

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

Aspetti meccanicistici della coordinazione di
[(PPh₃)₃Ru(CO)(H₂)] con Timina Acido Acetico

Tesi di laurea sperimentale

CANDIDATO

Stefano Di Iulio

RELATORE

Chiar.mo Prof. Silvia Bordoni

CORRELATORE

Stefano Cerini

ABSTRACT

Ruthenium complexes have proved to exhibit antineoplastic activity related to the interaction of metal ion with DNA nucleobases. It is indeed of great interest to provide new insights on these cutting-edge studies, such as the identification of distinct coordinative modes of DNA binding sites. During the investigation on the reaction between $[(PPh_3)_3Ru(CO)(H)_2]$, **1**, and the Thymine Acetic Acid (THA) as model for nucleobases, we identified an unstable monohapto hydride acetate complex **2**, which rapidly evolves into elusive intermediates whose nature was evidenced by NMR spectra and DFT calculations. We obtained crystals of $[(PPh_3)_2Ru(CO)(k^1-THA)(k^2-THA)]$ **17**, and $[Ru(CO)(PPh_3)_2(k^2-N,O)-[THA(A)];(k^1-O)[THA(B)]_2]$ **18**, phosphine ligands assuming *cis* conformation.

The thesis deals on the analogue reactions of **1** with acetic acid by varying different parameters and operating conditions. The reaction yields to the hydride dihapto-acetate $[(PPh_3)_2RuH(CO)(k^2-Ac)]$ **8** through the related *meridian* monohapto, by releasing of phosphine ligand. However, the reaction yields a mixture of compounds, in which the dihapto hydride complex **8** is prevailing in any cases and does not provide any disclosure for the proposed mechanistic aspects.

The reaction with two equivalents of acetic acid, affords the complex $[(PPh_3)_2Ru(CO)(k^1-Ac)(k^2-Ac)]$ **11**, exhibiting mutual *trans:cis* locations in 2:1 ratio for the phosphine. Such evidence agrees with the results obtained DFT calculations *in vacuo*, whereas it is in contrast with those obtained with the THA. Therefore we can infer that the products obtained from the latter reaction is intermolecularly ruled by the hydrogen binding interactions between the functions $[-NH\cdots(O)C-]$ in the two coordinated thymine ligands.

INTRODUZIONE

Sin da XVI secolo la farmacopea ha rivolto un vasto interesse verso i composti a base di metalli a scopo terapeutico tra cui a titolo d'esempio occorre ricordare l'argento come antimicrobico¹, l'oro come antireumatico² e il platino per trattamenti chemioterapici³. In particolare la scoperta del cisplatino avvenuta nel lontano 1844 ad opera del Dott Peyrone⁴ (fig1.1) rivoluzionò il mondo della chemioterapia e per lungo tempo gran parte dei tumori conosciuti vengono trattati con questo farmaco o i suoi analoghi⁵⁶

Intorno agli anni '60 il mondo scientifico però cominciò ad interrogarsi sugli effetti collaterali relativi al trattamento, come il processo di scissione cellulare⁷. Si scoprì infatti che, oltre alle cellule tumorali, vengono colpite anche cellule che manifestano rapida riproduzione come le pilifere o le renali⁸, e che alcune cellule sviluppano forme di resistenza al farmaco⁹, riducendone, o addirittura inibendone l'azione. Nasce quindi l'esigenza di studiare complessi alternativi, aventi altri metalli di transizione quali il rutenio, l'oro o il titanio che possano esibire migliore tollerabilità e minori effetti collaterali agendo soprattutto su quei tumori che manifestano resistenza al cisplatino.

Da qui in teoria ci si aspetta che complessi differenti dal cis-platino abbiano degli effetti distinti per diverse ragioni: preferenza di legame, altra stereogeometria di coordinazione, velocità di scambio dei leganti che potrebbero indurre meccanismi di reazione con diverse proprietà biologiche. Il rutenio è uno dei metalli su cui si è rivolta maggiore attenzione in quanto alcuni complessi hanno mostrato proprietà promettenti per il trattamento del cancro¹⁰. Complessi come $[\text{Ru}(\text{pz})_4\text{X}_2]$ ¹¹ o il complesso dinucleare $[\text{Ru}_2(\mu\text{-O})(\mu\text{-pz})_2(\text{pz})_2(\text{pzH})_4]$ ¹¹ hanno mostrato una buona citotossicità nei confronti delle cellule HeLa (linea cellulare "modello" per le cellule tumorali) inducendo l'apoptosi cellulare in 48h. Tra questi composti si è notato un diverso targeting alcuni attaccano in maniera diretta il tumore primario analogamente ai composti del platino mentre altri mostrano proprietà antimetastatiche¹² ossia si oppongono alla diffusione di altre cellule tumorali ad altre parti del corpo, dimostrando oltretutto un minor grado di tossicità per l'organismo¹³

In soluzione acquosa, il rutenio presenta due possibili stati di ossidazione il Ru(III) avente configurazione elettronica d^5 paramagnetico e il Ru(II) d^6 a basso spin.

Queste due configurazioni permettono ai complessi di Rutenio¹⁴ di partecipare a reazioni di ossido-riduzione in ambiente biologico e inoltre vincolano la geometria ad una struttura di tipo ottaedrico.

La presenza di quest'ultime permettono al Ru(III), sfruttando il potenziale di riduzione presente nei tessuti tumorali, di raggiungere la forma attiva ottenuta grazie alla riduzione a Ru (II) favorita dall'ambiente acido e povero di ossigeno e permettendo così l'azione farmacologica del complesso.

Un importante fattore da prendere in considerazione nello sviluppo di nuovi agenti antitumorali è la veicolazione del principio attivo alle cellule malate. A tale scopo è utile ricordare che il trasporto del Rutenio (III) avviene ad opera della transferrina(fig1.1), la cui funzione è quella di trasportare Fe(III) nel sangue ed è proprio la somiglianza tra quest'ultimo e lo ione di Ru(III) che ne permette il trasporto in quanto la transferrina non riesce a distinguere i due metalli¹⁵.

I due siti di legame della proteina, in cui sono presenti due gruppi fenolici, un residuo di aspartato e uno di istidina mostrano una grande affinità sia verso il Ferro che il Rutenio.

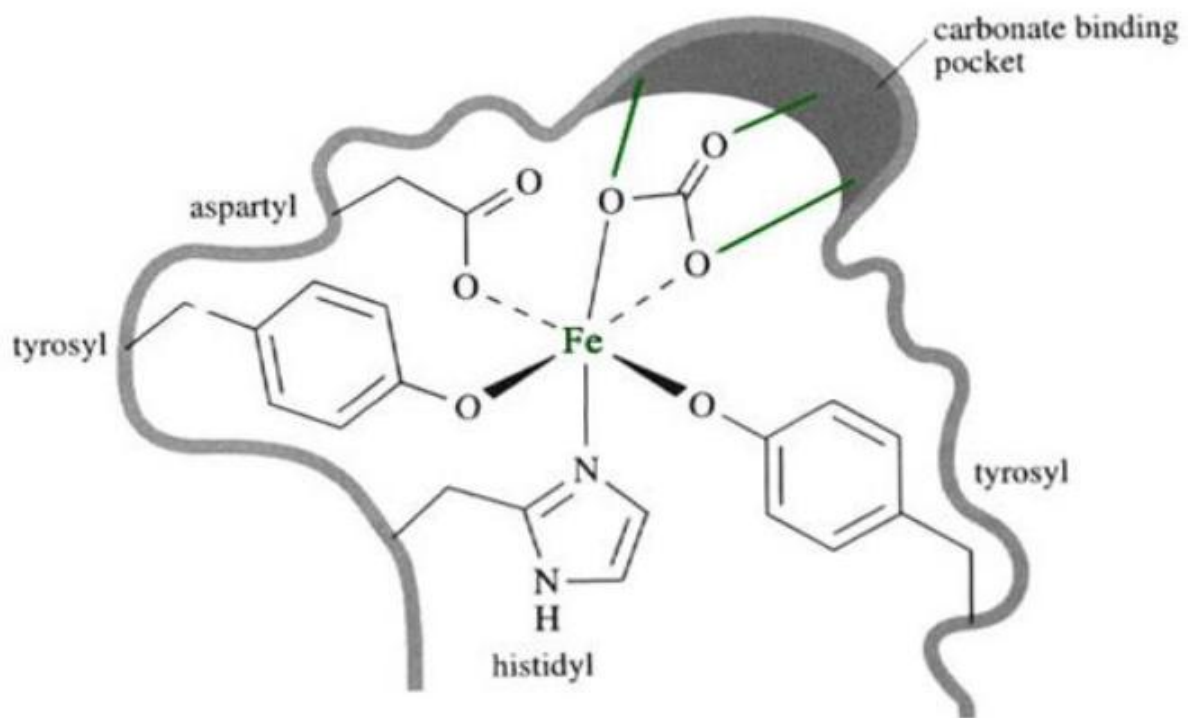


Fig 1.1 Sito coordinazione transferrina

Inoltre l'elevato numero di recettori sulla membrana cellulare della cellula tumorale rispetto alla cellula sana, permette anche una maggiore diffusione della transferrina all'interno delle cellule malate.

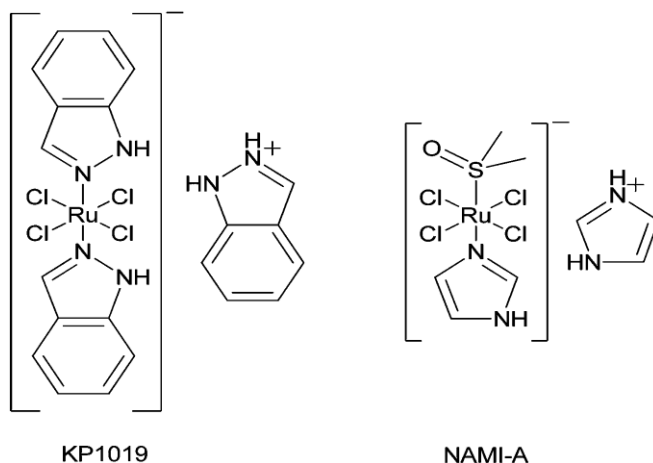


Fig. 1.2a Formule di strutture di complessi del rutenio studiati come agenti anti-tumorali.

I NAMI (New Anti-tumour Metastasis Inhibitor) sono tra i composti di coordinazione del rutenio più importanti testati come antitumorali, in cui i leganti maggiormente utilizzati sono il gruppo cloruro, il dimetilsolfossido, l'ammoniaca e numerosi eterocicli.

Il $[(\eta^6\text{-biphenyl})\text{Ru}(\text{en})\text{Cl}]\text{PF}_6$, il $[(\eta^6\text{-benzene})\text{Ru}(\text{pta})\text{Cl}_2]$, il NAMI-A e il KP1019 sono tra i complessi che hanno mostrato maggiore attività.

Gli ultimi 2 sono composti già sottoposti a test clinici mentre i primi 2 sono complessi con interessanti proprietà antitumorali appartenenti ad una classe di areni.

Per quel che concerne il KP1019 è stata riscontrato un'efficacia particolare nei confronti delle linee cellulari HT29 e SW480 le quali in seguito all'esposizione al complesso hanno mostrato disfunzioni mitocondriali. Mentre il NAMI-A ha mostrato un'elevata reattività all'interno del sistema circolatorio probabilmente dovuto a reazioni di riduzione da parte del centro metallico con l'acido ascorbico e alla formazione di interazione con la transferrina e l'albumina.

Principalmente sono state scoperte 3 classi di composti attivi di Rutenio la prima è formata da composti organometallici Ru(II)-arene(fig.1.2b)¹⁶, la seconda da complessi del Rutenio(III) di tipo Keppler (fig 1.2a) e la terza da composti Ru-dmsd(fig.1.2a). Altri composti sviluppati da Reedijk e coll¹⁷ hanno manifestato citotossicità contro cellule tumorali degna di nota solo in vitro e non in vivo in cui devono essere ancora testate.

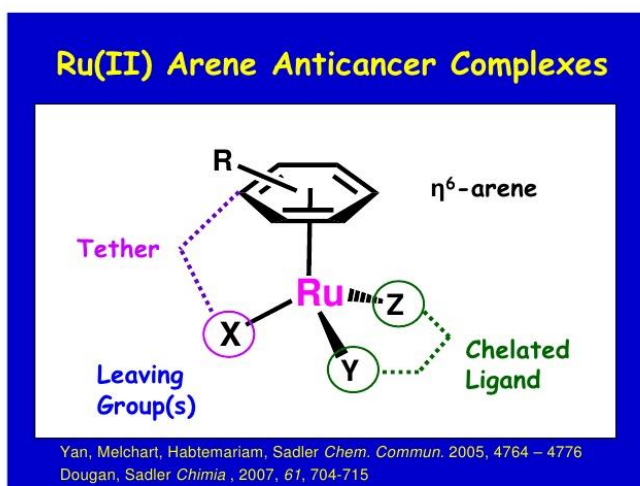


Figura 1.2b Esempio generale di Ru(II)-arene

I candidati più promettenti per lo sviluppo clinico si presume siano i Ru(III) tipo Keppler come KP1019, KP1339 e KP418. In particolare KP1019 e KP418 mostrarono la loro efficacia contro metastasi e tumori primari in animali modello.

I NAMI-A invece fanno parte della classe Ru-DMSO che hanno completato la fase I di sperimentazione clinica per il trattamento del cancro metastatico.

Considerando questi risultati è stato deciso di fare delle prove partendo dal complesso $(PPh_3)_3Ru(CO)(H_2)$ e facendolo reagire con diversi reagenti quali timina, acido acetico, fenantrolina per capire il grado di interazione, il percorso di reazione e naturalmente la struttura.

Stato dell'arte

Considerando i precedenti risultati ottenuti nel laboratorio dove ho svolto la tesi si è pertanto studiata la coordinazione tra il legante timina acido acetico (THA), che presenta diversi vantaggi:

- legante biocompatibile essendo un derivato di una base nucleotidica
- un elevato potere coordinante per formazione di consistenti legami covalenti con un gruppo fortemente elettron donatore quale la funzione carbossile.
- il procedimento sintetico suggerito, per via termica o in microonde, con solventi a diversa polarità (toluene, $CHCl_3$, toluene ed EtOH, CH_2Cl_2) per garantire le condizioni di un'unica fase di reazione e diverse stechiometrie tra il substrato ed il legante THA, partendo dal complesso $(PPh_3)_3Ru(CO)(H_2)$ presenta un elevato fattore di economia atomica ed il rilascio di H_2 gassoso e non implica la produzione di scarti.

Da precedenti lavori di tesi è stato assodato che la reazione del complesso diidruirico $Ru(H)_2(CO)(PPh_3)_3$ **1** con THA in toluene a refluxo porta alla formazione di due distinti complessi.

L'isolamento di due cristalli di prodotti prevalenti ottenuti in reazioni a diversa stechiometria ha indotto uno studio più approfondito per intercettare per via spettroscopica eventuali intermedi che aiutassero a proporre un meccanismo congruente. Tuttavia l'indagine ^1H NMR ha evidenziato nell'intervallo tipico della zona M-H da -4 a -19 ppm, la presenza in soluzione di almeno sei distinte specie, alcune flussionali a temperatura ambiente sulla scala dei tempi NMR ma di difficile attribuzione. Siamo quindi ricorsi al calcolo DFT per attribuire al set di segnali idrurici di intensità variabile la natura dei composti cinetici ottenuti, attraverso la loro stabilità relativa. Statisticamente è possibile la formazione di 8 distinti composti distinguibili per tipologia di coordinazione in diverse classi ma aventi come comune stereogeometria la reciproca disposizione *trans* dei leganti fosfinici, che giustificano la presenza di tripletti idrurici per accoppiamento $^3J_{\text{H-P}}$ con due leganti magneticamente e chimicamente equivalenti.

Il meccanismo proposto trova fondamento nel fatto che si libera idrogeno molecolare già a 110°C . La natura degli intermedi monoapto-acetati $\text{HRu}(\text{CO})(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{k}^1\text{-OC(O)CH}_2\text{-TH}$, [TH = timina], **2a**, **2b** è suggerita dalla presenza di 2 multipletti distinti nella regione idrurica dello spettro ^1H NMR dovuti alla reciproca disposizione *mer* dei leganti fosfinici. Le due distinte configurazioni diastemeromeriche sono contraddistinte da avere rispettivamente i leganti **THA/PPh₃** in reciproca posizione *trans* **2a (rosso)** o *cis* **2b (blu)** con **THA/CO** opposti l'un l'altro (fig4). I due doppietti di tripletti a $\delta = -6.1$ e -7.2 mostrano $^2J_{\text{H-P}trans} = 111.2$ Hz e $^2J_{\text{H-P}cis} = 24$ Hz (fig.3) sono in rapporto **1:0.8** e sono stati attribuiti per analogia di chemical shifts rispetto ai segnali idrurici del prodotto di partenza **1**.

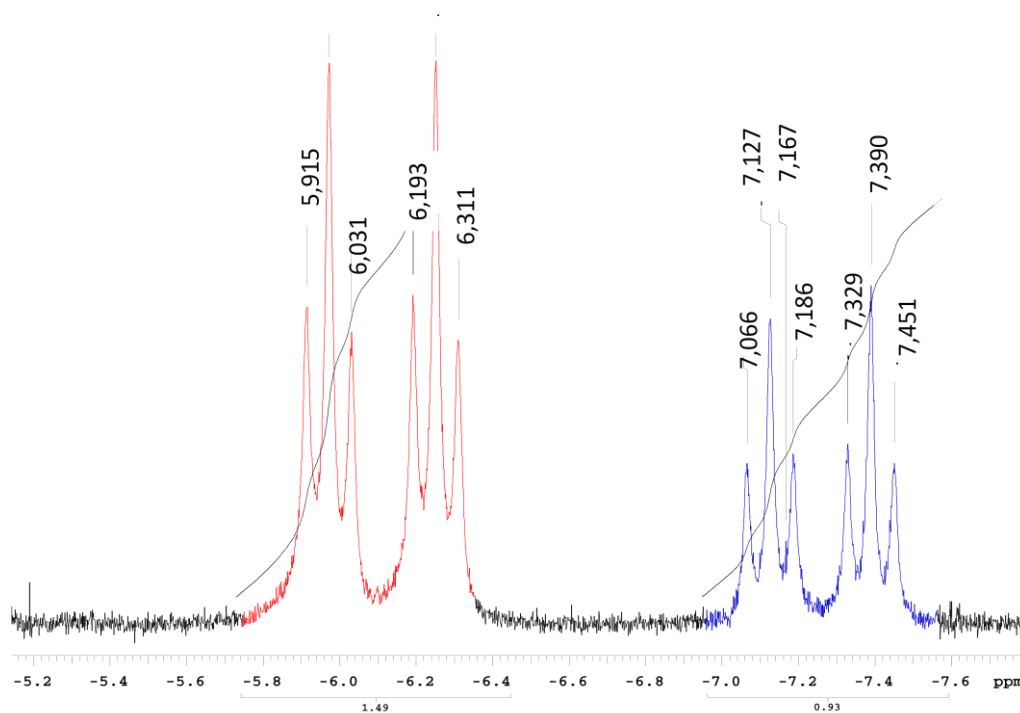
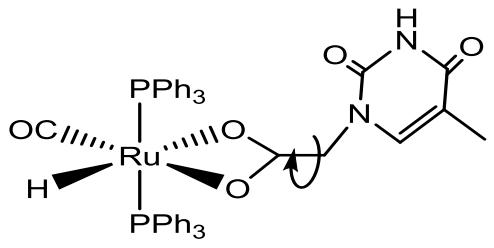
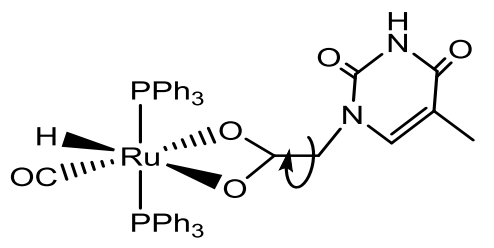
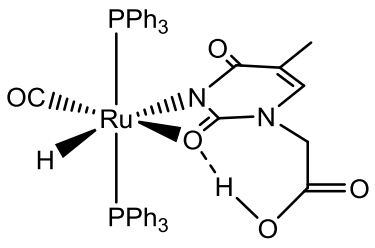
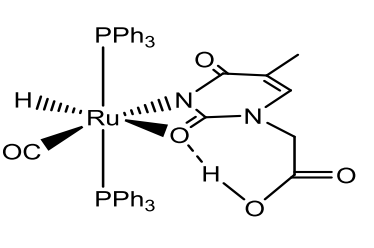
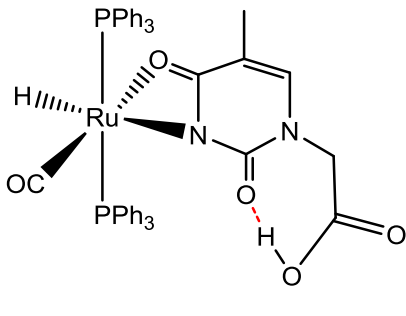
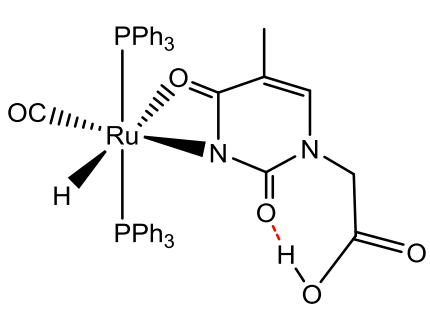
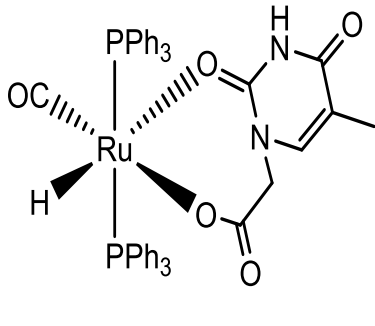
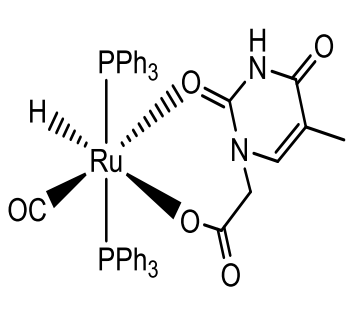


Fig 3 porzione dello spettro ^1H NMR in zona idrurica

Tabella riassuntiva complessi THA chelati con centro metallico:

	
3a	3b
	
4a	4b
	
5a	5b
	
6a	6b

Tab 1

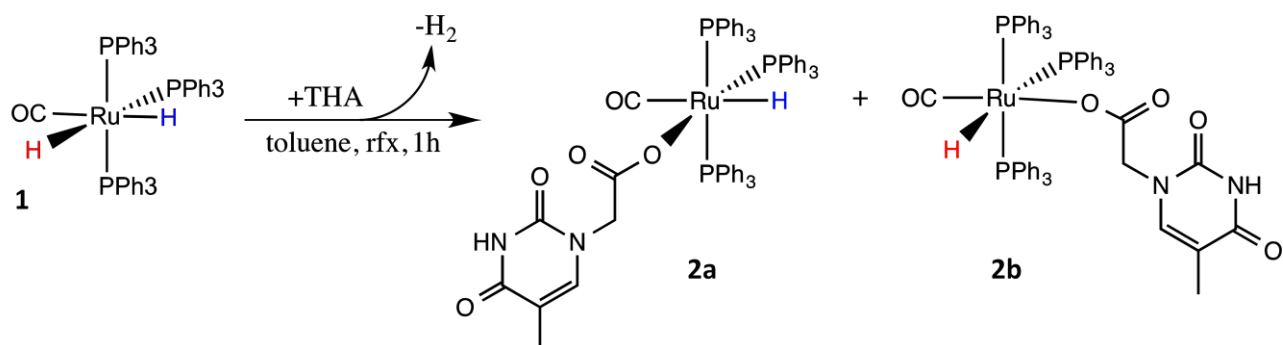


Fig.4 : due distinte configurazioni dei prodotti ottenuti dalla reazione di **1** con **THA**

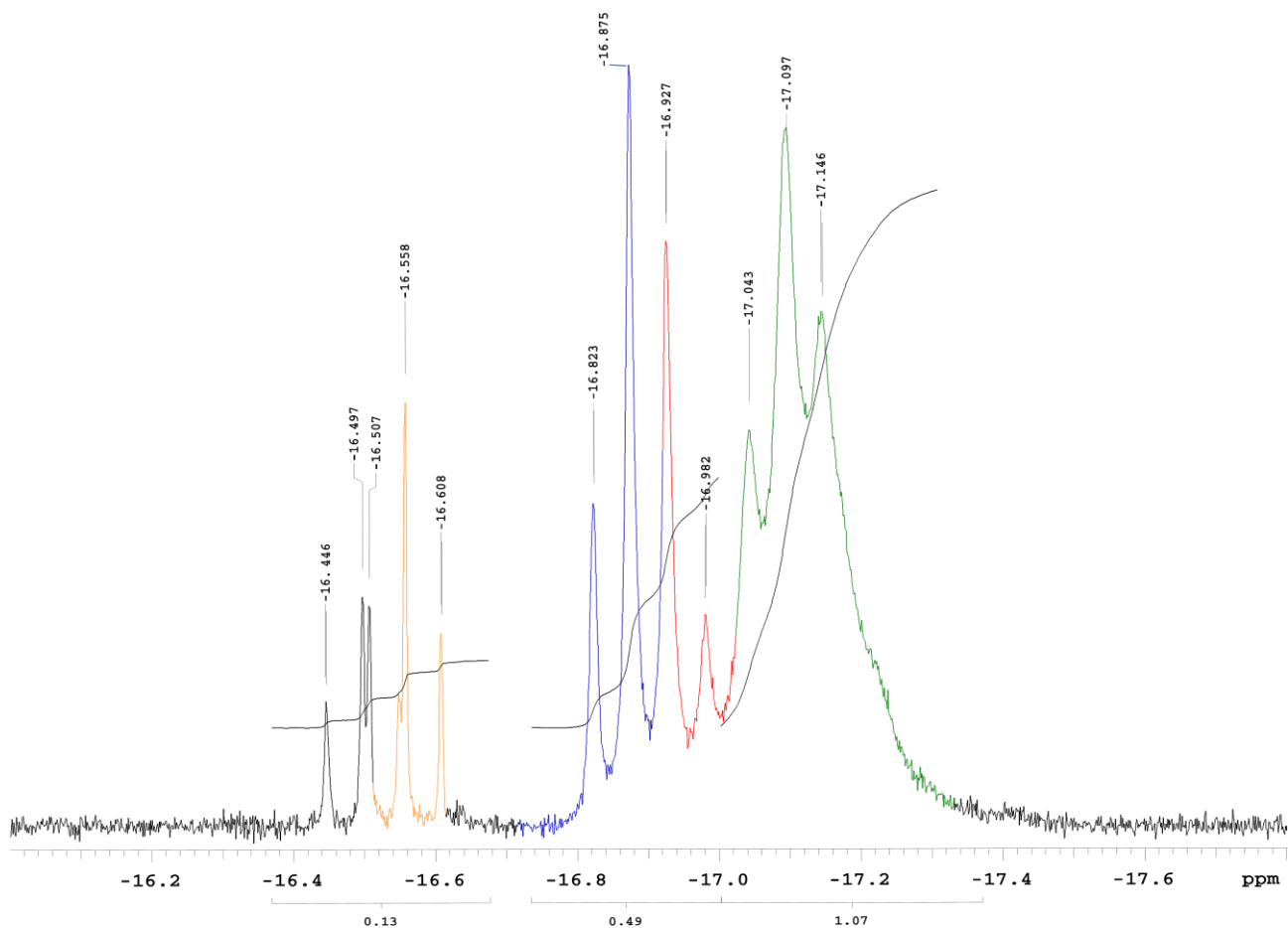


Fig 5 : spettro ¹H NMR della zona idrurica

Lo spettro ¹H NMR (fig 5), nella regione dei segnali idrurici presenta ulteriori segnali che sono indicativi dell'esistenza di due percorsi paralleli:

- un segnale ampiamente allargato a -18 ppm (tripletto allargato in colore verde) che costituisce il segnale di intensità maggiore è attribuibile ad un fenomeno di interconversione relativamente lenta sulla scala dei tempi NMR di due rotameri [k²(O,O)THA]RuH(CO)(Ph₃P)₃ **3** che mostrano diapto-coordinazione k²(O,O), attraverso l'acetato chelato del legante THA, che presentando rotazione

impedita attorno al legame N-CH₂ assume alternativamente la posizione superiore (0 KJmol⁻¹) o inferiore dell'anello timina (17 KJmol⁻¹) La rotazione del legante THA in questa forma risulta impedita per la presenza delle fosfine in reciproca posizione apicale che interferiscono stericamente

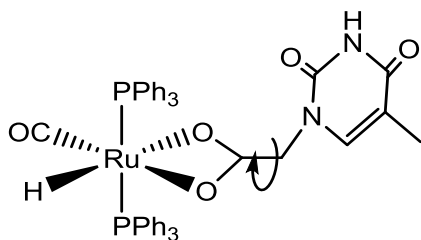


fig 6: rotazione sul legame c-c della [k²(O,O)THA]RuH (CO)(Ph₃P)₃ 3

Questo percorso implica la reazione della funzione carbossilica e successiva spontanea chelazione per allontanamento del legante fosfina vicinale responsabile della riduzione di affollamento dei leganti.

- Il secondo percorso coinvolge la chelazione k²(N,O) dell'anello Timina sul Rutenio idruro con formazione due distinti metallacicli a quattro termini a secondo che venga coordinato il C=O(2) o il C=O(4) (fig 7)

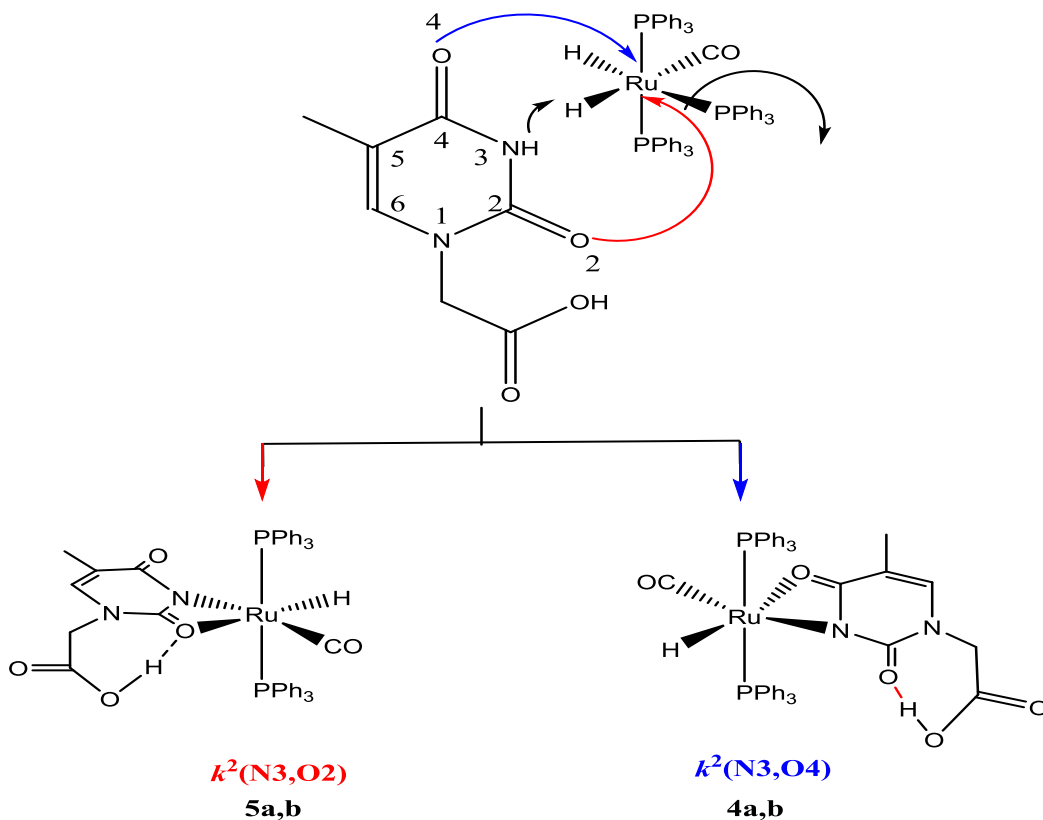


Figura 7 : possibili siti di coordinazione della THA con 1

A questo processo sono riconducibili ad un set di quattro tripletti osservabili a -16,93 (colore rosso) parzialmente sovrapposto a quello a -16,88 (colore blu) e il tripletto a -16,56 (colore arancio) parzialmente sovrapposto a quello a -16,50 (colore nero). La prima coppia di segnali è attribuibile alla coordinazione $[k^2(N3,O4)THA]RuH(CO)(Ph_3P)_3$ **4a,b** mentre quelli a minore intensità sono dovuti alla chelazione $[k^2(N3,O2)THA]RuH(CO)(Ph_3P)_3$ **5a,b**.

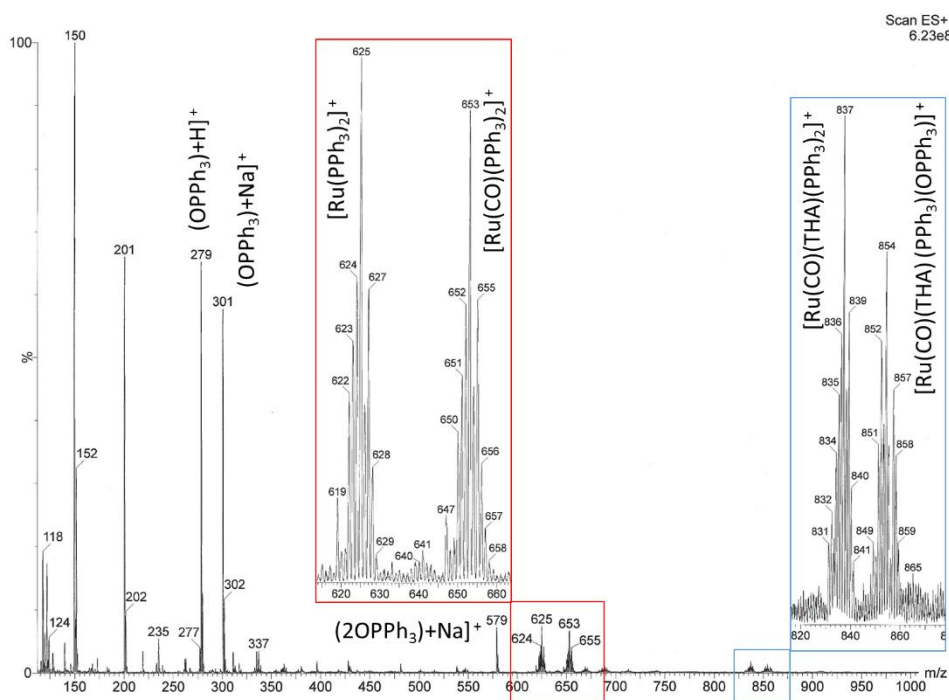


Fig 7a spettro ESI

La natura del complesso k^2 viene confermata dall'analisi della scansione di ioni positivi dello spettro di massa ESI in metanolo, in cui si osserva la presenza della specie cationica $[Ru(CO)(THA)(PPH_3)_2]^+$ ($M^+ = 837$) derivante dall'estrazione del legante idruro nelle condizioni di ionizzazione. Accanto a questo picco è presente quello dello ione corrispondente in cui un legante PPH_3 è ossidato ($M^+ = 854$). Nello spettro sono identificabili anche ioni derivanti dalla dissociazione di alcuni leganti in cui si osservano le perdite successive del legante THA ($M^+ = 653$) e del CO ($M^+ = 625$). Sono inoltre presenti i segnali relativi a $OPPh_3$ ($M^+ = 301$ e 279) derivante dalla rapida ossidazione della PPH_3 che si dissocia dal complesso di Ru nelle condizioni di analisi.

In tali complessi il protone della funzione carbossile risulta “bloccato” in un’interazione di legame a H intramolecolare, si realizza la chelazione attraverso l’azoto e l’ossigeno per reattività del protone acido della funzione ammino-carbonile $-\text{NHC(O)}-$ o del suo tautomero più instabile immino alcool $-\text{N=C(OH)}-$ ($+60 \text{ KJmol}^{-1}$) appartenente all’anello eteroatomico timina (fig 7B).

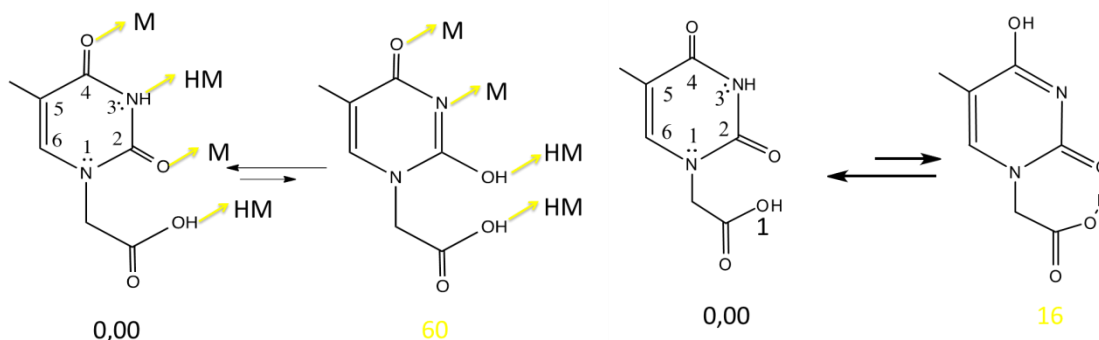


Fig 7B tautomeria ammino-carbonile/immino alcool reattiva alla THA

Gli intermedi monoidrurici sono stati identificati attraverso calcoli teorici.

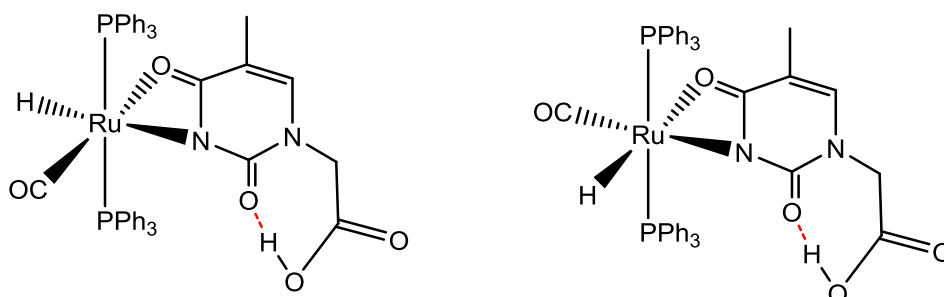


Fig 8 2 possibili configurazioni della THA coordinata (N3,O4)

I prodotti della chelazione $k^2(\text{N3},\text{O4})$ (fig 8) e $k^2(\text{N3},\text{O2})$ presentano due distinti conformeri per la reciproca posizione in *trans* dei leganti al Rutenio H/CO. Dall’analisi dei dati DFT appare che la relativa stabilità di tali conformeri non coinvolga direttamente un effetto di trasferimento elettronico in *trans* tra un legante donatore come l’azoto e la funzione carbonilica in *trans*. Geometricamente i metallacikli a 4 membri sono entrambi analogamente stabilizzati da un legame a H interno. Risulta pertanto difficile spiegare la scala di stabilità. Infatti le configurazioni più stabili sono quelle che presentano l’acetato in *trans* all’idruro, anziché quelle che presentano il carbonile in *trans* tali che avrebbero reso più efficace l’effetto di trasferimento elettronico dal donatore acetato all’accettore CO.

I prodotti aventi coordinazione $k^2(N3,O2)$ sono minoritari (ca 10% rispetto al maggioritario) $k^2(O,O)$ ad energia più elevata 47 e 58 KJmol^{-1} e sono attribuibili ad altre 2 configurazioni distinte. (Fig 9)

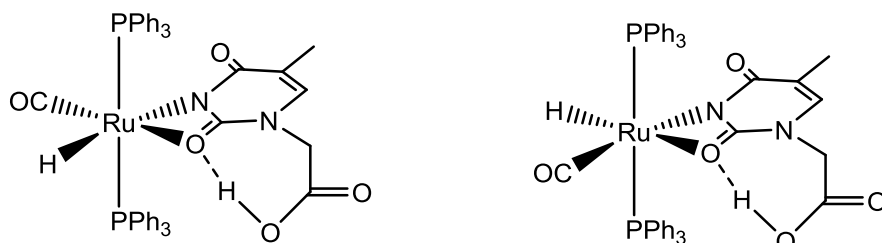


Fig 9: 2 possibili configurazioni della THA coordinata (N3,O2)

Questo è spiegabile in quanto la funzione carbonilica dell'anello in posizione (2) (fig 7) è già coinvolta nel legame con il Rutenio. Pertanto il legame a H, risultante dalla formazione dell'analogo anello a 7 membri, è energeticamente meno favorito, in quanto, per interagire con l'unico doppietto libero sul carbonile interanulare CO(2), implica una torsione della funzione carbossilica C(O)OH.

I calcoli DFT designano altre due configurazioni statisticamente possibili che esibiscono la coordinazione $K^2-O,O(3)$ e sono relativamente a più alta energia (57 e 63 KJmol^{-1}). Tuttavia non sono mai stati osservati i segnali relativi in tutte le condizioni di reazione effettuate.

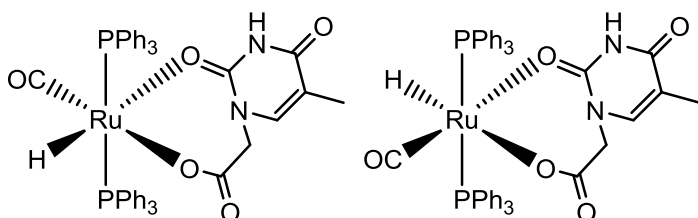


Fig 10: 2 possibili configurazioni della THA coordinata ($k^2-O,O(3)$)

L'analisi $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR del grezzo di reazione in CDCl_3 evidenzia la presenza di tre segnali rispettivamente a δ 41.2, 38.7 e 36.5. I due segnali allargati (δ 41.2 e 36.5) in rapporto di intensità reciproco 2:1, in analogia con lo spettro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR di **1** confermano che siano conservati il numero di leganti fosfinici e la stereogeometria *meridiana*. È plausibile supporre che il segnale centrale ($\delta = 38.7$) sia da attribuirsi al composto *trans* idrurochelato formatosi per rilascio di un legante fosfina vicinale e cineticamente favorito con accoppiamento residuo $^2J_{\text{PH}} = 14$ Hz.

La reazione di **1** con il THA in toluene a refluxo forma la specie dimerica $[\text{Ru}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2(k^2\text{-N,O});(k^1\text{-O)THA}]_2$ (**19**). Utilizzando invece due equivalenti di THA o alternativamente una soluzione di **1** a concentrazione doppia ($1.4 \cdot 10^{-2}$ M), si forma la specie

$[\text{Ru}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2(\kappa^2\text{-O,O})\text{THA}(\kappa^1\text{-O})\text{THA}](\mathbf{18})$ che esibisce una concomitante duplice coordinazione monoapto-diapto nella reciproca disposizione facciale ed alcun Ru-H .

La natura di **18** (fig 16) è mostrata dalle frequenze delle bande IR a 1969s (CO), 1658m, 1636m (CO THA), 1536m, 1312m (κ^1 -THA), 1483m, 1434m (κ^2 -THA) cm^{-1} e due coppie di segnali per i 2 gruppi THA differentemente legati, rispettivamente con coordinazione diapto e monoapto, che in accordo con l'aspettato effetto elettron-donatore del gruppo acetato sono comparabili alla PPh_3 [7.8 (s, NH); 5.8 (s, =CH κ^2 -THA); 5.6 (s, =CH κ^1 -THA); 4.4 (s, CH_2 κ^1 -THA); 3.0 (dd, $^2J_{\text{H-Pr}} = 32\text{Hz}$, CH_aH_b κ^2 -THA); 0.9 (s, Me, κ^1 -THA) 1.9 (s, Me κ^2 -THA) and $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ 50.5, 36.3 (s) ppm]. Gli studi effettuati tramite diffrazione ai raggi X permettono una attribuzione certa della struttura. Le cristallizzazioni permettono inoltre di bloccare la specie $[(\text{PPh}_3)_2\text{Ru}(\text{CO})(\kappa^1\text{-THA})(\kappa^2\text{-THA})](\mathbf{17})$ nella quale il gruppo carbossilato dei 2 leganti THA adottano entrambe le modalità di coordinazione monohapto ($\kappa^1\text{-O}$) e chelato ($\kappa^2\text{-O,O}$). Mentre nel complesso **3** vi è differenza nella modalità chelata che avviene in ($\kappa^2\text{-O,O}$) invece che ($\kappa^2\text{-N,O}$), utilizzando il gruppo carbossilato della THA. Come mostrato in $[(\text{PPh}_3)_2\text{Ru}(\text{CO})(\kappa^1\text{-THA})(\kappa^2\text{-THA})](\mathbf{17})$, l'atomo di rutenio adotta una geometria ottaedrica distorta, in quanto coordinato a due leganti PPh_3 ingombranti rispettivamente in cis, un gruppo CO e due leganti THA. Quest'ultimi vengono uniti tramite forti legami intermolecolari N-H...O ad altri due gruppi THA di una molecola adiacente, generando un dimero che risulta ulteriormente rinforzato da sovrapposizioni intramolecolari $\pi\text{-}\pi$ tra due anelli timina. Inoltre è molto interessante notare come il complesso **19** sia dinucleare grazie alla presenza di due leganti THA antiparalleli legati a ponte agli atomi di Rutenio in modo monodentato ($\kappa^1\text{-O}$) e un inusuale coordinazione ($\kappa^2\text{-N,O}$). Per l'intermedio più stabile della coordinazione $\kappa^2(\text{N3,O4})$, $\Delta G = 17$ KJmol^{-1} , si osserva una sensibile contrazione (0.043 Å) del legame interanulare $-\text{[N3=C(O4)]}$ - rispetto all'analogo legame non coinvolto nella coordinazione col Ru, $-\text{[N1=C(O2)]}$ -. E' plausibile pertanto supporre che tale prodotto derivi dalla reazione tra la forma più instabile del reagente, immino-alcool, piuttosto che dovuta alla reattività del corrispondente ammino-carbonile, in quanto dai calcoli DFT si evidenzia un parziale carattere residuo di doppio legame C=N (0.34 Å), osservabile in misura minore (0.26 Å) anche per l'altra configurazione meno abbondante.

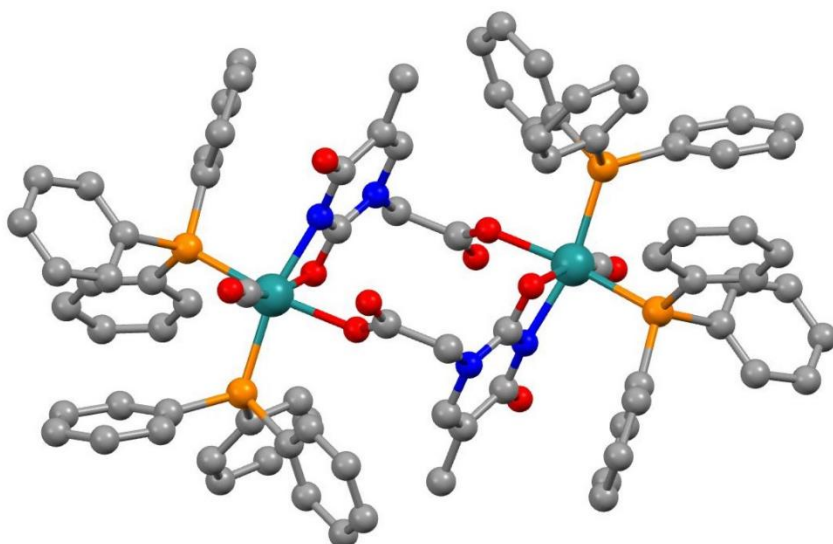


Fig 11 struttura **19** con 2 unità metalliche e 2 unità di THA

La struttura a raggi X (fig 11) dei cristalli isolati dalla miscela di reazione mostra una specie dimerica intermolecolare **19**, che prende origine dal prodotto monapto acetato che reagisce con un analogo partner attraverso una chelazione interanulare (k^2 -N,O) a quattro membri. I legami formatosi stabilizzano il tautomero immino-alcool minoritario e meno stabile della timina 10.1 kcal·mol⁻¹, calcolato a livello B3LYP/Def2-TZVP).

I cristalli non utilizzati per la determinazione della struttura raggi X sono stati sottoposti ad analisi ESI-MS (ElectroSpray Ionization). L'analisi, eseguita in MeOH, evidenzia nella scansione degli ioni positivi la presenza di diversi segnali in cui si osserva la caratteristica distribuzione isotopica del Ru (**Fig.12**).

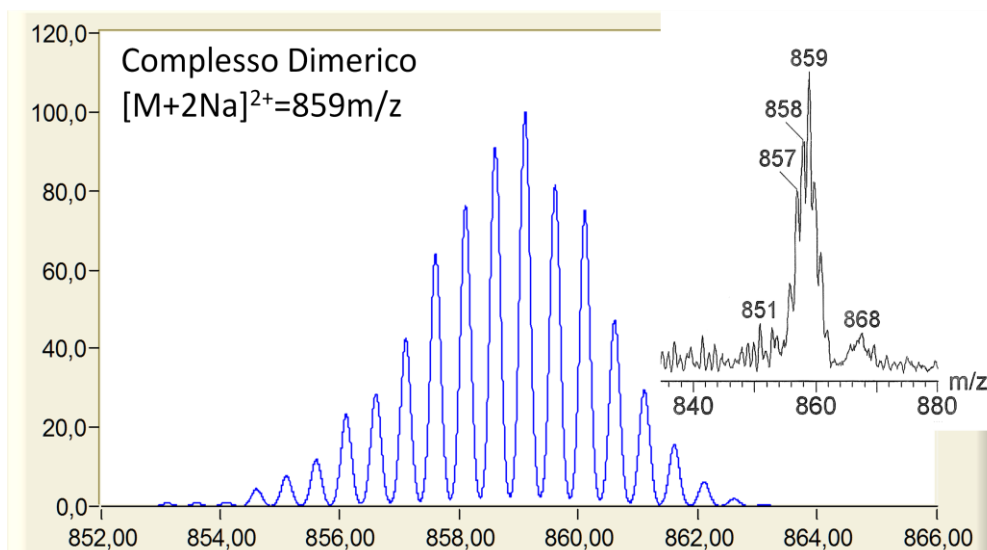


Fig 12 : distribuzione isotopica simulata

Lo ione a 1695 m/z è attribuito all'addotto del complesso dimerico +Na⁺, inoltre lo ione a 859 m/z presenta una risoluzione inferiore a quella di tutti gli altri frammenti contenenti Ru, tale evidenza implica che la specie che lo genera presenti 2 cariche positive. (**Fig.13**)

Pertanto tale ione è ascrivibile ad un addotto la cui massa è 859 x2 =1718 m/z coincidente con il complesso dimerico +2Na⁺.

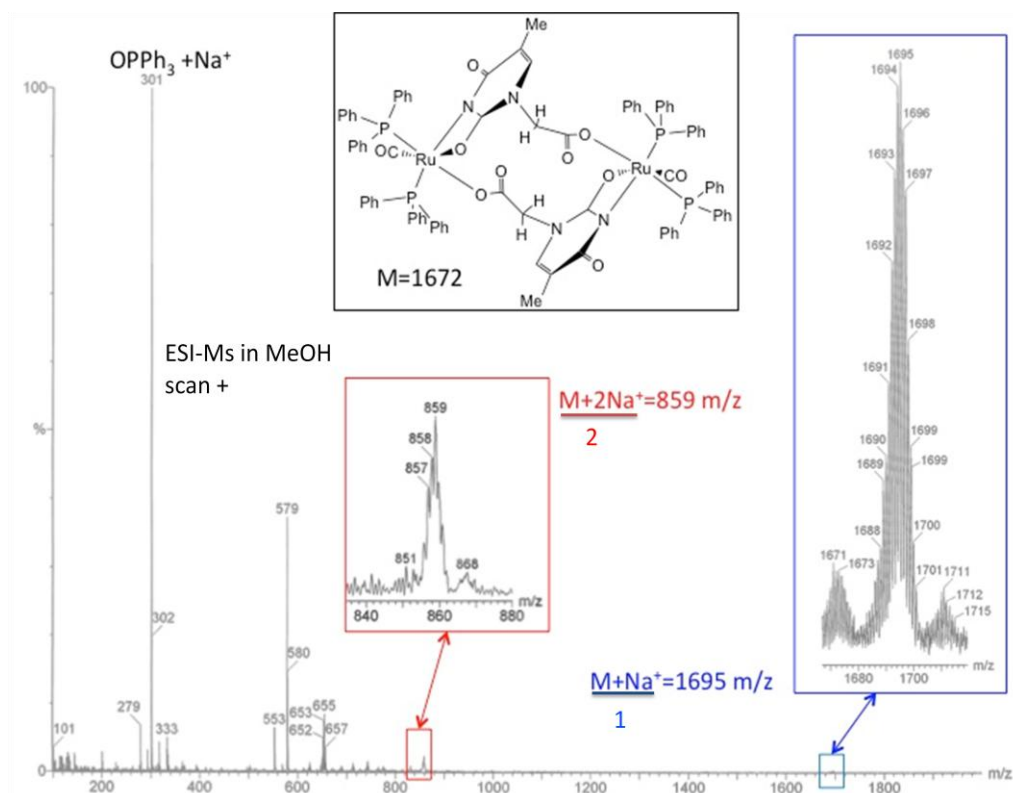


Fig 13 spettro ESI del dimero **18**

La distribuzione isotopica simulata (**Fig.12**) conferma per entrambe questi ioni, l'intensità relativa dei frammenti costituenti i picchi di massa per $[2+Na]^+= 1695 \text{ m/z}$ e $[2+2Na]^{2+}= 859 \text{ m/z}$

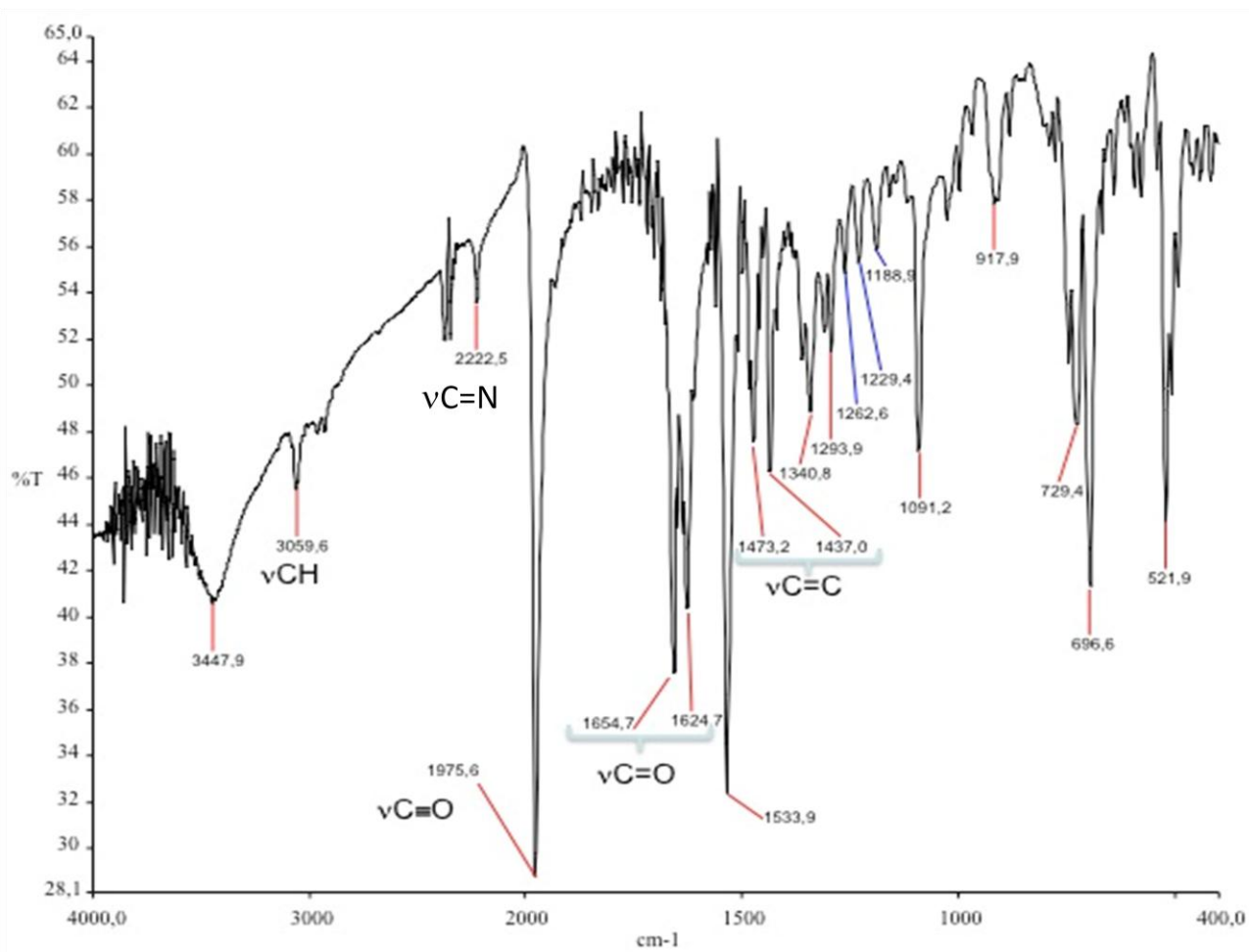


Fig 14 frequenze IR del complesso con THA

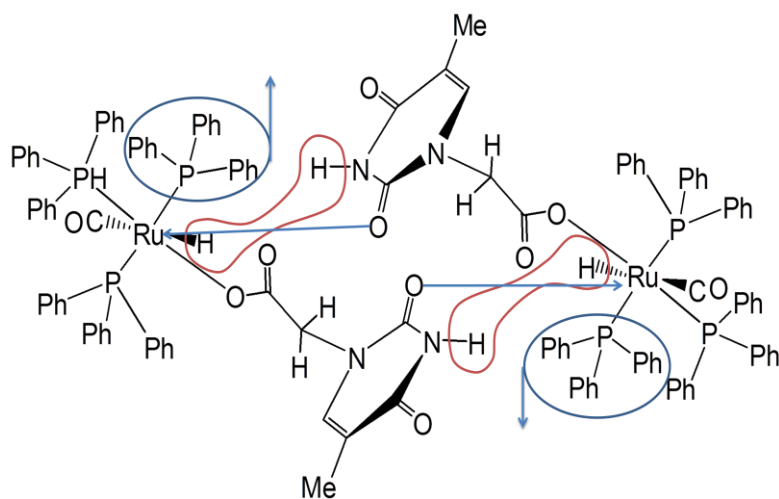


Fig 14 meccanismo di dimerizzazione

Il meccanismo che porta alla formazione di **19** prevede che il complesso $[\text{Ru}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3(\text{k}^1\text{-O}_{[\text{THA}]})]$ (**20**) monoapto k^1 -THA reagisca con se' stesso liberando H_2 generata dall'accoppiamento tra il protone appartenente all'azoto in posizione 3 e l'idruro del partner di Rutenio (fig 14). E' verosimile che il frammento lattame $-(\text{O})\text{CN}(\text{H})\text{C}(\text{O})-$ dell'anello timina reagisca con l'idruro metallico. Il più forte legame N-Ru venutosi così a creare promuove la reciproca coordinazione interannulare col C(O) vicinale. Il metallaciclobutano riduce l'affollamento sterico per spontaneo rilascio di un legante fosfina. Tuttavia la presenza di un segnale allargato ^1H NMR a $\delta=8.4$ e di una banda IR a ν 2222 cm^{-1} (C=N) (fig15) e la concomitante mancanza del segnale N-H nell'intervallo 7-8 ppm suggerisce che nella tautomeria ammido-acido immidico sia prevalente la funzione immino-enolo $-\text{RN}-\text{C}(\text{OH})=\text{N}-$ del più acido e meno stabile ($\text{DFT} = +60 \text{ Kmol}^{-1}$) tautomero lattime. La chelazione intermolecolare del tautomero immino-enolo rinforza il macrociclo a 14 membri che lega due centri stereogenici opposti di Ru. Una coordinazione analoga in una specie monomericca esibita da un frammento carbossi-piperidina è riportata da Malecki ¹⁸

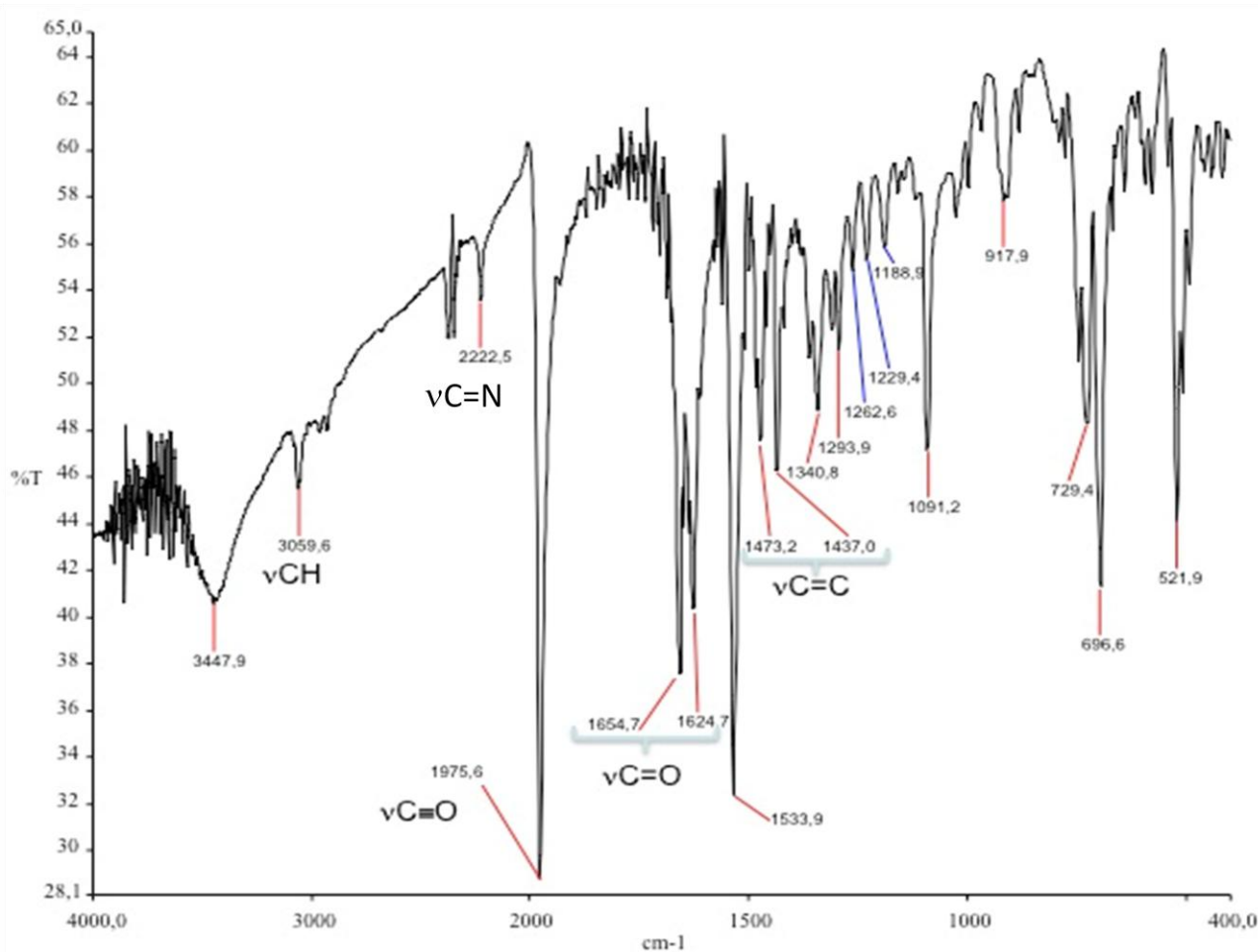


Fig 15 frequenze IR del complesso con THA

Entrambi i prodotti cristallizzati non consentono ulteriori indagini spettroscopiche in quanto manifestano una marcata insolubilità in tutti i solventi deuterati.

I solventi idonei per solubilizzare il THA non lo sono per il complesso di partenza **1**. Il toluene, avente carattere apolare scioglie efficacemente il $\text{RuCO}(\text{H})_2(\text{PPh}_3)_3$ (**1**) ed l'addotto monoacetato relativamente poco polare. Nelle condizioni operative di riflusso si ottiene prevalentemente il prodotto termodinamicamente più stabile in cui si osserva una duplice coordinazione k^2, k^2 - della funzione acetato. Alterando la stechiometria 1:2 tra il substrato **1** e il legante piperidinico THA si osserva invece una reazione intramolecolare in cui il primo attacco dell'acetato porta spontaneamente alla chelazione con un veloce rilascio della fosfina vicinale, formando $([\text{PPh}_3)_2\text{Ru}(\text{CO})(k^1\text{-THA})(k^2\text{-THA})](\text{W})$, composto diapto-monoapto la cui caratterizzazione è stata effettuata prevalentemente attraverso raggi x su cristallo singolo. (fig 16)

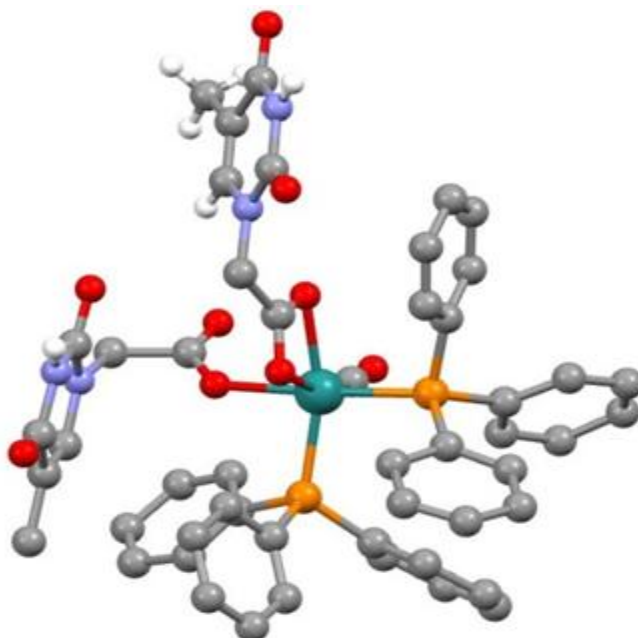


fig 16 complesso monomerico diapto-monoapto $[\text{Ru}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2(k^2\text{-O,O})\text{THA}(k^1\text{-O})\text{THA}] (\text{W})$

L'analisi delle interazioni deboli all'interno dell'impaccamento cristallino evidenzia che due molecole del complesso **Y** sono legate reciprocamente da legami idrogeno portando alla formazione di un dimero supramolecolare.

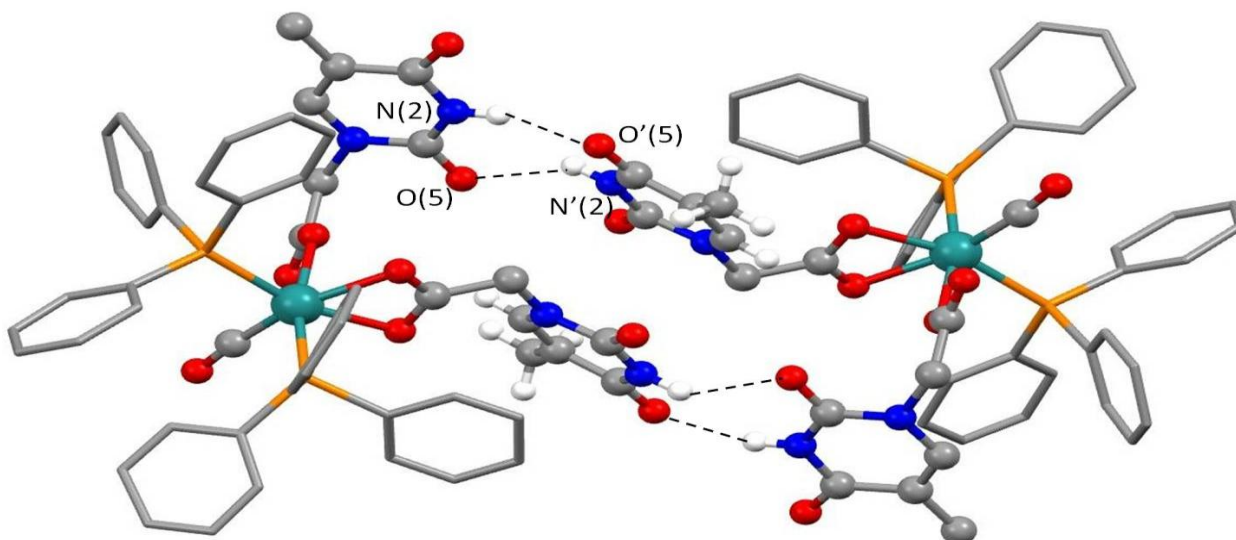


Fig 18 struttura interazioni tra le due unità monomeriche

L'interazione coinvolge il gruppo N-H di un anello THA e l'ossigeno carbonilico di un secondo anello THA. Complessivamente i quattro anelli THA instaurano altrettanti legami idrogeno, in cui il frammento THA coordinato κ^1 della prima molecola di **Y** interagisce con il frammento THA coordinato κ^2 della seconda (**Fig.18**). Confrontando le lunghezze delle interazioni (**Tab.**) che si instaurano nel dimero supramolecolare con quelle che si possono osservare nella struttura cristallina della THA si osserva che le distanze $O'(5)\cdots HN(2)$ e $N'(2)H\cdots O(5)$ sono del tutto analoghe. Nella struttura del THA tali interazioni risultano essere invece perfettamente simmetriche.

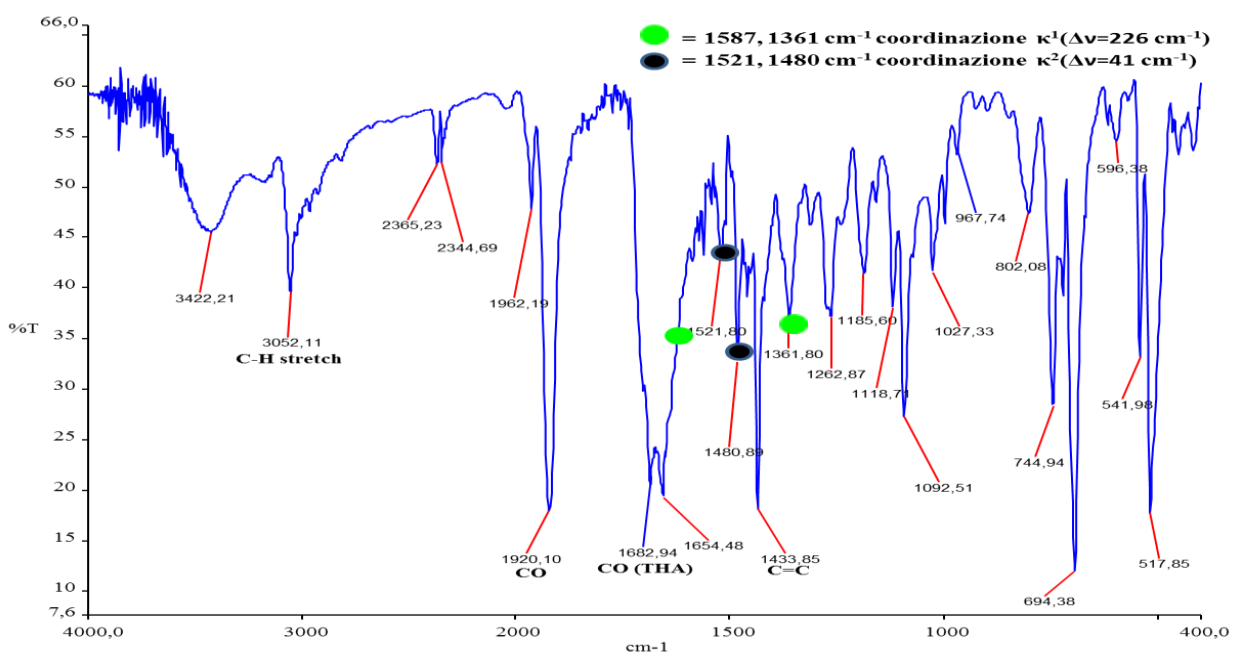


Fig 18a spettro IR

Dall'analisi dello spettro al ^{31}P si evince che il composto monoapto 2 (2a +2b) evolve spontaneamente in soluzione al prodotto chelato 3. Pertanto si è pensato di effettuare uno studio ^{13}C e ^{31}P NMR allo stato solido. Quest'ultimo spettro evidenzia una analogia con quanto registrato in soluzione e si osservano le risonanze corrispondenti alle due fosfine in reciproca posizione *trans* e quella equatoriale a campi più alti per il composto meridiano 2 mentre lo spettro al carbonio presenta righe corrispondenti ai gruppi funzionali della THA coordinata inaspettatamente risolte. Questa osservazione induce un dubbio circa la flussionalità dovuta al THA intorno al legame (THA)NCH₂-C(O)O e suggerisce un mero distacco della fosfina equatoriale per allentare la congestione sterica favorendo la chelazione. Tale processo sincrono con la chiusura dell'acetato del THA potrebbe spiegare il profilo della larghezza di riga delle risonanze relative.

Monoapto RuHP₃(CO) (κ¹-THA)
 ^{13}C CPMAS

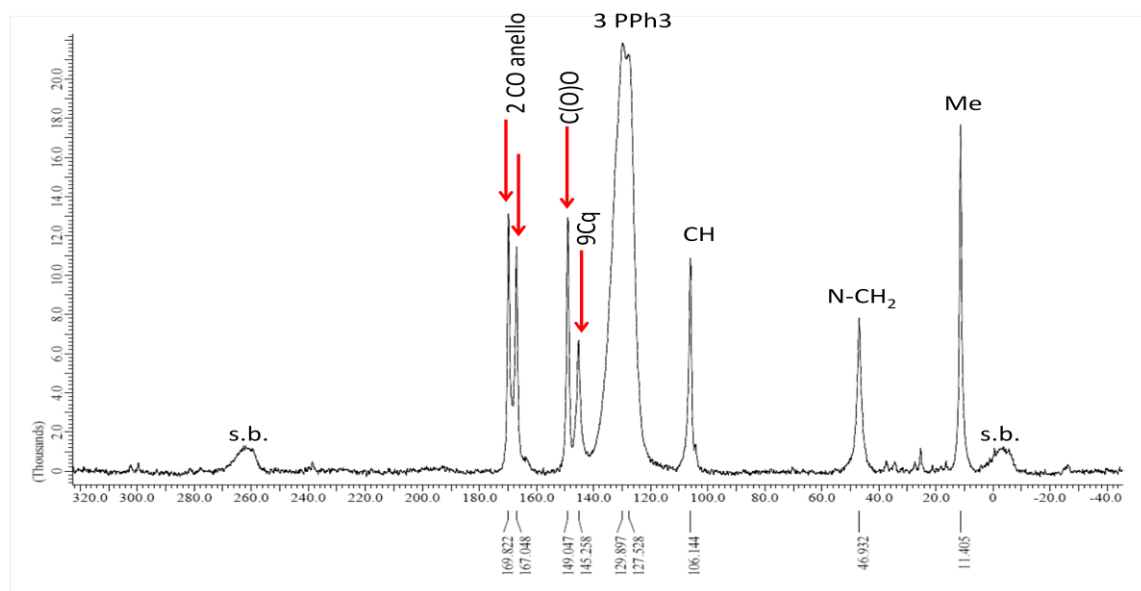


Fig 19

(nmr stato solido)

Monoapto RuHP₃(CO)(k¹-THA)
³¹P - CPMAS

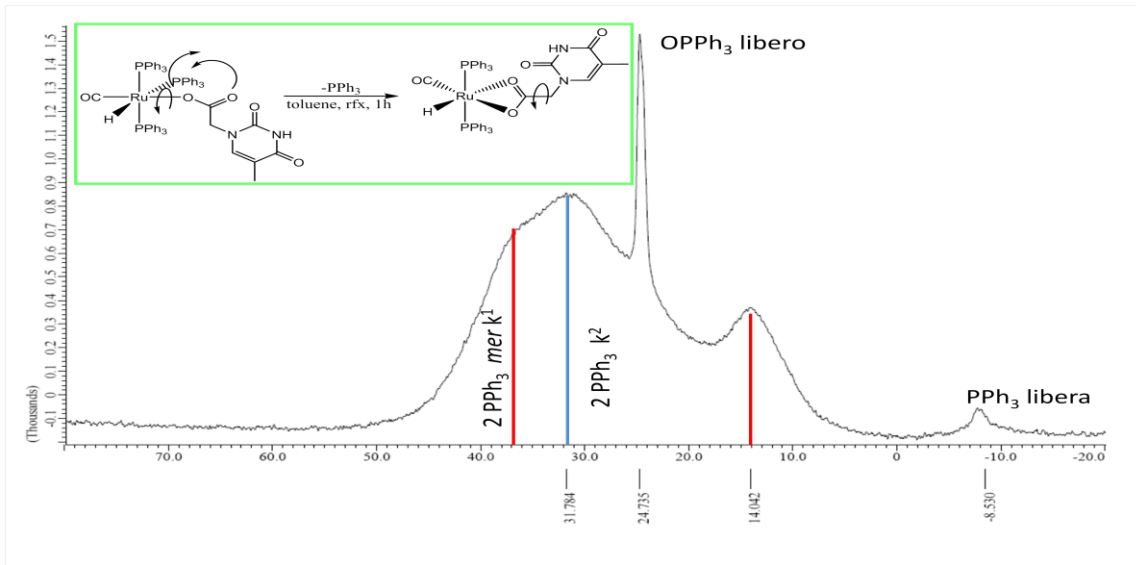


Fig 20

Diapto RuHP₂(CO)(k²-THA)
¹³C - CPMAS

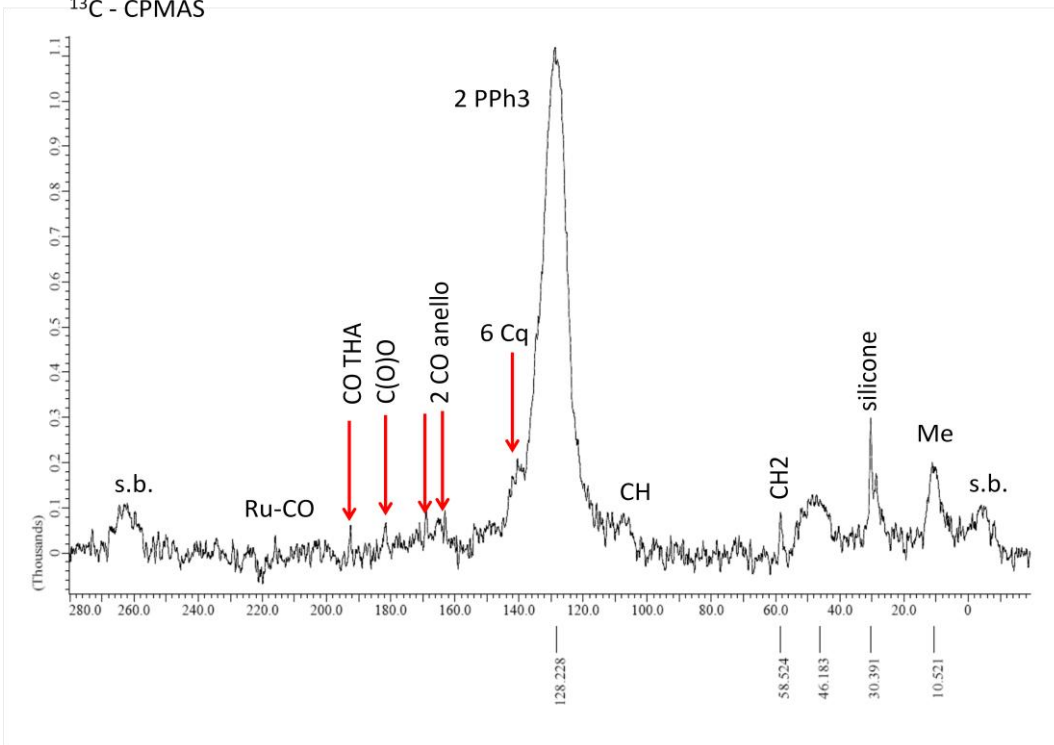


Fig 21

Diapto RuHP₂(CO)(k²-THA)

³¹P - CPMAS

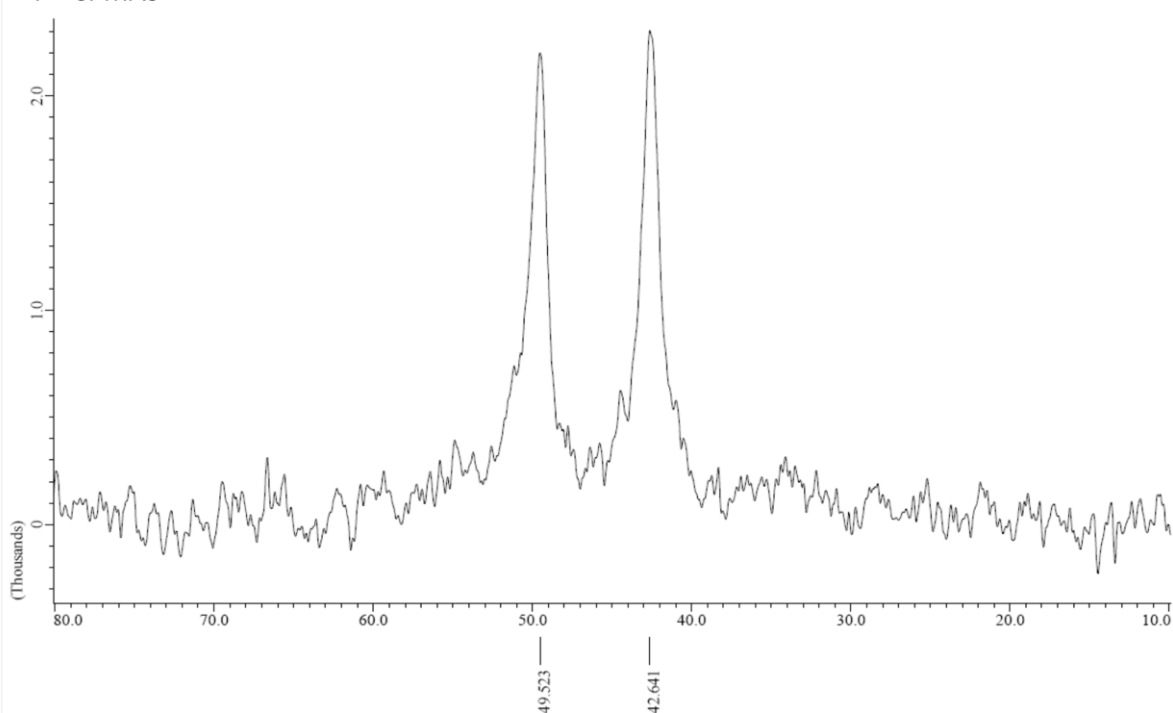
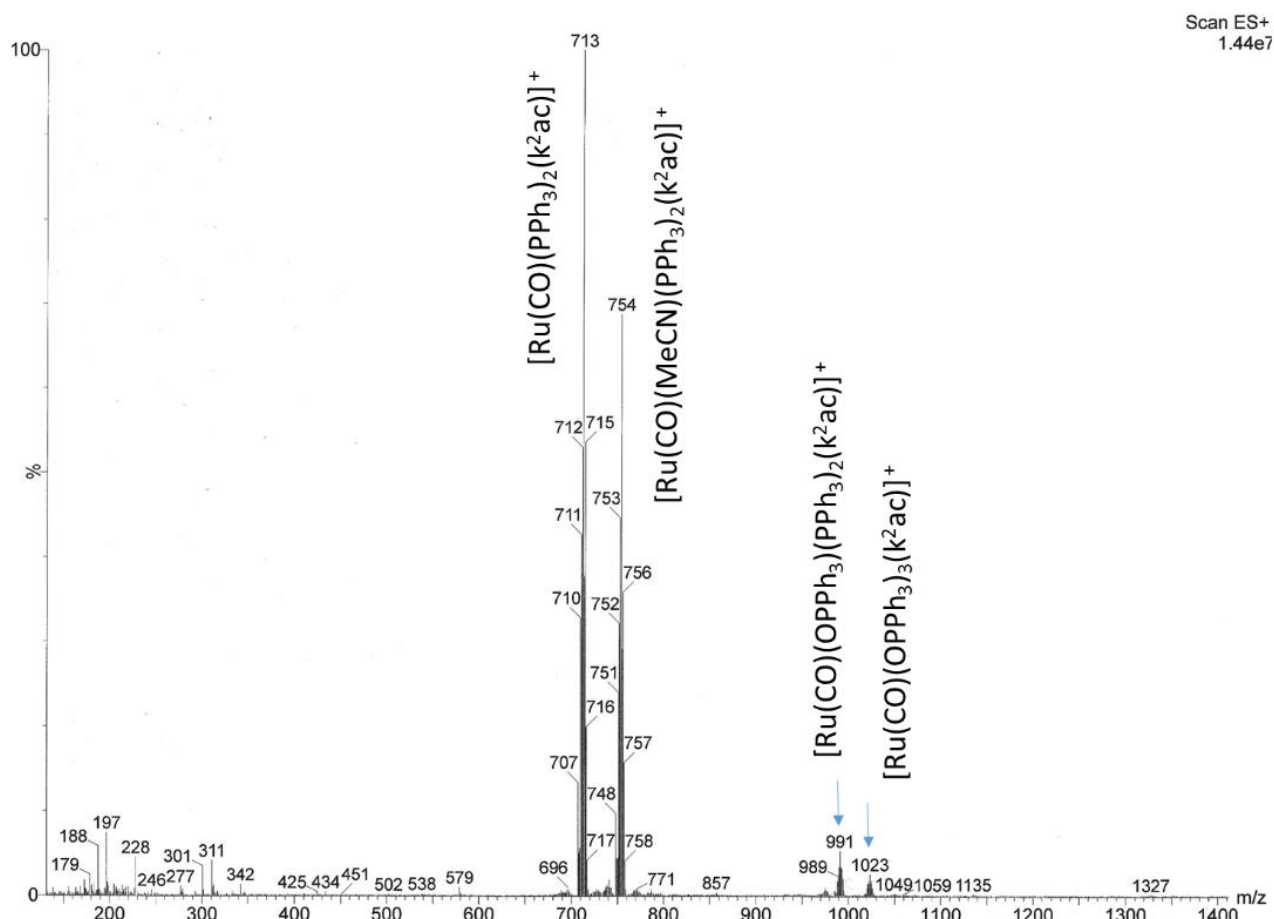


Fig 22 2 conformeri flussionali derivati dall'interconversione dell'anello Timina rispetto alla rotazione impedita sul legame CH₂-C(O)O

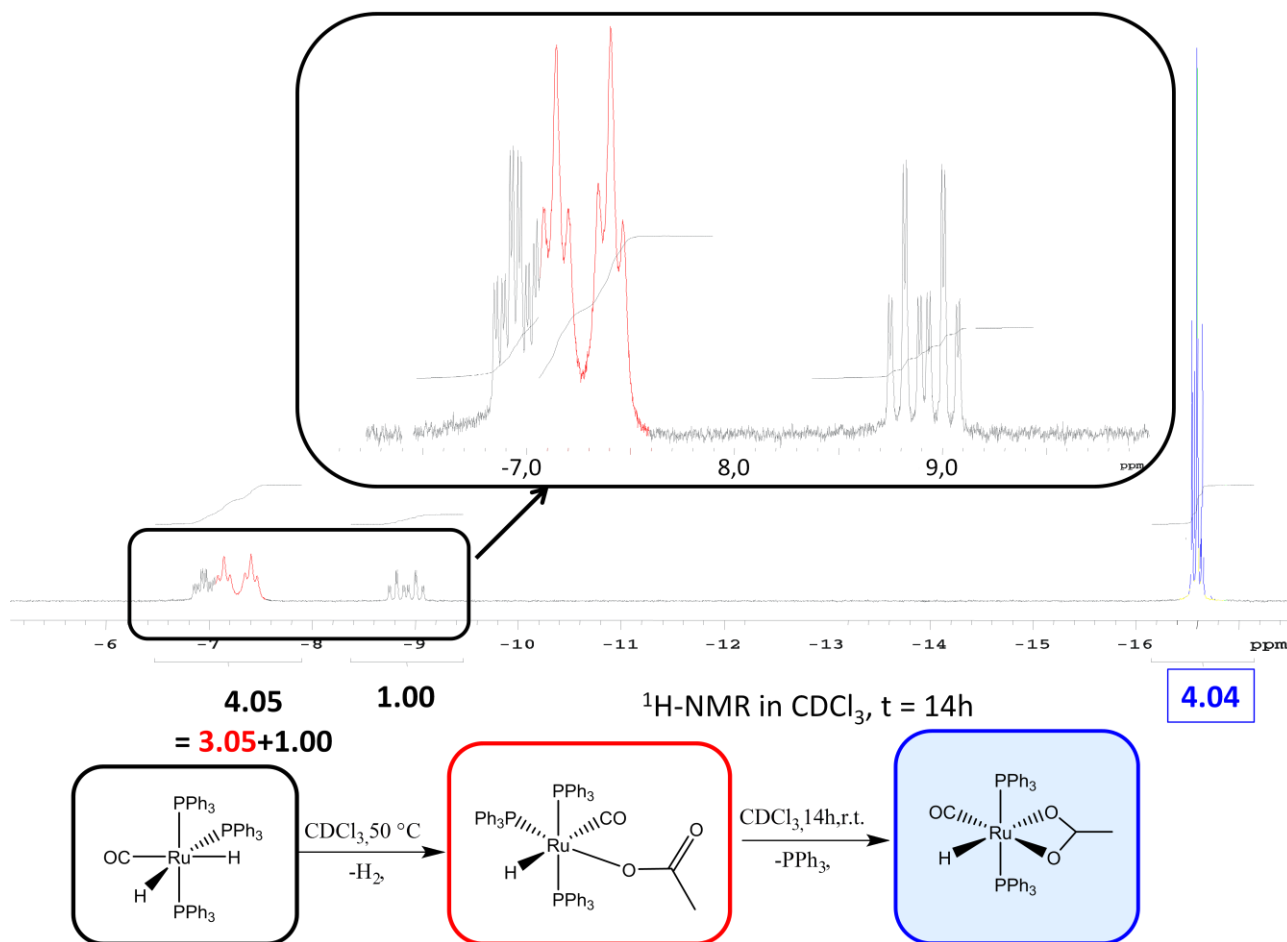
Studio del meccanismo attraverso la reattività con acido acetico.

Per avvalorare la proposta di meccanismo della reazione tra **1** e THA e per riuscire ad interpretare e confermare l'attribuzione degli spettri sono state effettuate una serie di reazioni con acido acetico in analoghe condizioni di stechiometria e ambiente di reazione. Tale procedura porta ad una semplificazione del numero dei segnali relativi al legante e, a causa della maggiore dispersione dell'acido acetico in un mezzo a ridotta polarità come il toluene, le velocità di reazione rispetto al THA vengono sensibilmente accelerate. La reazione è stata studiata all'NMR e pertanto condotta in CDCl₃ all'interno di un tubicino NMR. Dopo 14 ore a temperatura ambiente dall'aggiunta di un equivalente di CH₃COOH si osserva la parziale conversione di **1** in due distinti prodotti identificabili dai rispettivi segnali idrurici quali un doppio tripletto allargato a -6,9 ppm e un tripletto a -16,5 ppm, segnali analoghi a quelli osservati nella reazione di **1** con THA (**Fig 5**). E' plausibile supporre che il primo set di segnali (dt, ²J_{H-Ptrans} = 14 Hz) identifichi un complesso in cui l'acetato sia monoapto coordinato *mer* [(k¹-ac)RuH(CO)(PPh₃)₃] **7** quale risultato del concomitante rilascio di una visibile quantità di gas di 1 equivalente di H₂. Il primo attacco coordinativo porta ad

una effettiva semplificazione del numero di prodotti da due distinti prodotti meridiani, in cui il THA si trova in *trans* alla fosfina o al carbonile in rapporto (1.5:1), ad un unico prodotto monoapto in cui l'acetato si pone unicamente in *trans* alla fosfina. Tale attribuzione è stata fatta attraverso l'analisi della differenza di chemical shifts del precursore ed in composti analoghi¹⁹. La rapida chelazione conduce poi ad un unico prodotto $[(k^2\text{-ac})\text{RuH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$ (**8**) per concomitante allontanamento della fosfina residua, come evidenziato dalla formazione del tripletto a -16.5 ppm.



La natura del complesso k^2 viene confermata dall'analisi della scansione di ioni positivi dello spettro di massa ESI in acetonitrile, in cui si osserva la presenza della specie cationica $\text{Ru}(\text{CO})(\text{ac})(\text{PPh}_3)_2(\text{MeCN})$ ($M^+ = 754$) derivante dalla sostituzione del legante idrurico con una molecola di MeCN nelle condizioni di ionizzazione. Nello spettro è identificabile anche lo ione derivante dalla dissociazione del CO ($M^+ = 713$). Inoltre sono presenti picchi di minore intensità attribuibili al complesso meridiano, in cui la perdita del legante idrurico facilita la formazione di una specie cationica in cui il legante acetato chela sul Ru. Negli ioni osservati sono presenti una ($M^+ = 991$) o tre ($M^+ = 1023$) leganti trifenilfosfinici ossidati, tale ossidazione viene giustificata dalle condizioni di ionizzazione in atmosfera proprie della tecnica ESI-MS.



Dopo 3h di reazione a 100°C , si ottiene il già noto idruro-chelato(19RIF) insieme all'analogo complesso chelato col Cl coordinato $[(k^2\text{-ac})\text{RuCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$ (**14**). Il Ru-H assorbe all'IR a 2055 cm^{-1} e l'analisi della zona alifatica evidenzia un singoletto distinto a 1.28 ppm ma alcun segnale idrurico. Pertanto si è ipotizzato che il distacco di $\text{Cl}\cdot$ avvenga unicamente per sollecitazione con onde MW.

Lo spettro NMR del prodotto grezzo presenta due segnali distinti a 0.53 e 1.43 ppm , in rapporto reciproco 7 a 3. La miscela viene filtrata su celite ed i prodotti separati, sfruttando la diversa polarità di solventi eluenti come Et_2O e CH_2Cl_2 . La prima frazione contiene il segnale a 0.53 ppm caratteristico del Me del complesso chelato idruro (**8**) mentre l'analogo prodotto clorurato (**14**), con singoletto del Me a 1.43 viene eluito dalla seconda frazione. Lo spettro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ di questa frazione presenta un segnale a 17 ppm caratteristico per un complesso cloro sostituito in cui le fosfine sono in posizione *trans*. La cristallizzazione di quest'ultima ha fornito cristalli idonei ad un'indagine a raggi x che ha permesso l'attribuzione certa della struttura. L'impaccamento cristallino presenta 2 molecole in cui la disposizione dei leganti Cl e CO si alternano al 50%

Per evitare le reazioni collaterali dovute alla reattività radicalica in microonde dei solvente clorurati, la reazione è stata ripetuta in toluene attraverso sollecitazione termica. Abbiamo pertanto identificato la formazione del complesso monoapto-acetato idruro (**7**) che evolve spontaneamente nel composto diapto-idruro (**8**), per rilascio di una molecola di fosfina. Il complesso è stato addizionato di un altro equivalente di acido acetico, identificando il prodotto diacetato finale con una coordinazione monoapto-diapto [*trans*-Ru(k²-ac)(k¹-ac)(CO)(PPh₃)₂] (**11**) già noto in letteratura¹⁹ ottenuto, per riarrangiamento, gorgogliando CO in una soluzione di [*cis*-Ru(k²-ac)₂(PPh₃)₂]. Lo spettro IR mostra una unica banda carbonilica a 1942 cm⁻¹ ed un segnale ¹H NMR allargato a δ= 0.53 ppm. a temperatura ambiente attribuibile ai Me dei 2 gruppi acetato. La presenza di un unico segnale è indizio che esiste flussionalità del tipo merry-goes round tra i due acetati diversamente coordinati (ovvero esiste una interconversione che coinvolge l'apertura del chelante e simultanea chiusura dell'acetato adiacente monoapto-coordinato).

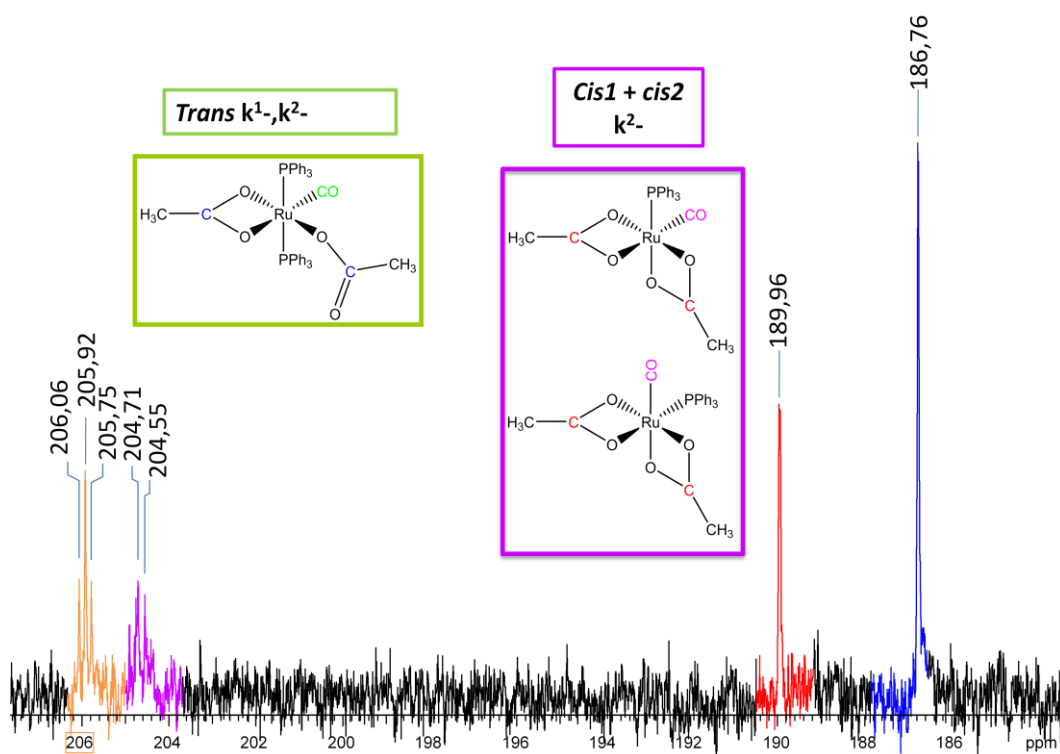


Fig 20a ¹³C NMR di 10 e 11+12

L'analisi bidimensionale HSQC correla tale segnale a quello a 22.0 ppm nello spettro ¹³C NMR. Analogamente a quanto trovato col THA, l'analisi spettrale suggerisce una concomitante coordinazione monoapto- diapto per i due leganti acetato. Lo spettro ¹³C NMR (fig 20a) conferma la non ambigua attribuzione. Il set di 2 segnali distinti nella regione RuCO a 205.3 t, ²J C-P=14 Hz e a 204.16 d ²J C-P=15 Hz; 204.02 ²J C-P=16 Hz designano due differenti stereogeometrie

rispettivamente *trans* e (*cis1*+ *cis 2*) in proporzione circa 2:1, a cui è possibile associare 2 segnali per gli atomi di carbonio dell'acetato e dei metili corrispondenti. Il relativo spettro (fig 20b) a $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ evidenzia la presenza di un singoletto a 39 ppm corrispondente a la forma *trans* del bischelato in quanto dalla letteratura si deduce che i relativi stereoisomeri *cis* si trovino a ~ 60 ppm.

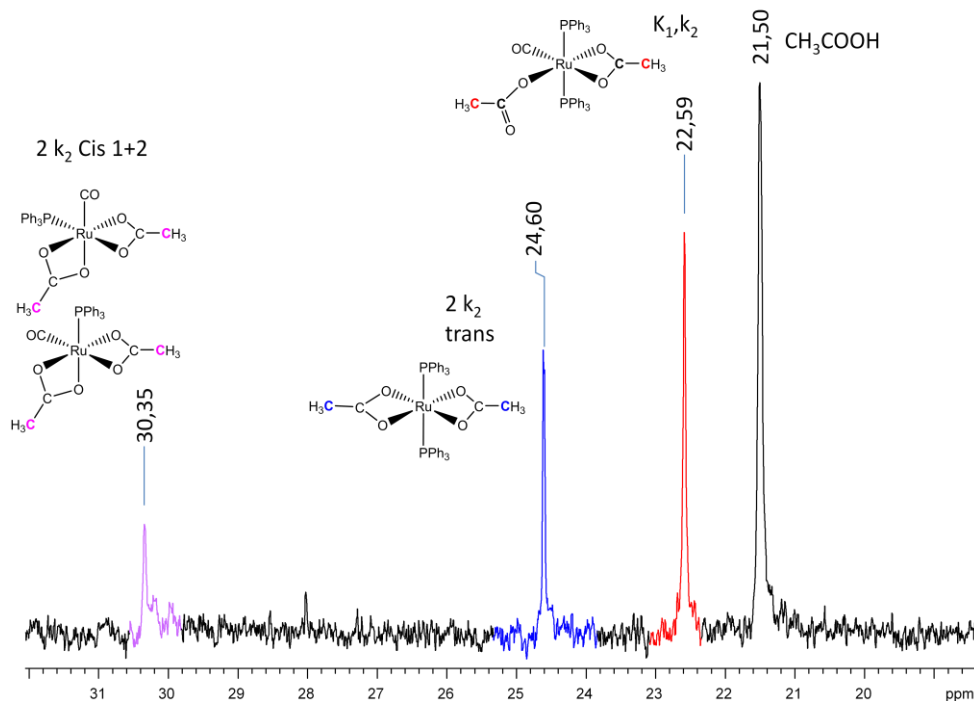


Fig 20b segnali relativi ^{31}P NMR

L'analogia reazione con acido acetico è condotta con l'intento di studiare il meccanismo di reazione della coordinazione con THA (vedi schema X) I calcoli DFT sui possibili conformeri sono stati calcolati utilizzando un software Molpro2010 con la base LANL2DZ e la funzione B3LYP. Questi calcoli forniscono un indicazione della scala energetica nel vuoto per i distinti intermedi di reazione. Alla configurazione più stabile con le fosfine reciprocamente in *trans* viene attribuita il $\Delta E = 0 \text{ kJmol}^{-1}$, mentre l'energie previste per i due stereoisomeri (fig 21) con leganti acetati sono invertite (+45 kJ/mol e +103kJ/mol rispetto alla struttura in *trans*). Questo sta a significare che **Y** è il prodotto cinetico, la cui struttura a raggi X è probabilmente regolata da interazione elettroniche (sovrapposizione p-p e la rete di legami a idrogeno intermolecolari osservati nel reticolo cristallino) che non possono essere valutate con i calcoli DFT.

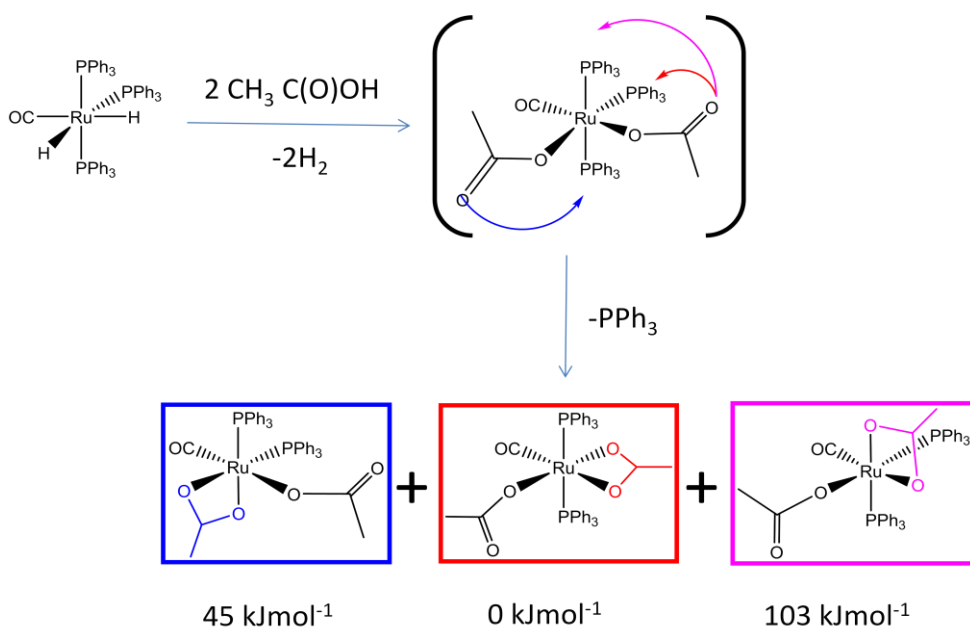


Fig 21 energie delle diverse configurazioni calcolate tramite DFT

Le relative configurazioni *cis*, rispetto alle fosfine e facciali relativamente agli acetate coordinate, sono relativamente a più alta Energia, rispettivamente a $\Delta E = 45$ e 103 kJmol^{-1} . Analizzando gli stereoisomeri del complesso **Y** col THA la struttura termodinamicamente meno stabile dai calcoli nel vuoto ($+59 \text{ kJmol}^{-1}$) *cis, fac*- $[\text{Ru}(\text{k}^2\text{-THA})(\text{k}^1\text{-THA})(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$, è identificata dalla struttura a raggi X, e quindi risulta essere la più stabile allo stato solido. Questa evidenza trova fondamento nell'osservazione di interazioni intermolecolari del tipo π - π stacking e legame a H nell'impaccamento cristallino

Tale osservazione suggerisce che questa potrebbe essere una strategia adottabile nella modificazione del substrato di partenza per sostituzione dei co-leganti scarsamente biocompatibili come PPh_3 con le funzione acetato. Questa via di sintesi purtroppo non ha tuttavia soddisfatto le aspettative in quanto, per garantire conversione completa si richiede l'utilizzo di un largo eccesso di acido acetico, di difficile separazione.

Si potrebbe supporre che formi un intermedio solvato complesso con una molecola di solvente (H_2O contenuta nel CDCl_3 , EtOH o Et_2O come eluente nella cromatografia) osservabile come coordinato nello spettro ^1H NMR. Ad esempio il quartetto del metilene del Et_2O è ben identificabile a 3.63 ppm e distinto da quello a 3.40 come residuo di solvente nel prodotto.

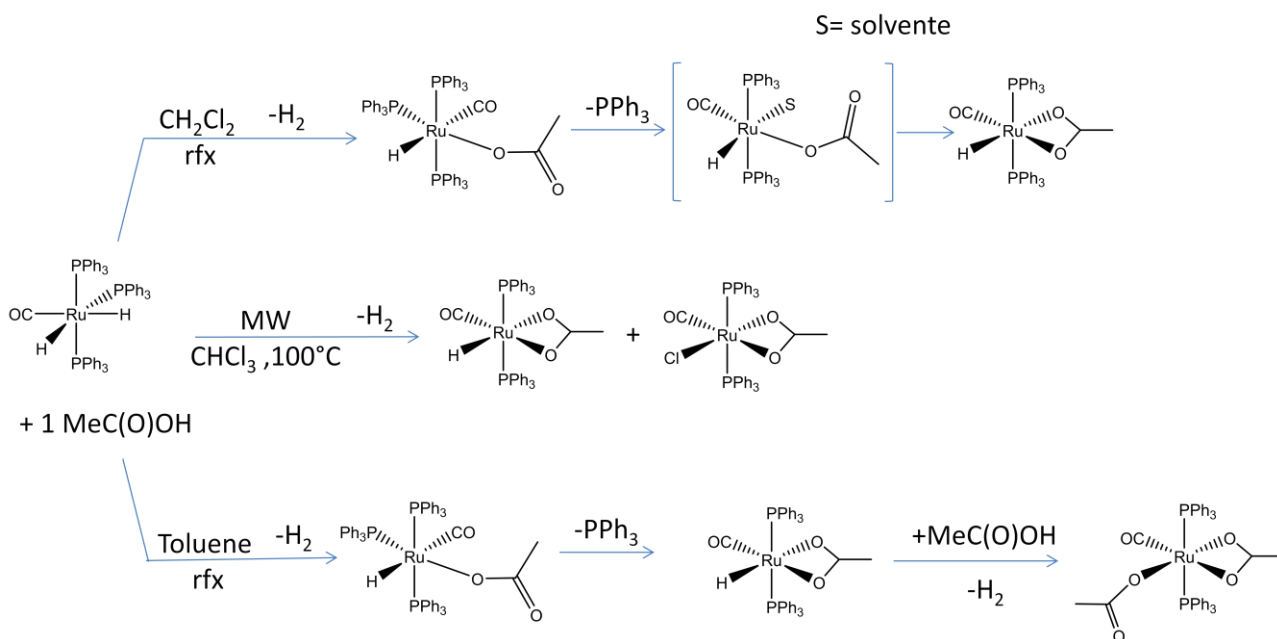


Fig 22 schema reazione di **1** con 1 eq. di Acido Acetico diversi solventi

Avendo saggiato la reattività di **1** con addizioni successive di acido acetico, le reazioni sono state ripetute in diversi solventi, con una stechiometria 1 a 2.

La reattività con 1 equivalente di acido acetico mette in evidenza che il complesso *mer* [(k^1 -ac)RuH(CO)(PPh₃)₃] monaetoacetato idruro (¹H NMR; δ =-7.16, RuH, dt, ²J_{HPc} =25 Hz, ²J_{HPt} =106; Me, s, 1.43) evolve cinematicamente nel corrispondente complesso dipto-idruro (IR Ru-CO 1929 s, sh; ¹H NMR δ , -16.5 ppm. RuH, t, ²J_{HPc} =20 Hz. Me 0.62 ppm) che rappresenta un prodotto scarsamente stabile e decompone in soluzione in presenza di solventi protici (EtOH, H₂O, acido acetico) a prodotti non identificati. La reazione condotta nel tubo NMR in CDCl₃ a temperatura ambiente è stata ripetuta in maggior scala con CH₂Cl₂ a riflusso, osservando la formazione dello stesso prodotto dipto-idruro che non è stato possibile isolare ma solo identificare spettroscopicamente. La reazione è stata ripetuta con 2 eq di acido acetico prima in DCM e successivamente in CHCl₃ per via termica con l'obiettivo di aumentare le sostituzioni di acetati al centro metallico. Nella reazione R4 effettuata con 2 eq di acidoacetico è stata osservata in maggiore presenza la forma [Ru(CO)(PPh₃)₂(κ^2 OAc)(κ^1 OAc)](**11**), mentre in presenza minoritaria abbiamo la forma dipto con 1 solo legante trifenilfosfinico [Ru(CO)(PPh₃)(κ^2 OAc)₂](**12**) come si evince dagli spettri IR e NMR ¹H, ¹³C, ³¹P di seguito riportati. Per quanto riguarda le assegnazioni a infrarosso nella frazione in DCM abbiamo a 1942.5 cm⁻¹ lo stretching del Ru-CO, a 1096 cm⁻¹ una banda sottile del carbonile acetato mentre a i segnali di assorbimento degli acetati li troviamo a 1483 1465 e 1434 cm⁻¹ come si nota dalla figura 23a.

Queste frequenze sono congrue con i dati riportati in letteratura che presentano frequenze di stretching per la modalità di coordinazione κ^2 a 1427 cm^{-1} ($\kappa^2\text{-OCOsym}$) and 1482 cm^{-1} ($\kappa^2\text{-OCOasym}$), $\Delta\nu$ (chelato) 68 cm^{-1} .²⁰

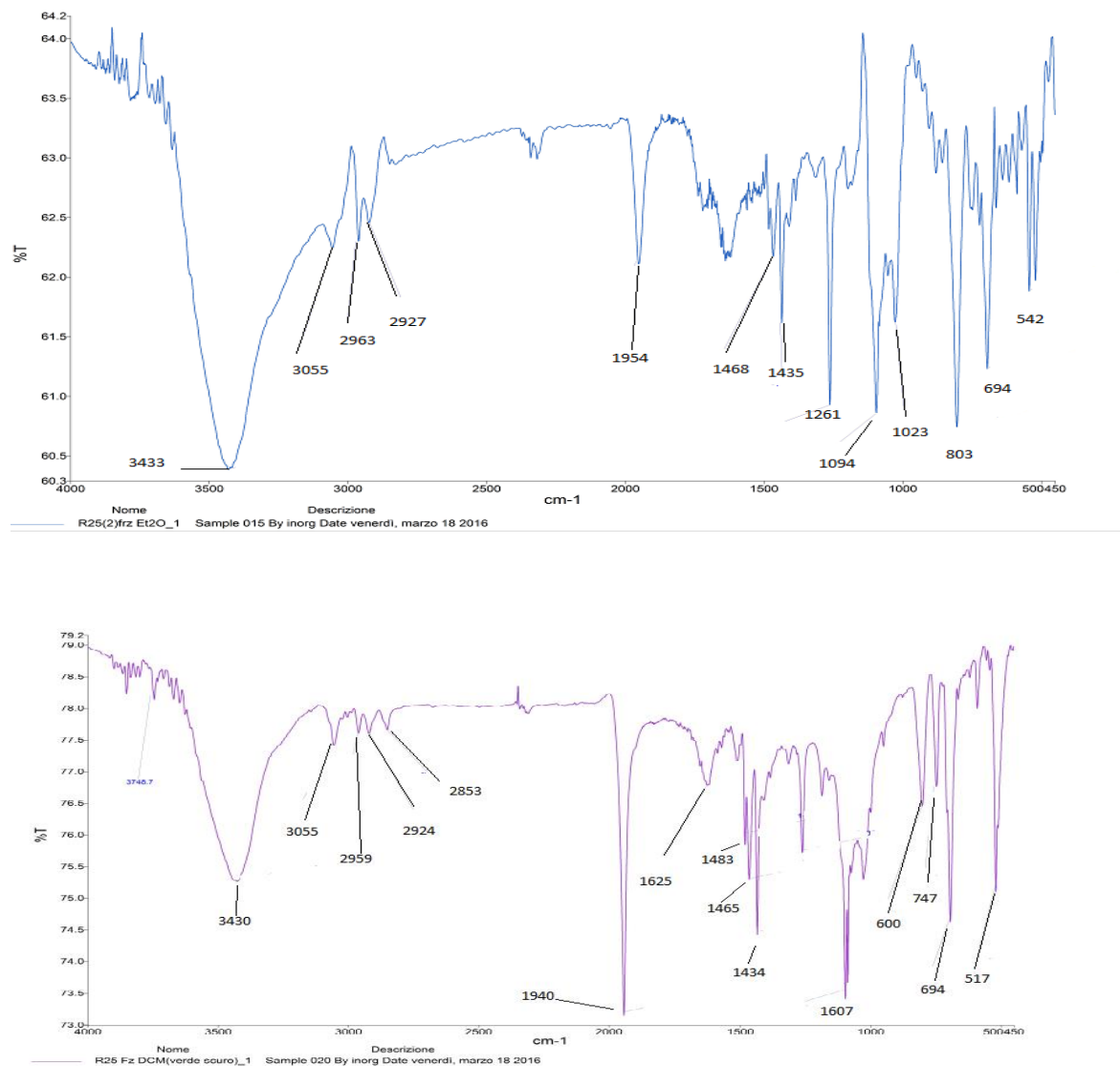


Figura 23a. Spettri IR delle due frazione di R4 termica. La prima in diclorometano (verde) la seconda in etere etilico (rosa).

Risultati del tipo di legame mostrato dai gruppo acetato nei complessi organometallici è avvalorato dalla spettroscopia IR. Le bande $\nu(\text{OCO})\text{sym}$ and $\nu(\text{OCO})\text{asym}$ si presentato a differenti frequenze dipendenti dal modo di coordinazione e dalla differenze delle loro frequenze, $\Delta\nu$ è oltretutto indicativo per la loro modalità di coordinazione. Questa differenza di 38 tra sym e asymm del carbossilato unidentato è generalmente più larga rispetto al legate chelato, tipicamente nella regione tra 210 e 270 comunque per coordinazione monodentata e $40\text{-}120\text{ cm}^{-1}$ per chelato. La

coordinazione monodentata del legante carbossilato include 2 attività non equivalente del CO con 2 diversi ordine di legame, uno singolo e uno doppio come un estere. Questo risulta in un incremento del, ν_{asym} e una diminuzione del ν_{sym} con un incremento netto del $\Delta \nu$ relativo al valore ionico. Quando un carbossilato è chelato, non c'è cambiamento nell'ordine di legame quindi il $\Delta \nu$ dovrebbe essere simile al valore ionico, inoltre dati sperimentale hanno suggerito che $\Delta \nu$ minori rispetto al valore ionico sono indicativi della coordinazione k2 carbossilato. (rif 73)

Figura 23b spettro ^1H NMR della frazione in diclorometano di R4

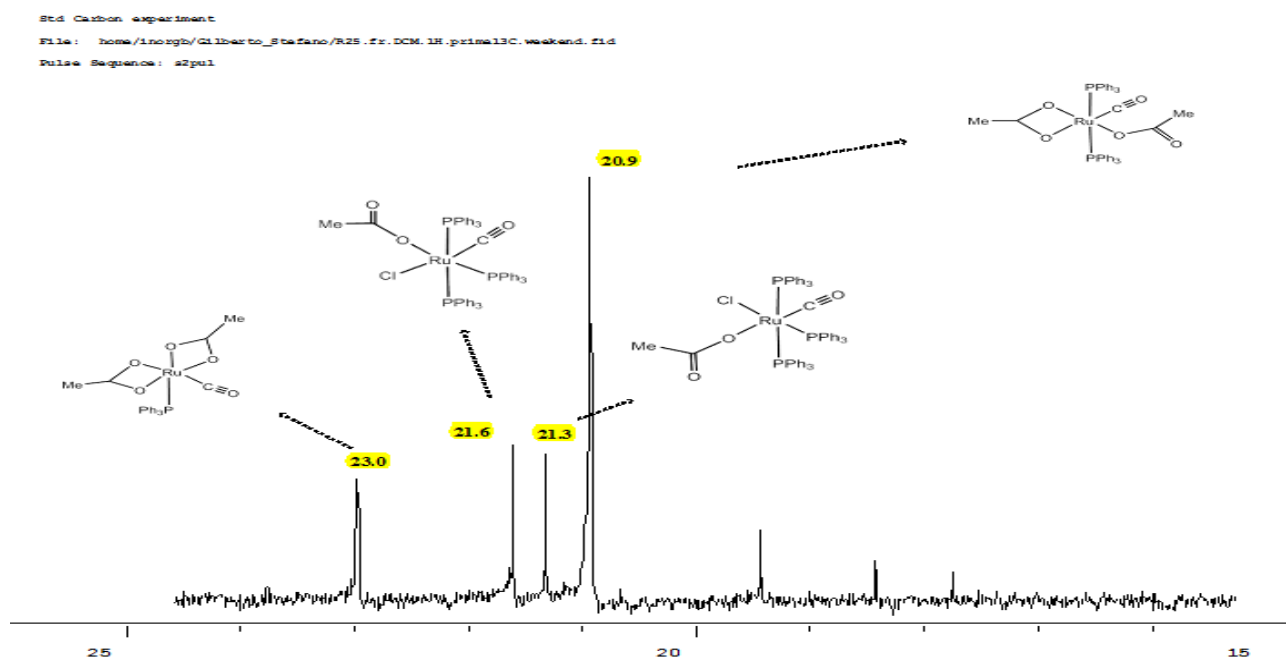
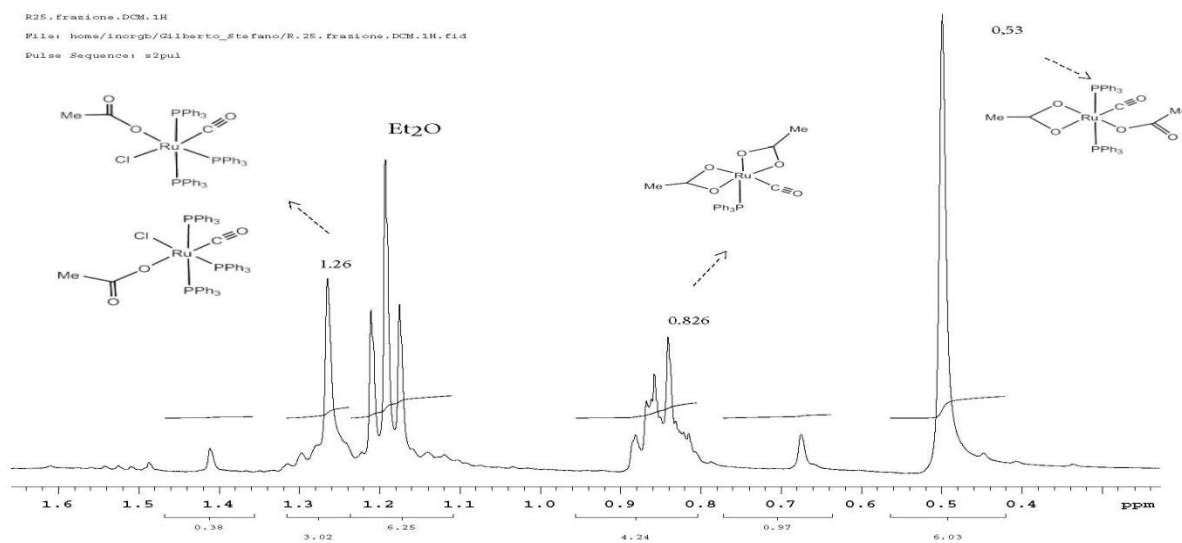


Figura 23c. Spettro NMR ^{13}C della frazione in diclorometano di R4 range da 15 a 25 ppm.

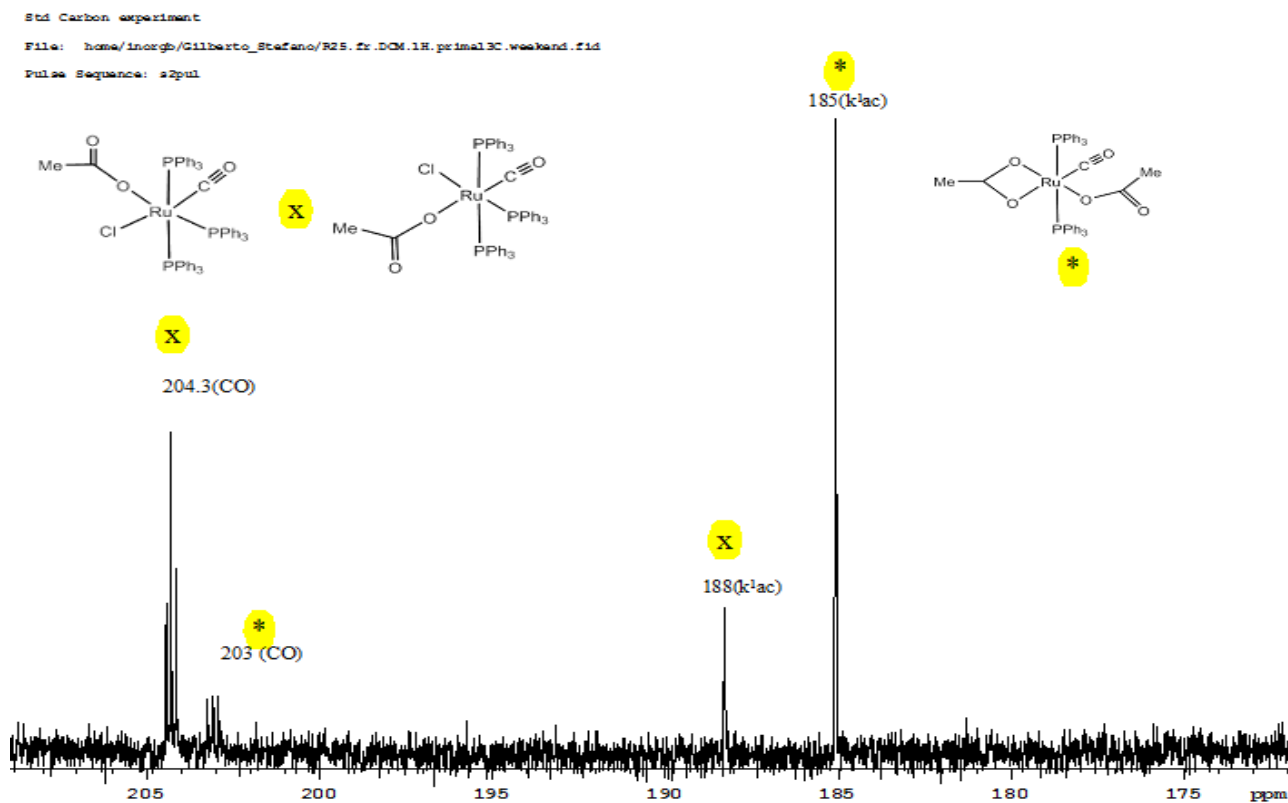


Figura 23d. Spettro NMR ^{13}C della frazione in diclorometano di R4 range da 210 da 170 ppm.

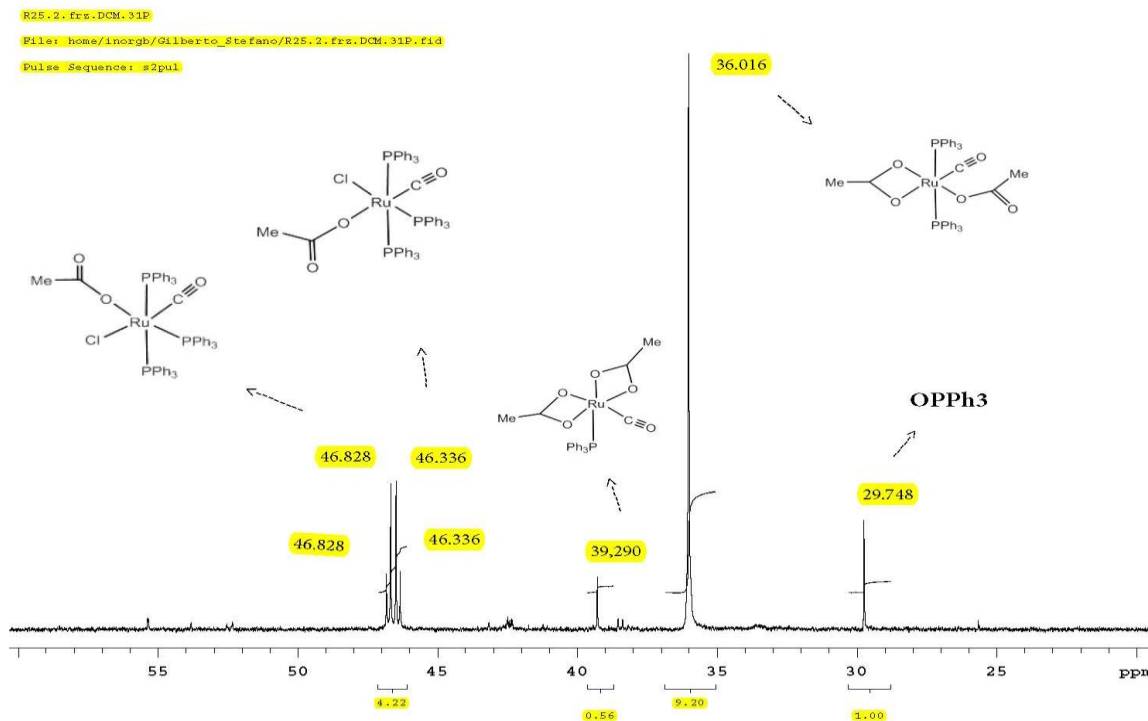


Figura 23e. Spettro NMR ^{31}P della frazione in diclorometano di R4

Nello spettro NMR ^{31}P si osserva la presenza di 2 tripletti parzialmente sovrapposti relativi a due specie con i picchi relativi a 46.4 e 46.6 ppm, (fig. 23e) questi chemical shift confrontati con dati presi dalla letteratura¹⁹ per questi composti i chemical shift delle fosfine in cis cadono attorno a 60 ppm come nel caso del composto **X**, la maggior parte sono segnali singoletto in quanto i due gruppi trifenilfosfinici sono simmetrici rispetto al piano dell'ottaedro. Per quanto riguarda gli spettri ^1H NMR i segnali metilici dei leganti acetato si rivelano molto utili per capire quanti acetati si sono legati al nostro complesso, notiamo infatti a 1.26 ppm la presenza di un singoletto nello spettro protonico (fig. 23b) e rispettivamente 21.3 e 21.6 ppm (fig. 23c) al carbonio. La presenza del doppio doppietto a 203 ppm relativo al legante carbonilico come e del segnale allargato a 188 ppm del carbonio acetato (fig. 23d). Per quanto riguarda il composto di interesse (maggioritario) $[\text{Ru}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2(\text{k}^2 \text{OAc})(\text{k}^1 \text{OAc})]$ (**10**) si nota la presenza di un unico singoletto il metile a 0.53 ppm (fig 23a), tale evidenza spettroscopica è congruente con quanto riportato in letteratura per questo complesso [rif20]. Non vi è distinzione fra i segnali del legante k^1 e k^2 in quanto è plausibile supporre, in soluzione, a 25°C , operi un meccanismo di interconversione della modalità coordinata ($\text{k}^2 \rightarrow \text{k}^1$ e $\text{k}^1 \rightarrow \text{k}^2$) che rende, sulla scala dei tempi NMR, isocroni i segnali dei protoni dei 2 metili. La presenza del segnale metilico al protone ha il suo corrispondente segnale nello spettro al carbonio a 20.9 ppm (fig. 23b), mentre per quanto riguarda i carbonili abbiamo a 204 ppm la risonanza del carbonile legato direttamente al Rutenio e a 185 ppm quella del carbonile acetato (fig. 23c), mentre nel fosforo abbiamo un singoletto delle 2 trifenilfosfine simmetriche a 36 ppm (fig. 23d).

Invece, nel caso del prodotto minoritario $[\text{Ru}(\text{CO})(\text{PPh}_3)(\text{k}^2 \text{OAc})_2]$ (**13**), abbiamo la presenza del segnale fosfinico 39.29 ppm e il corrispondenti metili acetati a 0.82 ppm nello spettro protonico corrispondenti al carbonio metilico a 23 ppm. I prodotti minoritario e maggioritario hanno un rapporto relativo del segnale metilico pari a 2:3. Dall'attenta analisi dei dati si evidenzia come questi due prodotti possano interconvertire l'uno nell'altro tramite la perdita di un legante trifenilfosfinico come mostrato in fig. 24. La presenza di trifenil fosfina espulsa presente in soluzione è stata separata tramite lavaggi della soluzione con Etere di petrolio leggero distillato opportunamente che ha permesso di estrarre grazie alla affinità con la PPh_3 entrambi apolari formando uno strato coalescente bianco.

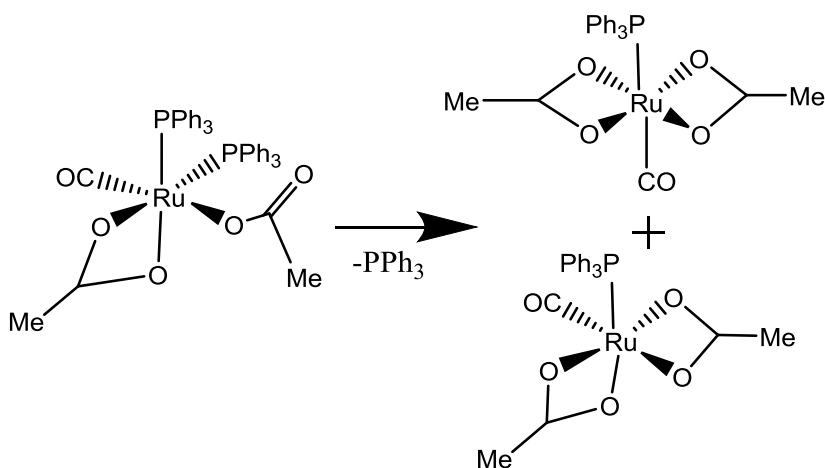


Figura 24 Schema perdita legame trifenil fosfinico.

Per accelerare la conversione abbiamo quindi ripetuto la reazione in CHCl_3 a riflusso, utilizzando un reattore a microonde. Per questo motivo abbiamo fatto la reazione nelle medesime condizioni in un tubo in teflon per reazione al microonde (tab 3) con ancoretta magnetica all'interno e dischetto piezoelettrico così da garantire una distribuzione uniforme delle radiazioni e quindi del calore. La reazione R4 con 2 equivalenti di acido acetico condotta al microonde, viene quindi effettuata ad una temperatura maggiore di quella di riflusso rispetto alla corrispondente R4 termica. Da questa reazione otteniamo due frazioni rispettivamente in DCM e Et_2O . Dalle analisi IR della frazione in DCM (fig 25a) si nota la presenza del gruppo carbonilico coordinato al ruthenio a 1943 cm^{-1} , a 3440 la presenza del gruppo OH del gruppo acetato mono coordinato relativo al complesso **11** con coordinazione $k^1 k^2$, come si riscontra successivamente dalle analisi NMR, nella zona intorno ai 3000 cm^{-1} vi è la presenza di segnali aromatici corrispondenti ai gruppi trifenilfosfinici coordinati al ruthenio, ad ulteriore conferma che la reazione sostituzione dei gruppi acetati è avvenuta sono presenti i loro relativi segnali a 1482 , 1466 ($\kappa^2\text{-OCOasym}$) e 1434 cm^{-1} ($\kappa^2\text{-OCOSym}$). Per quanto riguarda la banda stretta a 1093 cm^{-1} viene assegnata al piegamento nel piano del C-OH del gruppo acetato, mentre per la banda a 1264 viene assegnata allo stretching del C-O del gruppo acetato. Il segnale presente a 2053 cm^{-1} è attribuibile ad un residuo di un composto con Ru-H. Per quanto riguarda la frazione meno polare in Et_2O (fig 25b) possiamo notare un sola banda nella zona di acetati a 1434 ($\kappa^2\text{-OCOSym}$) mentre nella zona carbonilica abbiamo un picco 1978 e una gobba a 1947 cm^{-1} , anche qui è presente il segnale OH a 3431 relativo alla specie coordinata con acetati in modo k^1, k^2 oltre che i segnali aromatici intorno ai 3000 relativi agli anelli dei gruppi trifenil fosfinici coordinati.

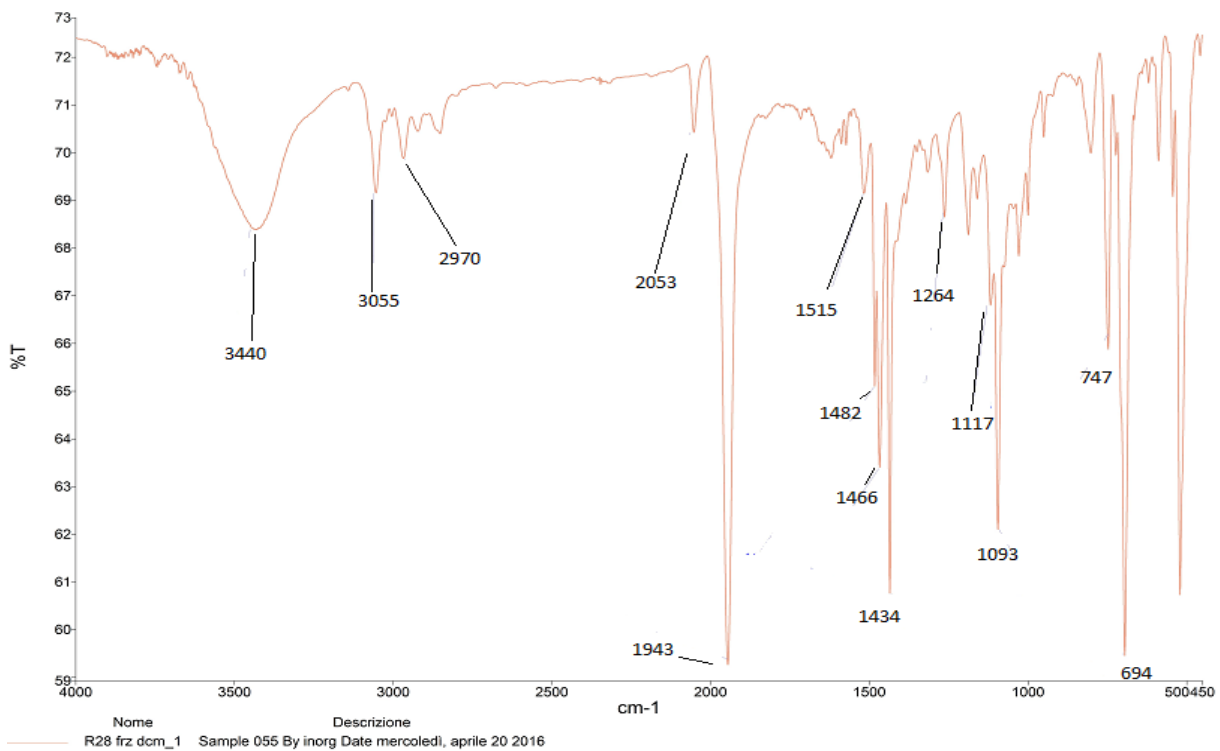


Fig 25a :R28(4) frz dcm IR solido in pasticca KBr

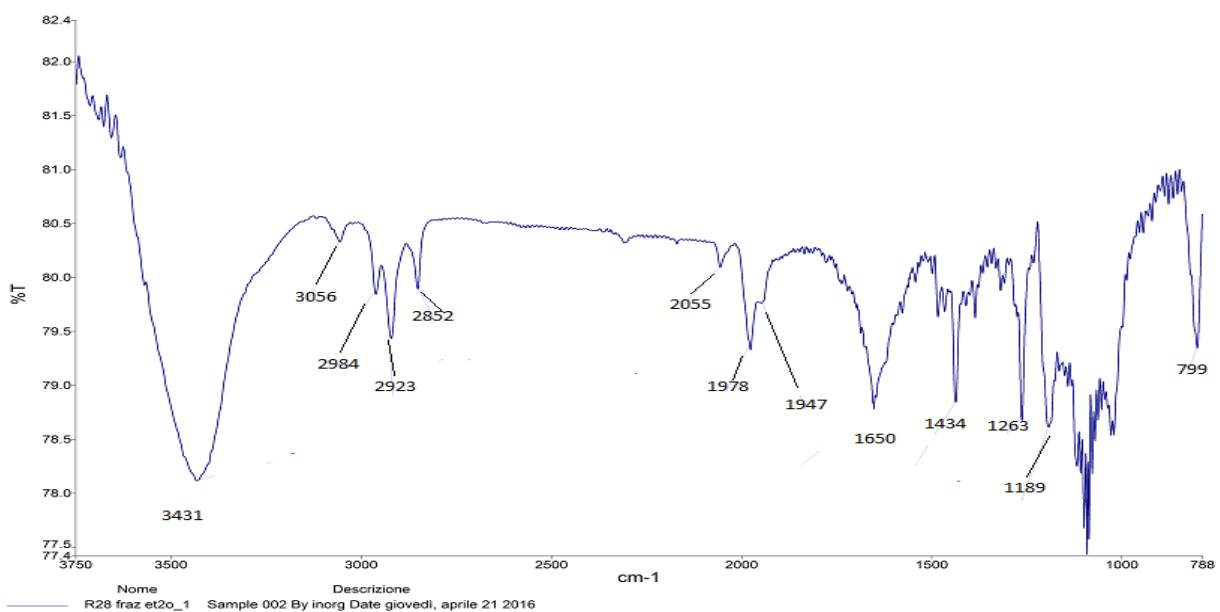


Fig 25b :R28 frz Et2O IR solido in pasticca KBr

Dalla prima frazione quella meno polare estratta in Et₂O possiamo notare nello spettro ¹H NMR la presenza di due segnali nella zona dei metili ossia un singoletto a 0,51 ppm corrispondente al composto **11** (tab 2) diacetato con coordinazione monoapto,diapto, mentre 1,42 ppm troviamo un segnale singoletto ed un doppietto a 0,98 ppm J=6.8Hz con a cui vengono attribuiti la presenza del composto **16** diacetato con coordinazione di diapto nel quale entrambi i gruppi acetati sono chelati in posizione trans e la presenza di 2 gruppo trifenilfosfinici come possiamo vedere mostrato negli spettri ¹H NMR di R4 (fig 27a).

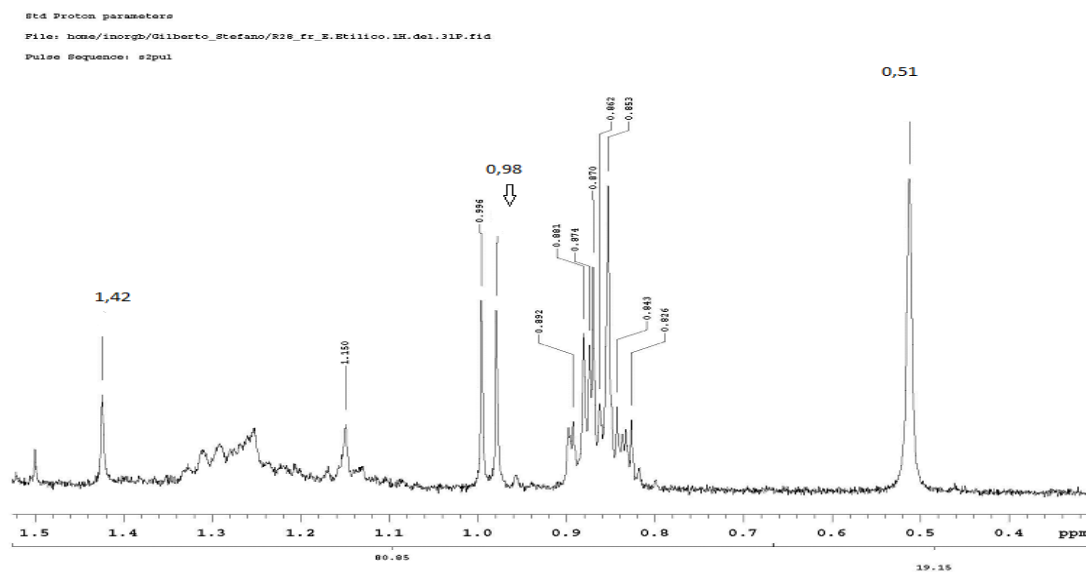


Figura 27a: R4 MW a : spettro ¹H di R4 frz Et₂O zona metilica

La presenza del composto **16** rappresenta un prodotto non desiderato nella nostra reazione. Il segnale principale a 0,51 del metile acetato viene accoppiato alla presenza del segnale nello spettro ³¹P a 36 ppm (fig 27 b)

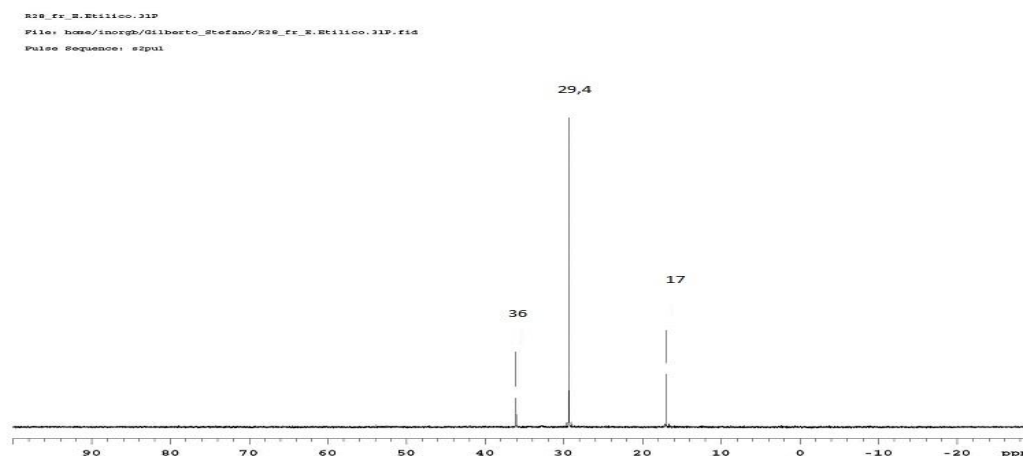


Figura 27b: R4 MW Spettro ³¹P frazione R4 Et₂O

Questa rappresenta la prima frazione della nostra miscela di prodotti, nella quale è presente anche del fosfinossido con segnale a 29,4 ppm nello spettro al ^{31}P in quanto essendo più polare della fosfina libera non viene estratto dall'etere di petrolio, ma bensì da un solvente più polare come Etere etilico, purtroppo questa reazione presenta molte difficoltà sia dal punto di vista della labilità dei prodotti sia dal punto di vista della purificazione.

Nella frazione maggioritaria in DCM notiamo la presenza di 3 segnali nella zona metilica il primo a 1.11 ppm (fig. 27a) è un singoletto appartenente al metile del composto **11** un diacetato con coordinazione k^1, k^2 con il suo segnale corrispondente nello spettro ^{31}P a 17 ppm, quest'ultimo al contrario degli altri spettri al fosforo mostra un chemical shift diverso che è stato attribuito al complesso clorurato sostituito in cui le fosfine sono in posizione *trans*.

La cristallizzazione di quest'ultima ha fornito cristalli idonei ad un'indagine a raggi x (fig. 26) che ha permesso l'attribuzione certa della struttura. L'impaccamento cristallino presenta 2 molecole in cui la disposizione dei leganti Cl e CO si alternano al 50%

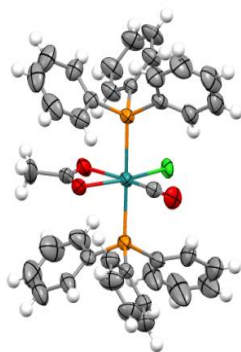


fig 26.struttura ai raggi x complesso clorurato **14**

R28.frs.DCM.1H.del.31P
File: home/inorgh/Gilberto_Stefano/R28.frs.DCM.1H.del.31P.fid
Pulse Sequence: s2pul

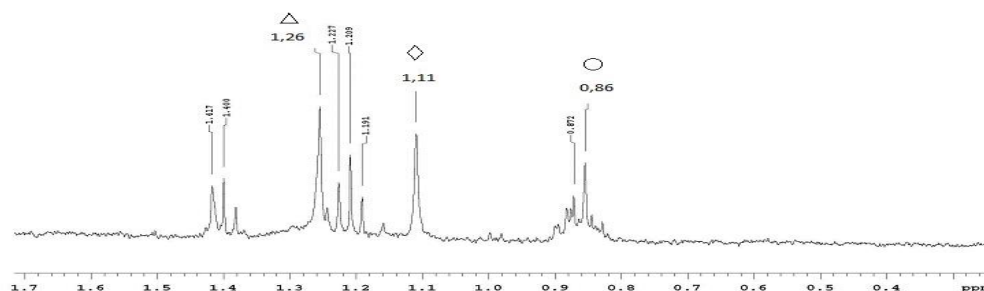


Figura 27 c :R4 MW spettro ^1H NMR zona metilica R4 fz. DCM

Il segnale principale lo troviamo con un singoletto a 1,26 ppm nello spettro ^1H (fig. 27 c) con il segnale corrispondente nello spettro ^{31}P a 29,6 ppm (fig. 27 d) assegnato al composto **13** diacetato con un solo legante fosfinico ed un carbonile presente come segnale minoritario anche nella relativa reazione condotta per via termica, in questo caso si osserva come prodotto principale.

R28.frs.DCM.31P
File: home/inorgh/Gilberto_Stefano/R28.frs.DCM.31P.fid
Pulse Sequence: s2pul

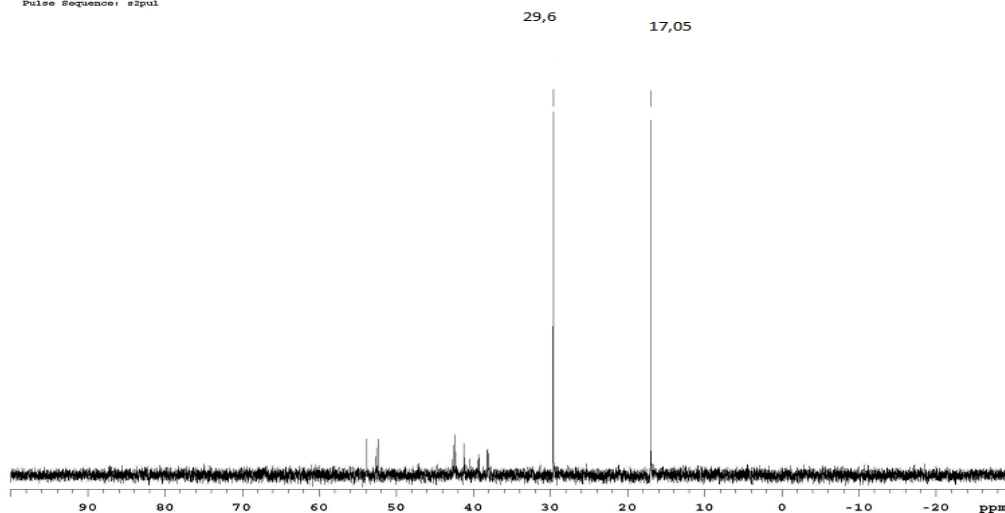


Fig 27d : R4 MW spettro ^{31}P R4 fz. DCM

Questa frazione è stata messa a cristallizzare in uno schlenk sotto argon e sciolta in dcm con aggiunta di non solvente eptano, purtroppo dopo 1 settimana a seguito di successive analisi il prodotto è decomposto, questa dinamica è stata osservata anche in altri prodotti messi a cristallizzare, quindi si pensa ad una probabile decomposizione dovuta alla presenza di solventi clorurati che possano destabilizzare il nostro composto. Anche in questa frazione sono presenti una molteplicità di prodotti nella nostra soluzione ma comunque non sono stati riscontrati dei segnali nella zona idrurica ossia a ppm negativi

La reazione in diclorometano, presenta come prodotto prevalente il complesso idrurico monoacetato chelato (**14**), come già osservato nell'analogia reazione con 1 equivalente. Lo spettro $^1\text{H-NMR}$ della miscela cinetica dopo 1h di riflusso, indica la completa trasformazione di **1**, la formazione parziale dell'idruo monoacetato chelato **8**, accanto al composto meridiano *mer* [$(k^1\text{-ac})\text{RuH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$] (**7**) dovuto al primo attacco dell'acido acetico su **1**. Inoltre è presente un segnale di tripletto ($\delta = -14,05$, t, $J_{\text{HP}} = 11,7\text{Hz}$) di debole intensità attribuibile ad un intermedio dovuto all'attacco nucleofilo dell'addotto dimerico dell'acido acetico su **1**, con eliminazione di H_2 e PPh_3 come descritto nella figura sottostante. Indizio ulteriore della presenza di tale addotto è il segnale a 11.04 ppm attribuibile al protone ($-\text{OH}\cdots\text{O}=\text{C}-$) coinvolto nel legame a idrogeno tra i due frammenti carbossilici coordinati. L'ipotesi dell'esistenza in soluzione di un addotto dimerico testa coda, quale specie più stabile in soluzione, vede inibita la reattività di uno dei protoni acidi. Pertanto solo un protone reagisce rapidamente con il Ru-H mentre il rimanente protone risulta non disponibile in quanto vincolato dal legame a idrogeno $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$.

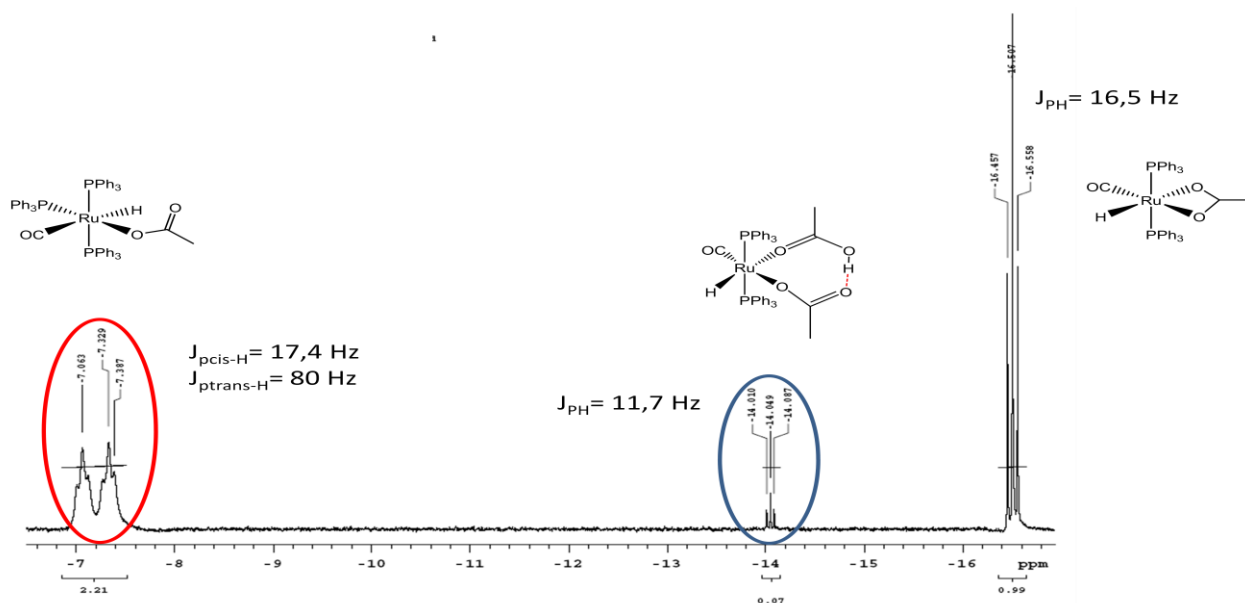


Fig 28 segnali attribuiti nella zona idrurica a diverse configurazioni

Un segnale analogo a $\delta = -13$ ma meno risolto è stato osservato anche negli spettri relativi alla reattività di **1** con il THA interrompendo la reazione dopo 1 ora di riflusso.

La reazione, condotta nel reattore a microonde in cloroformio, porta alla formazione di una miscela di prodotti **14** e **8**, del tutto analoga a quanto osservato nella precedente reazione in microonde con un solo equivalente. Mentre utilizzando il toluene, il prodotto della reazione si presenta un sola frazione in quanto nella prima estrazione con Et₂O non vi è la presenza di nessun gruppo caratteristico nella zona carbonilica e vi è la presenza solo dei segnali dell'olio di silicone. Mentre nella frazione in DCM si notano 2 segnali relativi al carbonile a 1960 e 1928, nella zona aromatica vi sono i segnali a 2982 e 2919 mentre la solita presenza del segnale largo relativo al gruppo OH dell'acetato coordinato monoapto. Per quanto riguarda i segnali relativi agli acetati si presentano 2 picchi uno a 1434 ed un altro a 1480 cm⁻¹.

Mentre a 3455 incontriamo in solito segnale allargato dell'OH del gruppo acetato monoapto.

Nella frazione in DCM di R7 vi è la presenza di un singoletto a 0.62 nello spettro ¹H NMR assegnato al prodotto **10**, altro singoletto a 0,695 con relativa idruro a -16,5 ppm che corrispondono al prodotto **8**, mentre il segnale metilico a 1,281 ppm corrisponde al diacetato chelato **16**.

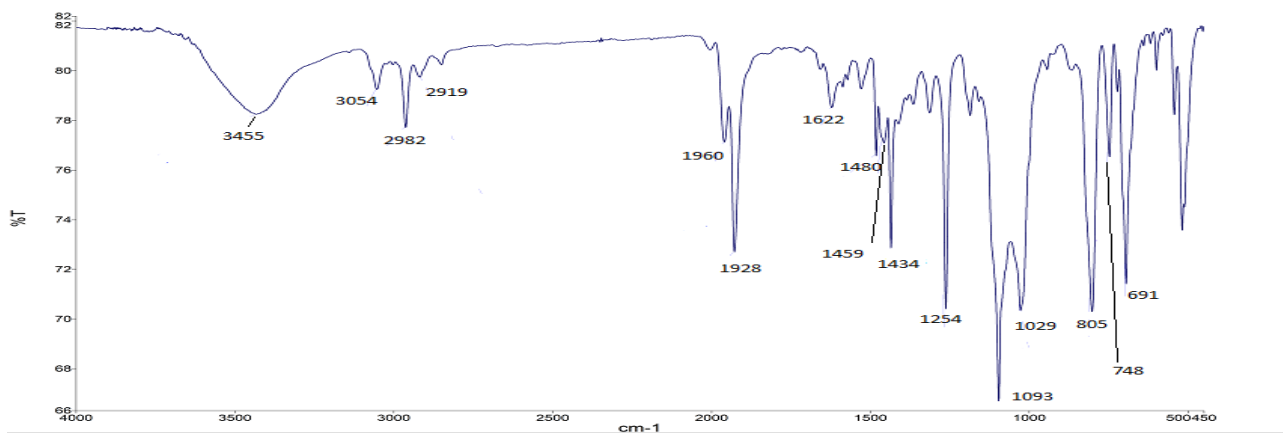


Fig 29a :R7 frz dcm IR solido in pasticca KBr

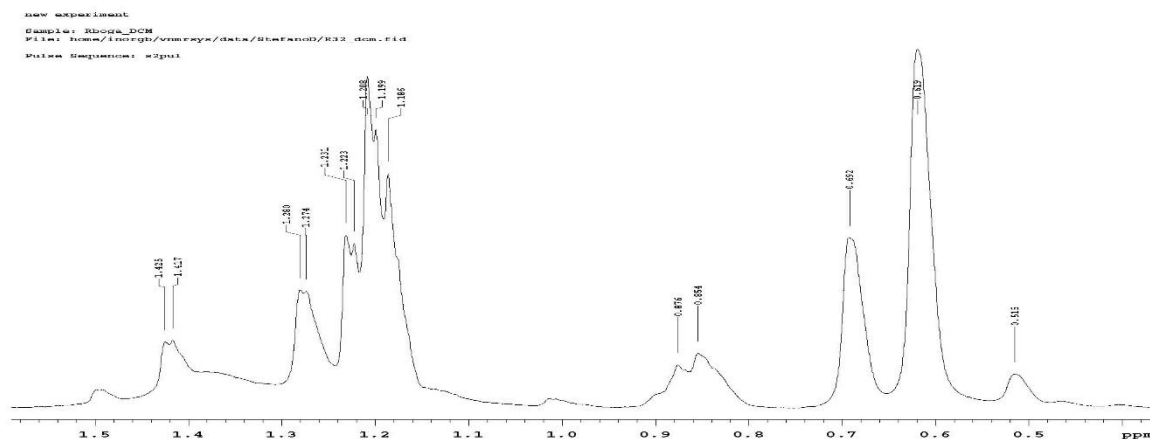


Figura r 29 b : spettro ^1H NMR R7 frz DCM

Utilizzando invece come solvente il toluene, lo spettro ^1H -NMR passando attraverso l'intermedio monoaptoidrurico **7**, indica la concomitante presenza dei segnali metilici caratteristici del complesso monapto-diapto **10** e del complesso chelato idrurico **8**.

Al fine di studiare l'influenza della polarità del solvente sull'andamento della reazione condotta per via termica, abbiamo sostituito il toluene ($\chi=1,49$, p.e.= 112°C) con il ciclopentil-metil etere (CPME, $\chi=4,76$, p.e.= 106°C). La nostra attenzione è ricaduta su un solvente ossigenato come il ciclopentilmetiletere per valutare il comportamento del nostro complesso e cercare di evitare la reazione parassita che avviene in cloroformio. In questa reazione non vi è la presenza di acido acetico in eccesso come risulta invece in tutte le altre prove effettuate, che cade circa a 2,1 ppm in cloroformio deuterato come evidenziato nelle precedenti reazioni. Si nota nello spettro NMR ^1H come vi sia la presenza di un singoletto nella zona metilica a 0,439 ppm appartenente alla specie k^1k^2 monoapto-diapto acetato (**10**) che troviamo praticamente in tutte le reazione fin ora effettuate, questo è confermato sempre dalla presenza della larga banda presente a 3435 cm^{-1} corrispondente al gruppo OH del complesso coordinato $k1,k2$ con l'acetato. Il metile del composto **8** ossia la specie idrurica monoacetato con coordinazione chelata individuato è un singoletto a 0,542 ppm, in questa specie vi è anche la presenza di un idruro dalla presenza di un tripletto -16,487 ppm con $J_{\text{P-H}}=20\text{Hz}$. Il segnale relativo a questo mono acetato chelato si pensa sia quello presente a 1533 cm^{-1} , spostato leggermente rispetto alla solita zona in cui cadono i segnali dei gruppo acetati coordinati. La presenza dell'idruro coordinato al centro metallico è rafforzata anche dalla presenza di un picco a 2070 poco intenso nello spettro IR di questa frazione (fig. 30a) Questo complesso presenta comunque la coordinazione col carbonile infatti si riscontra la frequenza di stretching del CO coordinato a 1928 cm^{-1} come possiamo notare dallo spettro IR effettuato su pasticca di KBr del

campione (fig. 30a), questo segnale si discosta abbastanza dal solito 1943 cm^{-1} questa specie è poco presente nelle reazioni effettuate precedentemente, mentre in quest'ultima risulta essere il prodotto maggioritario della miscela, probabilmente l'uso di un solvente meno reattivo con la presenza di un gruppo etereo ha permesso alla reazione di fermarsi a questo intermedio idrurico. Inoltre come si evince dallo spettro vi è un terzo segnale metilico ad $1,204\text{ ppm}$ attribuito al composto **16** che presenta due gruppi acetati con coordinazione chelata e due gruppi trifenilfosfinici, senza la presenza ne di carbonili e ne di idruri, questo composto è già stato osservato in una reazione precedente ed infatti il chemical shift cade all'incirca nella stessa zona della reazione fatta in Toluene con 1 eq di acido acetico.

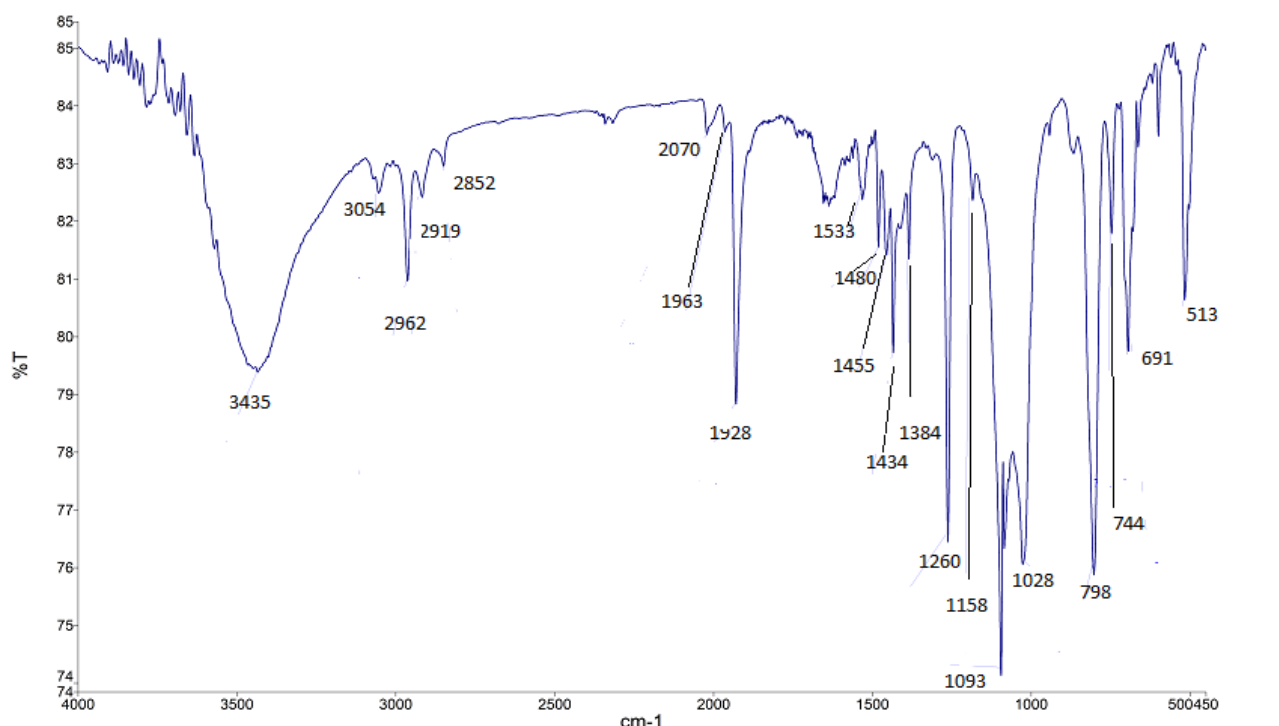


Figura 30a: R8 frz dcm IR solido in pasticca KBr

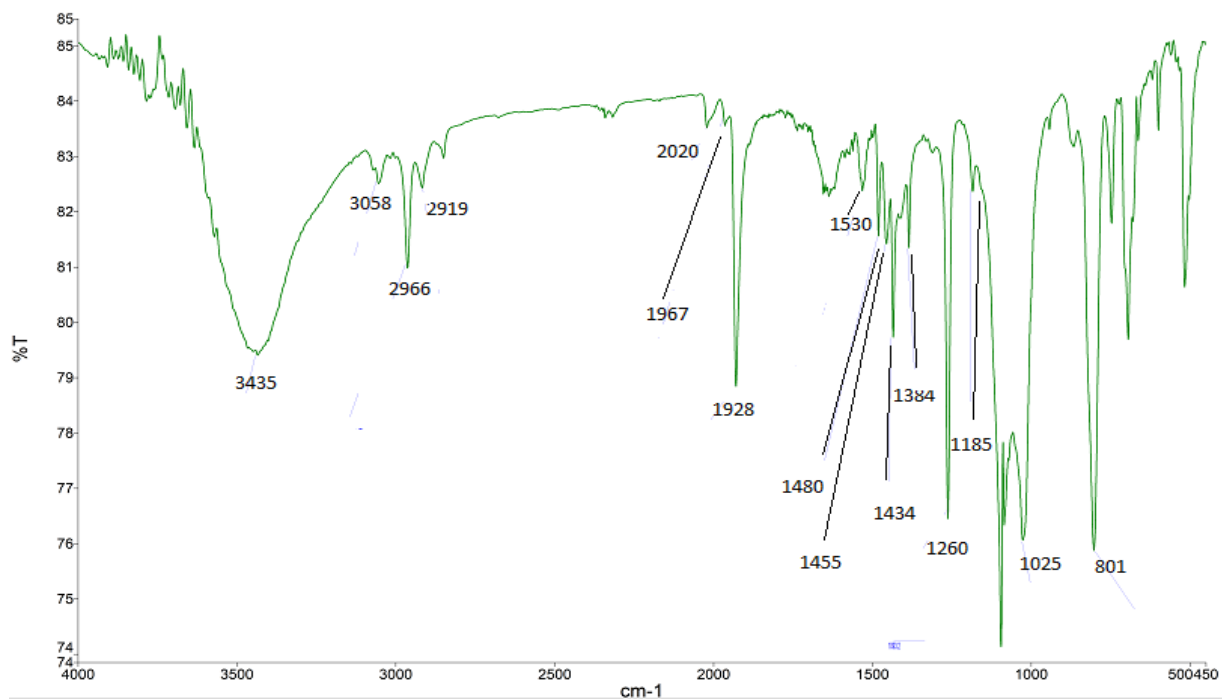


Fig 30b : R8 frz Et2O IR solido in pasticca KBr

```

new experiment
Sample: R33.dcm
File: home/inor/b/vnmrsvs/data/StefanoD/R33.dcm.ric
Pulse Sequence: s2pul

```

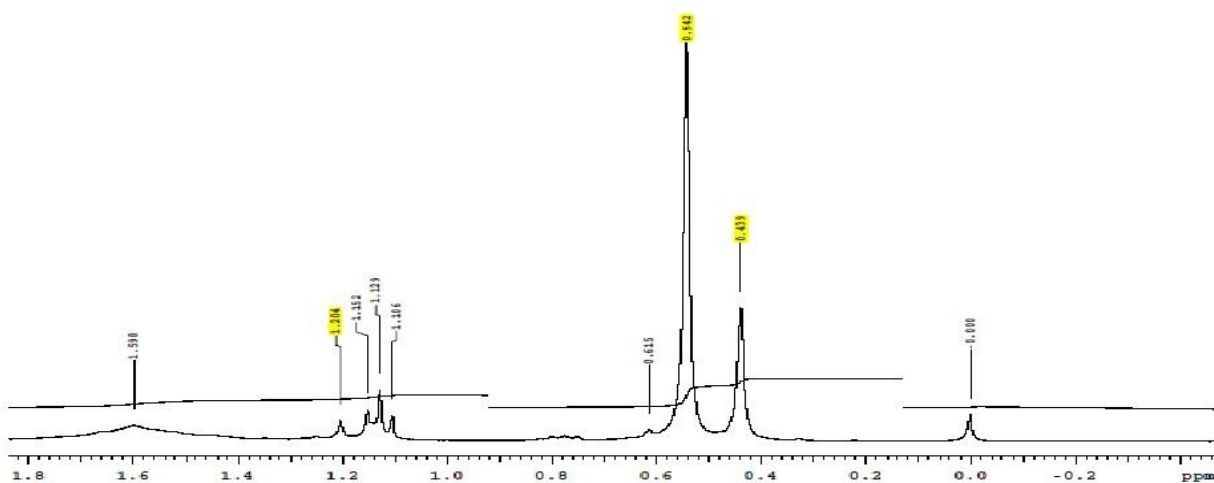


Fig 30c: ¹H NMR

Da questa reazione abbiamo ricavato due composti principali il **16** e il **8**, pensiamo che quest'ultimo possa evolvere nel composto **16** tramite coordinazione di un'ulteriore molecola di acido acetico al posto dell'idruro coordinato col centro metallico, che successivamente si coordina come chelato espellendo una molecola di CO come mostrato dallo schema di reazione. (fig 31)

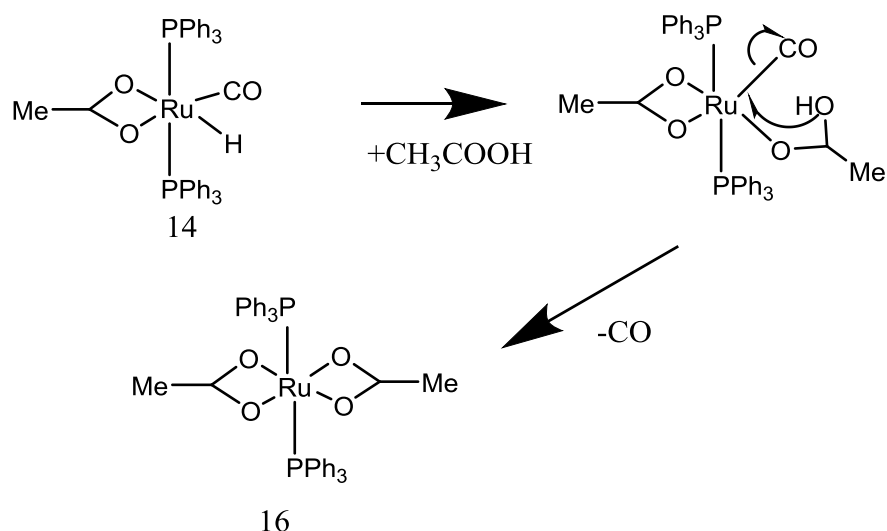


Fig 31: schema di reazione con espulsione di un carbonile

Lo spettro della miscela ottenuta presenta, accanto ai segnali caratteristici del complesso monapto-diapto **10** e del complesso diapto idrurico **8**, un composto ignoto caratterizzato da un segnale metilico a 1.28 ppm. L'analisi dello spettro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR della miscela indica che il segnale a $\delta = 36$ dal confronto con i dati riportati in letteratura²⁰ è attribuito senza alcuna ambiguità al diacetato bischelato *trans*- $[(k^2\text{-ac})_2\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2]$ **16** con le fosfine reciprocamente in *trans*.

Lo schema seguente ricapitola le reazioni tra **1** e 2 equivalenti di CH_3COOH :

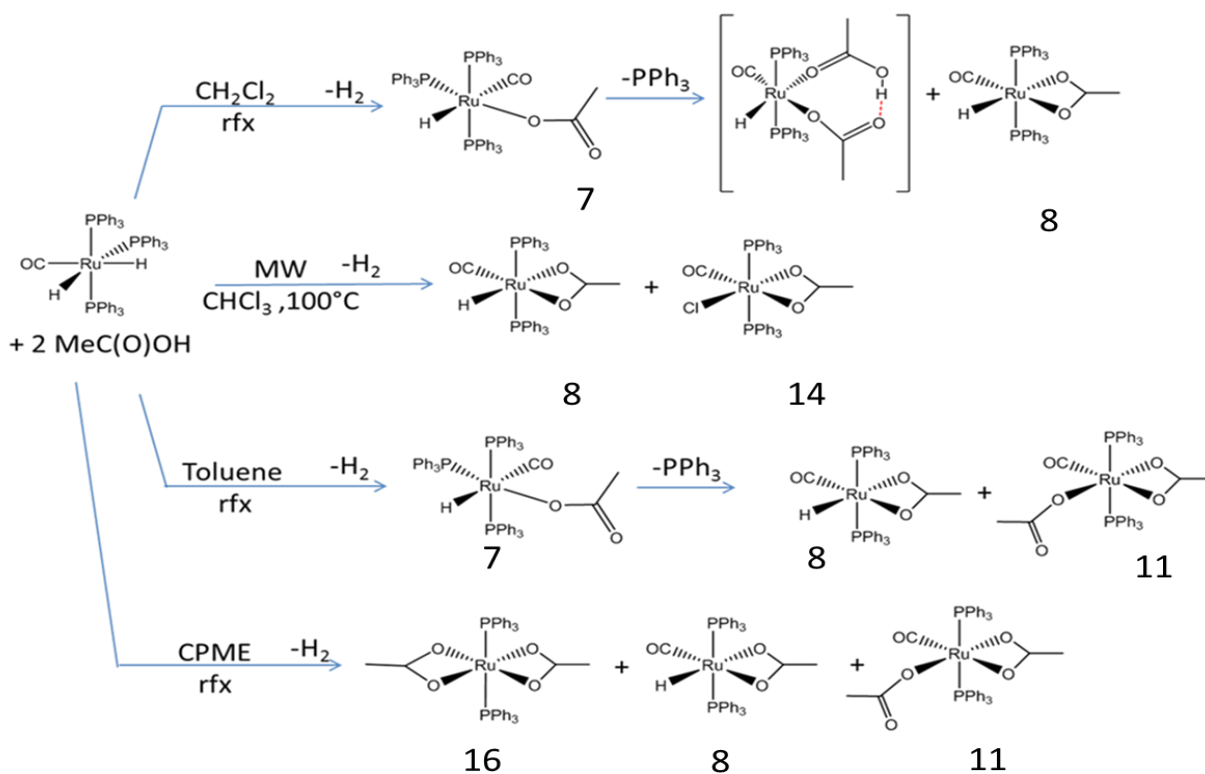


Fig 32 riepilogo reazione con 2 eq di ac. Acetico in diversi solventi

Tabella riassuntiva dei dati spettroscopici IR, e NMR,

complesso	$\nu_{\text{CO}} \text{ cm}^{-1}$	$^{31}\text{P-NMR}$	$^1\text{H-NMR}$		$^{13}\text{C-NMR}$	
			Me	Ru-H	Me	COO
<i>mer-k¹-ac</i> 7	1923	-	1.28 s,br	-7.20 dt (J=17.4Hz; J=80Hz)	-	-
<i>k²,H</i> 8	1929	42	0.67	-16.5 t (J=20Hz)	-	-
<i>k² Cl</i> 14	2055	17.04	1.43	-	29.6	?
<i>k¹,k²</i> 10	1942	39.3	0.53	-	22.1	186.1
<i>k²k² trans</i> 16	-	36.02	1.28	-	26.9	189.3

Lo schema seguente riassume la reattività di 1 osservata in diverse condizioni:

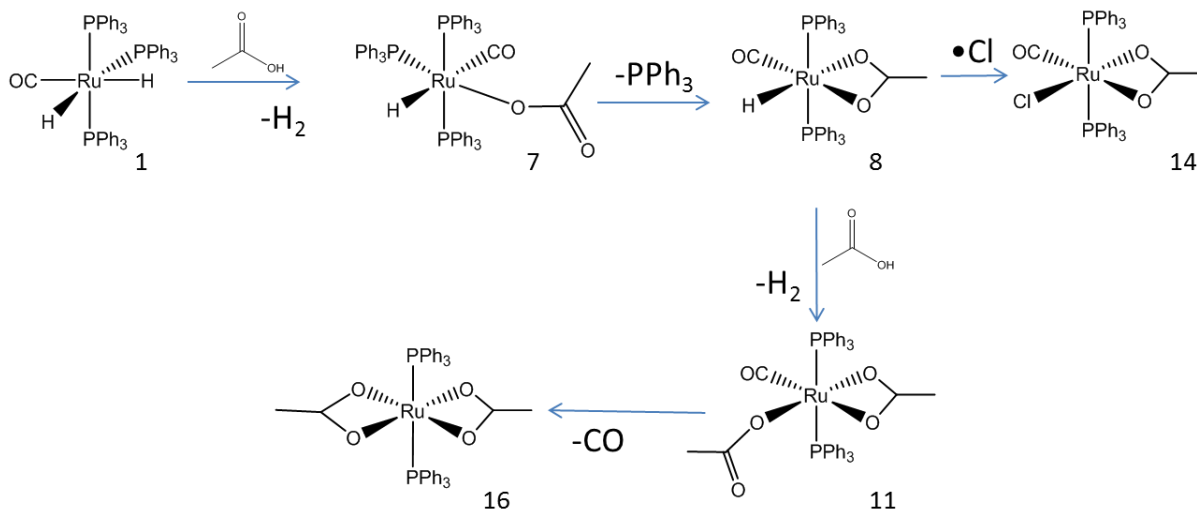


Fig 33 : schema riassuntivo delle possibili coordinazioni

A conferma della reattività degli acetati verso il nucleo di Ru osservata con il THA e l'acido acetico un'analogha reazione è stata condotta utilizzando due equivalenti di acido trifluoro acetico in cloroformio a riflusso.

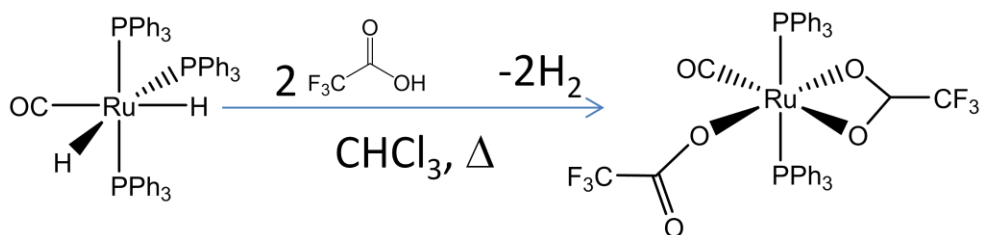


Fig 34 : reazione con 2 eq di acido trifluoroacetico R5

Vista la molteplicità di prodotti ottenuti in ogni singola reazione per fare un po' di chiarezza è stata proposta una via di sintesi che utilizzava invece del acido acetico, il trifluoro acetico così da avere una segnale più semplice da analizzare, attraverso un analisi NMR ^{19}F in quanto presenti solo i segnali del fluoruro consentendoci di avvalorare ulteriormente la modalità di coordinazione proposta. Da questa sintesi si ottiene un'unica frazione degna di interesse che è quella in DCM, dall'analisi dello spettro ^{31}P possiamo notare un unico segnale singoletto a 38.5 ppm (fig. 35c) che corrisponde al composto analogo **11** che al posto dei segnali metilici presenta segnali CF_3 . Dallo spettro IR abbiamo il segnale del gruppo carbonilico coordinato che cade a 1979 cm^{-1} , a 3416 troviamo il segnale del gruppo OH, e due segnali nella zona acetati uno poco intenso a 1483 ed un a 1473 molto intenso e nella zona dei troviamo i nostri soliti segnali aromatici relativi agli anelli aromatici dei gruppi trifenil fosfinici. Possiamo notare che in questo spettro non vi è la presenza del picco poco intenso relativo al Ru-H che di solito cade a 2055 cm^{-1} .

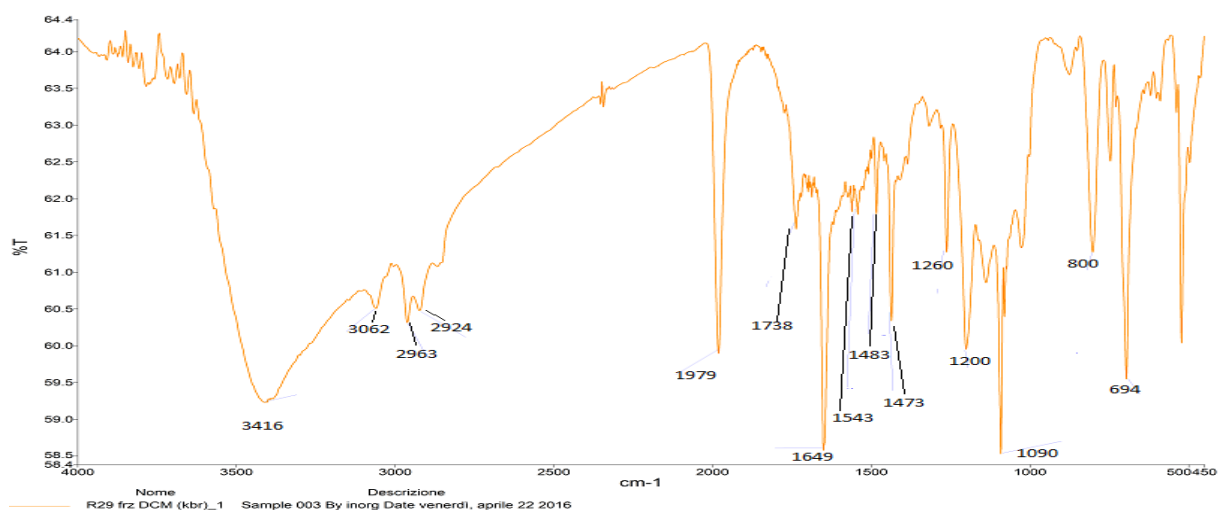


Fig 35a :R5 frz dcm IR solido in pasticca KBr

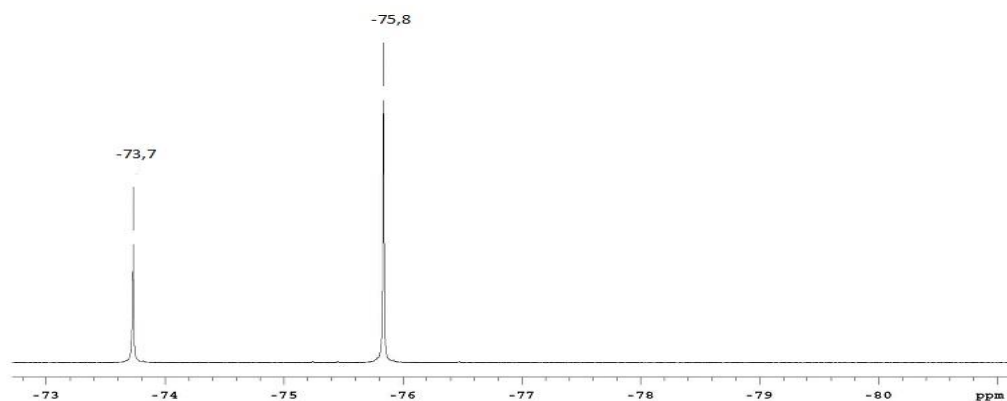


Fig 35b : R5 frz dcm ^{19}F NMR

R29.frz.DCM.31P
 File: home/inorgb/Gilberto_Stefano/R29.frz.DCM.31P.fid
 Pulse Sequence: s2pul

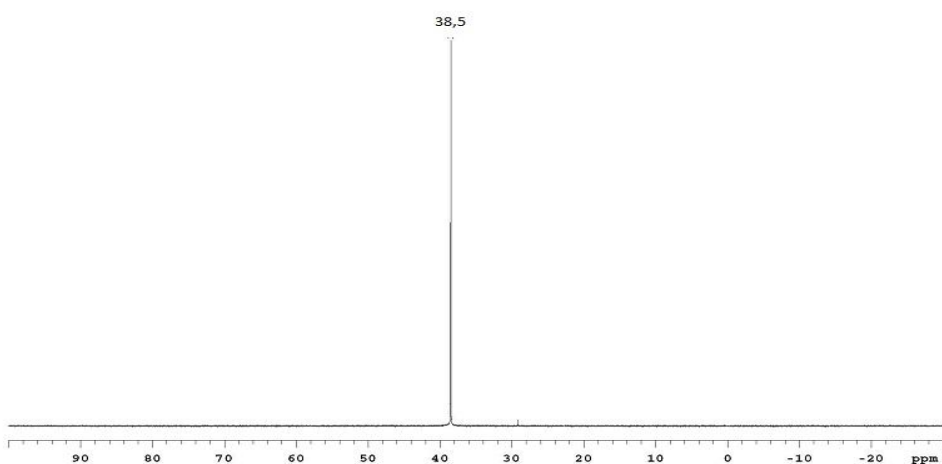


Figura 35 c : spettro ^{31}P frazione DCM

Lo spettro al ^{19}F e al ^{31}P della miscela di reazione forniscono indicazioni che si forma un unico prodotto la cui natura che mostra la duplice coordinazione $k^1, k^2 [(k^1\text{-tfac})(k^2\text{-tfac})\text{Ru}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$ è stata avvalorata dal confronto con i dati riportati in letteratura (^{19}F -NMR $\delta = -74.4$ e ^{31}P -NMR $\delta = 38.5$).

CONCLUSIONI

La reazione di **1** con acido acetico variando differenti parametri (polarità del solvente, reattori utilizzati, temperatura e tempi di reazione) in distinte condizioni operative, attraverso la formazione dell'intermedio meridiano monoapto idruro **7**, conduce al corrispondente complesso diapto idruro **8** per spontanea eliminazione di un legante fosfinico.

La reazione con acido acetico, attuata per interpretare gli aspetti meccanicistici della reazione tra **1** e THA, non ha fornito risultati utili in quanto non è selettiva ed ha portato sempre alla formazione di miscele di composti in cui il complesso diapto idruro **8** è sempre presente.

Il prodotto maggioritario, indipendentemente dalla stechiometria utilizzata, risulta essere correlato alle condizioni applicate che sono riassunte nella tabella sottostante:

CHCl ₃ , MW	
Toluene Δ	
CPME Δ	

La reazione con due equivalenti di acido acetico in toluene a riflusso, forma il complesso monapto diapto in cui i leganti fosfinici sono in reciproca posizione *trans* in rapporto doppio rispetto all'analogo complesso in cui le fosfine ricoprono la posizione *cis*. Tale evidenza è in accordo con i risultati ottenuti dai calcoli DFT in vuoto, mentre è in netto contrasto con i risultati ottenuti con il THA in identiche condizioni di reazione. Risulta quindi evidente che i prodotti ottenuti da quest'ultima reazione siano governati dal contributo del legame a idrogeno nell'interazione tra le due funzioni [-N-H••(O)C-] dei rispettivi leganti timina, che sono totalmente assenti nelle reazioni con acido acetico.

L'intermedio dell'acido testa coda dell'acido acetico intercettato all'NMR, è evidenza che nel caso di questo reagente prevalgono le interazioni intramolecolari rispetto quelle intermolecolari

evidenziate dalla reattività della Timina, per cui l'acido acetico non risulta essere un reattivo adatto per studiare il meccanismo di reazione con la Timina come modello di una base nucleotidica.

La reazione di **1** con THA sono governate dall'acidità della funzione carbossi C(O)OH, ammidica C(O)NH o immino-enol N=C(OH). Tuttavia il legame a H tra la funzione carbossilica del legante THA ed il CO interannulare o quello metallico Ru-CO.

Tuttavia il legame ad H intermolecolare che si instaura tra la funzione amminica di un legante THA e il carbonile di una seconda molecola di THA [-N-H••(O)C-].entrambe coordinate monoapto al Ru, stabilizza il tautomero meno stabile imminoalcol.

PARTE SPERIMENTALE

Tutte le reazioni sono state condotte in atmosfera inerte di argon, utilizzando la tecnica standard Schlenk, a temperatura ambiente, 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 metallico, l'etere di petrolio (frazione 40-60) viene distillata su amalgama di sodio e potassio, l'etere etilico con sodio metallico e benzofenone come indicatore, il diclorometano con calcio idruro. - La vetreria è stata deumidificata mantenendola in stufa a 150°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 -20°C. Gli spettri infrarossi (IR) sono stati registrati su spettrofotometro FT-IR Spectrum Two Perkin-Elmer, usando per gli spettri in fase liquida una cella di NaCl (spessore 1.0 mm) e dispersione solida in KBr 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 Inova 300MHz e Varian Mercury 400 MHz. Tutti i valori di chemical shift sono stati riportati in ppm (scala δ), utilizzando come standard interno tetrametilsilano (TMS) o la risonanza del residuo protonico non deuterato: CDCl_3 ($^1\text{H-NMR}$: 7.26, $^{13}\text{C-NMR}$: 77.7).

Si utilizzano le seguenti abbreviazioni:

Etp per etere di petrolio (frazione 40-60)

Et_2O per etere etilico

DCM per diclorometano

CDCl_3 per cloroformio deuterato

EtOH per etanolo

THA per timina acido acetico

CH_3COOH per Ac. Acetico

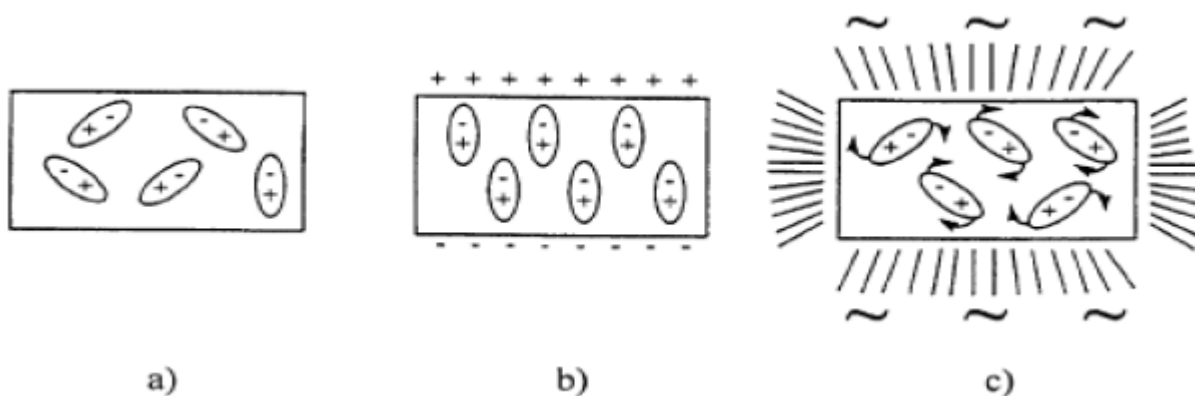
Tol per toluene

CMPA per ciclometilpentil etere

Microonde: . Il riscaldamento attraverso le microonde consiste nell'irraggiamento del campione con onde elettromagnetiche di lunghezza d'onda compresa tra 1mm e 1m, cioè tra l'infrarosso e le onde radio (frequenza compresa tra 0,3 e 300GHz.). L'utilizzo delle microonde nelle sintesi non è esclusivamente finalizzato al riscaldamento; gli effetti prodotti sono classificabili in due categorie

2) **EFFETTI TERMICI** (riscaldamento dielettrico):

Derivano dall' interazione dipolo-dipolo o ione-solvente tra molecole di soluti o solvente e campo elettromagnetico applicato. Sono soggette a questo fenomeno solo molecole che possiedono un dipolo o una carica permanenti. Quando viene irraggiato con microonde il campione, i dipoli e gli ioni si orientano al campo. Poiché il campo è oscillante le molecole allineate tentano di riallinearsi con il campo variabile continuamente; se l'oscillazione del campo è troppo veloce le molecole non hanno il tempo per riallinearsi ed al limite è come se non lo percepissero; se il campo ha velocità di oscillazione corretta per il dipolo, le molecole ruotano riallineandosi continuamente al campo, l'energia viene convertita da elettromagnetica a cinetica e dissipata come urti e frizione tra i dipoli in rotazione.



In figura: a) senza campo b) con campo fisso c) a campo variabile: le molecole ruotano

Effetti termici sono quindi riscontrabili in solventi che presentano dipoli o in presenza di sali disciolti, il meccanismo per singoli ioni è leggermente diverso, in quanto lo ione non ruota né si allinea al campo (per ioni semplici come sali inorganici), ma si sposta nella sua interezza dalla posizione in cui si trova, tentando di seguire l'oscillazione dell'onda incidente; il riscaldamento che si ottiene nel caso di soluzioni contenenti ioni è più efficiente di quello in presenza di soli dipoli.

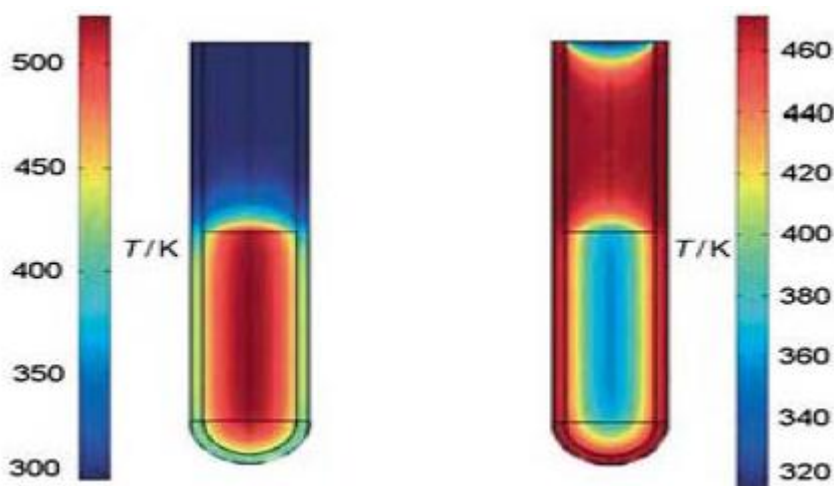
- **EFFETTI SPECIFICI:**

Questi effetti sono riconducibili alla modificazione dei parametri della legge di Arrhenius ($k=A \exp(-\Delta G^\ddagger/RT)$) in seguito alla presenza del campo elettromagnetico; il fattore pre-esponenziale A quantifica la probabilità degli urti efficaci:

1) rispetto al riscaldamento convenzionale con il campo applicato le molecole vengono almeno parzialmente allineate modificando la direzionalità degli urti;

2) l'orientazione delle molecole modifica l'entropia del sistema e di conseguenza il valore di G ($\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \Delta S^\ddagger$);

3) la creazione di punti localizzati ad alta temperatura. L'abilità di una particolare sostanza di convertire l'energia elettromagnetica in calore è valutata dal "fattore di perdita $\tan\delta$ " in cui $\tan\delta = \epsilon''/\epsilon'$, in cui ϵ'' indica la capacità di convertire l'energia del campo magnetico in calore e ϵ' indica l'abilità delle molecole di essere polarizzate dal campo magnetico (paragonabile alla costante dielettrica). Entrambi i valori di ϵ'' e ϵ' dipendono a loro volta dal parametro τ , indicato come tempo di rilassamento, definito come il tempo necessario ad una molecola per tornare al 36,8% del suo stato originale, una volta che il campo esterno venga meno. È interessante notare come il gradiente di riscaldamento generato dalle microonde risulta invertito rispetto a quello convenzionale (bagni, piastre, mantelli, fiamme), sebbene gli stessi fenomeni legati ai moti convettivi inducano l'omogeneizzazione della temperatura nel contenitore, nel tempo.



Profilo del riscaldamento: a sinistra usando microonde, a destra con bagno d'olio.

L'utilizzo delle microonde quindi, oltre ad un riscaldamento più efficace del campione, consente di modificare i parametri cinetici e termodinamici della reazione in esame, normalmente velocizzandola

PURIFICAZIONE DELLA TRIFENILFOSFINA

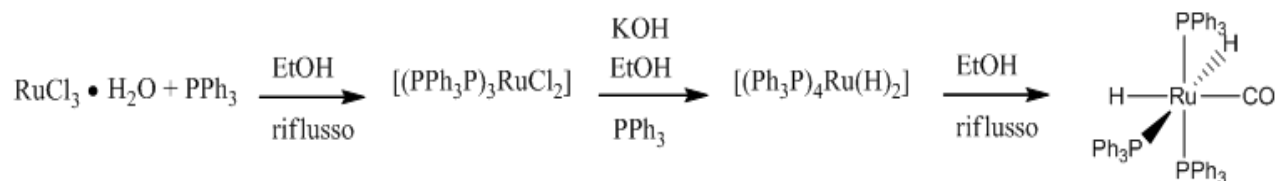
In un pallone da 500 mL, provvisto di refrigerante e ancoretta magnetica, si dissolvono 20,13 g di PPh₃ in EtOH. La soluzione risultante è debolmente giallina. Dopo aver scaldato la soluzione fino alla temperatura di riflusso, si lascia raffreddare a temperatura ambiente; trascorse 3 ore, si filtra il solido cristallino ottenuto su Buchner.

IR (KBr): 3062 m (C-H stretch); 1475 s (P-C stretch); 1435 vs (C=C stretch); 1089 m; 1024 m; 741 vs; 692 vs; 490 s.

¹H-NMR (400,0MHz, CDCl₃): 7,36-7,44 (m, 15H)

³¹P{¹H}-NMR (161,9MHz, CDCl₃): -8,28 (s)

SINTESI DI [(PPh₃)₃Ru(CO)(H₂)]^{*11}



In un pallone a due colli da 100 mL, provvisto di ancoretta magnetica e refrigerante, si dissolvono 0,503 g di RuCl₃·xH₂O (2,54 mmol) in 50 mL di EtOH; si scalda alla temperatura di riflusso tramite una piastra riscaldante con bagno di olio di silicone per 10 minuti. A questo punto si aggiungono 2,005 g di PPh₃ (7,65 mmol), e si procede a riflusso per un'ora. La sospensione scura ottenuta [(PPh₃)₃RuCl₂] viene fatta raffreddare fino a temperatura ambiente prima di aggiungere 1,081 g di KOH (16,36 mmol). Si lascia la soluzione in agitazione per un'ora a temperatura ambiente per omogeneizzare la miscela e si nota la formazione di un precipitato di colore verde, quindi successivamente si scalda a 62°C per un'ulteriore ora dove notiamo un ulteriore viraggio di colore verso il giallo. La miscela di reazione viene lasciata riflussare per 14 ore fino ad ottenere la formazione di un precipitato di colore giallo pallido. Dopo raffreddamento si esegue la filtrazione mediante tecnica Schlenk. Il solido isolato viene lavato con EtOH (2x20 mL), acqua deionizzata (3x20 mL) e nuovamente con EtOH (3x20 mL). Rimosse *in vacuo* le tracce di solvente, si ottiene un solido polveroso di colore giallo ocra.

IR (KBr, cm⁻¹): 3048 m (C-H stretch); 1941 vs (CO); 1478 s (P-C stretch); 1432 vs (C=C stretch); 1088 s; -742 s; 694 vs; 521 vs.

$^1\text{H-NMR}$ (400,0MHz, CDCl_3): 6,60-7,60 (m, 45H, 3 PPh_3); -6,60 (tdd, $J_{\text{H-H}} = 6\text{Hz}$, $J_{\text{Pt-H}} = 31\text{Hz}$, $J_{\text{Pc-H}} = 15\text{Hz}$, 1H); -8,50 (dtd, $J_{\text{H-H}} = 6\text{Hz}$, $J_{\text{Pt-H}} = 79\text{Hz}$, $J_{\text{Pc-H}} = 29\text{Hz}$, 1H)

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

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (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)

REAZIONE R1 $[(\text{PPh}_3)_3\text{Ru}(\text{CO})(\text{H}_2)] + 2 \text{ eq THA}$

Termica: In uno schlenk si dissolvono 0,200 g di $[(\text{PPh}_3)_3\text{Ru}(\text{CO})(\text{H}_2)]$ (0,217 mmol) e 86mg THA (2 eq.) in 20mL di Toluene , si scalda la soluzione in un bagno d'olio a refluxo per 1 h, si osserva lo svolgimento di H_2 . La soluzione risultante è di colore marrone scuro, si procede quindi al work up aggiungendo un aliquota da 20 mL di EtP dove si nota la formazione di uno strato opalescente bianco che rappresenta la parte di PPh_3 espulsa nella reazione. Successivamente la soluzione viene evaporata *in vacuo* e passata su piccolo strato di celite alto 5 cm e lavata con 2 aliquote da 10 mL di EtP per togliere eventuali residui di PPh_3 che essendo apolare viene solubilizzata bene, quindi si procede all'estrazione tramite 2 lavaggi con 20 ml di Et_2O da cui viene estratta una prima frazione di marroncino chiaro (minoritaria) e successivamente con 2 aliquote da 20ml di DCM viene estratta una seconda frazione di colore grigio (maggioritaria). Le 2 soluzioni sono state evaporate *in vacuo* e lavate con CCl_4 per strappare gli eventuali residui di solvente. Il prodotto ottenuto in DCM è stato opportunamente posto in uno schlenk per cristallizzazione sotto argon, utilizzando la tecnica del doppio strato solubilizzando i 2 prodotti in DCM e come non solvente eptano. 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 più grandi per una successiva analisi raggi x. I prodotti sono stati caratterizzati con tecnica di analisi IR, NMR ^1H ,

Reazione R2 $[(\text{PPh}_3)_3\text{Ru}(\text{CO})(\text{H}_2)] + 1 \text{ eq CH}_3\text{COOH}$ in tubetto NMR cinetica

In uno schlenk si dissolvono 0,020 g di $[(\text{PPh}_3)_3\text{Ru}(\text{CO})(\text{H}_2)]$ (0,0217 mmol) e 2,47 μL (1 eq.) CH_3COOH glaciale (purezza 95,9%) ed è stato solubilizzato in CDCl_3 fino a volume con un tubino per analisi NMR, si lascia la soluzione a temperatura ambiente per 14h . La reazione viene monitorata ad intervalli regolari fino allo spostamento dei segnali nella zona desiderata.

Reazione R3 [(PPh₃)₃Ru(CO)(H₂)]+ 2 eq CH₃COOH in CH₂Cl₂

In uno schlenk si dissolvono 0,200 g di [(PPh₃)₃Ru(CO)(H₂)] (0,217 mmol) e 24,6 μL (2,1 eq.) CH₃COOH glaciale (purezza 95,9%) in 10 mL di CH₂Cl₂, si scalda la soluzione in un bagno d'olio a 90°C a refluxo per 3 h, si osserva lo svolgimento di H₂. La soluzione risultante è di colore rosso scarlatto, si procede quindi al work up aggiungendo un'aliquota da 20 mL di Etp dove si nota la formazione di uno strato opalescente bianco che rappresenta la parte di PPh₃ espulsa nella reazione. Successivamente la soluzione viene evaporata *in vacuo* e passata su piccolo strato di celite alto 5 cm e lavata con 2 aliquote da 10 mL di EtP per togliere eventuali residui di PPh₃ che essendo apolare viene solubilizzata bene, quindi si procede all'estrazione tramite 2 lavaggi con 20 ml di Et₂O da cui viene estratta una prima frazione di colore rosa (minoritaria) e successivamente con 2 aliquote da 20ml di DCM viene estratta una seconda frazione di colore verde chiaro (maggioritaria). Le 2 soluzioni sono state evaporate *in vacuo* e lavate con CCl₄ per strappare gli eventuali residui di solvente. Il prodotto ottenuto RuCl(PPh₃)₂(CO)(k¹-ac) (k²-ac) in DCM è stato opportunamente posto in uno schlenk per cristallizzazione sotto argon, utilizzando la tecnica del doppio strato solubilizzando i 2 prodotti in DCM e come non solvente eptano. 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 più grandi per una successiva analisi raggi x.

REAZIONE R4 [(PPh₃)₃Ru(CO)(H₂)]+ 2 eq CH₃COOH

Termica: In uno schlenk si dissolvono 0,200 g di [(PPh₃)₃Ru(CO)(H₂)] (0,217 mmol) e 24,6 μL (2,1 eq.) CH₃COOH glaciale (purezza 95,9%) in 25mL di CHCl₃, si scalda la soluzione in un bagno d'olio a 90°C a refluxo per 4 h, si osserva lo svolgimento di H₂. La soluzione risultante è di colore rosso scarlatto, si procede quindi al work up aggiungendo un'aliquota da 20 mL di Etp dove si nota la formazione di uno strato opalescente bianco che rappresenta la parte di PPh₃ espulsa nella reazione. Successivamente la soluzione viene evaporata *in vacuo* e passata su piccolo strato di celite alto 5 cm e lavata con 2 aliquote da 10 mL di EtP per togliere eventuali residui di PPh₃ che essendo apolare viene solubilizzata bene, quindi si procede all'estrazione tramite 2 lavaggi con 20 ml di Et₂O da cui viene estratta una prima frazione di colore rosa (minoritaria) e successivamente con 2 aliquote da 20ml di DCM viene estratta una seconda frazione di colore verde chiaro (maggioritaria). Le 2 soluzioni sono state evaporate *in vacuo* e lavate con CCl₄ per strappare gli eventuali residui di solvente. Il prodotto ottenuto RuCl(PPh₃)₂(CO)(k¹-ac) (k²-ac) in DCM è stato opportunamente posto in uno schlenk per cristallizzazione sotto argon, utilizzando la tecnica del doppio strato solubilizzando i 2 prodotti in DCM e come non solvente eptano. 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 più grandi per una successiva analisi raggi x. I prodotti sono stati caratterizzati con tecnica di analisi IR, 1954 Ru-CO 1096 CO acetato 1482 1434 1466 vs acetati

$^1\text{H-NMR}$ (400,0MHz, CDCl_3): 6,80-7,80 (m, 45H; PPh_3); 0,52 (s, 6H, CH_3COO); $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2(\text{CO})$ ($k^1\text{-CH}_3\text{COO}$) ($k^2\text{-CH}_3\text{COO}$).

Reazione a microonde

In un tubo per reazioni con microonde con ancoretta magnetica e piastrina piezoelettrica si dissolvono 0,200 g di $[(\text{PPh}_3)_3\text{Ru}(\text{CO})(\text{H}_2)]$ (0,217 mmol) e 24,6 μL (2,1 eq.) CH_3COOH glaciale (purezza 95,9%) aggiunto con micropipetta in 25mL di CHCl_3 . Si scalda la soluzione con programmata di temperatura 5°C/min fino alla temperatura di 80°C per 3 h, alla fine della reazione la soluzione viene lasciata raffreddare per 20 minuti nel tubo. La soluzione risultante è di colore rosso scarlatto, procedo al work up trasferendo il tutto dentro uno schlenk precedentemente fiammato e sotto argo aggiungendo un'aliquota da 20 mL di EtP dove noto la consueta formazione di uno strato coalescente bianco che rappresenta la parte di PPh_3 espulsa nella reazione. Successivamente filtro la soluzione su celite e lavo con 2 aliquote da 10 mL EtP per togliere eventuali residui di PPh_3 che essendo apolare viene solubilizzata bene, per poi passare all'estrazione di 2 frazioni una di colore rosa in Et_2O (minoritaria) e una in DCM (maggioritaria) di colore verde chiaro. Le 2 soluzioni sono state evaporate sotto vuoto e lavate con CCl_4 per strappare gli eventuali residui di solvente. Il prodotto maggioritario in DCM è stato caratterizzato tramite IR, NMR, poi messo a cristallizzare. Resa 30%

IR (KBr, cm^{-1}): vs 2052 (Ru-H), 1945 vs (Ru-CO) 1482 1466 1433 (CH_3COO^-) 1093 (CO)

NMR : ^1H 0,53 ppm ($k_1k_2\text{CH}_3\text{COO}^-$) 1,3 ppm ($k_2\text{CH}_3\text{COO}^-$) 2,1 ppm (CH_3COOH)

^{31}P : 30,2 ppm ($k_2\text{CH}_3\text{COO}^-$), 17,6ppm ($k_1k_2\text{CH}_3\text{COO}^-$)

REAZIONE R5

Per avere un'ulteriore conferma dei dati acquisiti nella reazione precedente si è pensato di fare la stessa reazione però usando un reagente analogo fluorurato così da avere un riferimento grazie alla presenza del fluoro. In uno schlenk si dissolvono 0,200 g di $[(PPh_3)_3Ru(CO)(H_2)]$ (0,217 mmol) in 15 mL di $CHCl_3$ e vengono aggiunti goccia a goccia 0,033 mL (2,1 eq.) CF_3COOH in quanto sprigiona fumi molto vigorosi di colore bianco e l'operazione va effettuata completamente sotto cappa, successivamente si scalda la soluzione in un bagno d'olio a $90^\circ C$ a refluxo per 4 h, si osserva lo svolgimento di H_2 . La soluzione risultante è di colore giallo oro, si procede al work up aggiungendo un'aliquota da 20 mL di EtP dove formazione di uno strato opalescente bianco che rappresenta la parte di PPh_3 espulsa nella reazione. Successivamente la soluzione viene evaporata *in vacuo* e passata su piccolo strato di celite alto 5 cm e lavata con 2 aliquote da 10 mL di EtP per togliere eventuali residui di PPh_3 che essendo apolare viene solubilizzata bene, quindi si procede all'estrazione tramite 2 lavaggi con 20 mL di Et_2O da cui viene estratta una prima frazione di marrone chiaro (minoritaria) e successivamente con 2 aliquote da 20 mL di DCM viene estratta una seconda frazione di colore verde scuro (maggioritaria). Le 2 soluzioni sono state evaporate *in vacuo* e lavate con CCl_4 per strappare gli eventuali residui di solvente. La frazione maggioritaria in DCM è stata opportunamente posta in uno schlenk per cristallizzazione sotto argon, utilizzando la tecnica del doppio strato solubilizzando i 2 prodotti in $CHCl_3$ e come non solvente EtP. Quest'ultimi opportunamente parafilmati sono stati posti in frigo alla temperatura di $4^\circ C$ così da assicurare il procedere di una lenta evaporazione e favorire l'accrescimento di grani cristallini più grandi per una successiva analisi raggi x. I prodotti sono stati caratterizzati con tecnica di analisi IR, NMR 1H , ^{19}F .

Reazione R6 In uno schlenk si dissolvono 0,200 g di $[(PPh_3)_3Ru(CO)(H_2)]$ (0,217 mmol) in 15 mL di $CHCl_3$ e si aggiungono 36,9 μL (3 eq.) CH_3COOH glaciale (purezza 95,9%) per aggiunte successive di 12,3 μL (1 eq) ogni ora facendo dei controlli ogni 30' tramite IR liquido in $CHCl_3$ si scalda la soluzione in un bagno d'olio a $90^\circ C$ a refluxo per 4 h, si osserva lo svolgimento di H_2 . La soluzione risultante è di colore rosso scarlatto, procedo al work up aggiungendo un'aliquota da 20 mL di EtP dove si nota la formazione di uno strato opalescente bianco che rappresenta la parte di PPh_3 espulsa nella reazione. Successivamente viene evaporata *in vacuo* e passata su strato di celite alto 7 cm, per essere poi lavata con 2 aliquote da 10 mL EtP per eliminare eventuali residui di PPh_3 . Quindi si passa all'estrazione attraverso l'uso di 2 aliquote da 20 mL di Et_2O di una prima frazione

di colore rosa (minoritaria) e con ulteriori 2 aliquote da 20 ml di DCM di una seconda frazione (maggioritaria) di colore verde chiaro $[\text{Ru}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2(\kappa^2 \text{OAc})(\kappa^1 \text{OAc})]$.

Le 2 soluzioni sono state evaporate sotto vuoto e lavate con CCl_4 per strappare gli eventuali residui di solvente. Il prodotto maggioritario in DCM è stato caratterizzato tramite IR, NMR, ESI e poi messo a cristallizzare tramite l'utilizzo della tecnica del doppio strato in uno tubo da cristallizzazione sotto argon utilizzando come solvente CHCl_3 e come non solvente EtP, opportunamente parafilmato e posto in frigo ad una temperatura di 4°C Resa 65%

IR (KBr, cm^{-1}): 3060 m (C-H stretching); 2052 w; 1954 s

Reazione R7

A questo punto è stato notato tramite delle analisi dei cristalli a raggi X ed Esi di R4 che vi poteva essere la presenza di un cloro coordinato al Ru che naturalmente non aiutava in procedimento della reazione con la timina. Questo è accaduto principalmente per l'utilizzo di solventi clorurati molto aggressivi come il CHCl_3 quindi si è pensato di provare la reazione con altri solventi come toluene e ciclopentilmetil-etero.

In uno schlenk si dissolvono 0,200 g di $[(\text{PPh}_3)_3\text{Ru}(\text{CO})(\text{H}_2)]$ (0,217 mmol) e 24,6 μL (2,1 eq.) CH_3COOH glaciale (purezza 95,9%) in 15mL toluene, si scalda la soluzione in un bagno d'olio fino a temperatura di reflusso per 4h, si osserva lo svolgimento di H_2 . L'intero procedimento è stato monitorato con analisi IR liquida in toluene notando lo spostamento della banda carbonilica caratteristica da 1941cm^{-1} al valore di 1930cm^{-1} . La soluzione risultante è di colore rosso scarlatto, si procede al work up aggiungendo un'aliquota da 20 mL di EtP dove si nota la formazione di uno strato opalescente bianco che rappresenta la parte di PPh_3 espulsa nella reazione. Successivamente la soluzione viene evaporata *in vacuo* e passata su piccolo strato di celite alto 5 cm e lavata con 2 aliquote da 10 mL di EtP per togliere eventuali residui di PPh_3 che essendo apolare viene solubilizzata bene, quindi si procede all'estrazione tramite 2 lavaggi con 20 ml di Et_2O da cui viene estratta una prima frazione di colore rosa (minoritaria) e successivamente con 2 aliquote da 20ml di DCM viene estratta una seconda frazione di colore verde chiaro (maggioritaria). Le 2 soluzioni sono state evaporate *in vacuo* e lavate con CCl_4 per strappare gli eventuali residui di solvente. La frazione maggioritaria in DCM è stato opportunamente posto in uno schlenk per cristallizzazione sotto argon, utilizzando la tecnica del doppio strato solubilizzando i 2 prodotti in EtOH e come non solvente EtP. 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 più grandi per una successiva analisi raggi x. I prodotti sono stati caratterizzati con tecnica di analisi

IR(KBr, cm^{-1}): 1930 vs (CO);

Reazione R 8

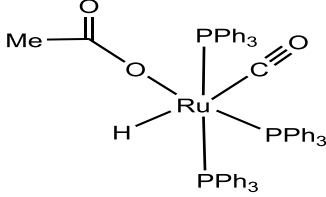
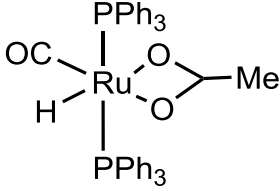
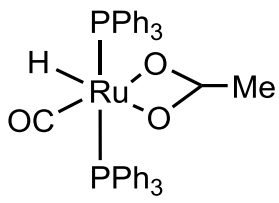
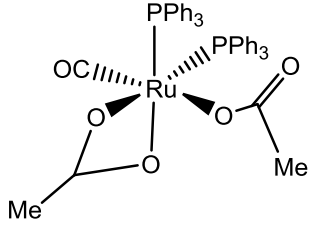
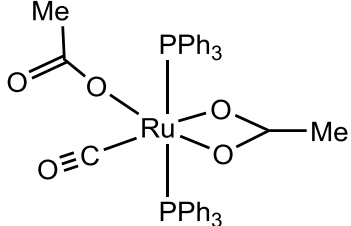
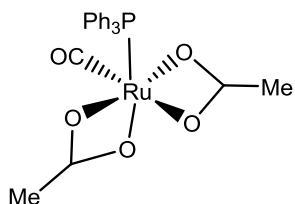
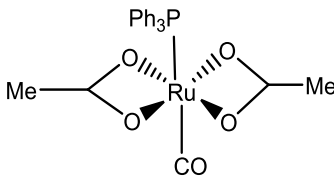
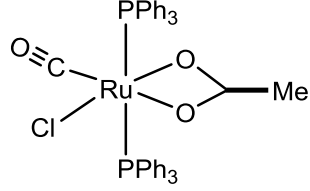
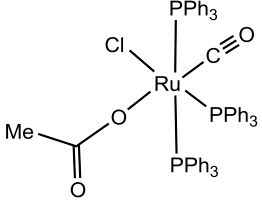
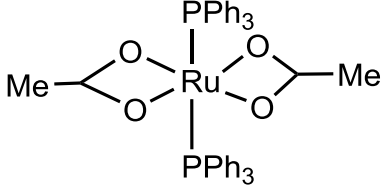
In uno schlenk dotato di ancoretta magnetica e refrigerante si dissolvono 0,200 g di $[(\text{PPh}_3)_3\text{Ru}(\text{CO})(\text{H}_2)]$ (0,217 mmol) e 24,6 μL (2,1 eq.) CH_3COOH glaciale (purezza 95,9%) in 15mL CMPE, si scalda la soluzione in un bagno d'olio alla temperatura di refluxo per 40', si osserva lo svolgimento di H_2 . L'intero procedimento è stato monitorato con analisi IR liquida in toluene notando lo spostamento della banda carbonilica caratteristica da 1941cm^{-1} al valore di 1930cm^{-1} . La soluzione risultante è di colore rosso scarlatto, si procede al work up aggiungendo in un aliquota da 20 mL di EtP con la formazione di uno strato opalescente bianco che rappresenta la parte di PPh_3 espulsa nella reazione. Successivamente la soluzione viene evaporata *in vacuo* e passata su piccolo strato di celite alto 5 cm e lavata con 2 aliquote da 10 mL di EtP per togliere eventuali residui di PPh_3 che essendo apolare viene solubilizzata bene, quindi si procede all'estrazione tramite 2 lavaggi con 20 ml di Et_2O da cui viene estratta una prima frazione di colore rosa (minoritaria) e successivamente con 2 aliquote da 20ml di DCM viene estratta una seconda frazione di colore verde chiaro (maggioritaria). Le 2 soluzioni sono state evaporate *in vacuo* e lavate con CCl_4 per strappare gli eventuali residui di solvente. La frazione maggioritaria in DCM è stato opportunamente posto in uno schlenk per cristallizzazione sotto argon, utilizzando la tecnica del doppio strato solubilizzando i 2 prodotti in DCM e come non solvente EtP. 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 più grandi per una successiva analisi raggi x. I prodotti sono stati caratterizzati con tecnica di analisi IR, NMR ^1H .

IR (KBr, cm^{-1}): vs1929 (Ru-CO) 1531 ($\text{k}_2\text{-CH}_3\text{COO}$) 2021(Ru-H)

Tabella 3 :

Reazione	Reagenti	Solvente	Modalità	Tempo
1	$[(PPh_3)_3Ru(CO)(H_2)] + THA$	Toluene	Termica	1h
2	$[(PPh_3)_3Ru(CO)(H_2)] +$ 1 eq CH₃COOH	CDCl ₃	Termica Microonde	30' 30'
3	$[(PPh_3)_3Ru(CO)(H_2)] +$ 2 eq CH₃COOH	CH ₂ Cl ₂	Termica	3h
4	$[(PPh_3)_3Ru(CO)(H_2)] +$ 2 CH₃COOH	CHCl ₃	Termica Microonde	4h 3h
5	$[(PPh_3)_3Ru(CO)(H_2)] +$ 2 CF₃COOH	CHCl ₃	Termica	4h
6	$[(PPh_3)_3Ru(CO)(H_2)] + 3$ CH₃COOH	CHCl ₃	Termica	4h
7	$[(PPh_3)_3Ru(CO)(H_2)] + 2$ CH₃COOH	Toluene	Termica	4h
8	$[(PPh_3)_3Ru(CO)(H_2)] + 2$ CH₃COOH	CMPE	Termica	40 min

Tabella 4 (rappresentazione dei complessi ottenuti dalle reazioni con acido acetico):

	
<p>(7) $\text{Ru(H)(CO)(PPh}_3)_3(\text{k}^1\text{ac})$</p>	<p>(8) $\text{Ru(H)(CO)(PPh}_3)_2(\text{k}^2\text{ac})$</p>
	
<p>(9) $\text{RuH(CO)(PPh}_3)_2(\text{k}^2\text{ac})$</p>	<p>(10) $\text{Ru(CO)(PPh}_3)_2(\text{k}^2\text{ac, k}^1\text{ac})$</p>
	
<p>(11) $\text{Ru(CO)(PPh}_3)_2(\text{k}^1\text{ac, k}^2\text{ac})$</p>	<p>(12) $\text{Ru(CO)(PPh}_3)(\text{k}^2\text{ac, k}^2\text{ac})$</p>
	
<p>(13) $\text{Ru(CO)(PPh}_3)(\text{k}^2\text{ac, k}^2\text{ac})$</p>	<p>(14) $\text{RuCl(CO)(PPh}_3)_2(\text{k}^2\text{ac})$</p>
	
<p>(15) $\text{RuCl(CO)(PPh}_3)_3(\text{k}^1\text{ac})$</p>	<p>(16) $\text{Ru(PPh}_3)_2(\text{k}^2\text{ac})$</p>

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Erodoto, Storia della Persia; J. Raulin *Sci.Nat.*, **1869**, 11, 93
- ² Forestier, J. *J Lab Clin Med* 1935; 20:827.
- ³ Hill JM , Speer RJ *Anticancer Research* [1982, 2(3):173-186]
- ⁴ PEYRONE, M.. *Chimie und Pharmacie*, v. 51, p. 1-29, 1844
- ⁵ ROSENBERG, B.; KRIGAS, T.; VAN CAMP, L. *Nature*, v. 205, p. 698-699, 1965
- ⁶ ROSENBERG, B. et al. *Nature*, v. 222, p. 385-386, 1969
- ⁷ ROSENBERG, B.; CAMP, L. V., v. 30, p. 1799-1802, 1970.]
- ⁸ Loehrer, P. J.; Einhorn, L. H. (May 1984).. **100** (5): 704–13. doi:10.7326/0003-4819-100-5-704. PMID 6370067
- ⁹ Stordal, B; Davey, M. (November 2007). *IUBMB Life*. **59** (11): 696–9. doi:10.1080/15216540701636287. PMID 17885832.
- ¹⁰ Kostova I.. *Curr Med Chem*. 2006;13:1085–1107
- ¹¹ Alexey A. Nazarov Christian G. Hartinger , Paul J. Dyson, *J.Organomet. Chem.*, **2014**, 751, 251-260.
- ¹² Clarke, M.J., Sadler,P.J., *Metallopharmaceuticals I:DNA Interactions*.1 ed.; Springer: Dublin **1999**; Vol.1, 143-169.
- ¹³ . Bergamo A, Masi A, Dyson PJ, Sava G.. *Int J Oncol*. **2008**; 33:1281–1289.
- ¹⁴ Alexey A. Nazarov Christian G. Hartinger , Paul J. Dyson, *J.Organomet. Chem.*, **2014**, 751, 251-260.
- ¹⁵ Pongratz M, Schluga P, Jakupec MA, Arion VB, Hartinger CG, et al.. *J Anal At Spectrom*. 2004;19:46–51
- ¹⁶ Yan,melchart, Habtemariam, Sadler *Chem Comm*. **2005**, 4764-4776. Dougan,Sadler *Chimia*, 2007 61, 704-715
- ¹⁷ Reedijk, J. (1999)*Curr. Opin. Chem. Biol.*3,236–240
- ¹⁸ Malecki 2012 *Trans Met Chem* ref 6 del poster
- ¹⁹ J.M. Lynam, C.E. Welby, A.C. Whitwood *Organomet*. **2009**, 28, 1320-1328
- ²⁰ Robinson, S. D.; Uttley, M. F., *J. Chem. Soc., Dalton Trans*. **1973**, 1912-1920