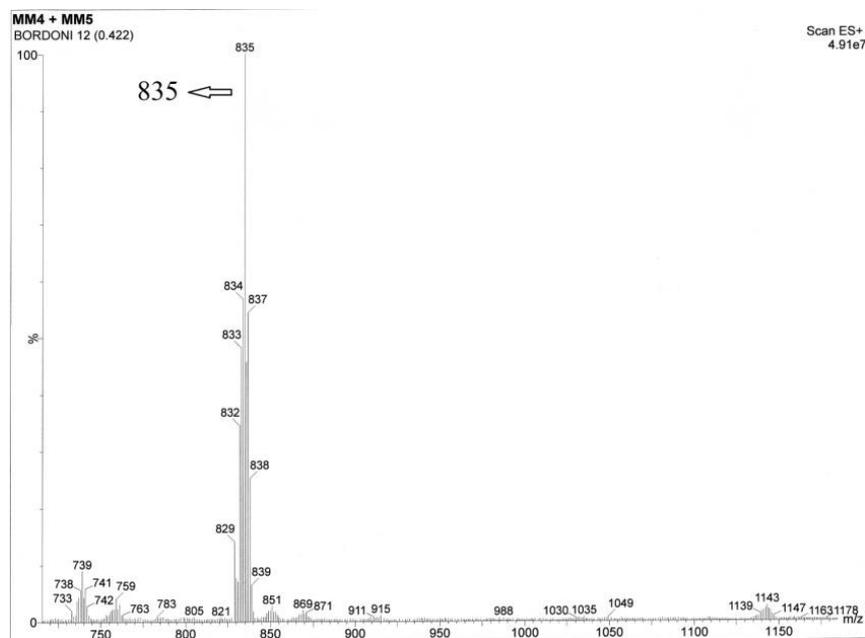


Fig. 13: spettro ESI di **2b**

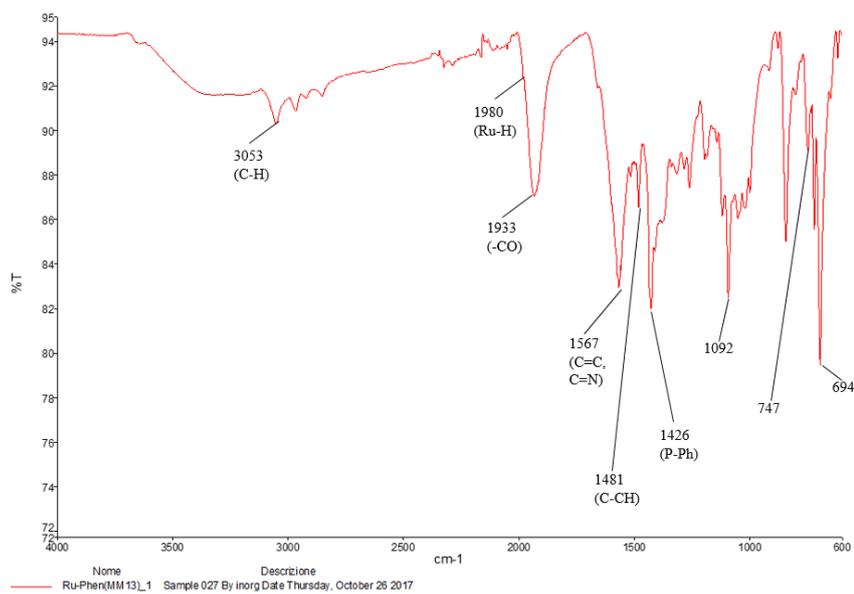


Fig. 14: spettro ATR di **2b**

- ESI suggerisce il peso del composto, in questo caso della parte cationica, in figura 13 è riportato lo spettro di **2b** dove si può notare il picco a 835 (M^+).

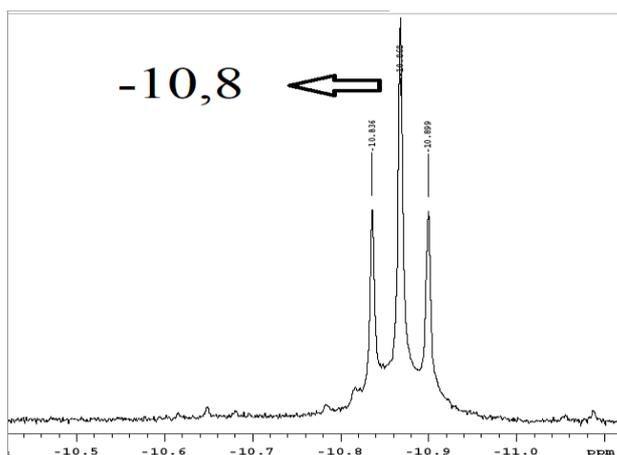


Fig. 15: segnale idrurico di **2b**

Lo spettro infrarosso, in soluzione e allo stato solido (ottenuto con la tecnica ATR), evidenzia lo spostamento caratteristico verso frequenze minori del segnale del ν_{CO} , indice della variazione di intorno molecolare nella sfera di coordinazione del metallo. In questo caso la frequenza del legame $\text{C}\equiv\text{O}$ diminuisce, nonostante il

composto sia cationico e la retrodonazione è limitata dalla carica cationica globale (i due

fattori hanno influenza opposta). Infatti rispetto agli analoghi composti neutri l'effetto è di gran lunga limitato. Il segnale del legame Ru-H ($1900\text{-}1980\text{ cm}^{-1}$) si presenta con banda molto debole (non sempre visibile) che a volte cade a frequenze più alte rispetto al legame Ru-CO . L'attribuzione dei segnali trifenilfosfinici è analoga rispetto ai complessi precedenti, in questo caso si possono osservare tra $1400\text{ e }1600\text{ cm}^{-1}$ le frequenze di legame tipiche dei leganti presi in esame, riconducibili a legami $\text{C}=\text{N}$ o $\text{C}=\text{C}$.

- Nello spettro $^1\text{H-NMR}$ il chemical shift dell'idruro varia tra i -10 e -13 ppm: la molteplicità del segnale è un tripletto a causa dell'accoppiamento con i due leganti trifenilfosfine: queste sono equivalenti tra loro, perciò sono visibili nello spettro $^{31}\text{P-NMR}$ con un unico segnale allargato. (L'unica eccezione è osservabile nel segnale al ^{31}P del complesso **2c** che si presenta come un doppietto con i chemical shift molto vicini, molto probabilmente a causa di due rotameri che possono essere distinti a causa di una rotazione impedita dall'ingombro sterico delle fosfine.

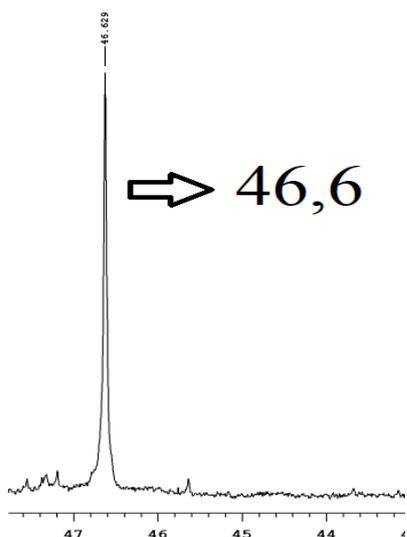


Fig. 16: spettro $^{31}\text{P-NMR}$ di **2b**

- La zona aromatica dello spettro $^1\text{H-NMR}$ presenta tutti i segnali relativi agli H aromatici nell'intervallo $6\text{-}8$ ppm, delle PPh_3 e del legante bidentato, ma i segnali sono molto vicini tra loro ed è difficile fare una distinzione.

- Nella zona alifatica dello spettro $^1\text{H-NMR}$ sono presenti due segnali alifatici, che accoppiano tra loro, relativi al $-\text{CH}_2$ (3,5) e al $-\text{CH}_3$ (1,0) del gruppo etossido, che si pensa possa agire da controione nel complesso.

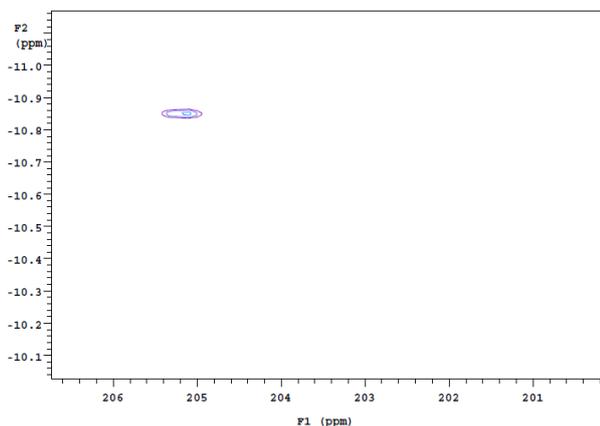
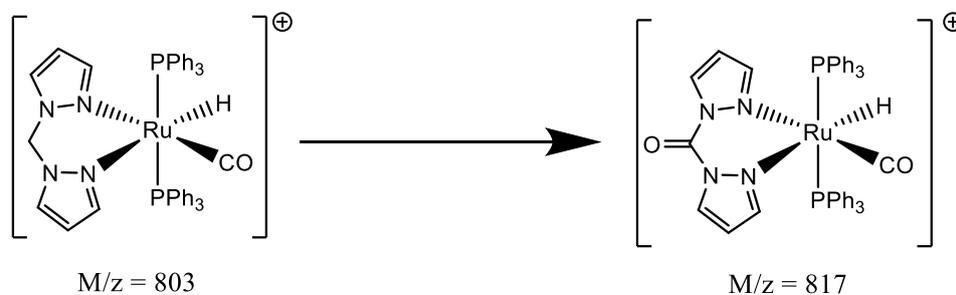


Fig. 17:spettro HMBC di **2b**

causa dell'elevato tempo di rilassamento di questo legante, che durante l'analisi non è possibile acquisire.

- In questo caso la tecnica HMBC è molto importante perché riesce ad acquisire la 2J tra l'idruro e il Ru-CO, del quale si può determinare il chemical shift, mentre la tecnica HSQC ha permesso di trovare altri informazioni interessanti (per esempio la $^1J_{C-H}$ del $-CH_2$ del legante.bispirazolilmetano).

Nei complessi ottenuti con il bispirazolilmetano (**2a,2d**) si può anche osservare l'ossidazione del gruppo $-CH_2$ a gruppo chetonico $-CO$, evidenziata dall'analisi ESI, nella quale si può notare la presenza di un frammento a 817.



Schema 10: ossidazione del legante nel complesso

Seconda fase: Coordinazione della funzione carbossilica al sito metallico

Come già delineato nell'introduzione è stata effettuata una reazione successiva con leganti come timina acido acetico (THA) e acido-(9R)-idrossistearico (HSA) per verificare l'ulteriore sostituzione dell'idruro o delle trifenilfosfine.

Per provare la reazione successiva sono stati scelti i due complessi, uno neutro (**1b**) e uno cationico (**2b**) ritenuti come i più interessanti per questo studio.

E' stato anche sintetizzato un legante di tipo imminico, che oltre ad effettuare la desiderata chelazione presenta insaturazione anche per il sostituito ancillario, tale da garantire miglior dosaggio della densità elettronica da cedere al substrato metallico ed ulteriore reattività, come ad esempio favorire lo spostamento protonico.

La reazione descritta nello schema seguente con resa quantitativa attraverso la condensazione della piridin-carbossialdeide e dell'anilina^[24], reazione esotermica ($\Delta H < 0$) senza uso di solventi a temperatura ambiente, come si può osservare nello schema 7.



Schema 11: reazione di formazione dell'immina

La reazione con il complesso trifenilfosfinico di rutenio non conduce al risultato atteso ma a diversi composti di difficile identificazione. Come prospettiva futura ci si pone come obiettivo lo studio della reazione, cercando di ridurre la velocità di reazione (con altri solventi a minor polarità e temperature più basse per arrivare ad una maggior selettività).

Analogamente la reazione con il legante terpiridina ha portato alla formazione di una miscela di prodotti di difficile interpretazione. Ci si propone pertanto di utilizzare di utilizzare un altro legante quale l'immino-fenolo^[25].

● Reattività di $(k-N,O)[Ru(CO)H(Pyz-2-COO)(PPh_3)_2]$

L'inerzia di questo complesso è da attribuirsi dai leganti presenti nella sfera di coordinazione del metallo:

- il legante idrurico, che cede carica al rutenio tramite σ -donazione, il quale può a sua volta retrodonare σ^* ;

- Il gruppo acetato fortemente elettron-donatore preferisce disporsi in trans al legante più acido ovvero in grado di delocalizzare efficacemente l'eccesso di densità di carica sul metallo ovvero il gruppo carbonilico;
- La forte interazione tra il centro metallico e i leganti al fosforo, dal momento che questi ultimi rilasciano carica per σ -donazione, ma sono anche π -accettori attraverso delocalizzazione con degli orbitali vuoti di antilegame. Questi possono essere i d vuoti (ovvero i t_{2g}^* d_{xy} , d_{xz} , d_{yz}) oppure il σ^*). (Questa attribuzione che è comunemente designata attraverso calcoli ab initio e' in dipendenza dalla densità di carica dei leganti, che rendono più' basico, dall'elettronegatività del metallo e dalla sua natura di metallo hard o soft, cioè dalla differenza di energia tra HOMO e LUMO. Probabilmente nel nostro caso considerando l'elevata donazione da parte dei leganti è un legame δ formato dall'interazione ($d-d^*$) ad essere interessato dalla retrodonazione)
- A causa dell'elevata inerzia dei complessi non si è osservata alcuna sensibile reattività per via termica.
- Pertanto si è deciso di fare prove di reazione con tecniche alternative: fotolisi e microonde. La fotolisi è un processo fotochimico, che a causa della promozione di elettroni sugli stati eccitati si osserva una labilizzazione del legame metallo-legante, viene facilitato perciò il processo di sostituzione della sfera di coordinazione.
- La lampada che può irraggiare raggi UV con una potenza che può variare dai 125 W fino a 500 W, Permettendo quindi decidere se utilizzare condizioni blande o più drastiche. In letteratura era stata studiata la reattività del complesso $[\text{Ru}(\text{CO})(\text{H})_2(\text{PPh}_3)_3]$ con questa tecnica^[26], perciò si è deciso di fare una prova con il complesso idrurico.

Invece la tecnica con il microonde sfrutta l'assorbimento di quella parte di radiazione elettromagnetica a frequenza variabile tra i 300 e 300.000 MHz, che è in grado di sollecitare meglio i solventi polari, perché il campo elettrico che si viene a formare obbliga le molecole a ruotare e l'energia assorbita verrà poi dissipata in collisioni tra le molecole stesse. Attraverso la sorgente è possibile irraggiare il campione con una rampa crescente di temperatura, fino al valore desiderato. Si evidenziano dei vantaggi in termini di assorbimento termico rispetto ad una convenzionale reazione per convezione, poiché si può lavorare a pressioni più elevate e quindi a temperature di ebollizione più elevate, per cui si possono ridurre i tempi di reazione. Inoltre si induce una diversa orientazione delle molecole che vengono parzialmente allineate modificandone la direzionalità degli urti, può comportare una reattività chimica differente rispetto ad altre tecniche.

Una prova di fotolisi (125 W) in CH₃CN non ha evidenziato alcun tipo di reattività.

La reazione in microonde è stata condotta in CH₃NO₂, un solvente altobollente (p.e. = 101 °C), in grado di solubilizzare il complesso e sfruttando una pressione maggiore si è potuto operare ad una temperatura di 120 °C.

Attraverso analisi ATR si può osservare lo “shift” del segnale carbonilico, indicando quindi una variazione dell'intorno molecolare nel complesso, in più tramite ¹H-NMR si nota la scomparsa del segnale dell'idruro.

Si può ipotizzare che l'idruro del complesso abbia reagito con gli acidi carbossilici.

L'analisi ESI non permette di capire in definitiva se sia avvenuto l'attacco del legante THA, analogamente alla reazione con HSA, mentre del THA si pensa che si formi un complesso chelato dalla funzione carbossilata, nel caso di HSA si ipotizza la formazione di un complesso con coordinazione monoapto.

In entrambi i casi si osserva il frammento [(k²-N,O)Ru(CO) + 2PPh₃O]⁺ a 809 (M⁺ = 777, [(k²-N,O)Ru(CO)(PPh₃)₂(Pyz-2-COO)⁺] che è dovuto al distacco dal frammento a 777 delle due trifenilfosfine, l'ossidazione di queste e la ricoordinazione come PPh₃O.

Evidentemente i composti ottenuti potrebbero non essere stabili nell'ambiente di analisi ESI.

Sono previste prove ulteriori per cercare di replicare la sintesi e interpretare meglio i dati ottenuti da queste reazioni.

PARTE SPERIMENTALE

Premessa

Tutte le reazioni sono state condotte in atmosfera inerte di argon, utilizzando la tecnica standard Schlenk, a temperatura di riflusso, tranne ove esplicitamente indicato. Tutti i solventi, ad eccezione dell'etanolo, sono stati opportunamente anidrificati, degasati, mantenuti in atmosfera inerte, nonché distillati prima dell'uso con opportuno agente: il toluene viene distillato con sodio e potassio metallici, l'etere etilico e il THF con sodio metallico e benzofenone come indicatore, il diclorometano e l'acetonitrile con calcio idruro. La vetreria è stata deumidificata mantenendola in stufa a 130°C, quindi fiammata sotto vuoto e raffreddata in corrente di argon prima dell'uso. I reagenti vengono utilizzati senza ulteriori purificazioni. Le cristallizzazioni sono state condotte mediante la tecnica del doppio strato, a -4 o a -20°C, o tramite lenta evaporazione del solvente.

Gli spettri infrarossi (IR) sono stati registrati su spettrofotometro Perkin-Elmer Paragon 1000 FT-IR, usando per gli spettri in fase liquida una cella di KBr (spessore 1.0 mm) e pastiglie di KBr o tecnica ATR per la fase solida; la precisione sul numero d'onda registrato è di $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$. Saranno adottate le seguenti abbreviazioni per descrivere le intensità relative degli assorbimenti IR: vs, "very strong"; s, "strong"; m, "medium"; w, "weak"; br, "broad". Gli spettri di massa a ionizzazione (ESI-MS) sono stati acquisiti mediante uno spettrografo Waters ZQ-4000. Per la registrazione degli spettri NMR si sono utilizzati gli spettrofotometri Varian Mercury 300, 400 e 600 MHz.

Lista dei solventi utilizzati

CPME (Ciclopentil Metil Etere)

Toluene

Acetone

THF (Tetraidrofurano)

CH₃CN (Acetonitrile)

DCM (Diclorometano)

Et₂O (Etere Etilico)

EtOH (Etanolo)

CDCl₃ (cloroformio deuterato)

CD₃OD (metanolo deuterato)

CD₃NO₂ (nitrometano deuterato)

SINTESI DI $[\text{Ru}(\text{CO})(\text{H})_2(\text{PPh}_3)_3]$ ^[10]

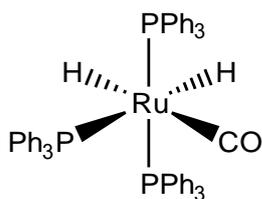


Fig. 18: Struttura di $[\text{Ru}(\text{CO})(\text{H})_2(\text{PPh}_3)_3]$

In un pallone a due colli da 250 mL, provvisto di refrigerante ed ancoretta magnetica, si dissolvono 1,054 g di $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (5,08 mmol) in 100 mL di EtOH; si scalda alla temperatura di riflusso per 10 minuti in atmosfera inerte di Argon. Si aggiungono quindi 4,009 g di PPh_3 (15,3 mmol), e si procede a riflusso per un'ora. La risultante sospensione scura $[(\text{PPh}_3)_3\text{RuCl}_2]$ viene lasciata raffreddare fino a temperatura ambiente per poi aggiungere 1,832 g di KOH (32,72 mmol). Si agita quindi per un'ora a temperatura ambiente per omogeneizzare la miscela e successivamente si scalda a 62°C per un'ulteriore ora. La soluzione di colore giallo marroncino risultante viene lasciata riflussare per 14 ore fino ad ottenere la formazione di un precipitato di colore marrone ocra. Dopo raffreddamento si esegue la filtrazione mediante tecnica Schlenk. Il solido isolato viene lavato con EtOH (4x20 mL), acqua deionizzata (6x20 mL) e nuovamente con EtOH (6x20 mL). Rimosse *in vacuo* le tracce di solvente, si ottiene un solido polveroso di colore marrone ocra.

^1H -NMR (400,0MHz, CDCl_3): 6,60-7,60 (m, 45H); -6,60 (tdd, $J_{\text{H-H}} = 6\text{Hz}$, $J_{\text{P-H}} = 31\text{Hz}$, $J_{\text{P-C-H}} = 15\text{Hz}$, 1H); -8,50 (dtd, $J_{\text{H-H}} = 6\text{Hz}$, $J_{\text{P-H}} = 79\text{Hz}$, $J_{\text{P-C-H}} = 29\text{Hz}$, 1H)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100,6 MHz, C_6D_6): 208,10 (s br, CO)

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (161,9MHz, CDCl_3): 57,00 (d, $J_{\text{P-P}} = 17,8\text{Hz}$, 1P); 44,00 (t, $J_{\text{P-P}} = 17,8\text{Hz}$, 2P)

IR (KBr, δcm^{-1}): 3048 m (C-H stretch); 1941 vs (CO); 1478 s ; 1432 vs ; 1088 s ; 742 s; 694 vs; 521 vs.

1) COMPLESSI NEUTRI

1a) Sintesi di (k-N,O)[Ru(CO)H(PPh₃)₂(Py-2-COO)]

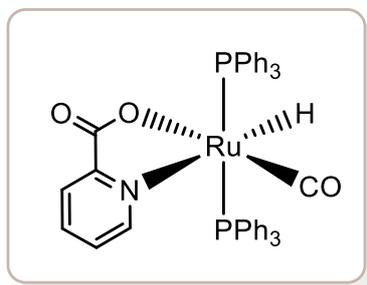


Fig.19: struttura di **1a**

Il complesso (k-N,O)[Ru(CO)H(PPh₃)₂(Py-2-COO)] è stato sintetizzato nella reazione tra [Ru(CO)(H)₂(PPh₃)₃] (200 mg, 0,218 mmoli) e acido picolinico (33 mg, 0,262 mmoli) in CPME (20 ml) a riflusso. Dopo un'ora si osserva la formazione di un precipitato di colore beige. La soluzione viene analizzata tramite spettrometria IR e la reazione viene giudicata conclusa quando si valuta che la banda carbonilica del prodotto di partenza dopo un'ora a riflusso è scomparsa.

La miscela di reazione viene raffreddata, tirata a secco e filtrata su celite: prima vengono effettuati numerosi lavaggi con Et₂O, infine il prodotto viene estratto con una miscela DCM/Et₂O 2:1.

¹H idruro (600 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 6-8 (H_{arom}, Py/PPh₃) ; -9,926 (t_{Ru-H}, J_{P-H}=19,9 Hz)

³¹P{¹H} (161,9 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 44,245 (s, PPh₃)

¹³C{¹H} (100,6 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 205,487 (CO) ; 170,7 (COO) ; 125-150 (C arom, Cq)

HMBC δ(ppm): ²J H-CO

IR (grezzo,CPME) δ(cm⁻¹): 1952 (Ru-H) , 1923 (-CO)

ATR (δcm⁻¹): 3062 w (C-H stretch) ; 1915 vs (Ru-H) ; 1902 vs (CO) ; 1638 vs (stretch as.-COO) ; 1596 m (C=N;C=C) ; 1481 m (C-CH piano) ; 1435 m (P-Ph) ; 1338 m (stretch s. -COO) ; 1093 m (C-CH piano) ; 743 m (C-C fuori dal piano) ; 694 vs (C-C nel piano)

ESI (MeOH): 778 (M+H⁺) ; 800 (M+Na⁺) ; 816 (M+K⁺)

Resa:68%

1b) Sintesi di (k-N,O)[Ru(CO)H(PPh₃)₂(Pyz-2-COO)]

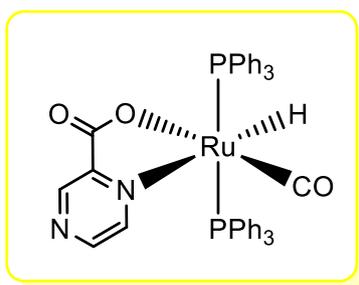


Fig.20: struttura di **1b**

Il complesso (k-N,O)[Ru(CO)H(PPh₃)₂(Pyz-2-COO)] viene sintetizzato nella reazione tra [Ru(CO)(H)₂(PPh₃)₃] (200 mg, 0,218 mmoli) e acido pirazinoico (33 mg, 0,262 mmoli) in CPME (20 ml) a riflusso. Dopo un'ora si osserva la formazione di un precipitato di colore marrone. La soluzione viene analizzata con spettrometria IR e la reazione viene giudicata conclusa quando si valuta che la banda carbonilica del prodotto di partenza dopo un'ora a riflusso è scomparsa.

La miscela di reazione viene raffreddata, tirata a secco e filtrata su celite: prima vengono effettuati numerosi lavaggi con Et₂O, infine il prodotto viene estratto con una miscela DCM/Et₂O 2:1. Il prodotto ottenuto è di colore giallo. Il prodotto è stato posto in uno schlenk per cristallizzazione sotto argon, utilizzando la tecnica del doppio strato, solubilizzato in DCM e come non solvente CPME. Quest'ultimi opportunamente parafilmati sono stati posti in frigo alla temperatura di 4°C così da assicurare il procedere di una lenta evaporazione e favorire l'accrescimento di grani cristallini per una successiva analisi raggi X.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 6-9 (H_{arom}, Pyz/PPh₃) ; -9,53 (t_{Ru-H}, J_{P-H}=19,6 Hz)

³¹P{¹H}-NMR (161,9 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 43,9 (s, PPh₃)

¹³C{¹H}-NMR (100,6 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 204,835 (CO) ; 169,17 (COO) ; 125-160 (C-H_{arom}, C_q)

HMBC δ(ppm): ²J idruro-CO

IR (grezzo,CPME) δ(cm⁻¹): 1962 (Ru-H) , 1928 (-CO)

ATR (δ cm⁻¹): 3053 w (C-H stretch) ; 1976 w (Ru-H) ; 1927 vs (CO) ; 1655 vs (C=N; C=C) ; 1581 w (-COO stretch as.) ; 1480 m (C-CH nel piano) ; 1434 m (P-Ph) ; 1335 m (-COO stretch s.) ; 1092 m (C-CH nel piano) ; 744 m (C-C fuori dal piano) ; 693 vs (C-C nel piano)

ESI (MeOH) : 779 (M+H⁺) ; 801 (M+Na⁺) ; 817 (M+K⁺)

Resa: 81 %

2) COMPLESSI CATIONICI

2a) Sintesi di (k-N,N)[Ru(CO)H(PPh₃)₂(BPM)]Cl

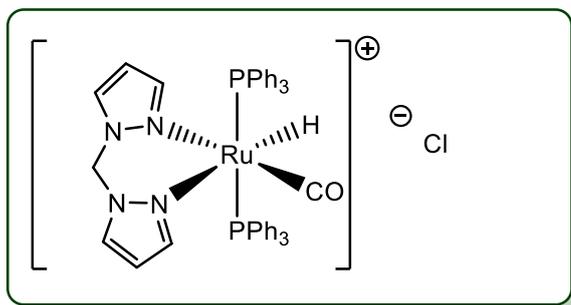


Fig.21: struttura di **2a**

Il complesso (k-N,N)[Ru(CO)H(PPh₃)₂BPM]Cl è stato sintetizzato nella reazione tra [Ru(CO)(H)₂(PPh₃)₃] (150 mg, 0,163 mmoli) e BPM (49 mg, 0,326 mmoli) in toluene (20 ml) a refluxo. L'andamento della reazione viene controllato periodicamente attraverso prelievi successivi analizzati con spettrometria IR e viene giudicata conclusa quando si valuta che la banda carbonilica del prodotto di partenza dopo un'ora a refluxo è scomparsa.

La miscela di reazione viene raffreddata, tirata a secco e filtrata su celite con una miscela DCM/Et₂O 1:1. Il prodotto è di colore verde.

¹H (600 MHz, CDCl₃, δppm): 6-8 (H_{arom}, BPM/PPh₃) ; 5,27 (s, CH₂) ; -13,014 (t_{Ru-H}, J_{P-H}=22,3 Hz)

³¹P{¹H} (161,9 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 44,928 (s, PPh₃)

¹³C{¹H} (100,6 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 65,9 (CH₂) ; 125-150 (C_{arom} e C_q, BPM/PPh₃)

HMBC: 204,4 (-CO), ²J con idruro

HSQC: -CH₂ del legante → ¹J C (65,9) - H (5,27)

IR (grezzo, toluene) δ(cm⁻¹): 1929 (-CO)

ATR(δ cm⁻¹): 3054 w (C-H stretch); 1980 w (Ru-H) ; 1920 s (CO) ; 1480 w (C-CH nel piano) ; 1433 s (P-Ph) ; 1090 vs (C-CH nel piano) ; 744 s (C-C fuori dal piano) ; 693 vs (C-C nel piano).

ESI (MeOH): 803 [(M/z)⁺]

Resa: 40 %

2b) Sintesi di (k-N,N)[Ru(CO)H(PPh₃)₂(Phen)]OEt

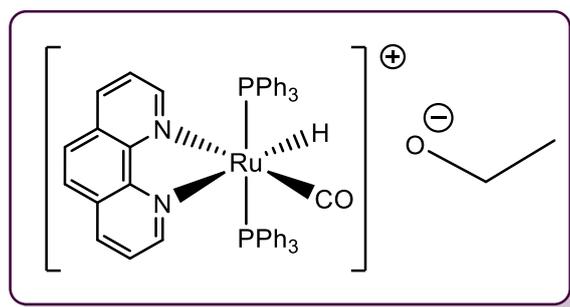


Fig. 22: struttura di **2b**

Il complesso (k-N,N)[Ru(CO)H(PPh₃)₂(Phen)]OEt è stato sintetizzato nella reazione tra [Ru(CO)(H)₂(PPh₃)₃] (200 mg, 0,218 mmoli) e fenantrolina (43 mg, 0,240 mmoli) in Toluene (20 ml) a riflusso. L'andamento della reazione viene controllato periodicamente attraverso prelievi successivi analizzati con spettrometria IR e viene giudicata conclusa quando si valuta che la banda carbonilica del prodotto di partenza dopo due ore a riflusso è scomparsa. La miscela di reazione viene raffreddata, tirata a secco e filtrata su celite con una miscela EtOH/Et₂O 1:1. Il prodotto è di colore rosso porpora.

¹H (600 MHz, CD₃NO₂) δ(ppm) : 6-10 (H_{arom}, Phen/PPh₃) ; 3,542 (q, CH₂, J_{H-H}=6,88 Hz) ; 1,089 (t, CH₃, J_{H-H}=6,88 Hz) ; -10,868 (t_{Ru-H}, J_{P-H}=19,0 Hz)

³¹P{¹H} (161,9 MHz, CD₃NO₂) δ(ppm): 46,629 (s, PPh₃)

¹³C{¹H} (100,6 MHz, CD₃NO₂) δ(ppm): 125-160 (C-H_{arom} e C_q, Phen/PPh₃)

HMBC δ(ppm): 205,3 (-CO), ²J con idruro

IR(grezzo,toluene) δ(cm⁻¹): 1929 cm⁻¹

ATR (δcm⁻¹): 3053 m (C-H stretch) ; 1980 w (Ru-H) ; 1933 s (CO) ; 1567 vs (C=N; C=C) ; 1481 vs (C-CH nel piano) ; 1426 vs (P-Ph) ; 1092 vs (C-CH nel piano) ; 747 m (C-C fuori dal piano) ; 694 vs (C-C nel piano)

ESI (MeOH): 835 [(M/z)⁺]

Resa: 52 %

2c) Sintesi di (k-N,N)[Ru(CO)H(PPh₃)₂(Bipy)]Cl

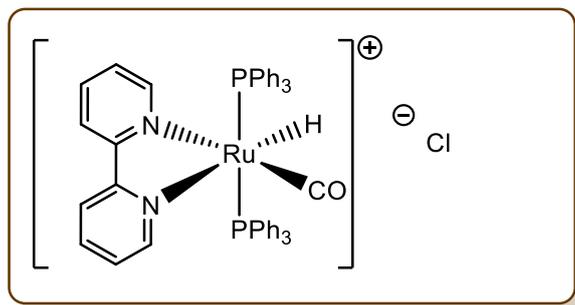


Fig. 23: struttura di **2c**

Il complesso (k-N,N)[Ru(CO)H(PPh₃)₂(bipy)]Cl è stato sintetizzato nella reazione tra [Ru(CO)(H)₂(PPh₃)₃] (200 mg, 0,218 mmoli) e biperidina (51 mg, 0,327 mmoli) in toluene (20 ml) a riflusso. L'andamento della reazione viene controllato periodicamente attraverso prelievi successivi analizzati con spettrometria IR e viene giudicata conclusa quando si valuta che la banda carbonilica del prodotto di partenza dopo tre ore a riflusso è scomparsa. Il grezzo viene raffreddato, tirato a secco e filtrato su celite con Et₂O.

¹H (600 MHz, CDCl₃) δ(ppm): -11,519 (t_{Ru-H}, J_{P-H}= 21,5 Hz)

³¹P{¹H} (161,9 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 53,849 / 53,813 (d, PPh₃)

¹³C{¹H} (100,6 MHz, CD₃NO₂) δ(ppm): 125-160 (C-H_{arom} e C_q, Bipy/PPh₃)

HMBC: 205 (-CO), ²Jcon idruro

IR(grezzo, toluene) δ(cm⁻¹): 1914 (-CO)

ATR (δcm⁻¹): 3053 m (C-H stretch) ; 1894 s (CO) ; 1600-1500 m (C=N; C=C) ; 1479 m (C-CH nel piano) ; 1434 vs (P-Ph) ; 1090 s (C-CH nel piano) ; 741 (C-C fuori dal piano) ; 693 vs (C-C nel piano)

ESI(MeOH): 811 [(M/z)⁺]

Resa: 25%

2d) Sintesi di (k-N,N)[Ru(CO)H(PPh₃)₂(BPM)](BPM)

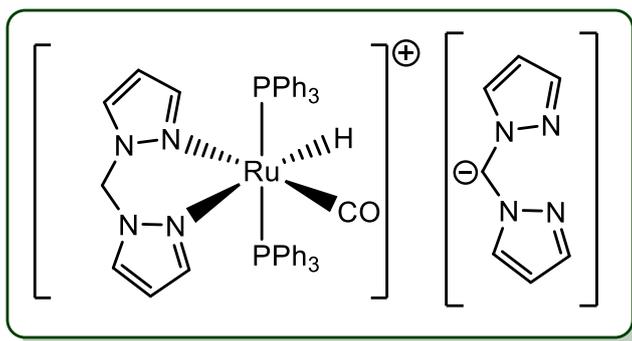


Fig.24: struttura di **2d**

Il complesso (k-N,N)[Ru(CO)H(PPh₃)₂BPM]BPM è stato sintetizzato nella reazione tra [Ru(CO)(H)₂(PPh₃)₃] (150 mg, 0,163 mmoli) e BPM (51 mg, 0,344 mmoli) in acetone (20 ml) a riflusso. L'andamento della reazione viene controllato periodicamente attraverso prelievi successivi analizzati con spettrometria IR e viene giudicata conclusa quando si valuta che la banda carbonilica del prodotto di partenza dopo 7,5h a riflusso è scomparsa.

La miscela di reazione viene raffreddata, tirata a secco e filtrata su celite con una miscela Acetone/Et₂O 1:1.

Il prodotto è di colore verde.

¹H (600 MHz, CD₃OD, δppm): 6-8 (H_{arom}, BPM/PPh₃) ; 5,8 (s, -CH₂) ; -12,110 (t_{Ru-H}, J_{P-H}=21,4 Hz)

³¹P{¹H} (161,9 MHz, CD₃OD) δ(ppm): 42,192 / 42,253 (d, PPh₃)

¹³C{¹H} (100,6 MHz, CD₃OD) δ(ppm): 62 (CH₂) ; 125-150 (C_{arom} e C_q, BPM/PPh₃)

HMBC: 204 (-CO), ²J con idruro

HSQC: -CH₂ del legante → ¹J C (62) - H (5,8)

IR (grezzo, acetone) δ(cm⁻¹): 1926 (-CO)

ATR(δ cm⁻¹): 3054 w (C-H stretch); 1980 w (Ru-H) ; 1926 s (CO) ; 1481 w (C-CH nel piano) ; 1434 s (P-Ph) ; 1092 vs (C-CH nel piano) ; 744 s (C-C fuori dal piano) ; 694 vs (C-C nel piano).

ESI (MeOH): 803 [(M/z)⁺]

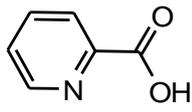
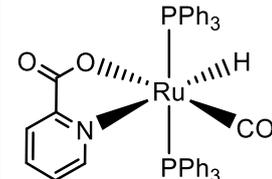
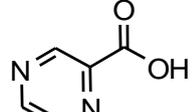
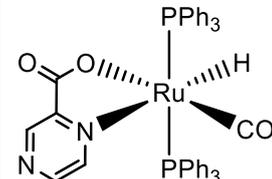
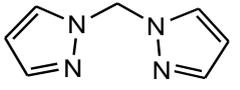
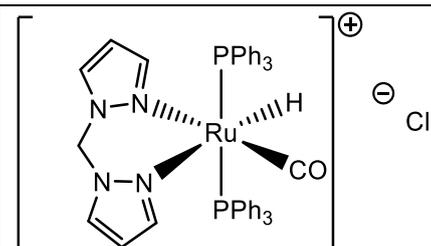
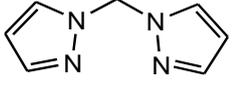
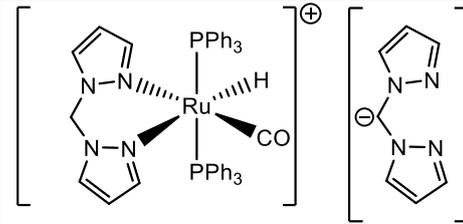
Resa: 35 %

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Sono stati sintetizzati e completamente caratterizzati i prodotti di sostituzione del complesso $[\text{Ru}(\text{CO})\text{H}_2(\text{PPh}_3)_3]$ con due classi di leganti eteroaromatici all'N:

1. $(k\text{-N,O})[\text{Ru}(\text{CO})\text{H}(\text{PPh}_3)_2(\text{N-O})]$ (N-O \rightarrow **1a**= acido picolinico ; **1b**= acido pirazinoico)
2. $(k\text{-N,N})[\text{Ru}(\text{CO})\text{H}(\text{PPh}_3)_2(\text{N-N})]\text{X}^-$ (N-N \rightarrow **2a**=bis-pirazolilmetano $\text{X}=\text{Cl}^-$; **2b**=fenantrolina $\text{X}=\text{EtO}^-$; **2c**=bipiridina $\text{X}=\text{Cl}^-$, **2d**=bispirazolilmetano $\text{X}=\text{bispirazolilmetan anione}$)

Inoltre è stata ottenuta la struttura a raggi X del complesso **1b** $(k\text{-N,O})[\text{Ru}(\text{CO})\text{H}(\text{PPh}_3)_2(\text{Pyz-2-COO})]$

Legante	Solvente	Temperatura	Tempo	prodotto	resa
 Ac. picolinico	CPME	106 °C	1h		68%
 Ac. pirazinoico	CPME	106 °C	1h		81%
 Bispirazolilmetano	Toluene	110 °C	1h		40%
 Bispirazolilmetano	Acetone	56 °C	7,5h		35%

 Fenantrolina	Toluene	110 °C	2h		52%
	Toluene	110 °C	3h		25%

Tabella 3: riassunto dei risultati ottenuti

Le successive reazioni condotte per sollecitazione termica a conduzione con gli acidi carbossilici THA (timina acido acetico) e HSA (acido 9-idrossi stearico) non hanno condotto alla trasformazione apprezzabile negli addotti attesi. L'inerzia di tali composti è da attribuirsi alla sostenuta densità di carica elettronica dovuta alla coordinazione degli eterocicli aromatici e dell'acetato come sostituente ancillario, entrambi fortemente elettron-donatori.

Pertanto sono stati utilizzati due alternative fonti energetiche, per fotolisi e per sollecitazione in forno a microonde. Solo con quest'ultima si ottiene un apprezzabile spostamento delle frequenze relativa della relativa banda carbonilica nel prodotto di partenza, quale indicatore di reattività'. Dall'analisi dei primi dati preliminari (ESI-MS, IR, ¹H NMR) per entrambe le miscele di reazione tra:

a) RuPyz + THA

b) RuPyz + HSA, si evince una conversione quantitativa dopo 1h (reaz a) e dopo 3h (reaz b) in CH₃NO₂ fornendo soluzioni color arancio

Mentre nel caso di:

c) RuPy + THA in THF (rfx, 170 min)

d) RuPhen + THA in CH₃CN (rfx,5h)

(RuPyz= complesso idrurico con acido pirazinoico ; RuPy=complesso con acido picolinico ; RuPhen= complesso idrurico con fenantrolina)

Nel caso della reazione a), c) e d) si può ipotizzare la formazione di un addotto chelato: c) e d):

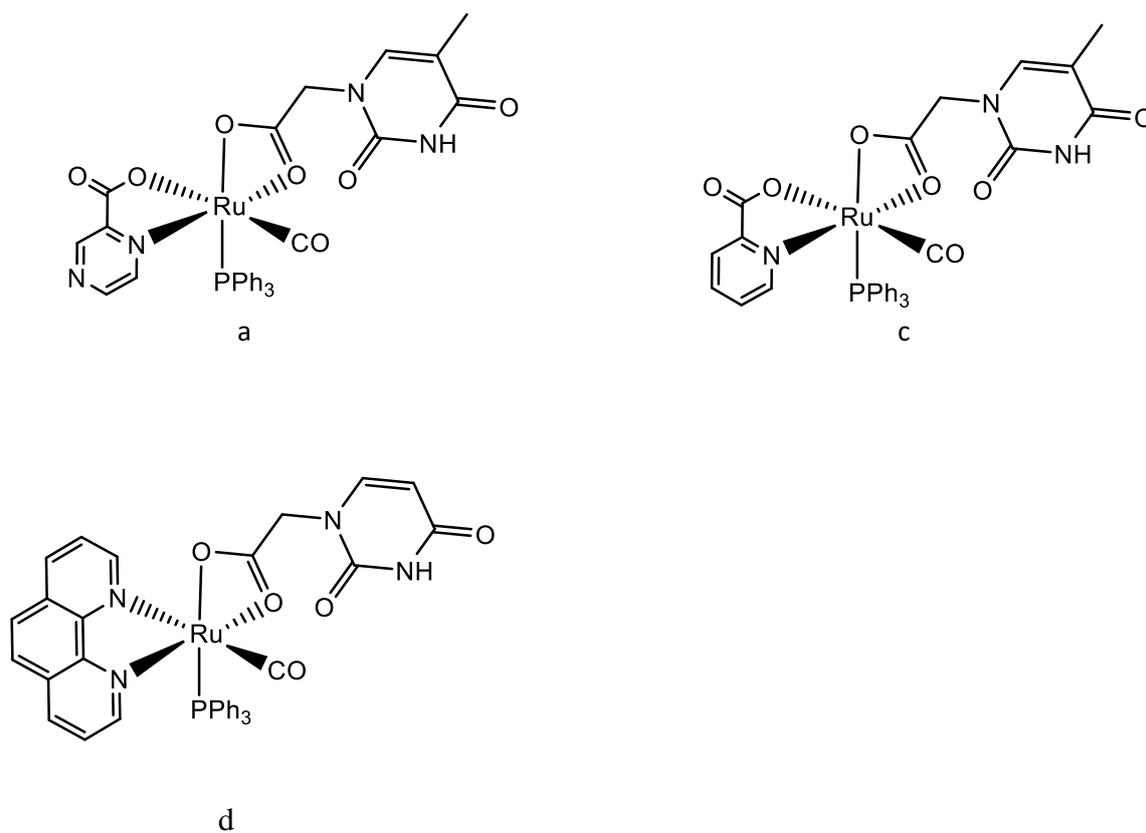


Fig. 25: complessi con i leganti(O,O) chelati

Mentre nel secondo caso b) si ipotizza la formazione di un addotto monoapto del tipo:

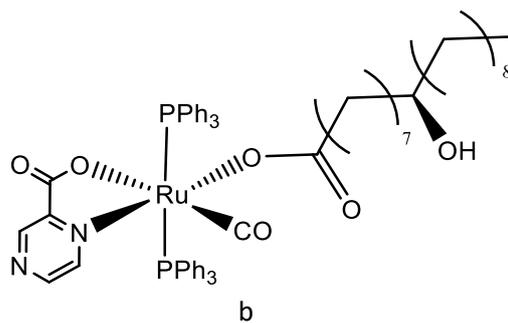


Fig.26: complesso con il legante (O,O) in modalità di coordinazione monoapto

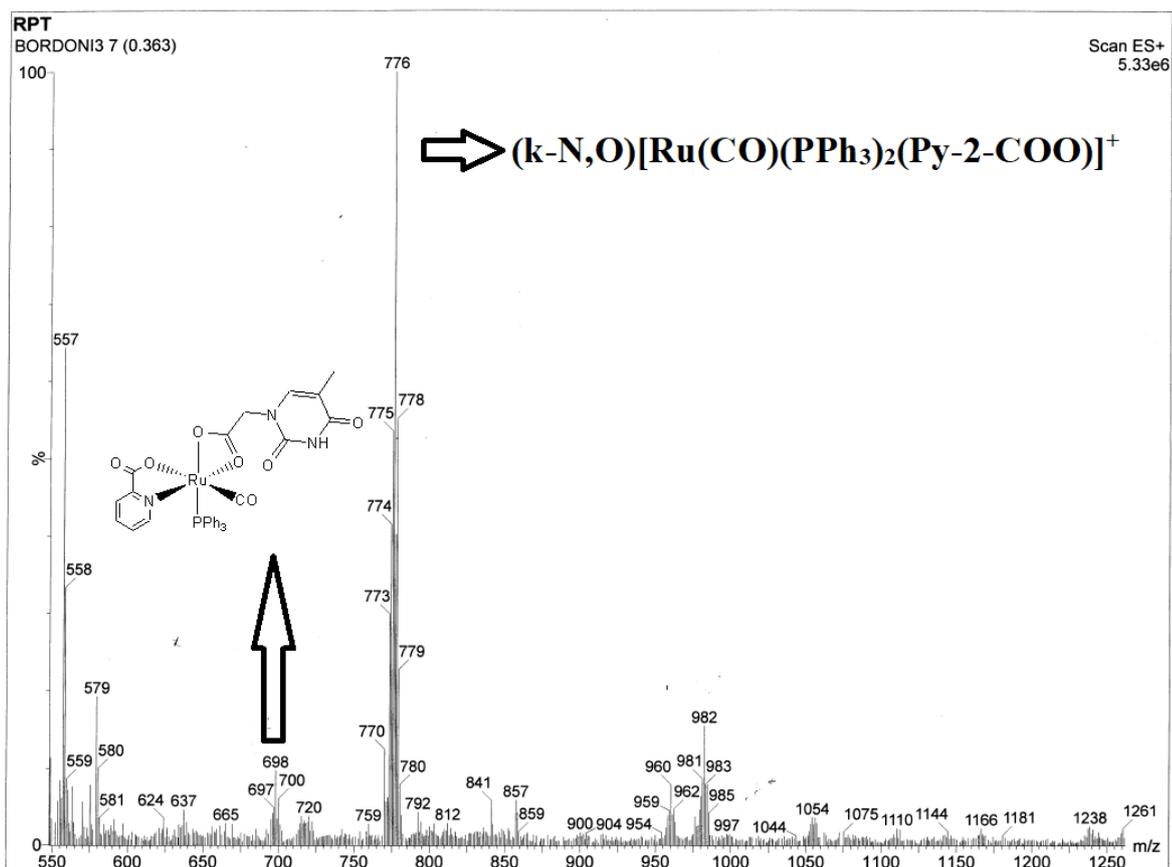


Fig. 27: spettro ESI della miscela di reazione di c)

Come prospettive future, oltre alla caratterizzazione completa di queste ultime prove si prevede

- la coordinazione di altri leganti del tipo ariliminici derivati dalla condensazione tra l'acido carbossi fenolico con un'ammina alchilica o l'acido-2-pirrolcarbossilico.
- la formazione di solvato complessi per le specie inerti attraverso trasformazione del legante carbonilico in CO_2 per reazione $[(CH_3)_3NOBF_4]$ e successiva coordinazione di un solvente coordinante come acqua o acetonitrile. Questo permetterebbe pertanto: una piu' facile coordinazione delle funzioni acetato come chelanti; la diretta coordinazione con le basi nucleotidiche Timina e Citosina, attraverso l'attivazione delle funzionalita' $-C(O)N(H)-$ dell'anello pirimidinico in linea con quanto recentemente descritto dal gruppo di Esteruelas^[6] in analoghi complessi di Osmio.

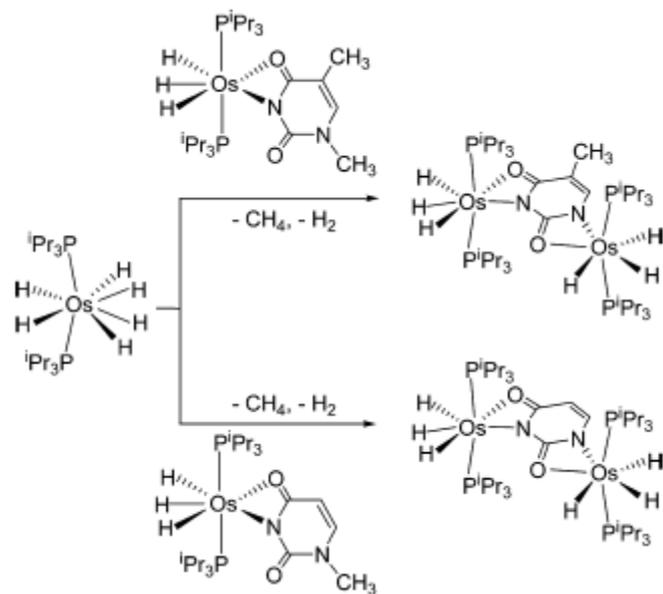


Fig.28: complesso di Os con timina^[6]

BIBLIOGRAFIA

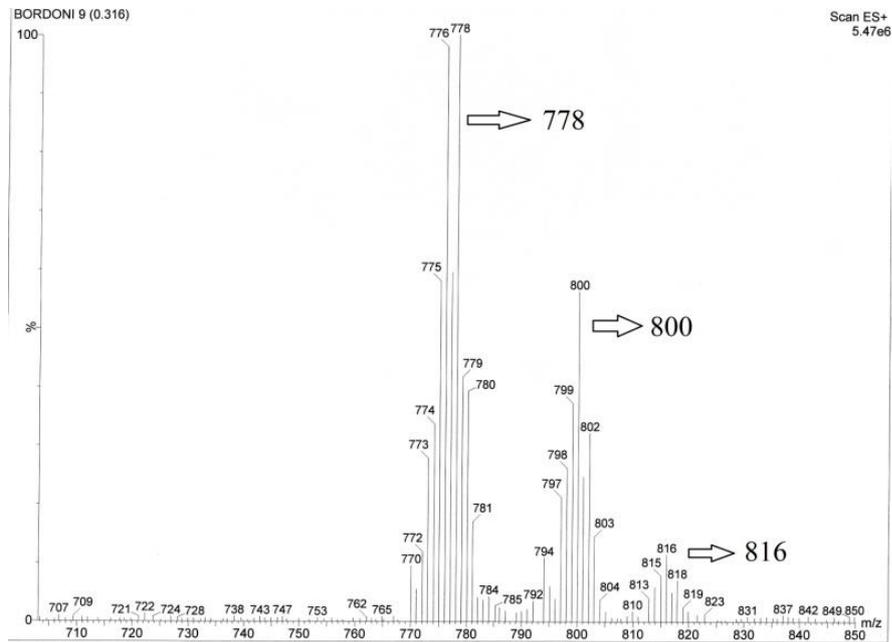
- [1] R.Ghose, Interaction of carbonylchlorohydridotris(triphenylphosphine) ruthenium (II) with purine, adenine, cytosine and cytidine, *J. Chem. Res.* 2004, p.257-260
- [2] C. E. Welby, T. O. Eschermann, C. A. Unsworth, E. J. Smith, R. J. Thatcher, A. C. Whitwood, J.M. Lynam, Ruthenium Acetate Complexes as Versatile probes of Metal-Ligand Interactions: Insight into the Ligand Effects of Vinylidene, Carbene, Carbonyl, Nitrosyl and Isocyanide
- [3] B. Lippert, D. Neugebauer, Simultaneous Binding of Two Different Transition Metals to the DNA Model Base 1-Methylthymine: the X-Ray Structure of Bis[bis(p-1-methylthyminato-N3,04)- cis-diammine platinum(II)] Silver Nitrate Pentahydrate, *Inorganica Chimica Acta*, 46 (1980) p.171-179
- [4] B. Lippert, Rare Iminol Tautomer of 1-Methylthymine through Metal Coordination at N(3), *Inorganica Chimica Acta* 1981, v. 55, p.5-14
- [5] B. Lippert, J.Muller, Metal-nucleic acid interactions: State of the art, *Inorganica Chimica Acta* 2016, v. 452, p.1-2
- [6] M. A. Esteruelas, J. García-Raboso, M. Oliván, E. Oñate, N–H and N–C Bond Activation of Pyrimidinic Nucleobases and Nucleosides Promoted by an Osmium Polyhydride, *Inorg. Chem.* 2012, v.51, 5975–5984
- [7] J.G.Malecki, S.Krompiec, A. Maron, M. Penkala, Synthesis, molecular, spectroscopic and catalytic characterization of ruthenium(II) complexes with pyridine-2-carboxylic acid derivatives ligands, *Polyhedron* 2012, v.48. p 21-30
- [8] D. Chatterjee, A. Mitra, Ruthenium polyaminocarboxylate complexes, prospects for their use as metallopharmaceuticals, *Platinum Metals Rev.* 2006, 50, (1), p.1-12
- [9] D. C. Kennedy, B. R. James, Synthesis and antiproliferatory activity of ruthenium complexes containing N-heterocyclic carboxylates, *Inorganic Chemistry Communications* 2017, 78, 32–36
- [10] H. samouei, V.V. Grushin, New, Highly efficient, Simple, Safe, and Scalable Synthesis of $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{Ru}(\text{CO})\text{H}_2]$, *Organometallics* 2013, 32 (15), p.4440-4443
- [11] Tesi LM A.A.2015-2016, Stefano di Iulio, Aspetti Meccanicistici della coordinazione di $[(\text{PPh}_3)_3\text{Ru}(\text{CO})\text{H}_2]$ con timina acido acetico
- [12] C. Parolin, N. Calonghi, E. Presta, C. Boga, P. Caruana, M. Naldi, V. Andrisano, L. Masotti, G. Sartor, Mechanism and stereoselectivity of HDAC I inhibition by (R)-9-hydroxystearic acid in colon cancer *Biochimica et Biophysica Acta* 2012, 1821, p.1334–1340.

- [13] N. Calonghi, E. Pagnotta, C. Parolin, C. Molinari, C. Boga, F. Dal Piaz, G.L. Brusa, M.A.Santucci, L. Masotti, Modulation of apoptotic signalling by 9-hydroxystearic acid in osteosarcoma cells *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* 2007, 1771, p.139-146.
- [14] M. Pyle, J. P. Rehmann, R. Meshoyrer, C. V. Kumar, N. J. Turro, and J. K. Barton, Mixed-Ligand Complexes of Ruthenium(II): Factors governing binding to DNA, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, p. 3051-3058
- [15] G. Zhao, H. Lin, Metal complexes with aromatic N-containing ligands as potential agents in cancer treatment., *Curr. Med. Anticancer Agents* 2005, 5(2), p.137-147
- [16] M. Kubanik, H. Holtkamp, T. Söhnle, S. M. F. Jamieson, C. G. Hartinger, Impact of the Halogen Substitution Pattern on the Biological Activity of Organoruthenium 8-Hydroxyquinoline Anticancer Agents
- [17] R. Urban, R. Kramer, S. Mihan, K. Polborn, B. Wagner, W. Beck, Metal complexes of biologically important ligands, LXXXVII α -amino carboxylate complexes of palladium(II), iridium(III) and ruthenium(II) from chloro-bridged ortho-metallated metal compounds and $[(OC)_3Ru(Cl)(\mu-Cl)]_2$, *Journal of organometallic chemistry* 1996, 517, p.191-200
- [18] A. Habtemariam, M. Melchart, R. Fernandez, S. Parsons, I. D. H. Oswald, A. Parkin, F P. A. Fabbiani, J. E. Davidson, A. Dawson, R. E. Aird, D. I. Jodrell, P. J. Sadler, Structure-Activity Relationships for Cytotoxic Ruthenium(II) Arene Complexes Containing N,N-, N,O-, and O,O-Chelating Ligands
- [19] J.G. Małecki, T. Gron' , H. Duda, Molecular and spectroscopic properties of hydridecarbonyl ruthenium complexes with pyrazine carboxylic acid ligands, *Polyhedron* 2012, v.31 319–331
- [20] L. D. Field, B. A. Messerle, L. Soler, I. E. Buys, T. W. Hambley, Polypyrazolymethane complexes of ruthenium, *J. Chem. Soc. Dalton Trans* 2001, p.1959-1965
- [21] B. A. Messerle, V. A. Tolhurst, P. Turner, Synthesis, structure and reactivity of ruthenium(II) Carbonyl Complexes Containing Bis(pyrazol-1-yl)methane and Bis(N-methylimidazol-2-yl)methane, *Eur. J. Inorg. Chem* 2003, 293-300
- [22] K. A. Rashid, R. Abbel, A.Hadzovic, A. J. Lough, R.H. Morris, Chemistry of Ruthenium(II) Monohydride and Dihydride Complexes Containing Pyridyl Donor Ligands Including Catalytic Ketone H₂-Hydrogenation, *Inorg.Chem* 2005, 44, p.2483-2492

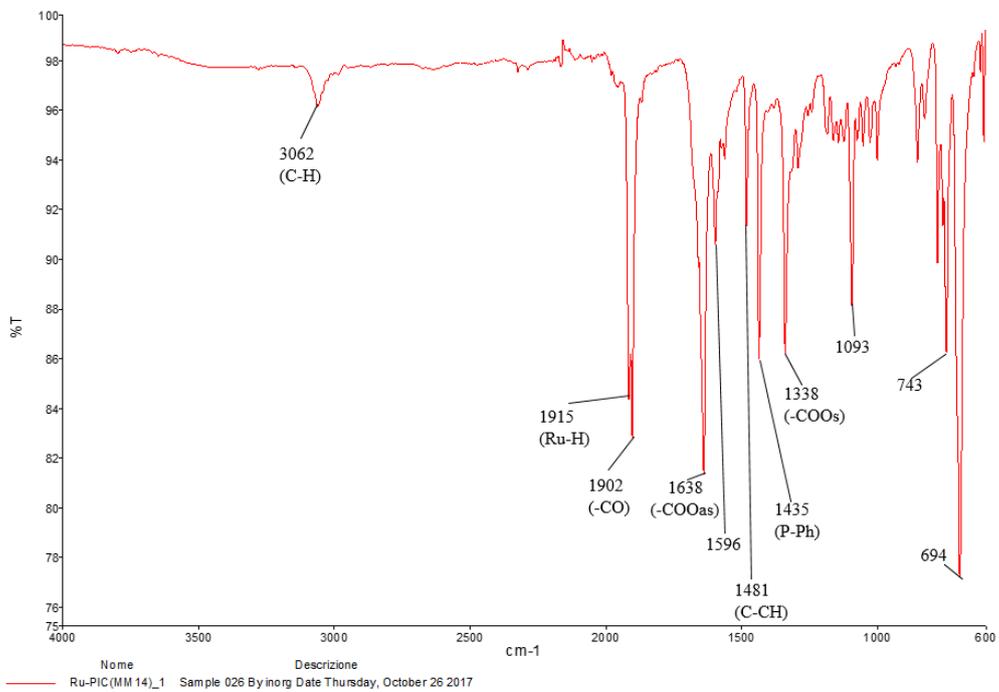
- [23] P. A. Anderson, G. B. Deacon, K. H. Haarmann, F. R. Keene, T. J. Meyer, D. A. Reitsma, B. W. Skelton, G. F. Strouse, N. C. Thomas, J. A. Treadway, A.H. White, Designed Synthesis of Mononuclear Tris(heteroleptic) Ruthenium Complexes Containing Bidentate Polypyridyl Ligands, *Inorg. Chem.* 1995, 34, 6145-6157
- [24] C. Y. Hu, Y. Q. Chen, G.Y. Lin, M. K. Huang, Y. C. Chang, F. E. Hong, Preparations of Secondary Phosphine Oxide Ligands Through Nucleophilic Attack on Imines and Their Application Palladium-Catalyzed Catellani Reactions, *Eur. J. Inorg. Chem* 2016, p.3131-3142
- [25] P. Ghosh, A. Pramanik, and A. Chakravorty, Chemistry of a New Family of Carboxyl-Chelated Ruthenium and Osmium Aryls Incorporating the Imine-Phenol Motif, *Organometallics* 1996, 15, 4147-4152
- [26] B. Procacci, S. B. Duckett, M. W. George, M. W. D. Hanson-Heine, R. Horvath, R. N. Perutz, X. Z. Sun, K. Q. Vuong, J. A. Welch, Competing Pathways in the Photochemistry of $\text{Ru(H)}_2\text{(CO)(PPh}_3\text{)}_3$, *Organometallics* 2018, p. A-M

ALLEGATI

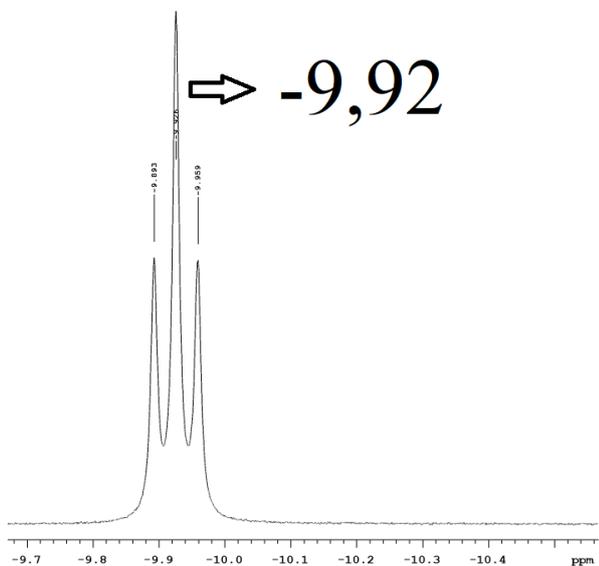
Caratterizzazione di [1a]



Allegato A: spettro ESI di **1a**

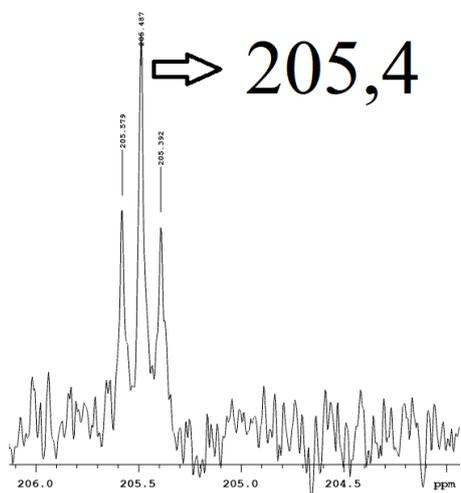
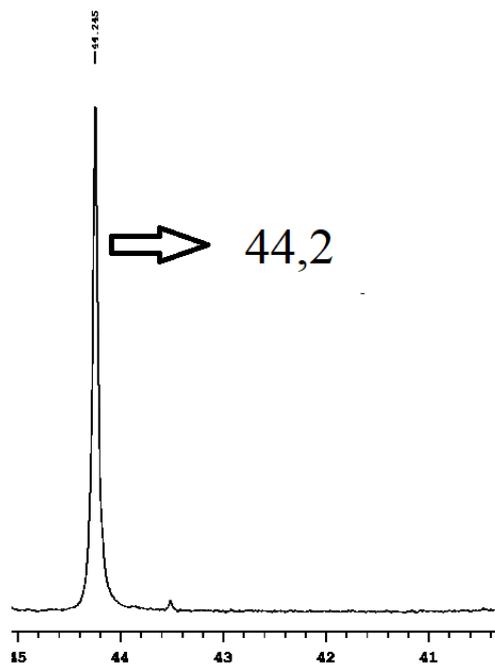


Allegato B: spettro ATR di **1a**

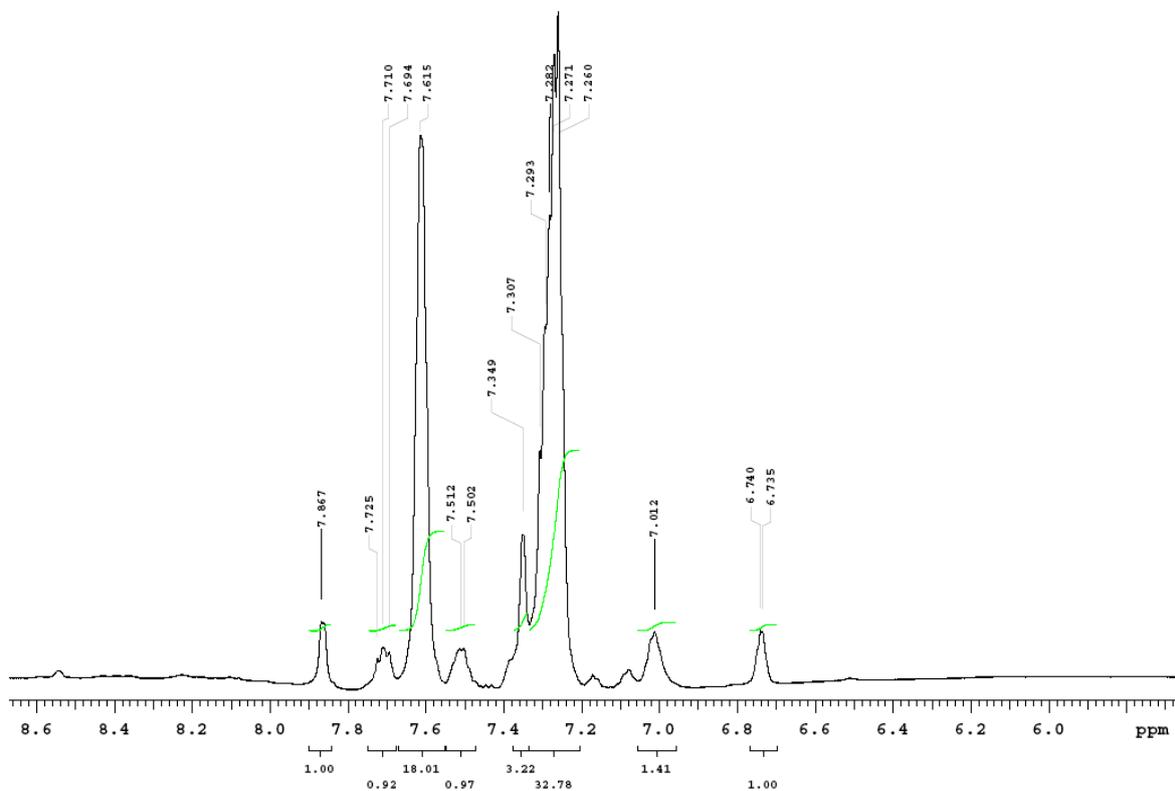


Allegato C: segnale idrurico di **1a**

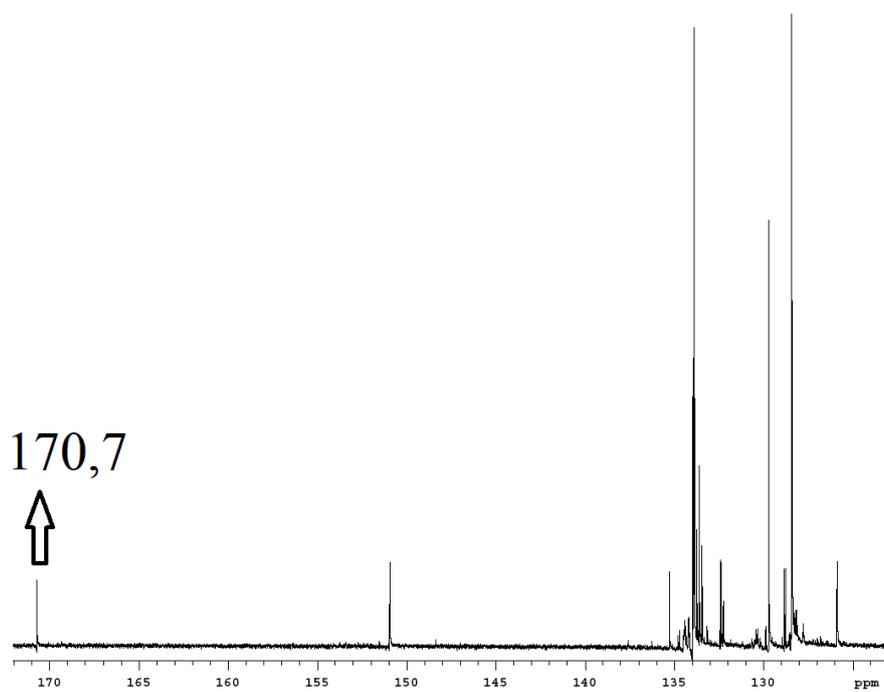
Allegato D: spettro 31P-NMR di **1a**



Allegato E: segnale del -CO di **1a**

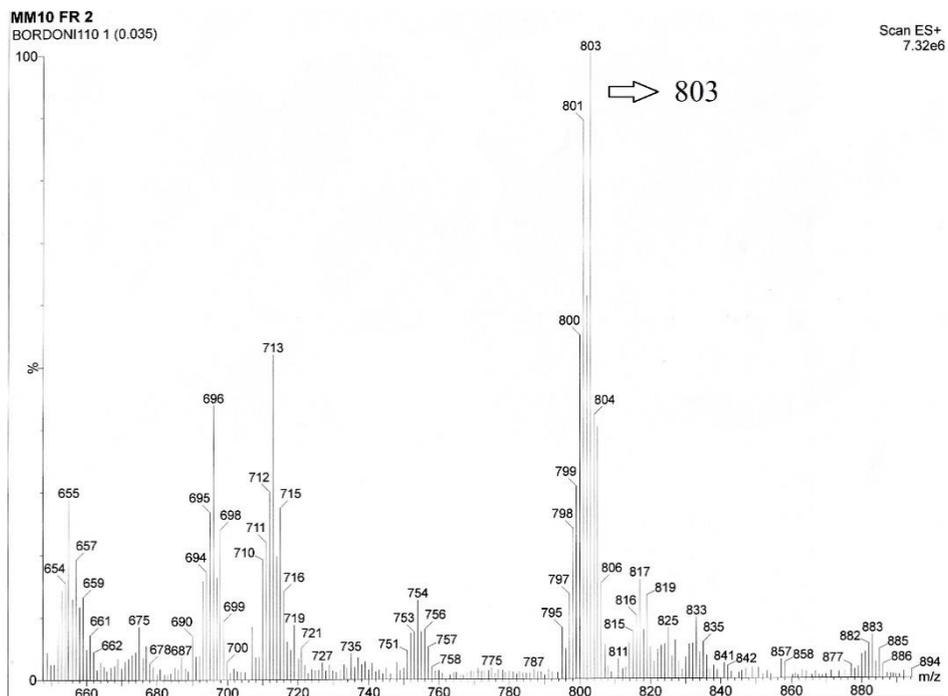


Allegato F: zona aromatica di **1a**

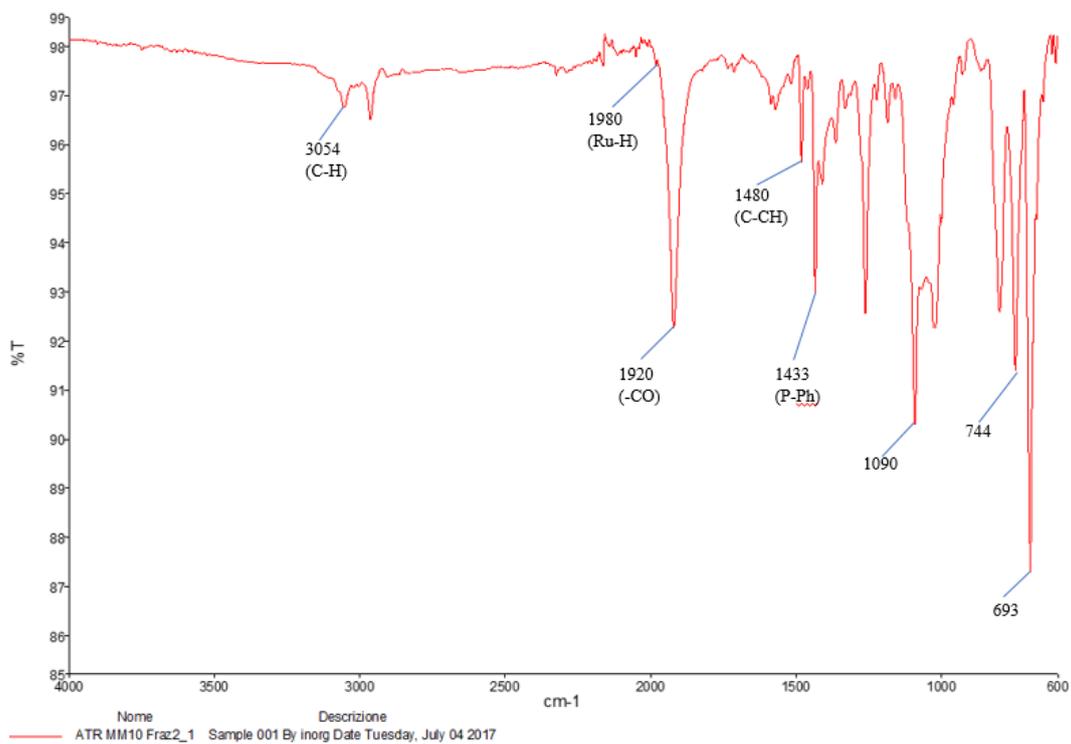


Allegato G: spettro 13C-NMR di **1a**

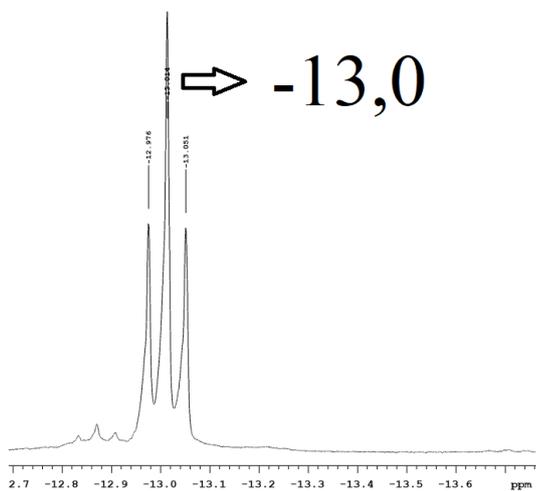
Caratterizzazione di [2a]



Allegato H: spettro ATR di 2a

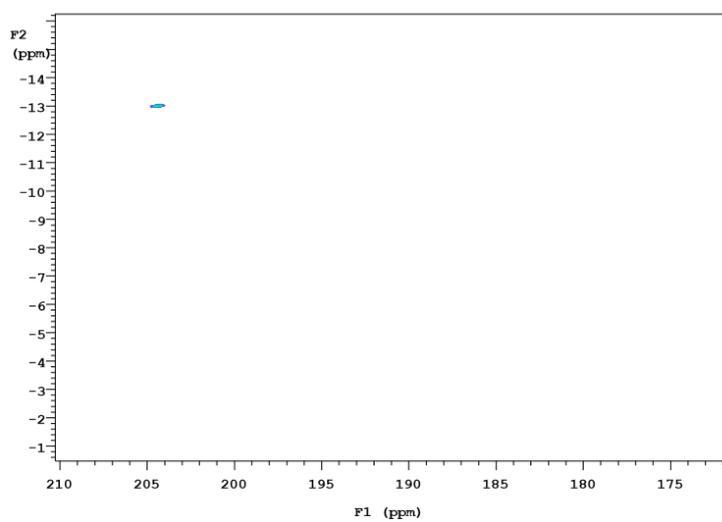
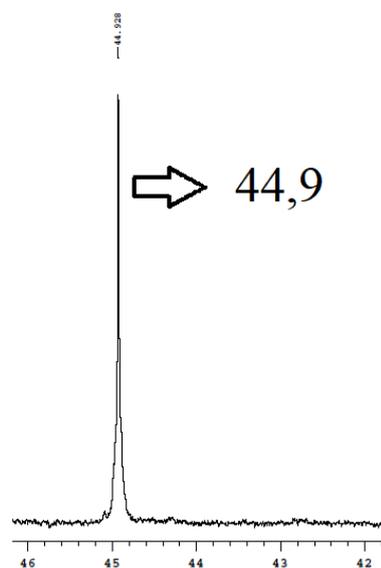


Allegato I: spettro ESI di 2a

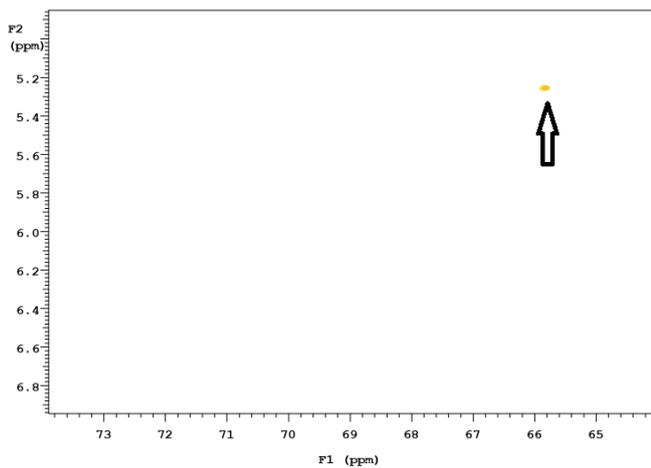


Allegato J: segnale idrurico di 2a

Allegato K: spettro 31P-NMR di 2a

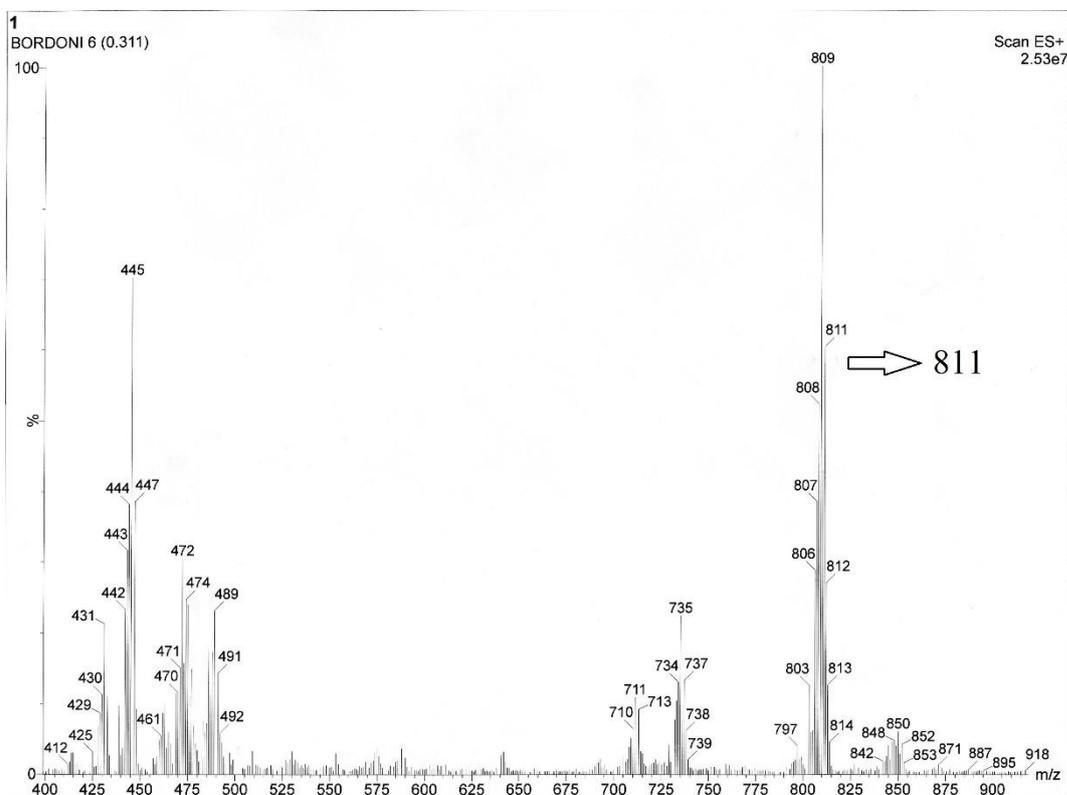


Allegato L: spettro HMBC di 2a

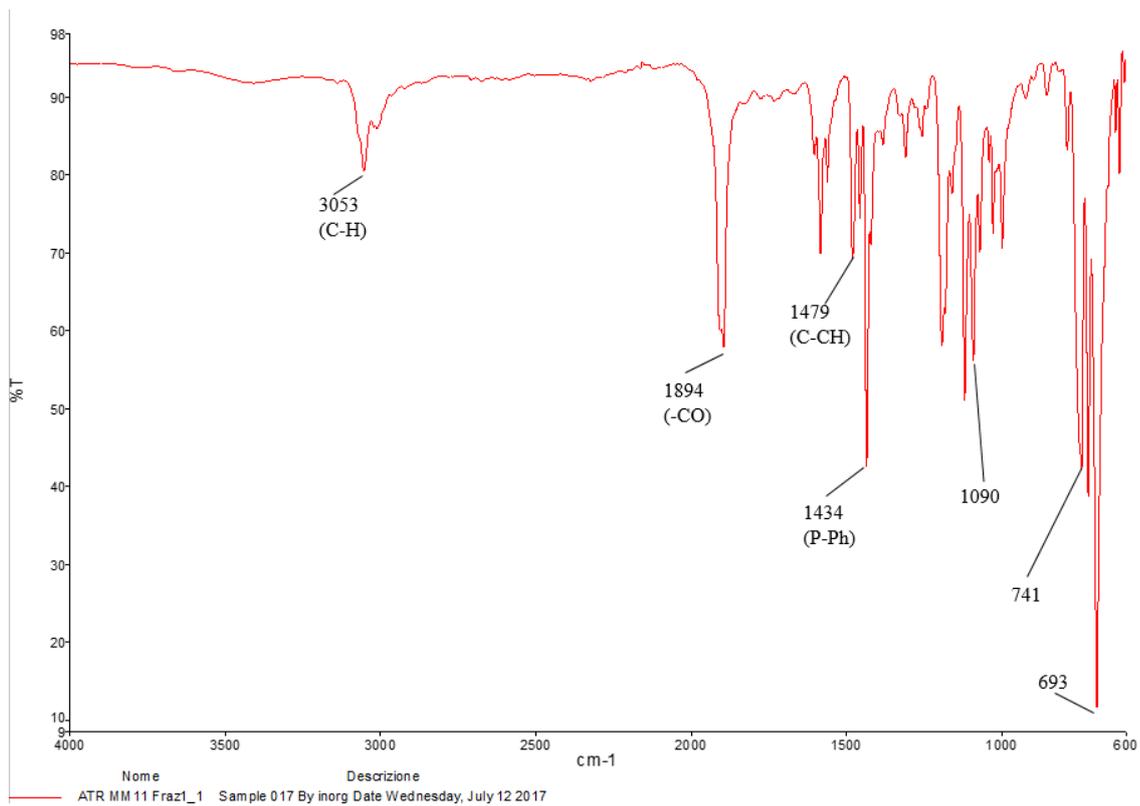


Allegato M: spettro HSQC di **2a**

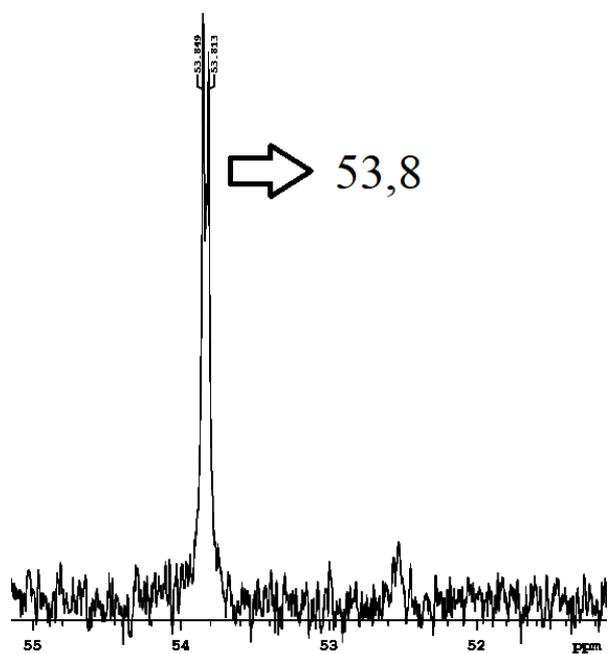
Caratterizzazione di [**2c**]



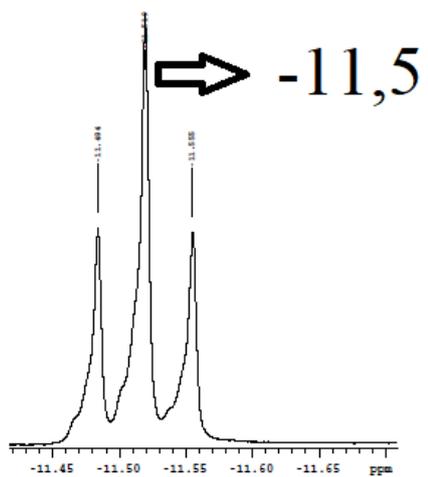
Allegato N: spettro ESI di **2c**



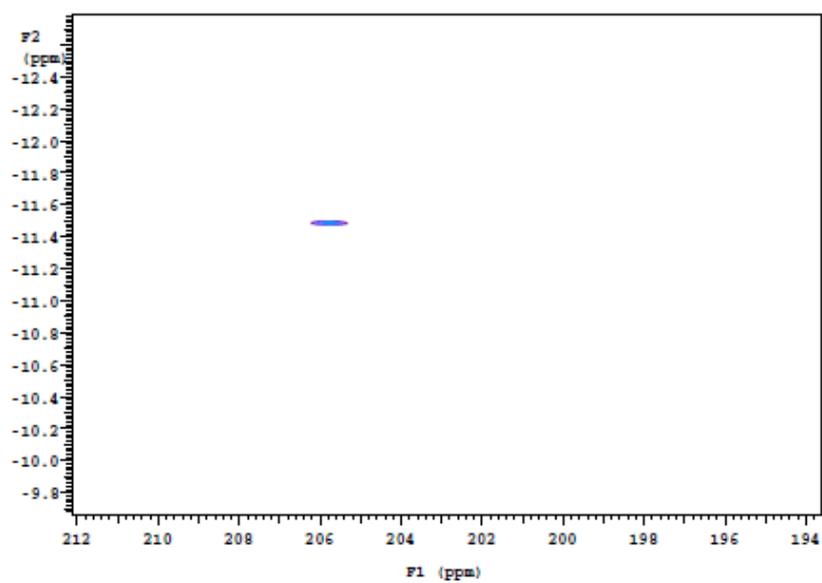
Allegato O: spettro ATR di **2c**



Allegato P: spettro ³¹P-NMR di **2c**



Allegato Q: segnale idrurico di **2c**



Allegato R: spettro HMBC di **2c**