



Università
Ca'Foscari
Venezia

Corso di Laurea magistrale
In Chimica e Tecnologie sostenibili

Tesi di Laurea

Sintesi di nuovi leganti di tipo triazolil-
ossazolinico e loro uso nella sintesi di
complessi di Pd, Pt e Ru

Relatore

Ch. Prof. Alberto Scrivanti

Correlatore

Ch. Prof. Matteo Bertoldini

Laureando

Lorenzo Leardini
Matricola 860826

Anno Accademico

2016/ 2017

INDICE

1.INTRODUZIONE.....	1
1.1 Leganti triazolici	2
1.2 Leganti ossazolinici	6
1.3 Complessi di metalli di transizione	8
1.3.1 Complessi di Palladio(II)	8
1.3.2 Complessi di Platino(II)	11
1.3.3 Complessi di Rutenio(II)	14
2.SCOPO	16
3.RISULTATI E DISCUSSIONE	18
3.1 Sintesi del (S)-2-(1-(<i>t</i> -butil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-4-isobutil-4,5-diidro ossazolo e del (S)-4-(<i>t</i> -butil)-2-(1-(<i>t</i> -butil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-4,5-diidro ossazolo	19
3.1.1 Sintesi della <i>t</i> -butil-azide	20
3.1.2 Sintesi dell'acido (1- <i>t</i> -butil-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol-4-il) metanoico	22
3.1.2 Sintesi del (S)- <i>t</i> -butil-leucinolo	25
3.1.3 Sintesi della (S)-1-(<i>t</i> -butil)- <i>N</i> -(1-idrossi-4-metilpentan-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbossiammide e della (S)-1-(<i>t</i> -butil)- <i>N</i> -(1-idrossi-3,3-dimetilbutan-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbossiammide	26
3.1.4 Sintesi della (S)-1-(<i>t</i> -butil)- <i>N</i> -(1-cloro-4-metilpentan-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbossiammide e della (S)-1-(<i>t</i> -butyl)- <i>N</i> -(1-cloro-3,3-dimetilbutan-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbossiammide	31
3.1.5 Sintesi del (S)-2-(1-(<i>t</i> -butil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-4-isobutil-4,5-diidro ossazolo e del (S)-4-(<i>t</i> -butil)-2-(1-(<i>t</i> -butil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-4,5-diidro ossazolo	34
3.2 Sintesi di complessi di metalli di transizione con (S)-2-(1-(<i>t</i> -butil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-4-isobutil-4,5-diidro ossazolo.....	41
3.2.1 Sintesi di $[Pd(\eta^3-C_3H_5)(L1)]^+ PF_6^-$	42
3.2.2 Sintesi di $[PdCl_2(L1)]$ e di $[PtCl_2(L1)]$	45
3.2.3 Sintesi di $[RuCl(p\text{-cymene})(L1)]$	51
3.3 Sintesi di complessi di metalli di transizione con (S)-4-(<i>t</i> -butil)-2-(1-(<i>t</i> -butil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-4,5-diidro ossazolo	53
3.3.1 Sintesi di $[PdCl_2(L2)]$	53
3.3.2 Sintesi di $[PtCl_2(L2)]$	55
4.PARTE SPERIMENTALE	57
4.1 Strumentazioni e metodi analitici	58
4.2 Reagenti e solventi.....	58
4.3 Sintesi del (S)-2-(1-(<i>t</i> -butil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-4-isobutil-4,5-diidro ossazolo. ..	59
4.3.1 Sintesi della <i>t</i> -butil azide.....	59

4.3.4 Sintesi dell'acido (1- <i>t</i> -butil-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol-4-il) metanoico	62
4.3.3 Sintesi del metil (1- <i>t</i> -butil-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol-4-il) metanoato	62
4.3.4 Sintesi dell'acido (1- <i>t</i> -Butil-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol-4-il) metanoico	64
4.3.5 Sintesi della (<i>S</i>)-1-(<i>t</i> -butil)- <i>N</i> -(1-idrossi-4-metilpentan-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbossiammide.....	66
4.3.6 Sintesi della (<i>S</i>)-1-(<i>t</i> -butil)- <i>N</i> -(1-cloro-4-metilpentan-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbossiammide.....	68
4.3.7 Sintesi del (<i>S</i>)-2-(1-(<i>t</i> -butil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-4-isobutil-4,5-diidro ossazolo	69
4.4 Sintesi del (<i>S</i>)-4-(<i>t</i> -butil)-2-(1-(<i>t</i> -butil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-4,5-diidro ossazolo...	74
4.4.1 Sintesi del (<i>S</i>)- <i>t</i> -butil-leucinolo	74
4.4.2 Sintesi della (<i>S</i>)-1-(<i>t</i> -butil)- <i>N</i> -(1-idrossi-3,3-dimetilbutan-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbossiammide	75
4.4.3 Sintesi della (<i>S</i>)-1-(<i>t</i> -butyl)- <i>N</i> -(1-cloro-3,3-dimetilbutan-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbossiammide.....	77
4.4.4 Sintesi del (<i>S</i>)-4-(<i>t</i> -butil)-2-(1-(<i>t</i> -butil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-4,5-diidro ossazolo	78
4.5 Sintesi dei precursori metallici.....	82
4.5.1 Sintesi di $[PdCl(\eta^3-C_3H_5)]_2$	82
4.5.2 Sintesi di $[PtCl_2(CH_3CN)_2]$	82
4.5.3 Sintesi $[PdCl_2(CH_3CN)_2]$	83
4.5.4 Sintesi di $[Ru(p\text{-cymene})Cl_2]_2$	83
4.6 Sintesi di complessi di Pd, Pt e Ru con il legante L1:.....	85
4.6.1 Sintesi di $[Pd(\eta^3-C_3H_5)(L1)]^+ PF_6^-$	85
4.6.2 Sintesi di $[PdCl_2(L1)]$	89
4.6.3 Sintesi di $[PtCl_2(L1)]$	91
4.6.4 Sintesi di $[Ru Cl(p\text{-cymene}) (L1)]$	94
4.7 Sintesi di complessi di Pd e Pt con il legante L2:.....	95
4.7.1 Sintesi di $[PdCl_2(L2)]$	95
4.7.2 Sintesi di $[PtCl_2(L2)]$	98
5.CONCLUSIONI	101
6.BIBLIOGRAFIA.....	103

1.INTRODUZIONE

1.1 Leganti triazolici

Negli ultimi anni si è sviluppato un grande interesse attorno a composti contenenti la funzionalità 1, 2, 3 triazolica, vista l'incoraggiante possibilità di un loro uso in numerose applicazioni farmaceutiche, biochimiche e nella scienza dei materiali^{[1][2]}. Lo studio della possibilità di impiego come legante per metalli di transizione invece non ha ancora raggiunto lo stesso interesse^[3].

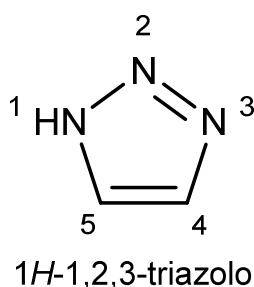
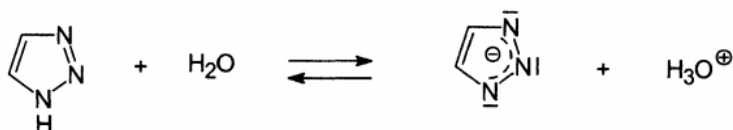


Figura 1. Struttura chimica del 1H-1,2,3 triazolo.

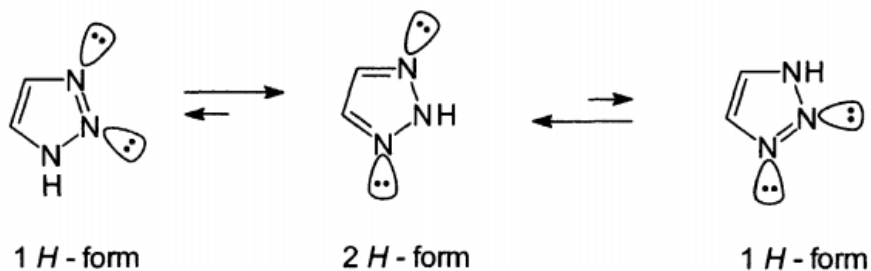
Il 1H-1,2,3-triazolo è un composto eterociclico aromatico, gli atomi del ciclo, ibridizzati sp^2 , formano un sistema π con i loro orbitali p, dove si collocano 6 elettroni. Gli atomi di azoto N2 e N3 collocano negli orbitali p un elettrone a testa, similmente agli atomi di carbonio, l'atomo 1N, similmente all'atomo di azoto del pirrolo, colloca 2 elettroni sul suo orbitale p.

Il triazolo non sostituito ha carattere fortemente aromatico e in ambiente basico si comporta da acido: il composto perde il protone legato all'azoto e la carica negativa che rimane viene delocalizzata sul sistema π del ciclo (**Schema 1**).



Schema 1. Equilibrio acido-base del 1H-1,2,3 triazolo.

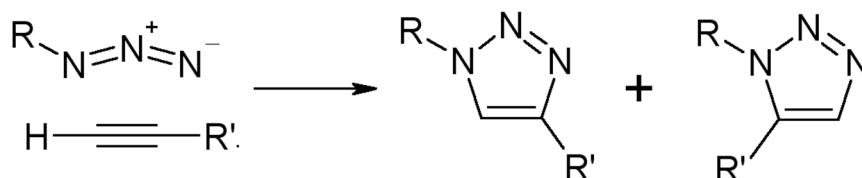
Il triazolo ha tre tautomeri: uno è la forma detta 2H, mentre gli altri due sono identici tra loro e hanno il nome di 1H. La reazione di tautomerizzazione avviene in molti solventi, ed è facilitata dalla natura acida del protone.



Schema 2. Tautomeri 1H e 2H del 1,2,3 triazolo e loro equilibrio.

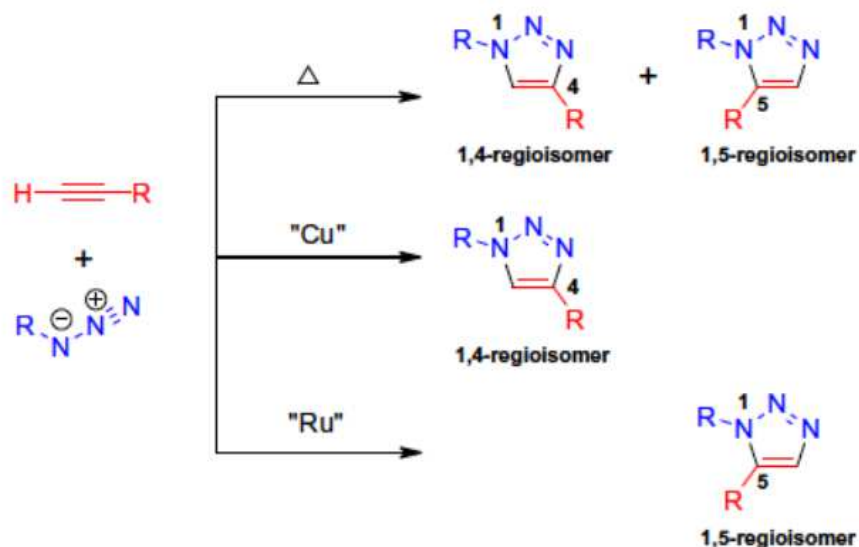
Nelle due forme 1H, essendoci due doppietti di non legame su due atomi di azoto vicini, la molecola si viene a trovare in una configurazione a più alta energia rispetto alla forma 2H, in cui sono separati e la loro interazione repulsiva è minore. Questa differenza nei livelli energetici delle due configurazioni altera l'equilibrio, favorendo la forma 2H^[4].

la reazione più importante per la sintesi degli 1,2,3-triazoli è una cicloaddizione 1,3-dipolare, che prende il nome di cicloaddizione azide-alchino di Huisgen, dal nome del primo autore che la studiò in modo approfondito. La reazione consiste nella cicloaddizione tra un composto 1,3 dipolare, una azide in questo caso, e un composto dipolarofilo, un alchino^[5] (**Schema 3**).



Schema 3. Prodotti della cicloaddizione azide-alchino di Huisgen non catalizzata.

Nella reazione originale di Huisgen, se il *target* della reazione sono dei triazoli disostituiti, come risultato si ottiene una miscela di regioisomeri sostituiti su 1,4 e 1,5. La possibilità di ottenere selettivamente un singolo prodotto disostituito fu raggiunta quando Meldal^[6] e Sharpless^[7], indipendentemente l'uno dall'altro, migliorarono la reazione usando Cu(I) come catalizzatore: il prodotto della reazione infatti è solo il prodotto 1,4 sostituito. Recentemente si è scoperto che un catalizzatore a base di Ru permette di ottenere selettivamente il prodotto 1,5 sostituito^{[8][9]} (**Schema 4**).



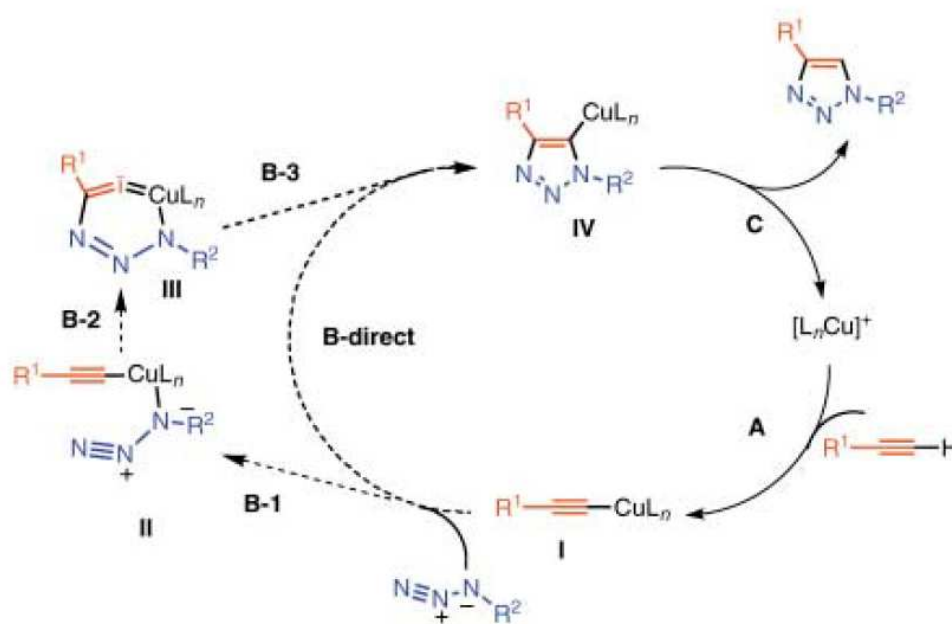
Schema 4. Prodotti della cicloaddizione azide-alchino di Huisgen catalizzata.

La reazione di formazione dell'anello triazolico è un esempio importante di *Click Chemistry*: nelle reazioni *click* due molecole semplici vengono unite, con una reazione veloce e semplice, per formare una molecola più grande e complessa. In genere sono reazioni che avvengono in condizioni blande, hanno alte rese, sono stereospecifiche e selettive verso un singolo prodotto. Una loro caratteristica importante è la loro sostenibilità a livello ambientale; i solventi usati devono essere quanto più sicuri e di facile uso, possibilmente acqua, la reazione deve mantenere una elevata *atom economy* evitando la produzione di sottoprodotti mentre il prodotto principale deve essere di facile purificazione.

La reazione Cu(I) catalizzata viene indicata con l'acronimo *CuAAC* (*Cu catalyzed Azide-Alkyne Coupling*), il rame viene inserito come Cu(II) che viene ridotto direttamente nell'ambiente di reazione a Cu(I) tramite ascorbato di sodio, la reazione può essere condotta in acqua nell'arco di 6-36 ore e non richiede particolari precauzioni^[10].

Il meccanismo di reazione (vedi **Schema 5**), ipotizzato da Rostovtsev^[11], prevede come primo step la coordinazione dell'alchino sul Cu(I) che porta alla formazione dell'acetiluro **I** (passaggio **A**), nello step **B-1** l'azide coordina sul centro metallico. Questa disposizione spaziale favorisce il trasferimento di un doppietto elettronico tra l'acetiluro e l'atomo di azoto *N3*, si vengono a formare un nuovo legame carbonio-azoto e un ciclo a sei termini

che comprende anche l'atomo di rame (passaggio **B-2**). A seguire avviene l'attacco nucleofilo del doppietto di *N1* su *C5*, questo passaggio porta alla formazione dell'anello triazolico a cinque termini **IV** (passaggio **B-3**). Il prodotto finale viene ottenuto a seguito della protonazione del triazolo ad opera di un protone proveniente dal solvente che inoltre rende nuovamente disponibile per un ulteriore ciclo catalitico il centro metallico (passaggio **C**). Tramite simulazioni computazionali risulta che il meccanismo **B1-B2-B3** è energeticamente favorito rispetto al meccanismo alternativo **B-direct** che si può osservare sullo **schema 5**.



Schema 5. Ciclo catalitico per la cicloaddizione azide-alchino di Huisgen catalizzata da Cu(I).

1.2 Leganti ossazolinici

Le ossazoline sono composti eterociclici planari a cinque termini in cui sono presenti un atomo di ossigeno e uno di azoto. La loro nomenclatura varia in base alla posizione del doppio legame, le 2-ossazoline sono le più comuni, il doppio legame si trova tra *N*3 e *C*2.

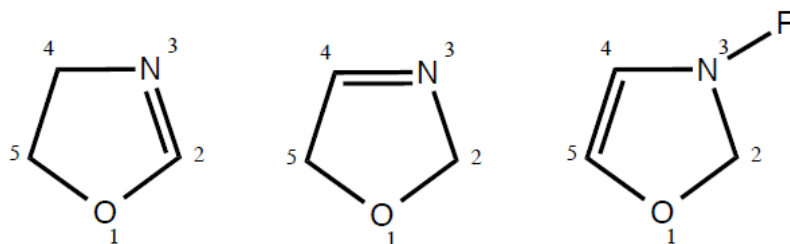


Figura 2. Struttura di 2-ossazolina, 3-ossazolina e 4 ossazolina.

Le 2-ossazoline sono basi deboli, in soluzione acquosa possono idrolizzare generando acidi carbossilici e β -amminoacidi, questa reazione avviene in condizioni blande ed è molto interessante nell'ambito della sintesi organica^[4], sono usate abbastanza comunemente anche come protettori per la funzionalità carbossilica.

Composti contenenti cicli ossazolinici hanno numerosi usi: sono abbastanza comuni in ambito farmacologico e biochimico^[12]. La possibilità di collocare un opportuno sostituente in posizione 4 o 5 in modo da generare uno stereocentro rende le 2-ossazoline composti interessanti per effettuare sintesi asimmetriche. Sfruttando ossazoline chirali sono stati sviluppati con successo numerosi leganti N,N-bidentati per ottenere complessi catalitici chirali, alcuni esempi importanti sono BOX (Bisossazoline), PyOX (Piridil-ossazoline) e TRISOX (Trisossazoline)^[13-16].

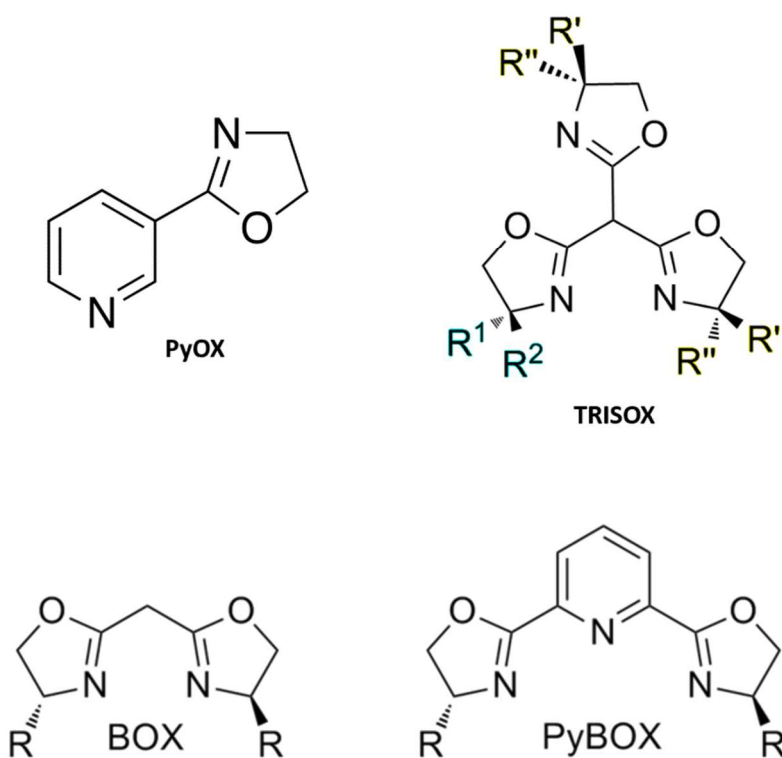


Figura 3. Alcuni leganti ossazolin-derivati.

Leganti contenenti un anello triazolico legato ad una ossazolina sono di sicuro interesse essendo strutturalmente molto simili alle citate PyOx; leganti triazolil-ossazolinici sono stati sintetizzati per la prima volta nel gruppo di ricerca dove è stato svolto questo lavoro di Tesi^[17]; tuttavia è necessario ancora migliorarne lo schema di sintesi ed investigare le loro proprietà come leganti N,N-bidentati per metalli di transizione.

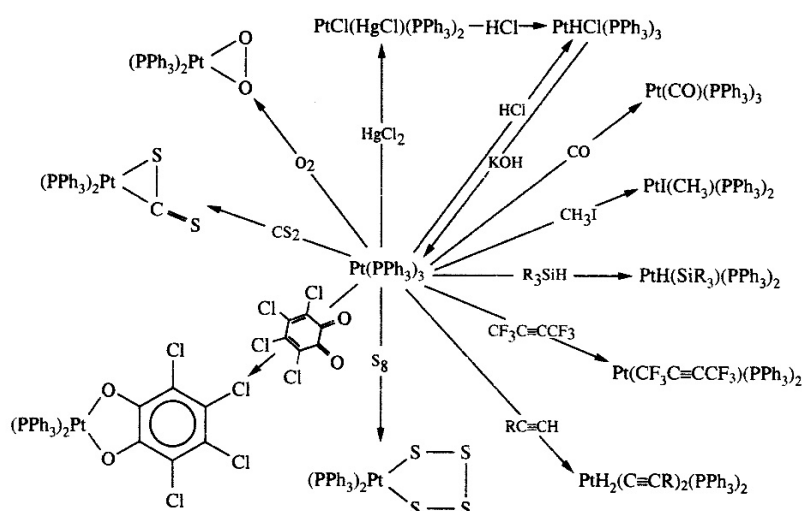
In particolare ci si è concentrati sulla sintesi di complessi con metalli del gruppo VIII come il Pd(II), Pt(II), Ru(II), metalli con i quali ci si aspetta che i composti triazolil-ossazolinici si comportino da leganti N,N'-chelanti.

1.3 Complessi di metalli di transizione

1.3.1 Complessi di Palladio(II)

Palladio e Platino, in quanto appartenenti allo stesso gruppo, condividono numerose somiglianze a livello di comportamento chimico e di configurazione elettronica. Comunemente entrambi i metalli si presentano nello stato di ossidazione (II) oppure (IV), ma sono noti anche parecchi esempi di complessi nello stato di ossidazione I e III^{[23][24]}. Lo stato di ossidazione (II) è di gran lunga il più comune per entrambi i metalli: in questo stato hanno una configurazione elettronica d^8 e tendono a formare complessi con geometria planare quadrata.

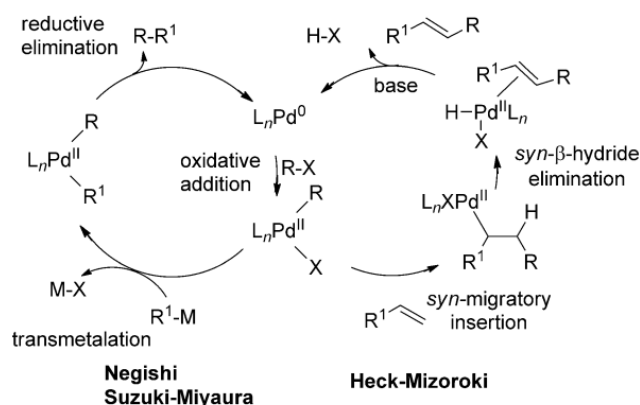
Nella chimica di questi metalli è anche importante lo stato di ossidazione (0) con configurazione elettronica d^{10} , dove generalmente il metallo si trova complessato a leganti fosfinici nella forma $M(PR_3)_4$, come ad esempio il tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0). Questi complessi fosfinici tetragonali, in particolare quelli di palladio(0), tendono a dissociarsi abbastanza facilmente in soluzione fino allo stato PdL_2 , in questa forma possono subire molto facilmente e in modo reversibile reazioni di addizione ossidativa. Questa loro proprietà li rende estremamente utili ed efficienti in numerose catalisi, in particolare nelle reazioni di accoppiamento C-C^{[25][26]}.



Schema 5. Vari esempi di addizione ossidativa su Pt(0).

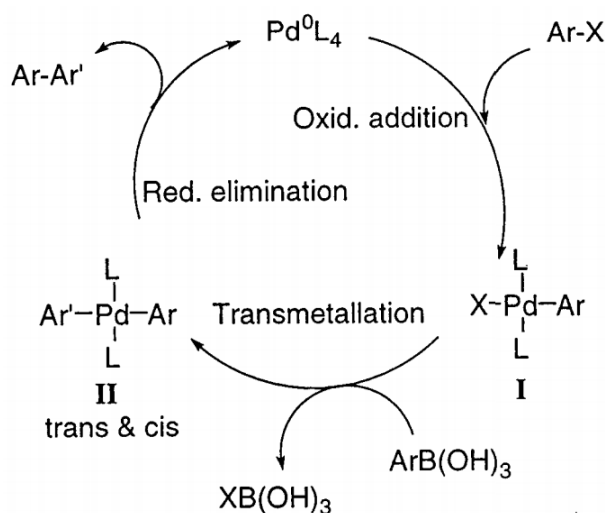
Il palladio in particolare si è dimostrato un eccezionale catalizzatore per le reazioni di cross-coupling in cui due reagenti arilici o alchilici vengono accoppiati generando un

nuovo legame C-C tra i due. Nel corso degli anni sono state ideate un lungo elenco di sintesi che operano nelle condizioni e con i substrati più disparati, tra le reazioni più importanti ricordiamo quelle sviluppate da Heck^[27], Suzuki^[28] e Negishi^[29]. In genere il primo reagente è sempre un alogenuro alchilico oppure arilico, mentre il secondo reagente è specifico per ogni reazione: la reazione di Heck usa un alchene, la reazione di Suzuki usa un acido aril-boronico e la reazione di Negishi usa un composto organo-zinco. I successi ottenuti sono un costante stimolo per continuare a sviluppare nuove reazioni di cross-coupling.



Schema 6. Cicli catalitici per le reazioni di Heck, Negishi e Suzuki.

Per quanto riguarda la reazione cross coupling di Suzuki, basandosi sullo **schema 7**, la reazione inizia con l'addizione ossidativa di un alogenuro arilico (**Ar-X**) a un complesso di Pd(0) (**Pd⁰L₄**) fornendo un complesso organo-palladio(II) (**I**). Non è riportato il passaggio intermedio in cui il complesso **I** viene attivato con una base che si sostituisce all'alogeno. In seguito avviene la reazione di transmetalazione in cui la catena alchilica dell'acido boronico si trasferisce sul centro metallico portando alla formazione dell'intermedio **II**. Come ultimo passaggio avviene l'eliminazione riduttiva in cui si forma un nuovo legame C-C e si rigenera il catalizzatore Pd(0) pronto per un altro ciclo catalitico^[30].



Schema 7. Meccanismo proposto da Suzuki per la reazione di cross-coupling.

Le caratteristiche dei leganti per i metalli usati nelle reazioni di cross-coupling sono di estrema importanza, con una loro opportuna scelta è possibile migliorare l'attività catalitica nei confronti di substrati specifici^[31] e risolvere due dei problemi maggiori che affliggono queste reazioni, ovvero ottenere un complesso catalitico che riesca a reagire anche con substrati economici ma non molto reattivi^[32] e migliorare l'attività catalitica in modo da poter ridurre la quantità di catalizzatore impiegato e facilitare le operazioni di purificazione dei prodotti^{[33][34]}. Leganti di tipo triazolil-ossazolinico e triazolil-piridinico potrebbero rivelarsi interessanti in questo tipo di reazioni: per i primi non esiste ancora letteratura a riguardo di un loro uso nelle reazioni di cross-coupling, mentre i secondi sono stati usati per la prima volta dal gruppo di ricerca presso cui è stato svolto questo lavoro di Tesi^[13-16].

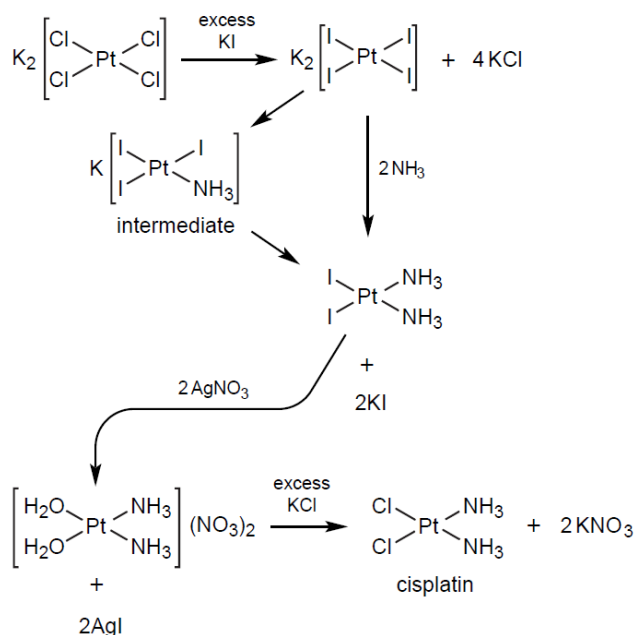
1.3.2 Complessi di Platino(II)

Chimicamente il platino si presenta simile al palladio, gli stati di ossidazione più comuni sono (II) e (IV), ma al contrario del palladio, lo stato (IV) in cui Pt ha configurazione d^6 con geometria ottaedrica, è più stabile e sono noti più complessi, tra cui il commercialmente diffuso K_2PtCl_6 , che è un classico precursore di molti composti del platino^[26].

Tra i primissimi composti di platino(II) sintetizzati figurano l'addotto $[Pt(NH_3)_4]Cl_2$ e il *cis*- e *trans*- $PtCl_2(NH_3)_2$, questi composti sono degni di particolare nota in quanto permisero la scoperta dell'*effetto trans* nei complessi planari quadrati, ovvero alcuni leganti labilizzano il legame M-L in posizione *trans* rispetto a loro e permettono una più facile sostituzione in quella posizione^[35].

Il *cis*- $PtCl_2(NH_3)_2$, conosciuto anche come *cisplatin*, è uno dei farmaci antitumorali noti da più tempo, infatti studi su suoi effetti sull'attività biologica risalgono al 1965 da parte di Barnett Rosenberg^[36]. Trova uso nel trattamento di numerose forme di tumore ed è stato inserito dall'organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nella "lista dei farmaci essenziali"^[37].

Il complesso viene sintetizzato a partire da K_2PtCl_6 , questo viene convertito in soluzione nello iodo-complesso tramite l'uso di un eccesso di KI. Per addizione di NH_3 e sfruttando l'*effetto trans* dello iodio si ottiene il complesso intermedio *cis*- $PtI_2(NH_3)_2$ che viene recuperato come un solido giallo. Il solido viene disciolto in una soluzione di $AgNO_3$, che fa precipitare AgI insolubile lasciando in soluzione $[Pt(OH_2)_2(NH_3)_2]_2^+$. Il complesso *cis*- $PtCl_2(NH_3)_2$ è infine ottenuto aggiungendo alla soluzione KCl, dalla quale precipita come solido giallo^[38].



Schema 8. Sintesi del complesso *cis*-PtCl₂(NH₃)₂.

Il meccanismo di azione del *cisplatin* e di tutti gli altri farmaci basati su complessi *cis*- di platino si basa sul fatto che il farmaco riesce a legarsi alle basi azotate del DNA, solitamente coordina con i due atomi di azoto N7 della guanina che prendono il posto dei due atomi di cloro. Il legame formato tra guanina e Pt impedisce la replicazione della catena di DNA e quindi la proliferazione delle cellule tumorali, inoltre il legame formato è praticamente irreversibile. Il complesso distorce in modo significativo la catena del DNA; una volta rilevata la deformazione, le proteine legate al DNA possono o inoltrare il segnale di apoptosi che provoca la morte cellulare o iniziare la procedura di riparazione, questo ultimo fenomeno, se diffuso, causa una resistenza al farmaco, compromettendone l'efficacia nel lungo periodo^[38].

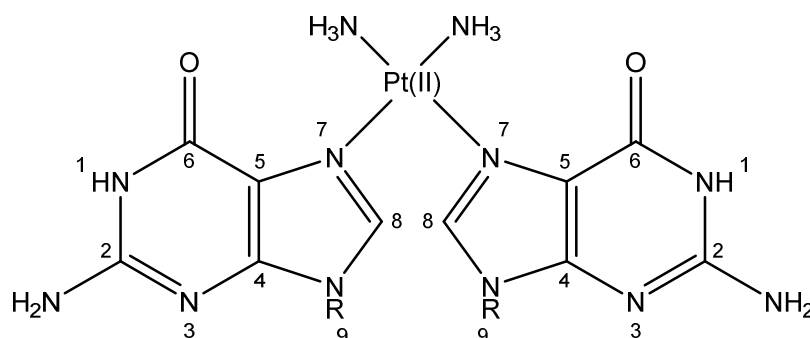


Figura 4. Complesso formato dal Pt(II) e due basi azotate guanina.

Nel corso degli anni, vista l'efficacia del farmaco *cisplatin*, sono stati approvati numerosi altri farmaci a base di complessi di platino (II), come ad esempio il Carboplatino e Oxalilplatino.

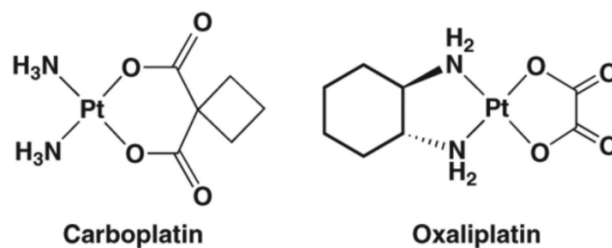


Figura 5. Farmaci basati su *cis*-PtCl₂(NH₃)₂.

Non esistendo un farmaco antitumorale universale, in quanto le varie forme di cancro differiscono tra loro in base a numerosi fattori, come il tipo di cellule che sono coinvolte e al loro metodo di diffusione nell'organismo. La ricerca di nuovi composti antitumorali a base di platino continua senza sosta e l'elenco di composti in via di sviluppo oppure già approdati ad una delle varie fasi del processo di approvazione è molto lungo^[39].

Ci sono studi su complessi di Pt(II) contenenti unità triazoliche^[40] e altri su unità ossazoliniche^[41], ma non ci sono ancora studi effettuati su complessi triazolil-ossazolinici di Pt(II).

1.3.3 Complessi di Rutenio(II)

Il rutenio fa parte del gruppo del ferro, quindi allo stato elementare ha una configurazione elettronica $[\text{Kr}] 4d^7 5s^1$, il suo stato di ossidazione più comune è Ru(II) con configurazione elettronica d^6 e al contrario di Fe ma similmente a Os la chimica degli stati di ossidazione elevati(IV-VI) è abbastanza diffusa.

Sono noti un grande numero di complessi di rutenio che danno luogo a reazioni di ossidazione e riduzione molto facilmente e in modo reversibile mantenendo intatta la loro struttura geometrica. Questa caratteristica oltre ad avere utilità in catalisi si è rivelata estremamente preziosa nello studio dei fenomeni di trasferimento di carica nelle reazioni redox bimolecolari e dei composti a valenza mista^[26].

Il prototipo di composto a valenza mista è il complesso di Creutz-Taube, come si vede da **figura 6** in questo complesso è formato da due atomi di rutenio pentamminici con una molecola di pirazina che fa da ponte tra i due. La caratteristica davvero interessante di questo complesso è che apparentemente i due atomi di Rutenio si presentano nello stato di ossidazione (II) e (III), quindi teoricamente diversi tra loro. Dati spettroscopici però dimostrano che i due atomi di rutenio sono equivalenti tra di loro e che un elettrone si muove tra i due centri metallici attraverso l'anello pirazinico^[42].

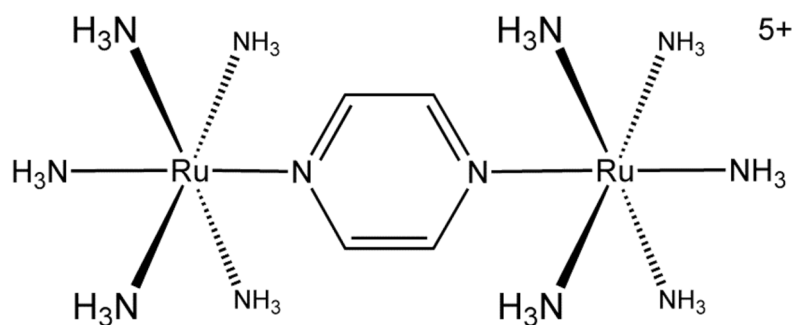


Figura 6. Complesso di Creutz-Taube.

Complessi di rutenio(II) trovano ampio uso in catalisi, in particolare nelle reazioni di idrogenazione, un esempio notevole è la reazione di idrogenazione asimmetrica sviluppata da Noyori. La reazione permette di idrogenare in modo chemo- e enantio-selettivo chetoni, aldeidi e immine. Il catalizzatore è un complesso di rutenio(II) (vedi per esempio la figura 7) variamente funzionalizzato, contenente un legante atropisomerico come la BINAP (BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftile)^[43].

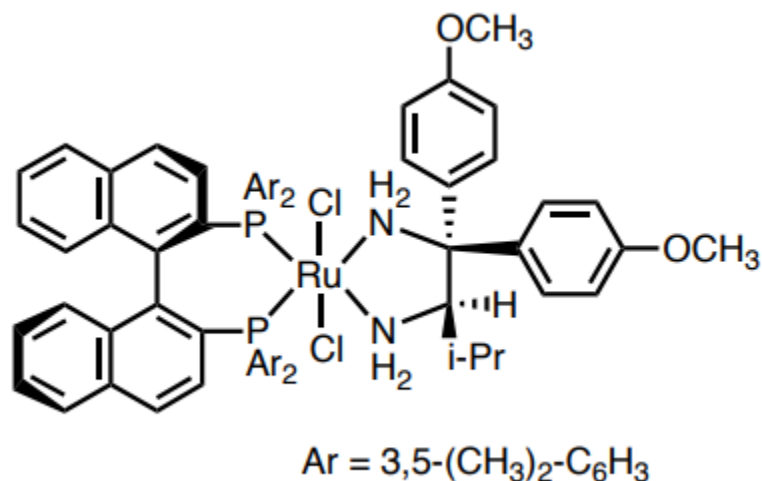


Figura 7. Uno dei catalizzatori a base di Ru ottenuti da Noyori.

I catalizzatori a base di rutenio sviluppati da Noyori, vedi Figura 7, presentano sempre un legante atropisomerico otticamente puro della famiglia delle BINAP, mentre l'aggiunta di un legante diammino chirale è un perfezionamento successivo che permette di effettuare la riduzione ad alcol di chetoni non α - β funzionalizzati contenenti legami olefinici con eccessi enantiomerici superiori al 90%^[44].

L'utilizzo di questo tipo di catalizzatori è estremamente vantaggioso in quanto è possibile:

- ottenere una elevata selettività verso il prodotto desiderato anche in presenza di altri doppi legami olefinici;
- usare come fonte di idrogeno non solo H_2 ma anche alcol semplici come il 2-propanolo, infatti il complesso riesce a catalizzare anche la reazione di deidrogenazione;
- usando un alcol come fonte di idrogeno, operare in condizioni molto blande.

Questo catalizzatore è un esempio di come complessi di Ru(II) con leganti chirali N,N bidentati possono rivelarsi estremamente utili in catalisi. D'altra parte, non esiste ancora letteratura riguardo a un possibile uso di composti triazolil-ossazolinici chirali come leganti per Ru(II), quindi un loro studio potrebbe rivelarsi interessante.

2.SCOPO

Lo scopo del presente lavoro di Tesi è lo studio della sintesi e della chimica di coordinazione di due leganti chirali *N,N*-chelanti di tipo triazolil-ossazolinici. (**Figure 8-9**).

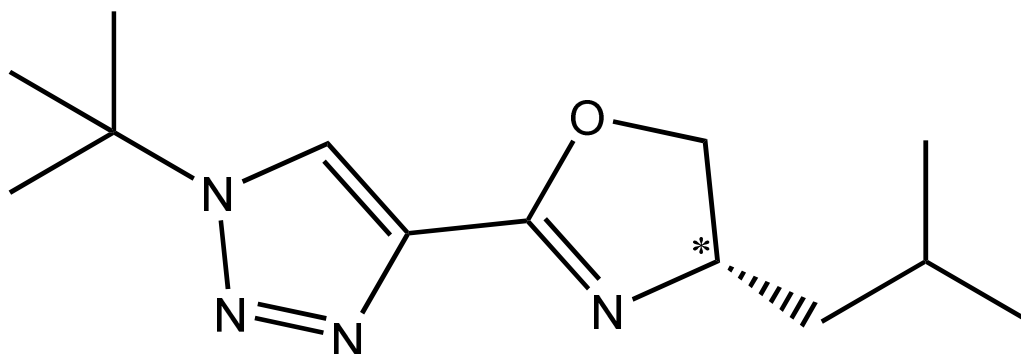


Figura 8-*(S)*-2-(1-(*t*-butil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4-isobutil-4,5-diidro ossazolo

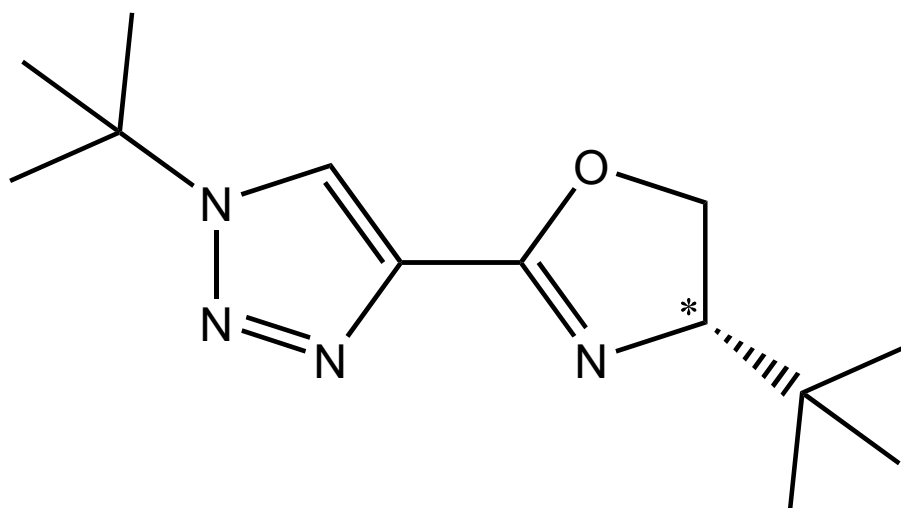


Figura 9-*(S)*-4-(*t*-butil)-2-(1-(*t*-butil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4,5-diidro ossazolo

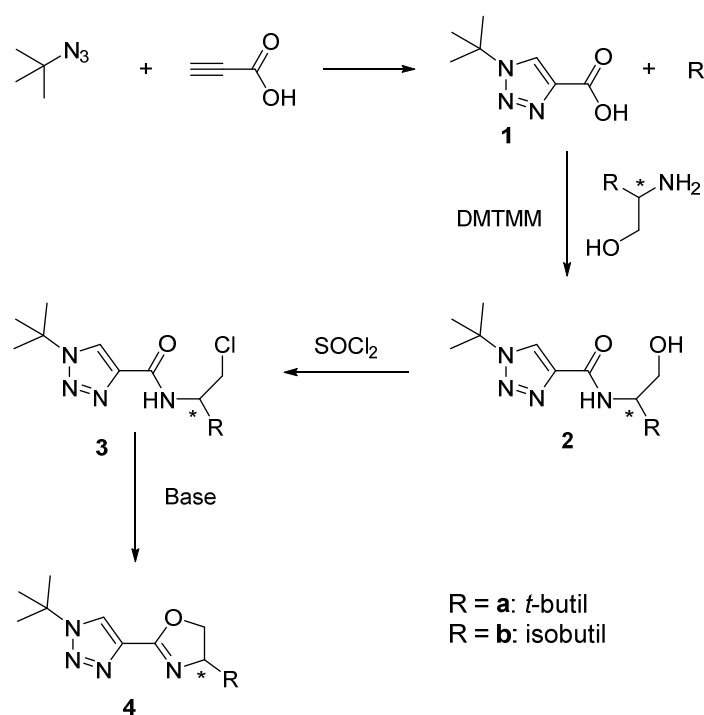
L'indagine sperimentale si focalizzerà sul miglioramento della procedura sintetica per l'ottenimento dei due leganti, già sviluppata con successo da precedenti esperienze del gruppo di ricerca presso il quale è stato svolto questo lavoro di Tesi. In particolare si è cercato di superare le difficoltà insorte durante alcuni passaggi sintetici come la sintesi dell'azide precursore, la reazione click e la purificazione dei prodotti ottenuti da queste reazioni.

Una volta ottenuti i leganti, questi verranno usati per la sintesi di complessi metallici di Pd(II), Pt(II) e Ru(II). I complessi ottenuti verranno purificati e caratterizzati tramite spettroscopia NMR, IR e punto di fusione.

3.RISULTATI E DISCUSSIONE

3.1 Sintesi del (*S*)-2-(1-(*t*-butil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4-isobutil-4,5-diidro ossazolo e del (*S*)-4-(*t*-butil)-2-(1-(*t*-butil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4,5-diidro ossazolo

Lo scopo di questo lavoro di Tesi è la sintesi di due nuovi leganti di tipo triazolil-ossazolinico e il loro uso per la sintesi di complessi di metalli di transizione. I procedimenti sintetici si baseranno sulle procedure ideate in lavori di Tesi simili, svolti in precedenza nel gruppo di ricerca^{[45][46]}; dove necessario le procedure verranno ottimizzate in modo da migliorare le rese e ridurre al minimo il *work up* a fine reazione. Lo schema generale impiegato per la sintesi dei nuovi leganti triazolil-ossazolinici viene riportato in **schema 9**.

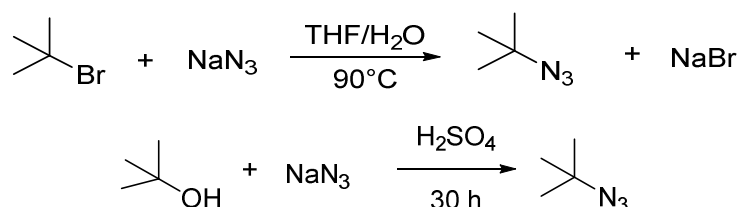


Schema 9. Schema generale di reazione per la sintesi dei nuovi leganti.

La prima parte della sintesi prevede l'ottenimento dell'anello triazolico tramite il coupling della *t*-butilazide con l'acido propionico. L'intermedio **1** viene quindi fatto reagire con un ammino-alcol chirale per formare l'ammide **2** (**a**: R = isobutil, **b**: R = *t*-butil). La funzione alcolica viene trasformata quindi nel corrispondente cloruro (**3**) per reazione con SOCl₂. Infine il trattamento con una base forte (NaOMe in MeOH) porta alla formazione del ciclo ossazolinico (**4**).

3.1.1 Sintesi della *t*-butil-azide

La sintesi della *t*-butil azide è stata condotta secondo due diverse procedure: la prima segue il metodo proposto da Swetha *et al*^[47] a partire dal *t*-butil bromuro, la seconda procedura segue il metodo proposto da Bottaro *et al*^[48] e usa come substrato di partenza *t*-butanolo.



Schema 10. Due diversi metodi impiegati per la sintesi della *t*-butil azide.

Inizialmente si è deciso di eseguire la sintesi dell'azide tramite il primo metodo, in quanto era stato giudicato più semplice, la reazione infatti viene eseguita in acqua e THF a temperatura di riflusso e dura solo 90 minuti.

Nonostante ripetuti tentativi, però, la sintesi non ha dato risultati accettabili, infatti lo spettro ¹H NMR mostra che il prodotto desiderato contiene sempre quantità variabili di *t*-BuOH e *t*-BuBr, questi due "sottoprodotti" rendono poi molto difficile il passaggio successivo.

La seconda reazione, anche se più complicata e più pericolosa a causa della formazione dell'estremamente tossico acido azotidrico, ha dato risultati molto migliori in quanto il prodotto viene ottenuto puro e richiede un *work up* molto semplice. la formazione del prodotto atteso viene confermata mediante spettroscopia NMR. Nello spettro ¹H NMR (vedi **figura 10**) si osserva un singoletto a 1,265 ppm dovuto ai protoni del gruppo *t*-butilico.

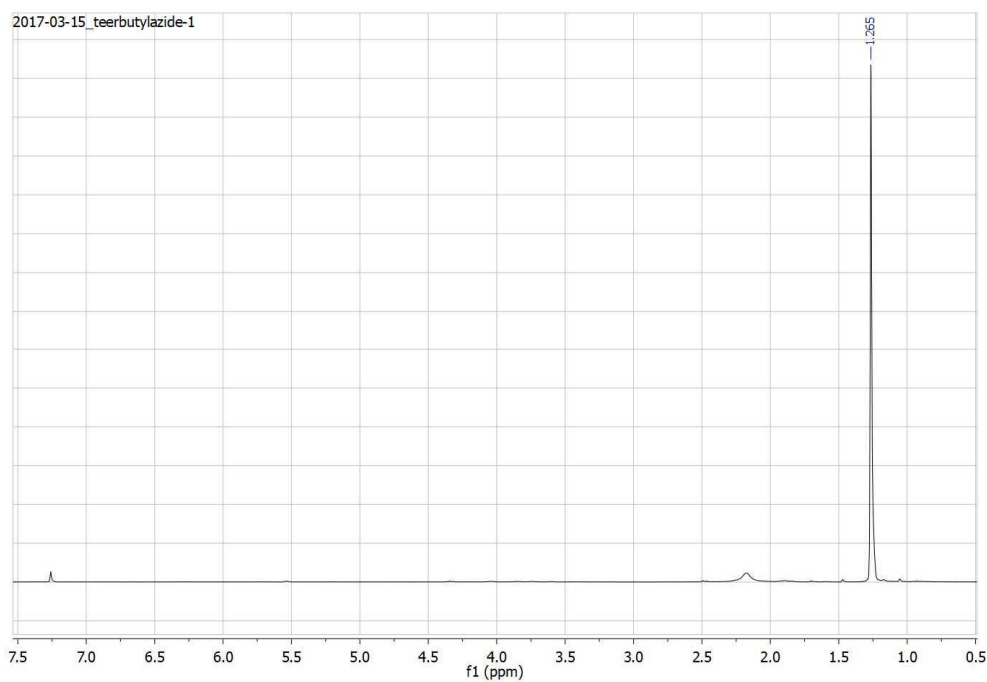


Figura 10. Spettro ^1H NMR della *t*-butil azide.

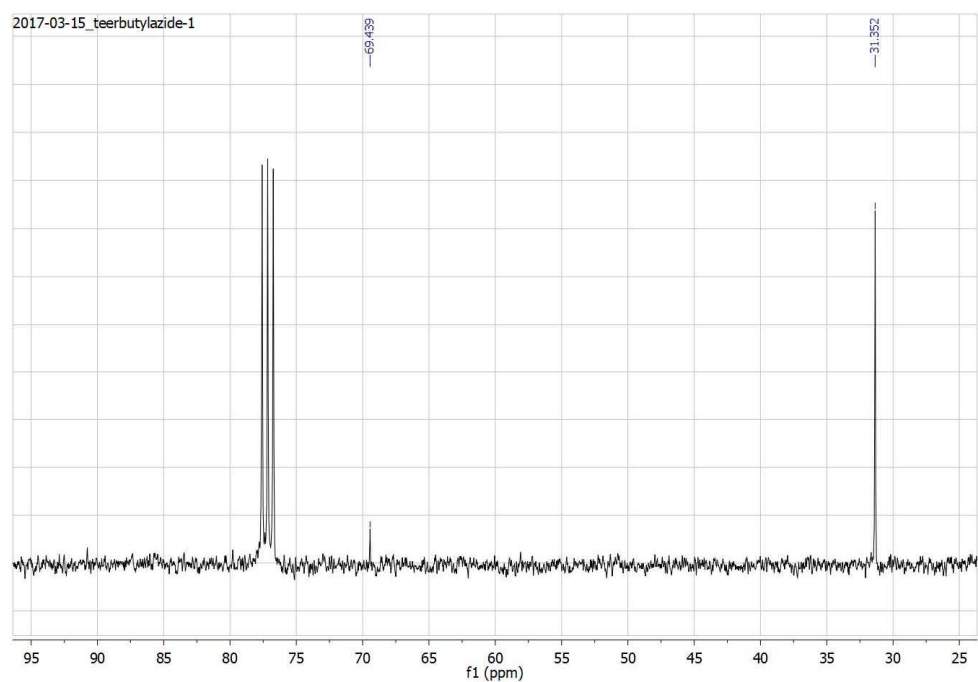


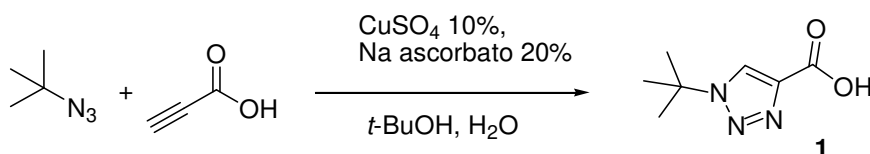
Figura 11. Spettro ^{13}C NMR della *t*-butil azide.

Nello spettro ^{13}C NMR (**Figura 11**) si osserva un singoletto a 31,1 ppm dovuto ai tre gruppi metile tra loro equivalenti e un singoletto a 69,4 ppm dovuto al carbonio quaternario.

3.1.2 Sintesi dell'acido (1-*t*-butil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-il) metanoico

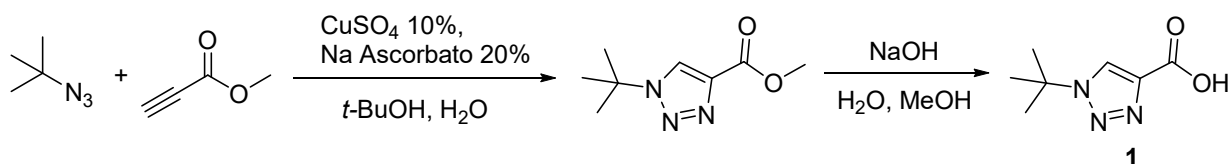
La reazione per la sintesi dell'acido (1-*t*-butil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-il) metanoico è una cicloaddizione azide-alchino di Huisgen catalizzata da specie di Cu(I) (*CuAAC*), il cui meccanismo di reazione è stato presentato nello **schema 5**.

Dapprima si è tentato di ottenere l'acido triazolico accoppiando direttamente l'acido propiolico con la azide, ma senza successo in quanto non si ottiene il prodotto in forma adeguatamente pura e le rese non sono soddisfacenti.



Schema 11. Sintesi diretta dell'acido (1-*t*-butil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-il) metanoico.

Il prodotto desiderato viene convenientemente ottenuto tramite cicloaddizione dell'estere metilico dell'acido propiolico alla *t*-butil-azide, seguita dall'idrolisi dell'estere triazolico.



Schema 12. Sintesi dell'acido (1-*t*-butil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-il) metanoico via metil propiolato.

Entrambe le cicloaddizioni sono state effettuate nelle stesse condizioni, basandosi sul procedimento usato da A. Maisonal *et al*^[49]. Le reazioni sono state effettuate sotto atmosfera inerte, a temperatura ambiente, in acqua e usando il 5% in moli di CuSO₄ e il 10% in moli di ascorbato di sodio rispetto ai reagenti.

La sintesi a partire dall'estere propiolico è stata effettuata più volte al fine di ottenere una procedura efficiente e risolvere i problemi insorti, in particolare nei primi tentativi di sintesi è stato ottenuto oltre al prodotto desiderato anche un coprodotto non identificato, per cui è stata necessaria una purificazione cromatografica usando una miscela 95/5 diclorometano/etere etilico. Questo problema è stato superato conducendo la reazione a 50 °C invece che a temperatura ambiente, l'analisi ¹H NMR infatti ha rivelato che il

coprodotto è presente solo in tracce trascurabili e quindi si è deciso di procedere con la reazione di idrolisi dell'estere. La reazione di idrolisi è stata condotta a temperatura ambiente in una soluzione di NaOH in acqua/metanolo.

I numerosi tentativi effettuati su questa reazione hanno permesso di apportare miglioramenti sostanziali rispetto alla prima procedura sperimentale adottata, in particolare condurre la reazione a 50 °C ha permesso di eliminare il dispendioso passaggio di purificazione cromatografica, riportando la reazione più vicina al concetto teorico di *reazione click*.

Il composto intermedio estereo è stato caratterizzato mediante il suo spettro ^1H NMR (vedi **figura 12**), è presente un singoletto a 8,16 ppm, dovuto al protone presente sull'anello triazolico, è indicativo che la cicloadizione è avvenuta con successo. Corrispondentemente si trova un singoletto a 3,95 ppm di intensità 3 che viene attribuito al gruppo -OMe, mentre i nove protoni *t*-butilici risuonano a 1,70 ppm.

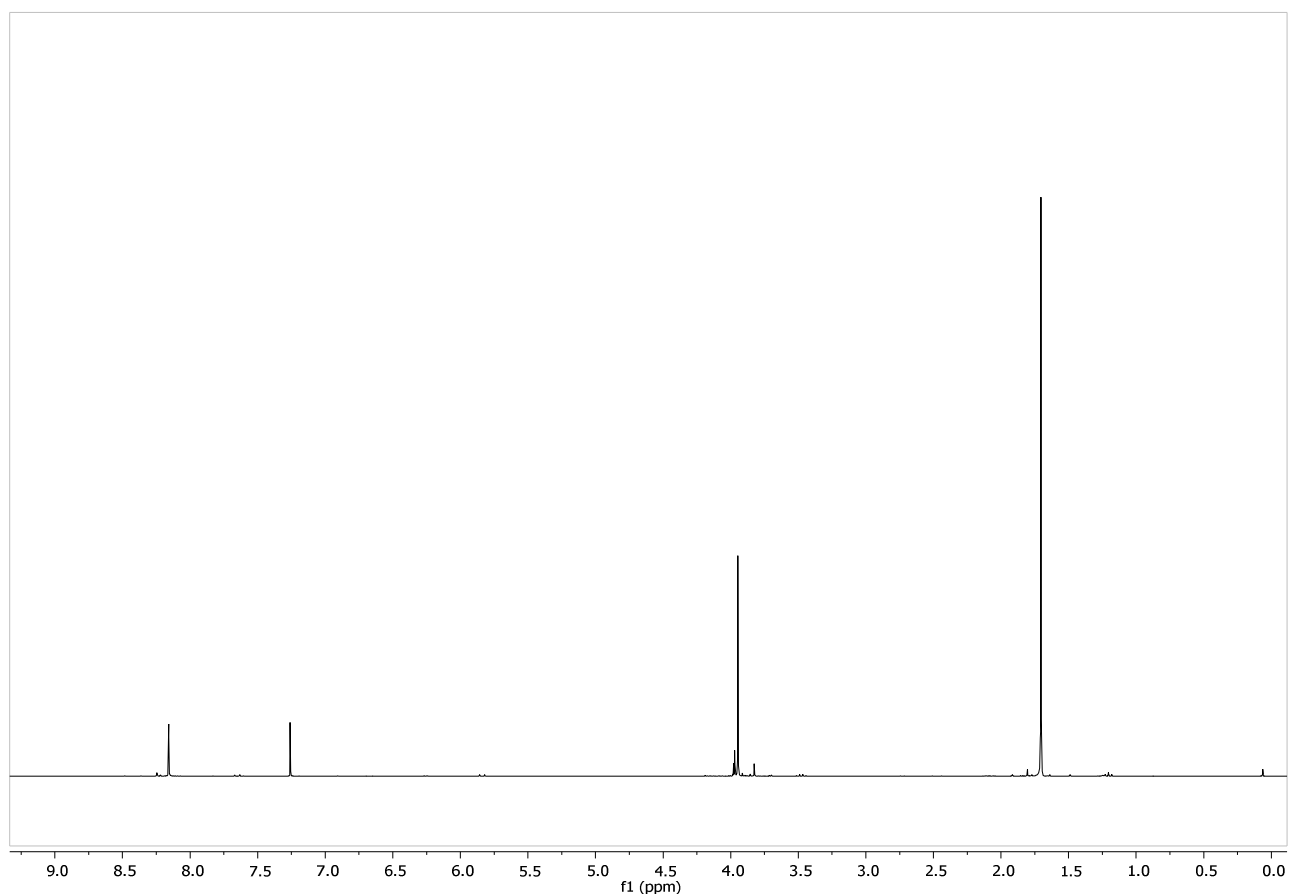


Figura 12. Spettro ^1H NMR del metil (1-*t*-butil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-il) metanoato.

L'acido triazolico è stato caratterizzato via ^1H NMR e ^{13}C NMR.

Nello spettro protonico, svolto in questo caso in acetone deuterato, è possibile subito

vedere come il segnale del gruppo -OMe sia sparito in seguito all'idrolisi dell'estere. Il singoletto del protone triazolico cade a 8,53 ppm, il singoletto del nove protoni del gruppo *t*-butilico risuona a 1,73 ppm. È anche possibile notare la risonanza del protone acido come un singoletto allargato, a 3,77 ppm.

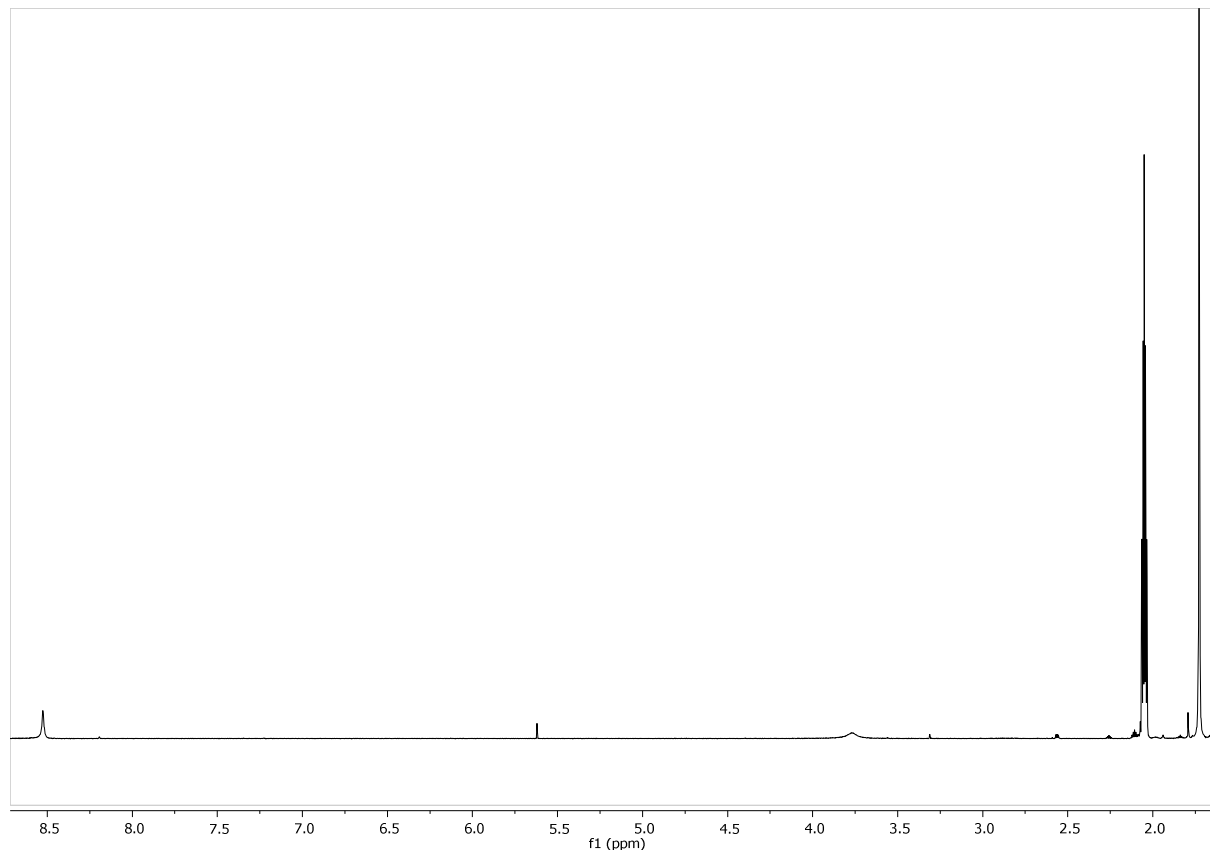


Figura13. Spettro ^1H NMR dell'acido (1-*t*-butil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-il) metanoico.

Nello spettro ^{13}C NMR, svolto in CDCl_3 , sono identificabili cinque segnali dovuti a cinque atomi di carbonio non equivalenti. Il segnale a 164 ppm è attribuibile all'atomo di carbonio carbossilico, il segnale a 139 ppm è dato dall'atomo C4 del triazolo, mentre l'atomo C5 risuona a 126 ppm. Il carbonio quaternario del gruppo *t*-butilico risuona a 61 ppm mentre i tre atomi di carbonio metilici, tra loro equivalenti, danno un segnale intenso a 30 ppm. I due spettri confermano la struttura teorica dell'acido triazolico e l'avvenuta idrolisi dell'estere precursore.

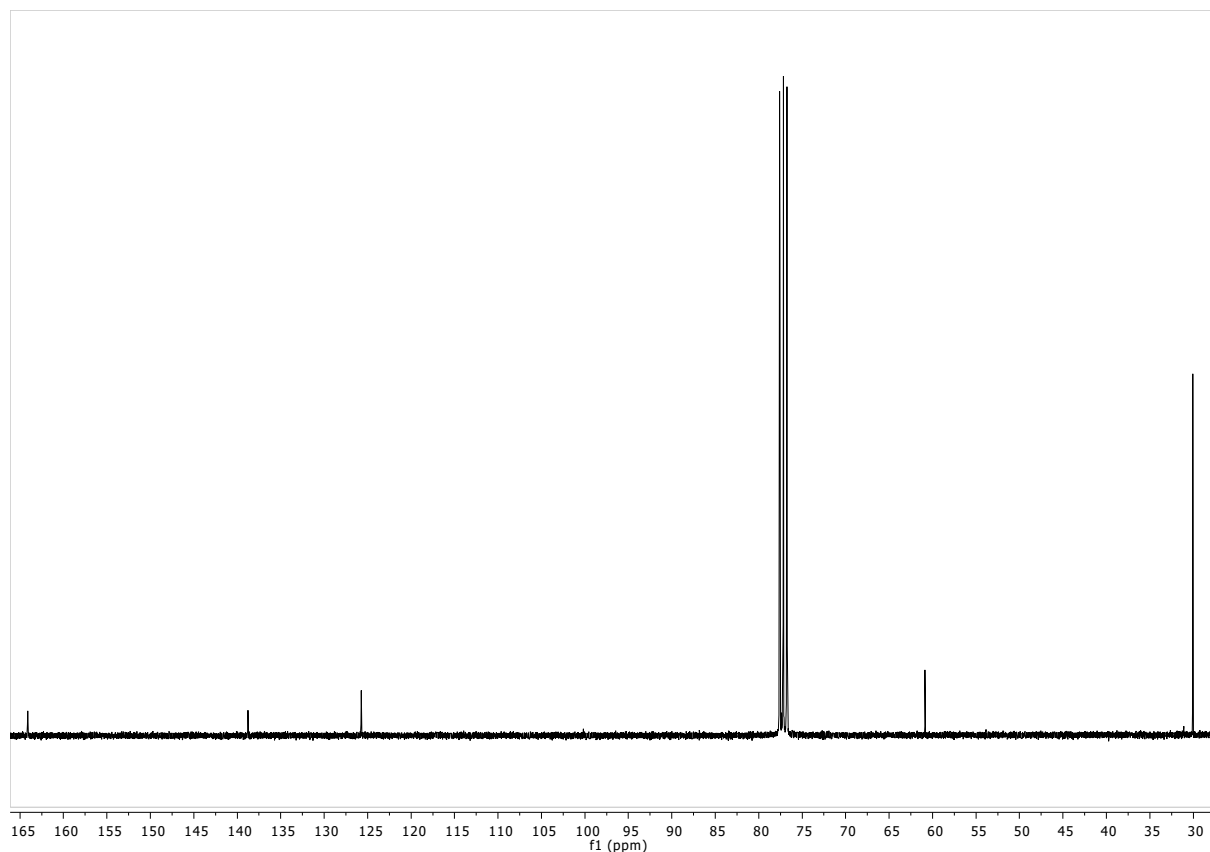
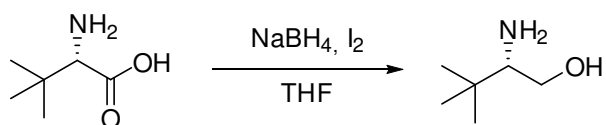


Figura 14. Spettro ^{13}C NMR dell'acido (1-*t*-butil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-il) metanoico.

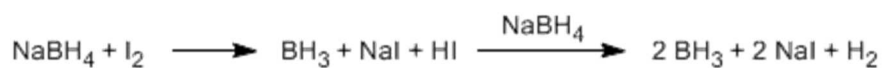
3.1.2 Sintesi del (*S*)-*t*-butil-leucinolo

Le reazioni successive, ovvero le due reazioni di amidazione, richiedono come reagenti due ammino-alcoli, ovvero il (*S*)-leucinolo e il (*S*)-*t*-butil-leucinolo. Mentre il primo è disponibile in commercio, per il secondo è stato necessario effettuare la sua sintesi a partire dalla (*S*)-*t*-butil-leucina, secondo il metodo proposto da J. V. B. Kanth *et al*^[50].



Schema 13. Schema di sintesi del (*S*)-*t*-butil-leucinolo a partire da (*S*)-*t*-butil-leucina.

La reazione è stata condotta in THF anidro e sotto atmosfera rigorosamente inerte, vista la facilità con cui NaBH_4 reagisce con l'acqua. Teoricamente NaBH_4 non è in grado di ridurre gli acidi carbossilici ad alcoli come LiAlH_4 , però l'aggiunta di I_2 permette la formazione di BH_3 , che invece è in grado di effettuare la riduzione. Il meccanismo che porta alla formazione di BH_3 può essere visto in **Schema 14**.



Schema 14. Formazione di BH_3 da NaBH_4 in presenza di I_2 .

Il prodotto è stato caratterizzato mediante spettro ^1H NMR (**figura 15**) che conferma che la reazione è avvenuta con successo: a 0,87 ppm è possibile identificare il singoletto relativo ai nove protoni equivalenti del gruppo *t*-butilico, i due protoni su C1 sono tra di loro in relazione diastereoisomerica, quindi accoppiano tra loro e anche con il protone su C2, generando due doppietti di doppietti a 2,48 ppm e 3,68 ppm. Il protone su C2 invece risuona come un tripletto a 3,19 ppm. L'atomo di idrogeno del gruppo alcolico e i due su NH_2 danno un unico segnale allargato tra 2,3 e 1,4 ppm.

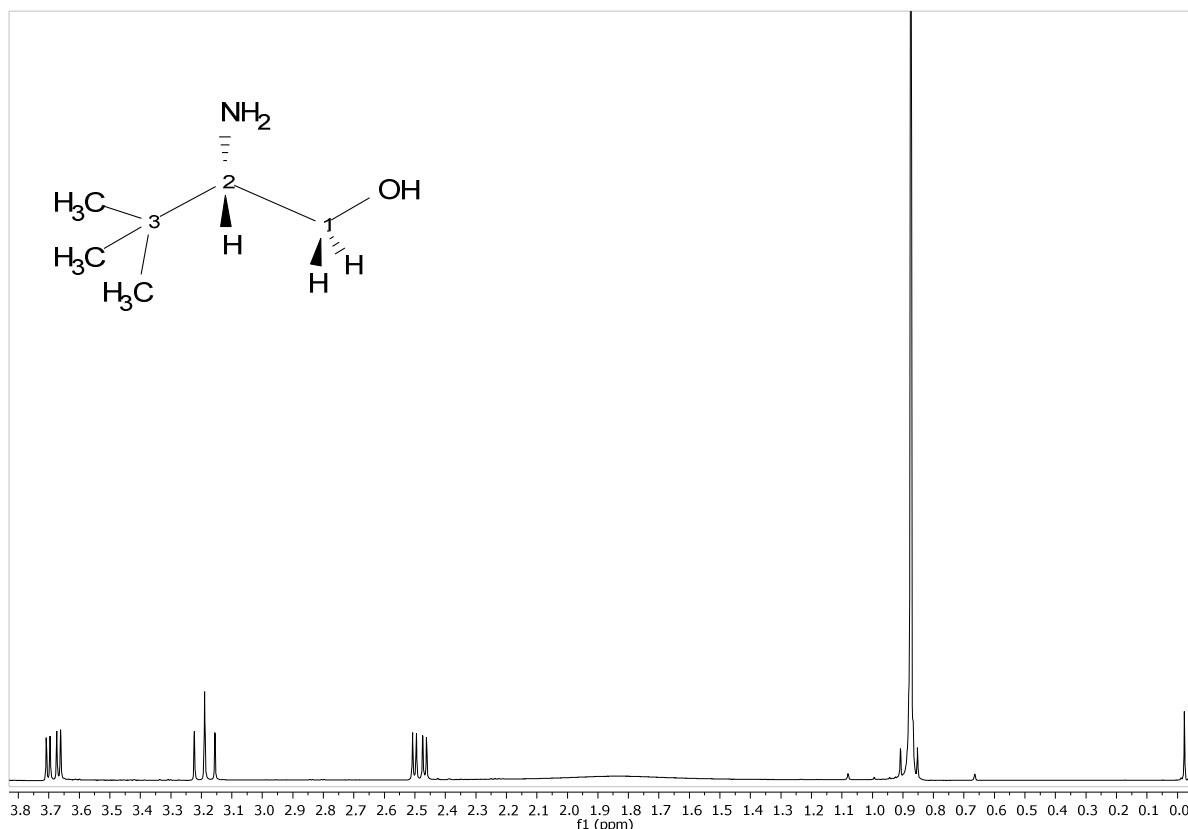
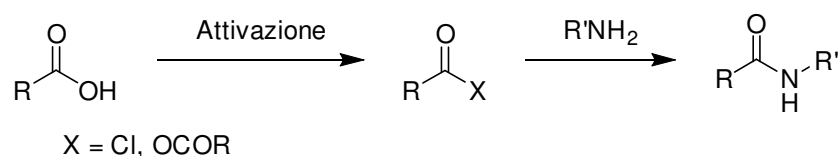


Figura 15. Spettro ^1H NMR del (*S*)-*t*-butil-leucinolo.

3.1.3 Sintesi della (*S*)-1-(*t*-butil)-*N*-(1-idrossi-4-metilpentan-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbossiammide e della (*S*)-1-(*t*-butil)-*N*-(1-idrossi-3,3-dimetilbutan-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbossiammide

Nonostante non siano stati trovati esempi di sintesi di composti triazolil-ossazolinici si è deciso di seguire uno dei metodi classici per ottenere l'anello ossazolinico, ovvero tramite ciclizzazione di una amide-alcol, che viene a sua volta ottenuta dalla reazione di un acido carbossilico con un ammino-alcol.

La reazione è una sostituzione nucleofila sull'acido carbossilico da parte del gruppo amminico dell'ammino-alcol. Questa reazione, benché termodinamicamente favorita, è cineticamente molto lenta perché solitamente si ferma alla formazione del sale di ammonio dell'ammino alcool. Per cui è necessaria una attivazione del gruppo ossidrilico uscente, per esempio tramite una sua conversione in cloruro o estere^[51].



Schema 15. Schema generale per la sintesi di ammidi a partire da acidi carbossilici.

In questa reazione si è scelto di usare come attivatore per la condensazione il 4-(4,6-dimetossi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio cloruro, noto con la sigla DMT-MM. Il composto permette di effettuare la reazione di amidazione senza bisogno di usare solventi anidri, inoltre è noto che non porta a racemizzazione quando vengano usati reagenti chirali.

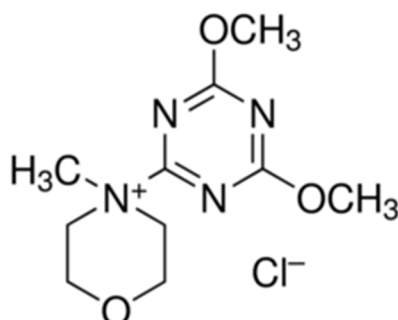
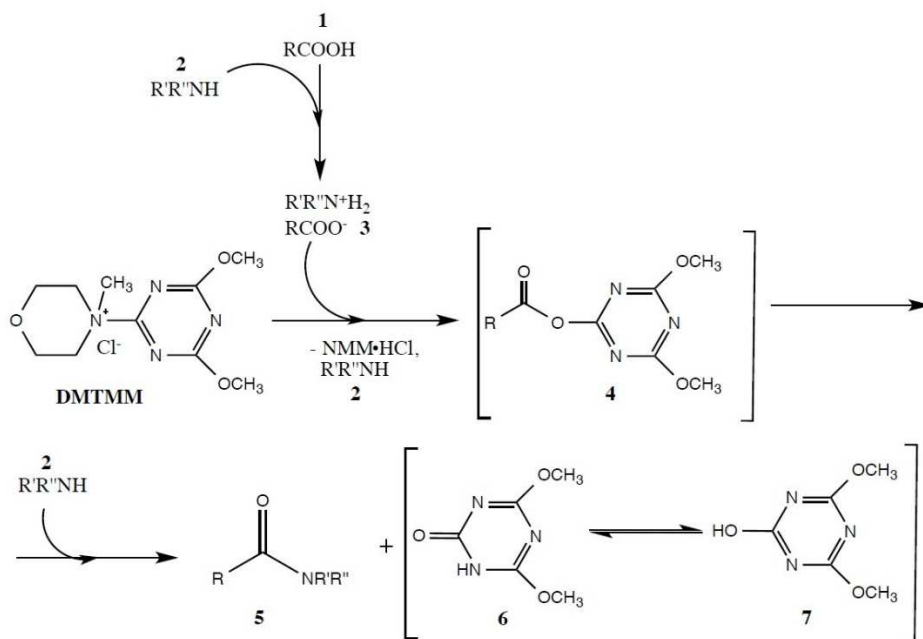


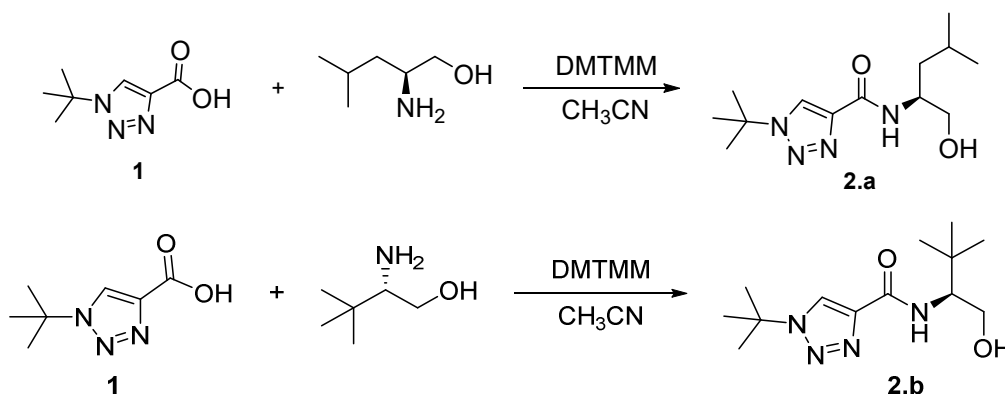
Figura 16. 4-(4,6-dimetossi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio cloruro.

La reazione (**Schema 16**) prevede inizialmente l'interazione tra l'acido carbossilico (**1**) e l'ammina (**2**), che porta alla formazione del relativo carbossilato d'ammonio (**3**). L'aggiunta di DMT-MM porta alla formazione dell'estere attivato (**4**) che può quindi effettuare la reazione di sostituzione con l'ammina e formare l'ammide (**5**). La reazione, condotta con quantità stechiometriche di DMT-MM porta alla formazione anche di un equivalente di 2-idrossi-4,6-dimetossi-1,3,5-triazina (**7**), noto anche come DMT-OH, e del relativo tautomero, 4,6-dimetossi-1,3,5-triazina-2(1H)-one (**6**)^[52].



Schema 16. Meccanismo di azione del DMT-MM.

La sintesi della (*S*)-1-(*t*-butil)-*N*-(1-idrossi-4-metilpentan-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbossiammide è stata effettuata a temperatura ambiente in CH₃CN, al termine della reazione il contenuto del pallone viene tirato a secco. Il solido risultante è stato trattato con una soluzione di NaOH al 10% in H₂O, in modo da eliminare come sali sodici l'acido non reagito e il DMT-OH formatosi. Per la sintesi del secondo legante sono state usate condizioni sperimentali identiche.



Schema 17. Sintesi della (*S*)-1-(*t*-butil)-*N*-(1-idrossi-4-metilpentan-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbossiammide e della (*S*)-1-(*t*-butil)-*N*-(1-idrossi-3,3-dimetilbutan-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbossiammide.

Il primo prodotto è stato caratterizzato tramite ¹H NMR (**Figura 17**), a 8,14 ppm risuona come singoletto il protone triazolico, il singoletto dei nove protoni del gruppo *t*-butilico risuona a 1,69 ppm. I due gruppi metilici legati all'atomo di carbonio **C4a** risuonano come un doppietto con intensità sei a 0,95 ppm visto il loro accoppiamento con il singolo

protone collocato sullo stesso atomo. L'atomo di carbonio asimmetrico **C2a** influenza le risonanze di tutti i protoni legati agli atomi di carbonio adiacenti, come si può vedere abbastanza chiaramente dai due doppietti di doppietti che cadono a 3,64 ppm e 3,77 ppm: sono causati da due protoni accoppiati tra loro ($J = 11,1$ Hz) e collocati sullo stesso atomo di carbonio **C1a**. Il protone collocato proprio sul centro di asimmetria **C2a** risuona come un multipletto a 4,23 ppm a causa dell'accoppiamento con quattro protoni non equivalenti chimicamente. I due protoni sull'atomi di carbonio **C3a** a causa della maggiore densità elettronica cadono come due multipletti nella zona compresa tra 1,35 e 1,60 ppm, mentre il protone su **C4a** cade nella zona parzialmente coperta dal segnale dei protoni del gruppo *t*-butilico, a 1,75 ppm.

È possibile identificare anche il protone ammidico che risuona come un doppietto a 7,21 ppm e il protone ossidrilico che cade come singoletto a 2,83 ppm.

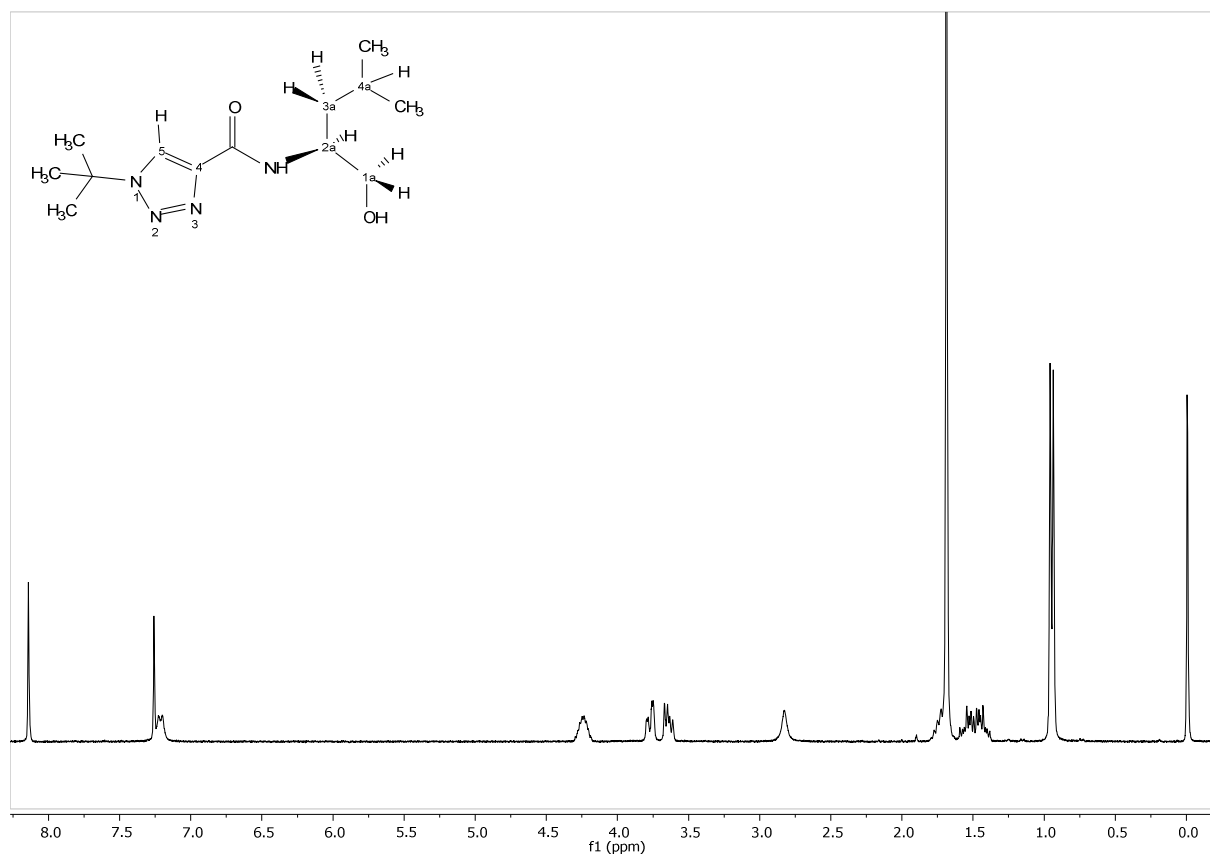


Figura 17. Spettro ^1H NMR della (*S*)-1-(*t*-butil)-*N*-(1-idrossi-4-metilpentan-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbossiammide.

Anche la seconda ammide-alcol sintetizzata è stata caratterizzata via ^1H NMR. L'anello triazolico, comune ad entrambe le molecole, dà segnali NMR simili; il protone triazolico risuona come singoletto a 8,14 ppm, mentre i nove protoni del gruppo *t*-butilico legato

all'anello triazolico risuonano come un singoletto a 1,68 ppm. L'atomo di carbonio asimmetrico **C2a** influenza le risonanze dei protoni nelle immediate vicinanze: il protone sullo stesso atomo di carbonio asimmetrico risuona a 3,66 ppm come un multipletto, mentre i due protoni non equivalenti legati a **C1a**, avendo segnali parzialmente sovrapposti, danno luogo a un segnale complesso compreso tra 4,10 e 3,90 ppm.

A 1,02 ppm è possibile identificare il singoletto dovuto ai nove protoni del secondo gruppo *t*-butilico. Il protone ammidico risuona a 7,34 ppm come un doppietto, mentre il protone del gruppo ossidrilico risuona come un tripletto a 2,71 ppm.

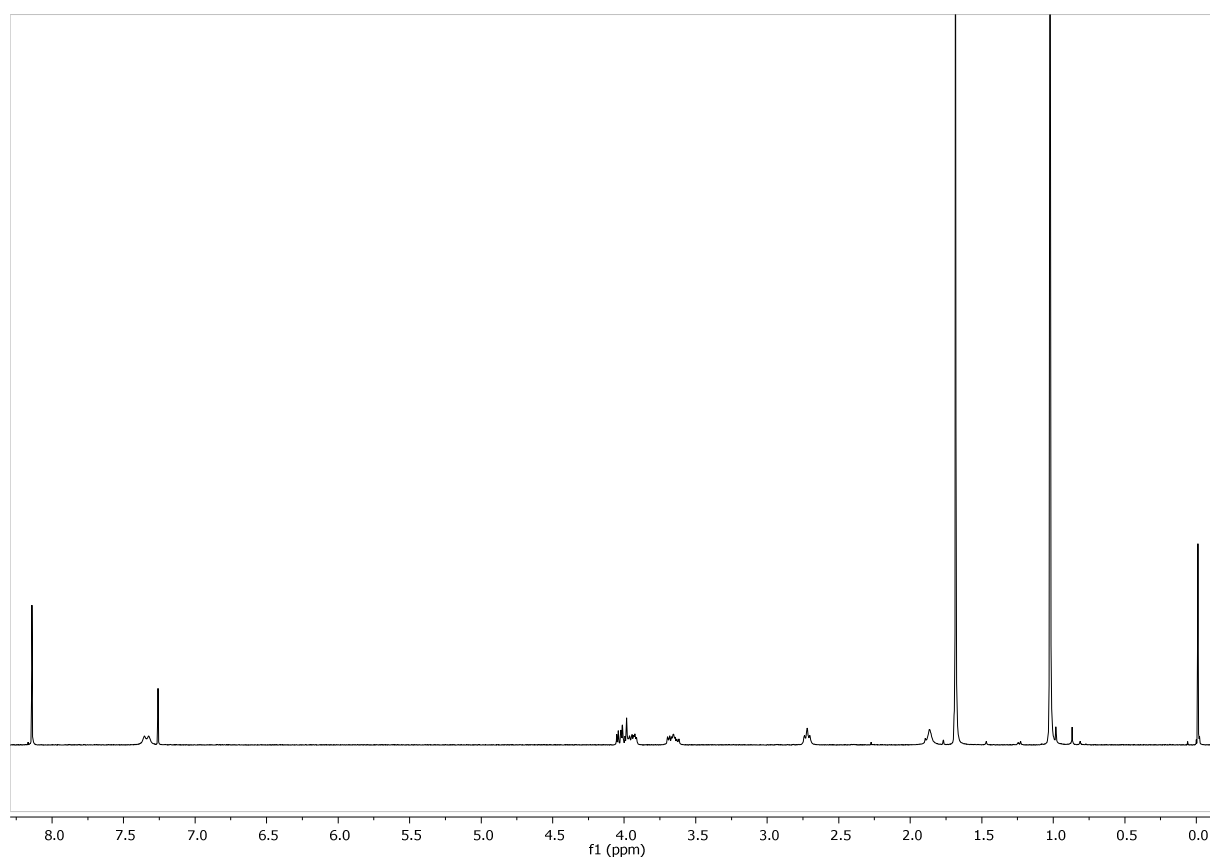
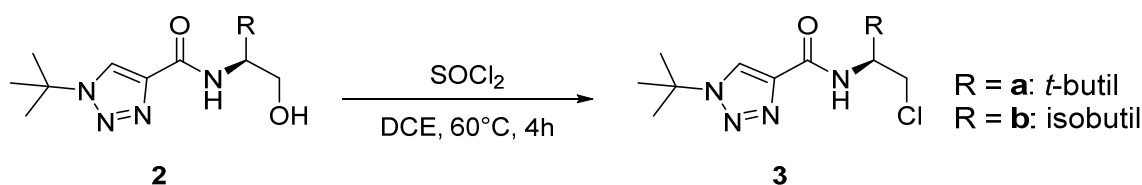


Figura 18. Spettro ^1H NMR della (*S*)-1-(*t*-butil)-*N*-(1-idrossi-3,3-dimetilbutan-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbossiammide.

3.1.4 Sintesi della (*S*)-1-(*t*-butil)-*N*-(1-cloro-4-metilpentan-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbossiammide e della (*S*)-1-(*t*-butyl)-*N*-(1-cloro-3,3-dimetilbutan-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbossiammide

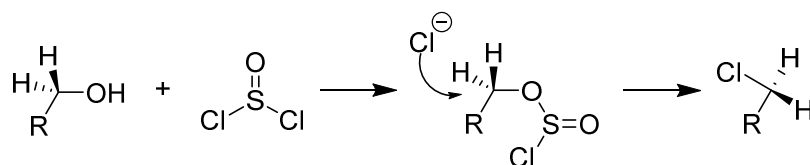
Una volta sintetizzata la carbossiammide, la formazione del ciclo ossazolinico richiede una reazione di ciclizzazione interna, reazione che avviene più facilmente se il gruppo OH viene sostituito con un atomo di cloro. Entrambi i composti **2.a** e **2.b** sono stati fatti reagire nelle stesse condizioni sperimentali, basandosi sul metodo descritto da Shimizu *et al*^[53] per la sintesi di anelli ossazolinici.



Schema 18. Schema di reazione generale per le reazioni di sostituzione del gruppo ossidrilico.

La sostituzione dell'estremità ossidrilica avviene per reazione con SOCl_2 , le due reazioni sono condotte in dicloroetano, sotto atmosfera inerte a 60°C . L'aggiunta di SOCl_2 è stata effettuata dopo avere raffreddato il pallone di reazione in un bagno a 0°C per evitare aumenti incontrollati di temperatura.

Il meccanismo di reazione (**Schema 19**) si basa su una sostituzione nucleofila bimolecolare ($\text{S}_\text{N}2$): teoricamente la reazione potrebbe essere condotta anche con HCl , ma il gruppo ossidrilico è un pessimo gruppo uscente, impiegando SOCl_2 si viene a formare un gruppo uscente migliore, un clorosolfito ($-\text{OSOCl}$), che reagisce prontamente anche con Cl^- ^[51].



Schema 19. Meccanismo della reazione di sostituzione del SOCl_2 su un alcol primario.

Entrambi i prodotti sono stati caratterizzati via spettroscopia ^1H NMR.

Nello spettro ^1H NMR della (*S*)-1-(*t*-butil)-*N*-(1-cloro-4-metilpentan-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbossiammide (**Figura 19**) è possibile identificare, poco spostato rispetto ai composti precursori, un singoletto a 1,70 ppm che è attribuito ai nove protoni equivalenti sul gruppo *t*-butilico, mentre il singolo protone collocato sull'anello triazolico risuona come singoletto a 8,13 ppm. A 0,96 ppm è possibile identificare un doppietto generato dai sei protoni dei due gruppi metilici che accoppiano con il singolo protone sull'atomo di carbonio **C4a**.

La presenza di un atomo di carbonio asimmetrico influenza pesantemente il resto dello spettro: il protone collocato sul carbonio asimmetrico **C2a** genera un multipletto a 4,51 ppm in quanto accoppia con quattro protoni non chimicamente equivalenti tra loro. I due protoni su **C1a** accoppiano tra di loro e anche con il protone su **C2a**, generando quindi due doppietti di doppietti a 3,65 ppm e 3,76 ppm.

Infine per quanto riguarda i protoni su **C3a** e **C4a** essi cadono nella regione dello spettro compresa tra 1,50 e 1,70 ppm e dovrebbero apparire come due multipletti visto l'elevato numero di possibili accoppiamenti, una parziale sovrapposizione tra di loro e anche con il segnale dei nove protoni del gruppo *t*-butilico rende impossibile una identificazione univoca dei singoli segnali.

A 7,18 ppm è possibile osservare anche il doppietto generato dal protone sull'atomo di azoto ammidico.

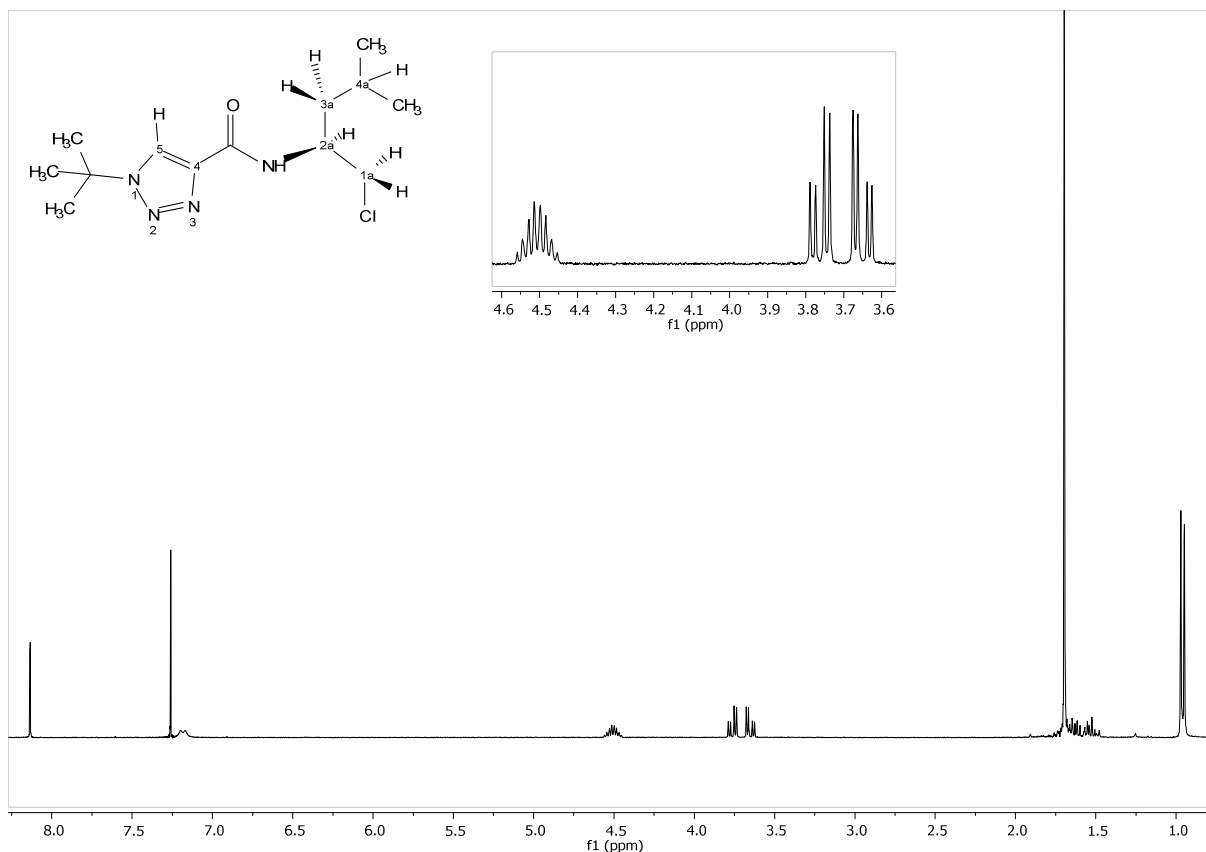


Figura 19. Spettro ^1H NMR della (*S*)-1-(*t*-butil)-*N*-(1-cloro-4-metilpentan-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbossiammide.

Come è visibile sullo spettro ^1H NMR del composto **3.b** durante la reazione è stato ottenuto anche un sotto prodotto non identificato, come è possibile osservare dalle risonanze nella zona dello spettro compresa tra 5,1 e 4,3 ppm.

Una volta identificato il singoletto della risonanza del protone triazolico, che cade a 8,16 ppm, integrando le aree dei vari segnali è stato possibile identificare i segnali del prodotto desiderato. I protoni del gruppo *t*-butilico legato all'anello triazolico hanno come segnale un singoletto che cade a 1,70 ppm, il secondo gruppo *t*-butilico invece risuona come singoletto a 1,04 ppm. Il protone sull'atomo di carbonio asimmetrico risuona come un doppietto di doppietti di doppietti a 4,29 ppm visti i suoi accoppiamenti con tre protoni non equivalenti. I protoni sull'atomo **C1a** risuonano come due doppietti di doppietti e cadono a 3,56 ppm e 3,88 ppm.

Il protone ammidico risuona come un doppietto allargato a 7,20 ppm.

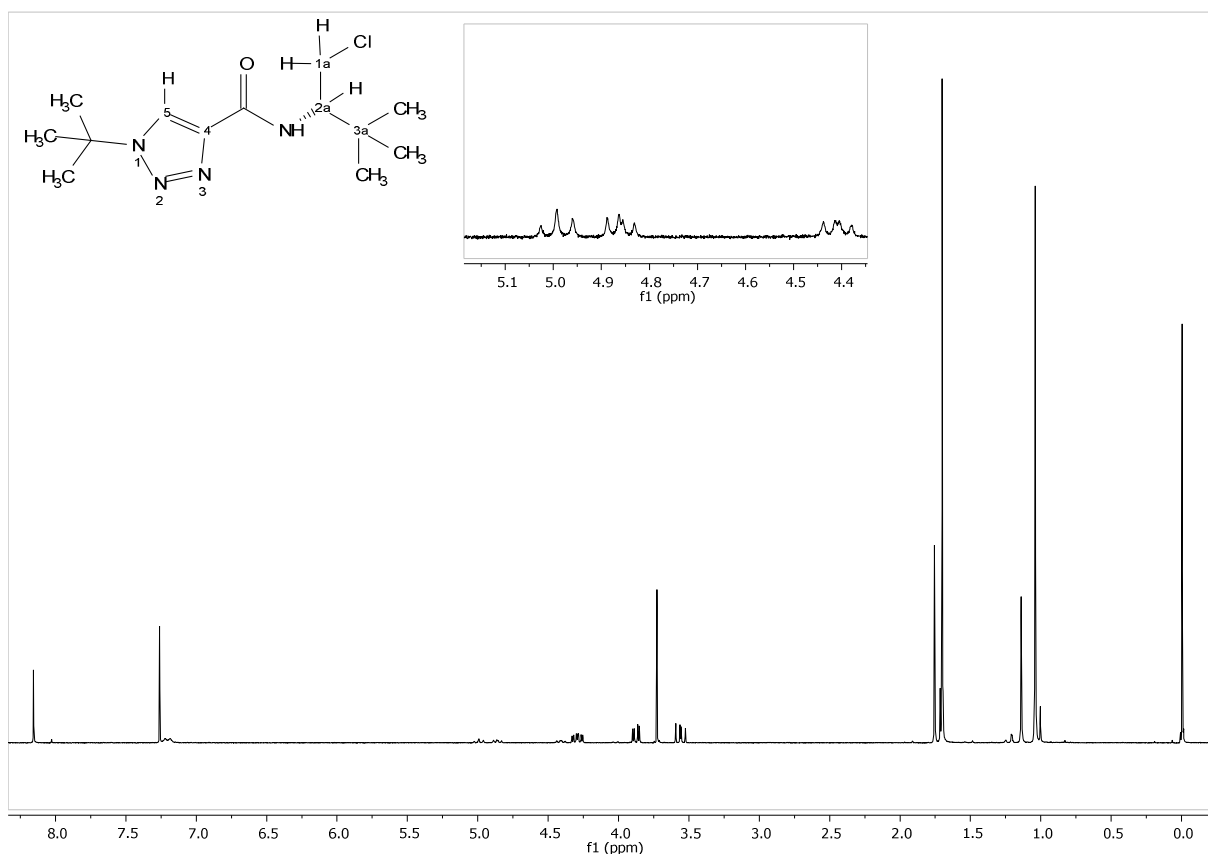
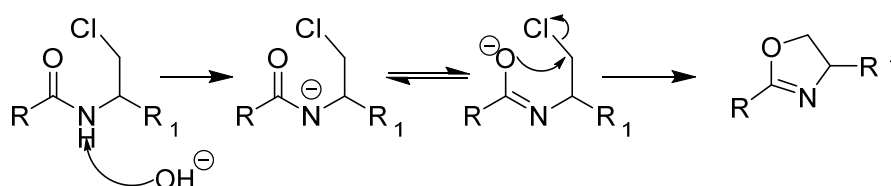


Figura 20. Spettro ^1H NMR della (S)-1-(t-butyl)-N-(1-cloro-3,3-dimetilbutan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carbossiammide

3.1.5 Sintesi del (S)-2-(1-(t-butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-isobutil-4,5-diidro ossazolo e del (S)-4-(t-butil)-2-(1-(t-butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4,5-diidro ossazolo

L'ultima reazione per la sintesi dei due leganti triazolil-ossazolinici è la chiusura dell'anello triazolico (**Schema 20**). Il protone presente sull'azoto ammidico, visto che si trova in α a un gruppo carbonilico, ha caratteristiche acide: in ambiente basico viene rimosso facilmente, generando il corrispondente anione con struttura simile allo ione enolato. L'ossigeno quindi può dare luogo alla chiusura dell'anello ossazolinico tramite una reazione di sostituzione nucleofila intramolecolare. Shimizu *et al*^[53]

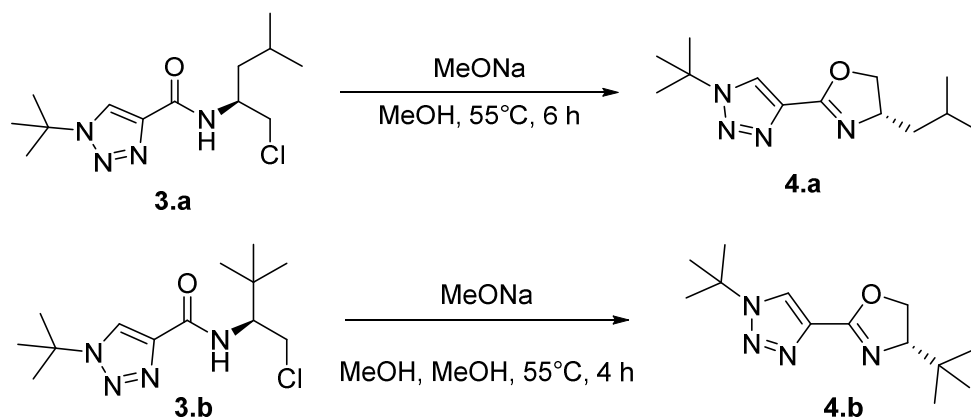


Schema 20. Meccanismo per la formazione dell'anello ossazolinico.

Entrambi i leganti sono stati sintetizzati nelle medesime condizioni sperimentali, come

solvente è stato scelto MeOH e come base è stato scelto MeONa. La reazione è stata condotta a 55 °C per 4-6 ore a cui è seguito il *work-up* per l'ottenimento dei due leganti puri.

È interessante notare come i prodotti ottenuti siano diversi tra loro, il composto **4.a** si presenta come un olio lievemente colorato di giallo, mentre il composto **4.b** si presenta come un solido cristallino, lievemente colorato di giallo.



Schema 21. Reazioni di chiusura dell'anello ossazolinico.

I leganti sono stati caratterizzati mediante spettroscopia ^1H NMR, ^{13}C NMR, DEPT e bidimensionale.

Nello spettro ^1H NMR del legante **4.a** sono facilmente identificabili: il singoletto dovuto al protone sull'anello triazolico, che cade a 8,04 ppm e il singoletto dei nove protoni del gruppo *ter*-butilico, che cade a 1,61 ppm.

Per quanto riguarda i protoni sull'anello ossazolinico, quello collocato sull'atomo di carbonio asimmetrico risuona come un multipletto a 4,25 ppm a causa dei numerosi accoppiamenti che presenta, mentre i due protoni più vicini all'atomo di ossigeno appaiono come due tripletti, anche se, essendo in relazione diastereoisomerica tra loro, dovrebbero apparire come due doppietti di doppietti. Risuonano a 3,93 ppm e 4,47 ppm. È interessante notare il cambio della molteplicità dei sei protoni metilici del gruppo isobutilico rispetto ai composti **2.a** e **3.a**; in questi composti appare come un doppietto, dovuto all'accoppiamento di sei protoni equivalenti con un altro protone. In questo spettro invece il loro segnale è un tripletto che cade a 0,89 ppm. Correttamente il segnale andrebbe interpretato come un doppietto di doppietti, probabilmente l'effetto dell'atomo di carbonio asimmetrico si è esteso anche ai due gruppi metilici in seguito alla chiusura del ciclo ossazolinico.

Gli altri protoni del gruppo isobutilico danno accoppiamenti più complessi, è possibile

identificarne due a 1,38 ppm e 1,75 ppm, mentre il terzo cade a 1,62 ppm ed è coperto dal segnale dei nove protoni del gruppo *t*-butilico.

Lo spettro ^{13}C NMR conferma l'avvenuta sintesi, escludendo il segnale del solvente e del riferimento (78 e 0 ppm), è possibile identificare i segnali di dieci atomi di carbonio tra di loro non chimicamente equivalenti. Il segnale a 157 ppm è dovuto al carbonio sull'anello ossazolinico compreso tra ossigeno e azoto, mentre il segnale a 137 ppm è causato dal C4 sull'anello triazolico. l'atomo che risuona a 122 ppm è il C5 triazolico, il segnale a 73 ppm è dovuto al carbonio secondario sull'anello ossazolinico. I segnali a 65 e 60 ppm sono dovuti rispettivamente all'atomo di carbonio asimmetrico ossazolinico e al carbonio quaternario del gruppo *t*-butilico. Il segnale a 45 ppm è dovuto al carbonio secondario isobutilico mentre il segnale intenso successivo, che cade a 30 ppm, è dovuto alla risonanza dei tre atomi di carbonio metilici del gruppo *t*-butilico. Il segnale a 25 ppm è dovuto al carbonio terziario isobutilico, mentre il segnale che cade a 22,5 ppm, che ingrandendo si può vedere essere un doppietto, è causato dai due gruppi metilici non chimicamente equivalenti tra loro a causa dell'effetto del centro di asimmetria.

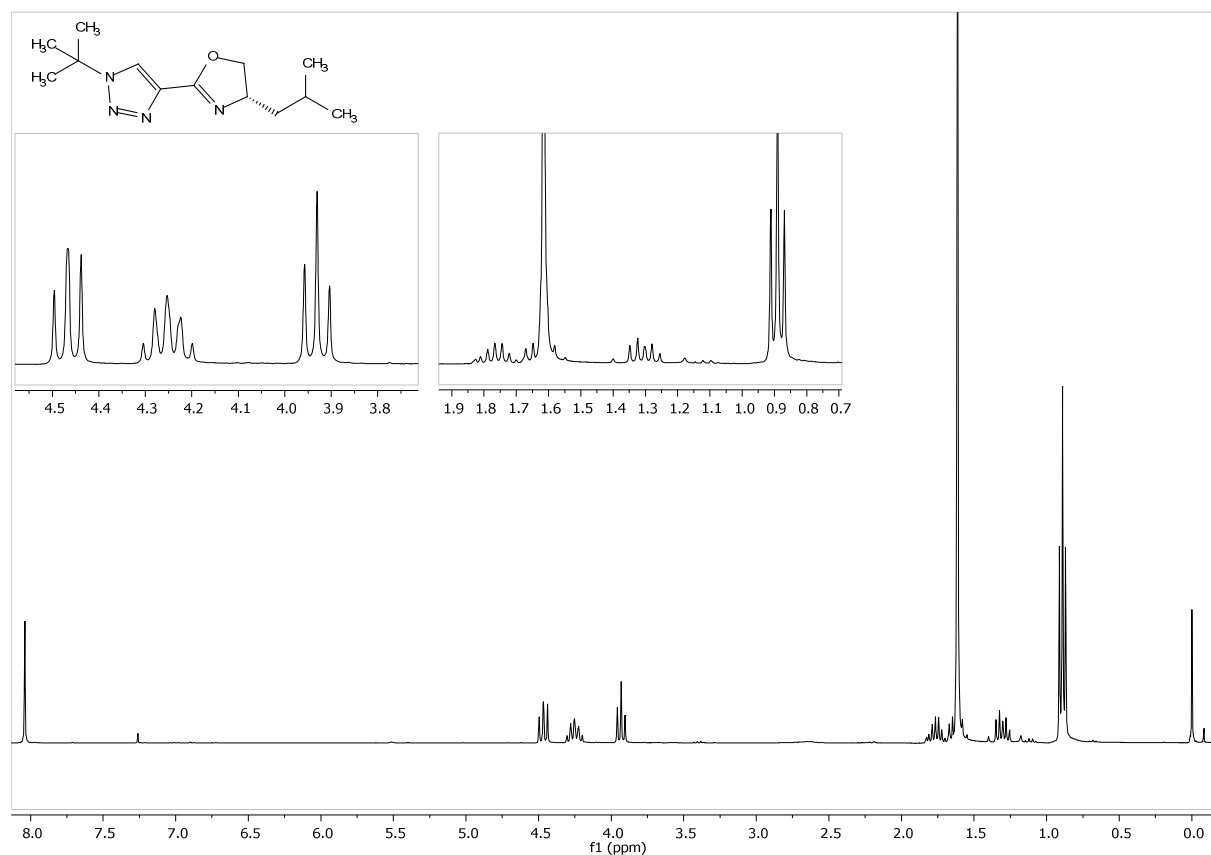


Figura 21. Spettro ^1H NMR del legante **4.a**.

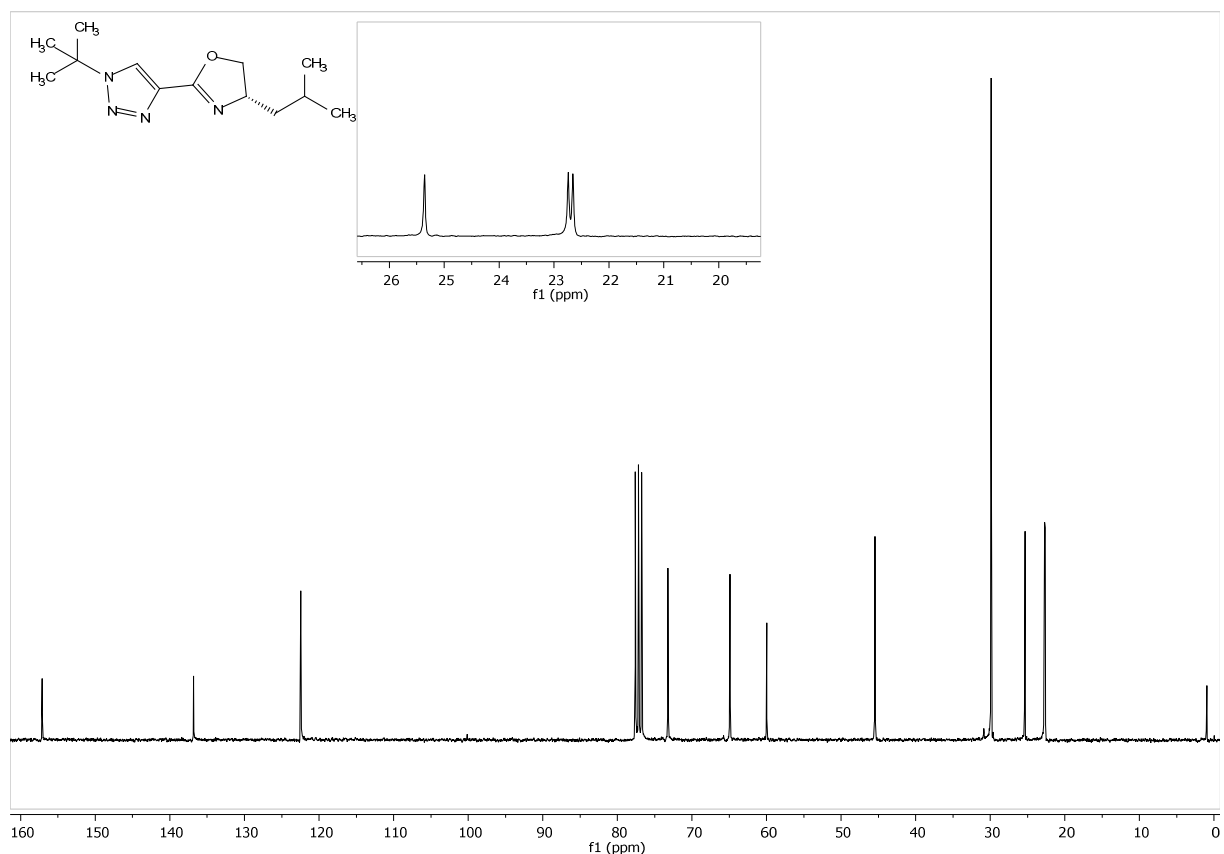


Figura 22. Spettro ^{13}C NMR del legante **4.a**.

Lo spettro DEPT è una ulteriore conferma dell'avvenuta sintesi: i due segnali di intensità negativa sono indicativi della presenza di due atomi di carbonio di tipo $-\text{CH}_2-$, inoltre rispetto allo spettro ^{13}C è possibile identificare solo sette atomi di carbonio non equivalenti, quindi se ne deduce che nel composto analizzato sono presenti tre atomi di carbonio quaternari non visibili nello spettro DEPT. I dati sperimentali sono quindi in accordo con la struttura del composto **4.a**.

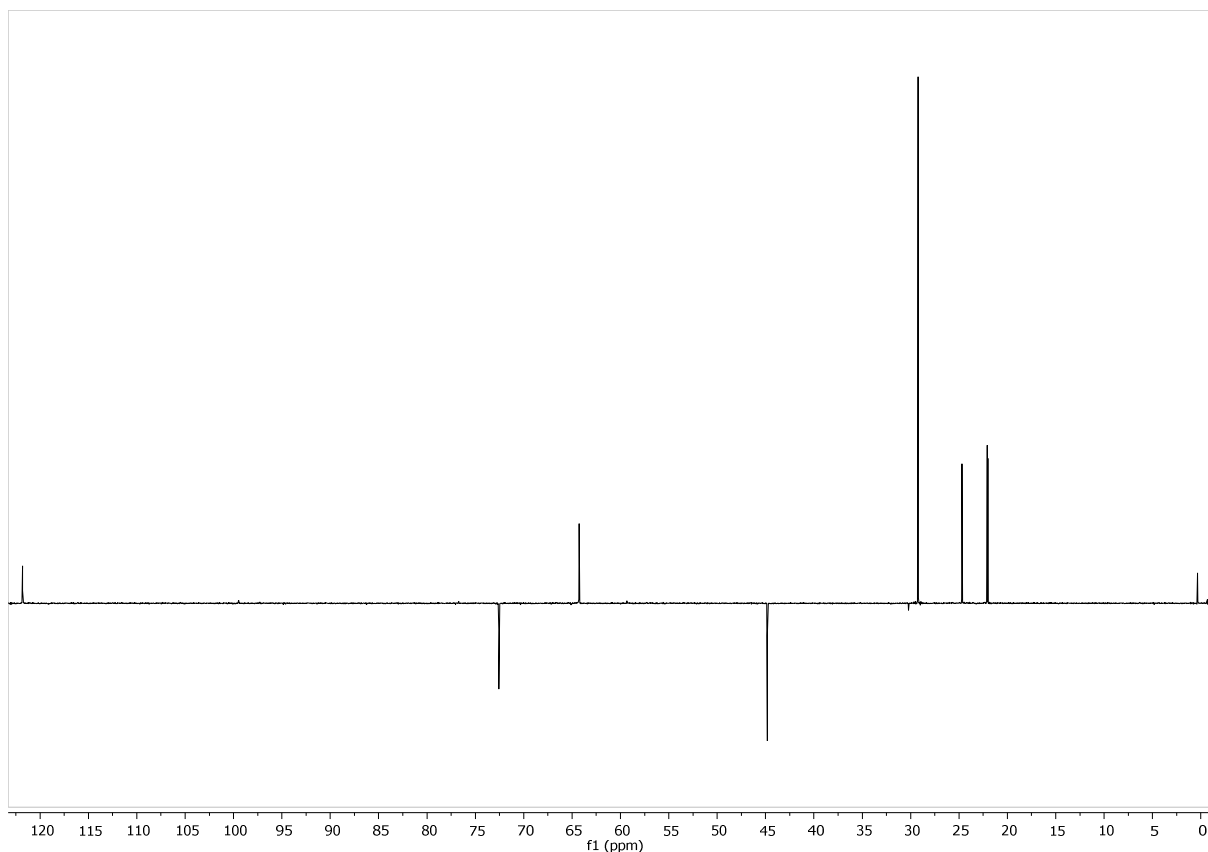


Figura 23. Spettro DEPT del legante **4.a**.

Il secondo legante sintetizzato, il composto **4.b**, è stato caratterizzato tramite gli spettri ^1H NMR, ^{13}C NMR, DEPT e bidimensionale.

Nello spettro ^1H NMR è possibile identificare facilmente il segnale del protone sull'anello triazolico, che cade come singoletto a 8,09 ppm e i segnali causati dai due gruppi di nove protoni *t*-butilici che cadono come singoletti a 0,93 ppm e 1,67 ppm. Infine il protone legato all'atomo di carbonio asimmetrico sull'anello ossazolinico risuona a 4,22 ppm come un tripletto mentre gli ultimi due protoni sul carbonio secondario del ciclo risuonano a 4,02 ppm e 4,35 ppm come due doppietti di doppietti.

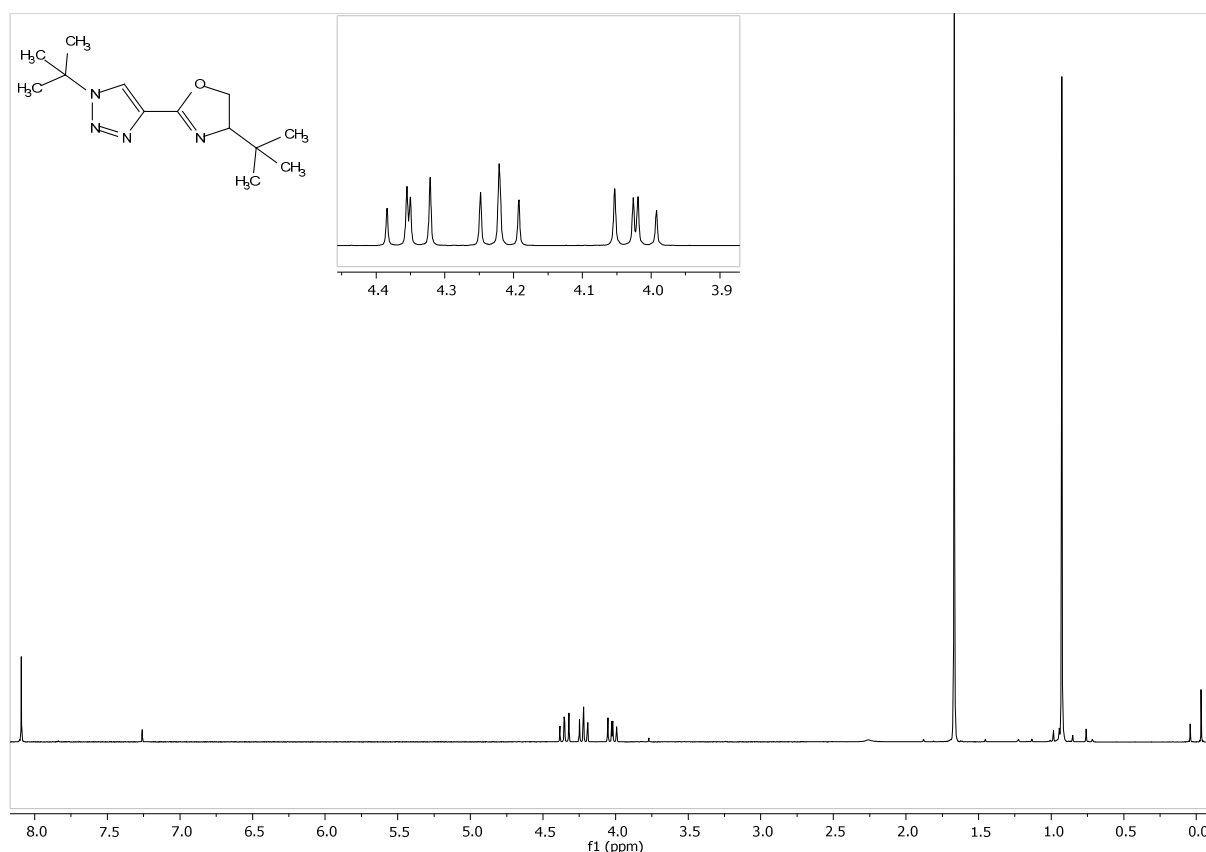


Figura 24. Spettro ¹H NMR del legante **4.b**.

Come nel legante **4.a** lo spettro ¹³C NMR conferma il successo della sintesi, escludendo i segnali del solvente e del riferimento (77ppm e 0 ppm) è possibile identificare nove atomi di carbonio non chimicamente equivalenti nella struttura del composto. I segnali a 157 ppm e 137 ppm sono dovuti al carbonio sull'anello ossazolinico compreso tra ossigeno e azoto e al C4 triazolico. Il segnale a 122 ppm è dovuto al carbonio C5 triazolico mentre il segnale a 76 ppm, molto vicino al segnale del solvente, è dovuto al carbonio asimmetrico dell'anello ossazolinico. Il segnale a 69 ppm è causato dalla risonanza del carbonio secondario dell'anello ossazolinico. I segnali a 60 e 34 ppm sono causati dai carboni quaternari dei due gruppi *t*-butilici, dove quello che risuona a campi più bassi è quello legato all'anello triazolico. Gli ultimi due segnali, che cadono a 30 e 26 ppm, sono dovuti ai metili dei due gruppi *t*-butilici.

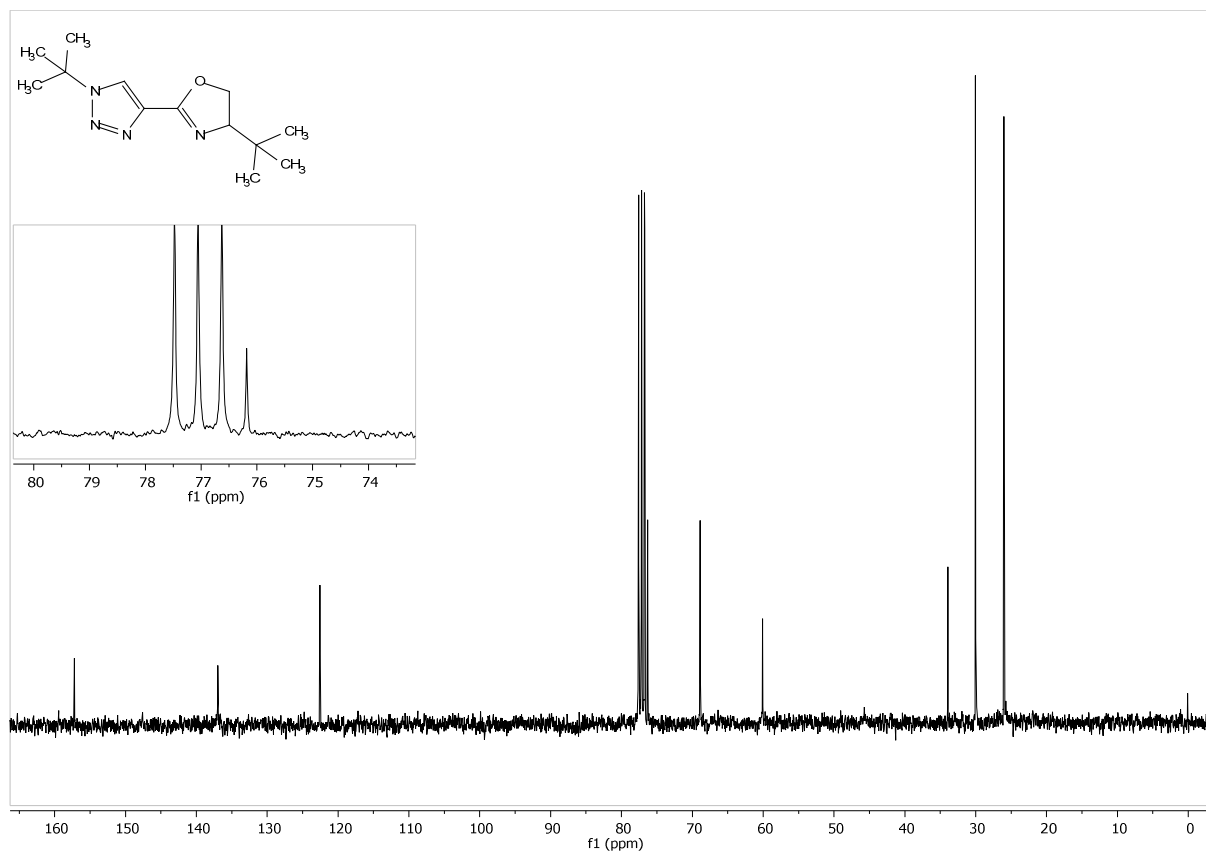


Figura 25. Spettro ^{13}C NMR del legante **4.b**.

Nello spettro DEPT del composto sintetizzato è possibile identificare un segnale a intensità negativa e altri quattro segnali di atomi di carbonio non equivalenti. Questi dati sono in accordo con la struttura del composto **4.b** che presenta un solo $-\text{CH}_2-$ e quattro atomi di carbonio quaternari.

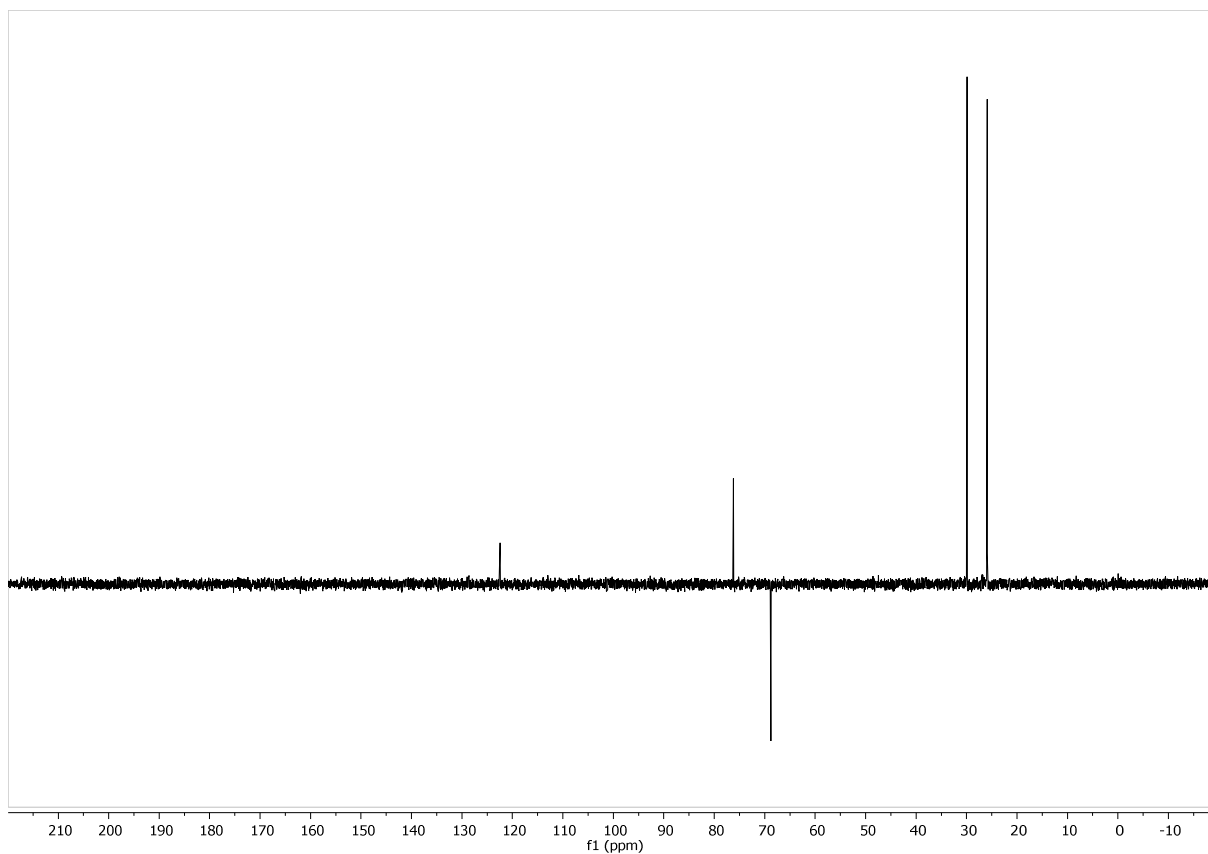


Figura 26. Spettro DEPT del legante 4.b.

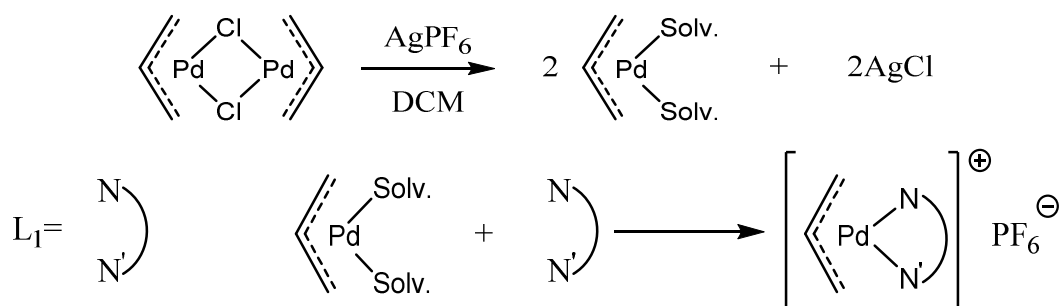
3.2 Sintesi di complessi di metalli di transizione con (S)-2-(1-(*t*-butil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4-isobutil-4,5-diidro ossazolo

Il primo legante (**L1**) è stato usato per sintetizzare vari complessi partendo dai seguenti precursori metallici:

- $[PdCl(\eta^3-C_3H_5)]_2$
- $[PdCl_2(CH_3CN)_2]$
- $[PtCl_2(CH_3CN)_2]$
- $[RuCl_2(p\text{-cymene})]_2$

3.2.1 Sintesi di $[Pd(\eta^3-C_3H_5)(L1)]^+ PF_6^-$

La sintesi di questo complesso consiste in due reazioni successive, nella prima il palladio allile dimero viene trattato con un sale di Ag^+ per allontanare i due atomi di cloro, mentre nella seconda reazione vi è la coordinazione del legante al Pd^{2+} con la sintesi del complesso vero e proprio.



Schema 22. Passaggi per la sintesi di $[Pd(\eta^3-C_3H_5)(L1)]^+ PF_6^-$

La prima reazione viene condotta in atmosfera inerte e temperatura ambiente, mentre la seconda viene condotta senza particolari accorgimenti. Il prodotto che viene ottenuto come una polvere giallo pallida per precipitazione da diclorometano-etero etilico è stato caratterizzato via 1H NMR e ^{13}C NMR, spettro bidimensionale e IR.

Lo spettro 1H NMR (**Figura 27**) conferma l'avvenuta formazione del complesso, i *chemical shift* dei vari protoni sono alterati rispetto a quelli del legante libero, con una tendenza a spostarsi a campi più bassi, in particolare quelli collocati sui due cicli del legante.

Il singoletto del protone triazolico cade a 8,35 ppm rispetto ai 8,04 ppm del legante libero, il protone sul carbonio asimmetrico dell'anello ossazolinico cade a 4,40 ppm mentre nel legante libero cade a 4,25 pp. Gli altri due protoni dell'anello ossazolinico, che appaiono come due tripletti, risuonano a 4,95 ppm e 4,33 ppm, mentre nel legante libero cadono a 3,93 ppm e 4,47 ppm. Anche gli altri protoni del legante risultano avere *chemical shifts* alterati rispetto al legante libero, ma non nella stessa misura dei protoni collocati sugli anelli legati al palladio.

Il singoletto dei protoni del gruppo *t*-butilico legato all'anello triazolico cade a 1,74 ppm, i due doppietti dei sei protoni metilici del gruppo isobutile cadono a 0,96 ppm, il protone centrale del gruppo isobutile origina un settetto che viene parzialmente coperto dal singoletto dei protoni *t*-butilici, i due protoni del gruppo isobutilico legati all'ossazolina generano un multipletto complesso tra 1,4 ppm e 1,7 ppm.

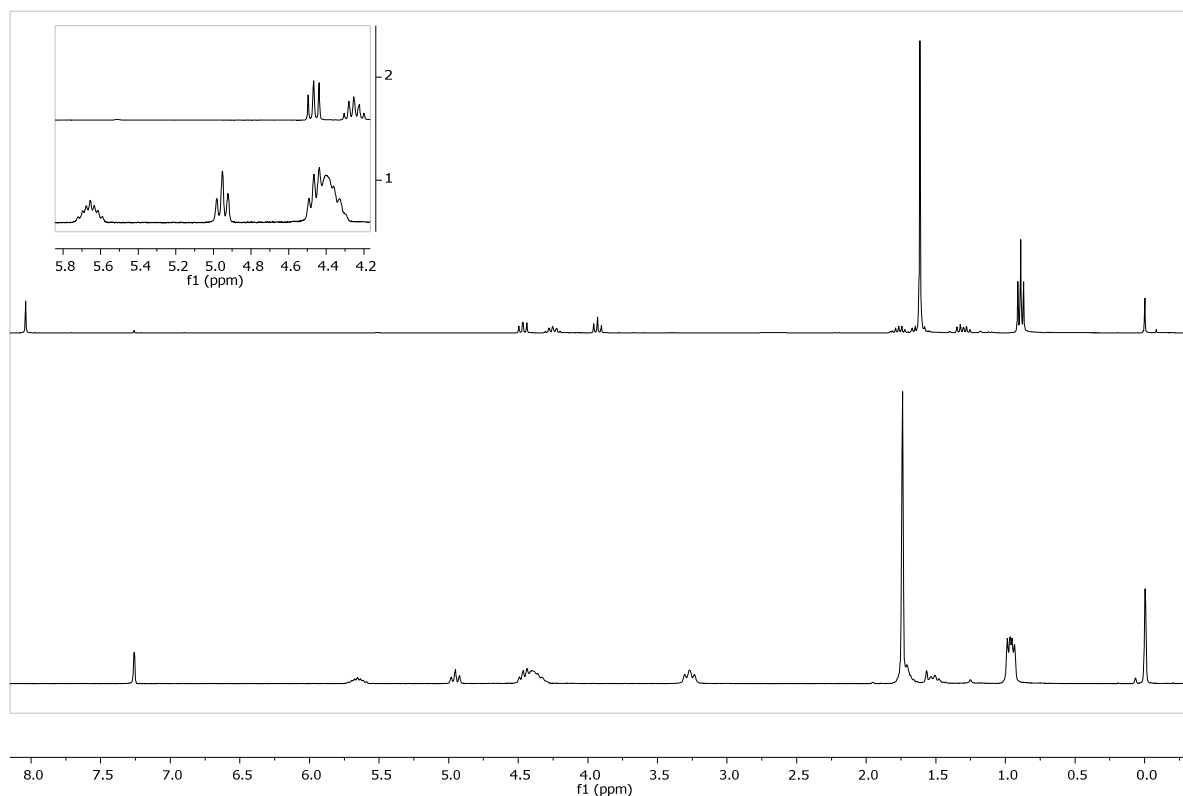


Figura 27. Spettro ^1H NMR del complesso $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{L1})]^+ \text{PF}_6^-$ (inferiore) confrontato con lo spettro del legante libero.

Nello spettro ^1H NMR è possibile identificare anche i segnali dei protoni del legante allilico, è molto interessante notare come, al seguito della formazione del complesso, i protoni allilici *syn* e *anti* non sono più chimicamente equivalenti e quindi 4 segnali anche se parzialmente sovrapposti. Dovrebbero risuonare come due doppietti di doppietti, ma appaiono come tripletti a 3,27 ppm e 4,46 ppm. Il protone allilico centrale fornisce un segnale complesso a 5,66 ppm.

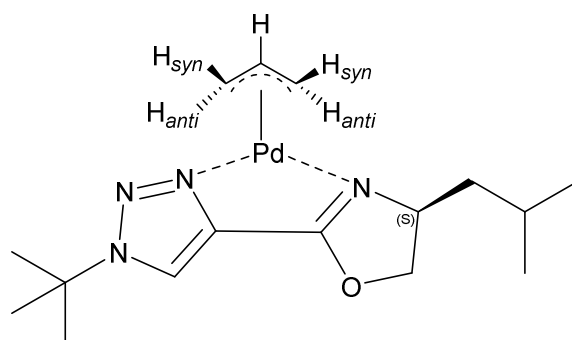


Figura 28. Complesso $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{L1})]^+$ con i protoni allilici *anti* e *syn* evidenziati.

Nello spettro ^{13}C NMR, anche se alcuni segnali sono molto bassi è possibile identificare 13 atomi di carbonio non equivalenti, confermando la sintesi del complesso. Il segnale a 164 ppm è dovuto al carbonio tra l'atomo di azoto e ossigeno sull'anello ossazolinico, il segnale

a 137 ppm invece è dovuto al carbonio C4 sull'anello triazolico, il segnale che cade a 124 ppm è dovuto al C5 triazolico. A 116, 61,85 e 61,16 ppm è possibile identificare delle risonanze appena visibili; sono causate dagli atomi di carbonio del gruppo allilico legato al centro metallico. I segnali a 64 e 63 ppm sono dovuti all'atomo di carbonio asimmetrico e al carbonio quaternario del gruppo *t*-butilico. Il segnale 45 ppm è dovuto al carbonio secondario isobutilico mentre l'intenso segnale a 30 ppm è dovuto ai tre atomi di carbonio metilici del gruppo *t*-butilico. Il segnale a 25 ppm è causato dalla risonanza dell'atomo di carbonio terziario isobutilico e infine le ultime due risonanze, che cadono a 23 e 22 ppm, sono causate dai due atomi di carbonio metilici del gruppo isobutilico. È interessante notare come, rispetto al legante libero, questi due segnali che prima erano quasi sovrapposti ora sono distanziati.

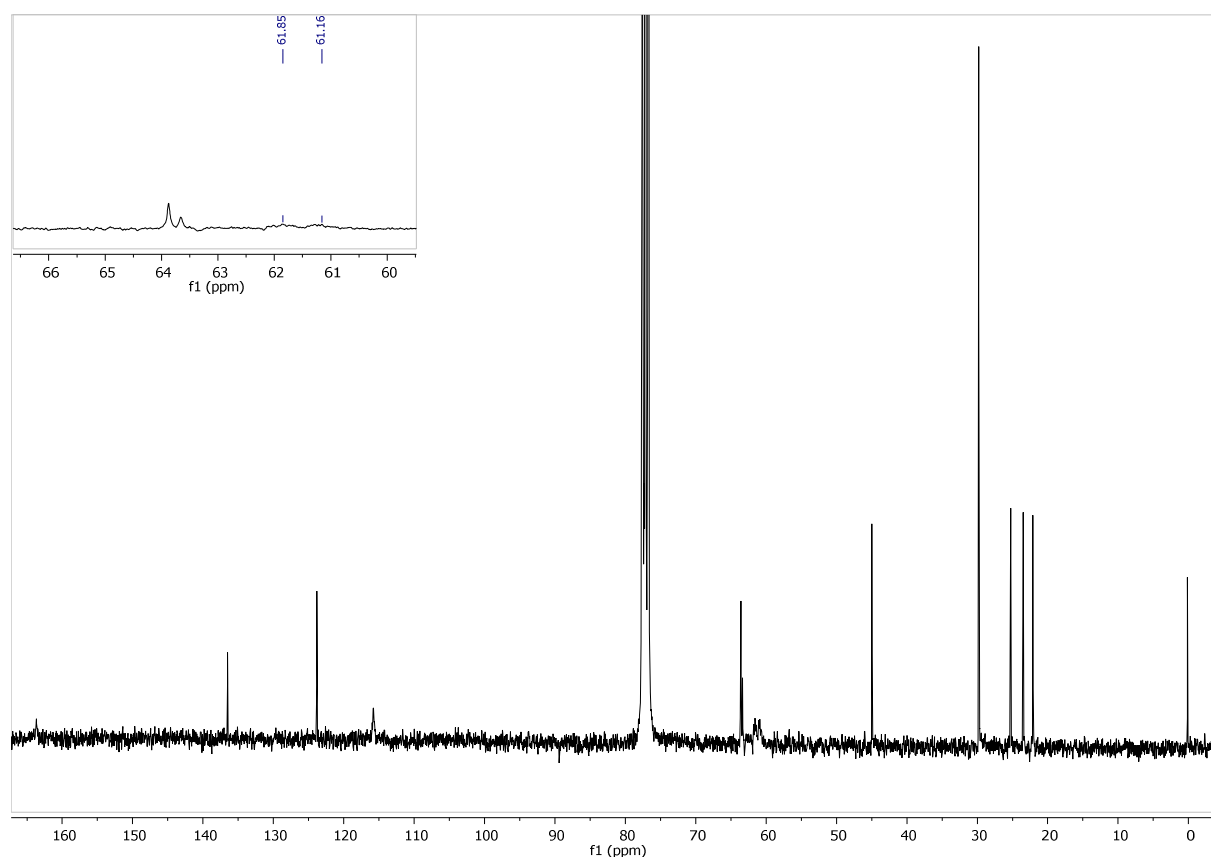
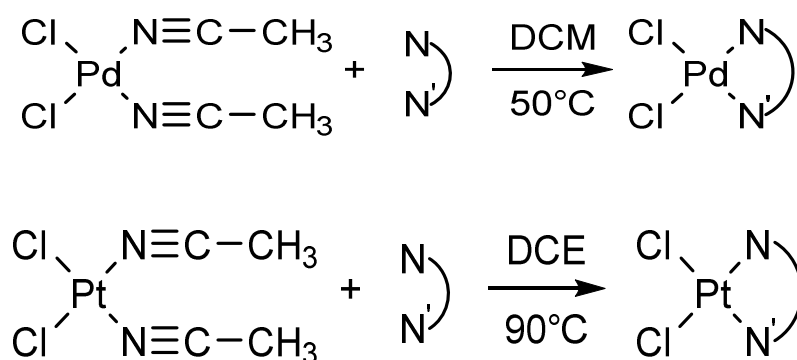


Figura 29. Spettro ¹³C NMR del complesso [Pd(η³-C₃H₅)(L1)]⁺ PF₆⁻.

3.2.2 Sintesi di [PdCl₂(L1)] e di [PtCl₂(L1)]

Le sintesi dei due complessi sono state condotte adottando condizioni sperimentali simili, ovvero agitando la miscela di reazione sotto atmosfera inerte ad alta temperatura (per il complesso di palladio in diclorometano a refluxo per 3 ore, mentre per il complesso di platino il riscaldamento dicloroetano a refluxo per 24 ore). Il *work up* dei prodotti si è rivelato particolarmente laborioso: per ottenere i prodotti puri è stato eseguito un trattamento con carboni attivi, a cui è seguita una ricristallizzazione in etere etilico; infine i due complessi sono stati cristallizzati per diffusione.



Schema 23. Schema di sintesi di [PdCl₂(L1)] e di [PtCl₂(L1)].

Il procedimento di cristallizzazione per diffusione è stato effettuato usando due provette collegate tra loro nella parte superiore e tappate in modo da isolarle dall'atmosfera esterna. In una è stato inserito un solvente in cui i complessi non sono solubili (etere etilico) e nell'altra è stato inserito la minima quantità di un solvente più altobollente del primo (diclorometano) e vi è stata disciolta una piccola aliquota dei complessi, occorre fare attenzione per evitare che i due liquidi vengano in contatto tra loro. Nel corso di vari giorni la diffusione via vapore del solvente bassobollente, in cui il complesso è insolubile, nella soluzione del complesso provoca la formazione di cristalli di prodotto puro, che pur tuttavia non si sono dimostrati idonei per indagini strutturali mediante diffrazione dei raggi X.

Entrambi i complessi sono stati caratterizzati via ¹H NMR, ¹³C NMR e IR.

Lo spettro ¹H NMR di [PdCl₂(L1)] (**Figura 30**) conferma che il complesso si è formato con successo; similmente al complesso [Pd(η³-C₃H₅)(L1)]⁺, i segnali di vari protoni sono spostati a campi più alti. Un utile indicatore dell'avvenuta reazione è l'assenza del segnale dall'acetonitrile, che nel complesso di partenza appare come singoletto a 2,10 ppm.

I segnali dei vari protoni mantengono gli accoppiamenti già visti nel legante libero, il segnale del protone triazolico cade a 8,08 ppm, mentre quelli dei tre protoni sull'anello ossazolinico cadono a 5,18 ppm, 4,55 ppm e 4,44 ppm. I segnali dei gruppi metilici cadono rispettivamente per il gruppo *t*-butile a 1,73 ppm e per il gruppo isobutile a 0,95 ppm. Nello spettro è possibile individuare chiaramente un tripletto a 2,39 ppm dovuto ad uno dei protoni del CH₂ del gruppo isobutile che a causa della coordinazione subisce un notevole spostamento a campi più alti. L'altro protone del CH₂ e il CH dell'isobutile risuonano come multipletti complessi a 1,41 ppm e 1,64 ppm, rispettivamente. Il singoletto che cade 3,72 ppm è un residuo del solvente (dicloroetano), che è stato usato durante la ricristallizzazione.

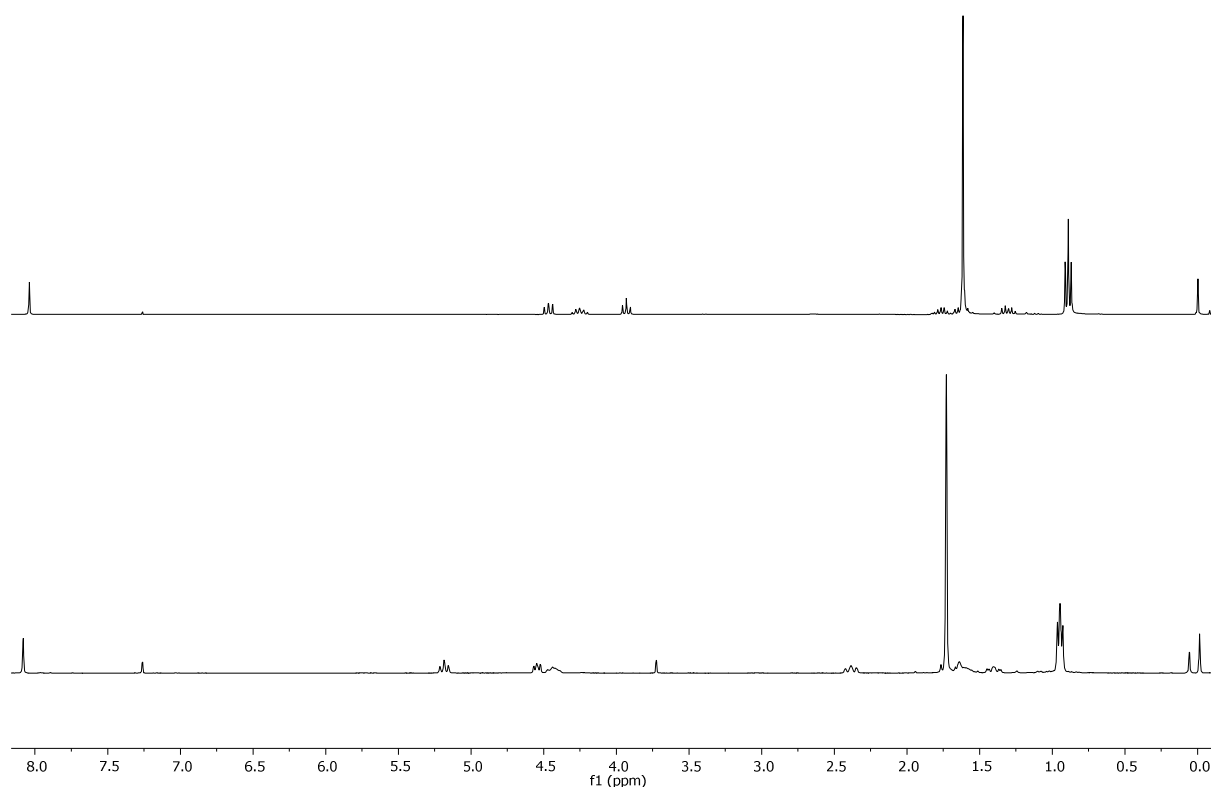


Figura 30. Spettro ¹H NMR di [PdCl₂(L1)], lo spettro superiore è quello del legante libero, lo spettro inferiore è del complesso.

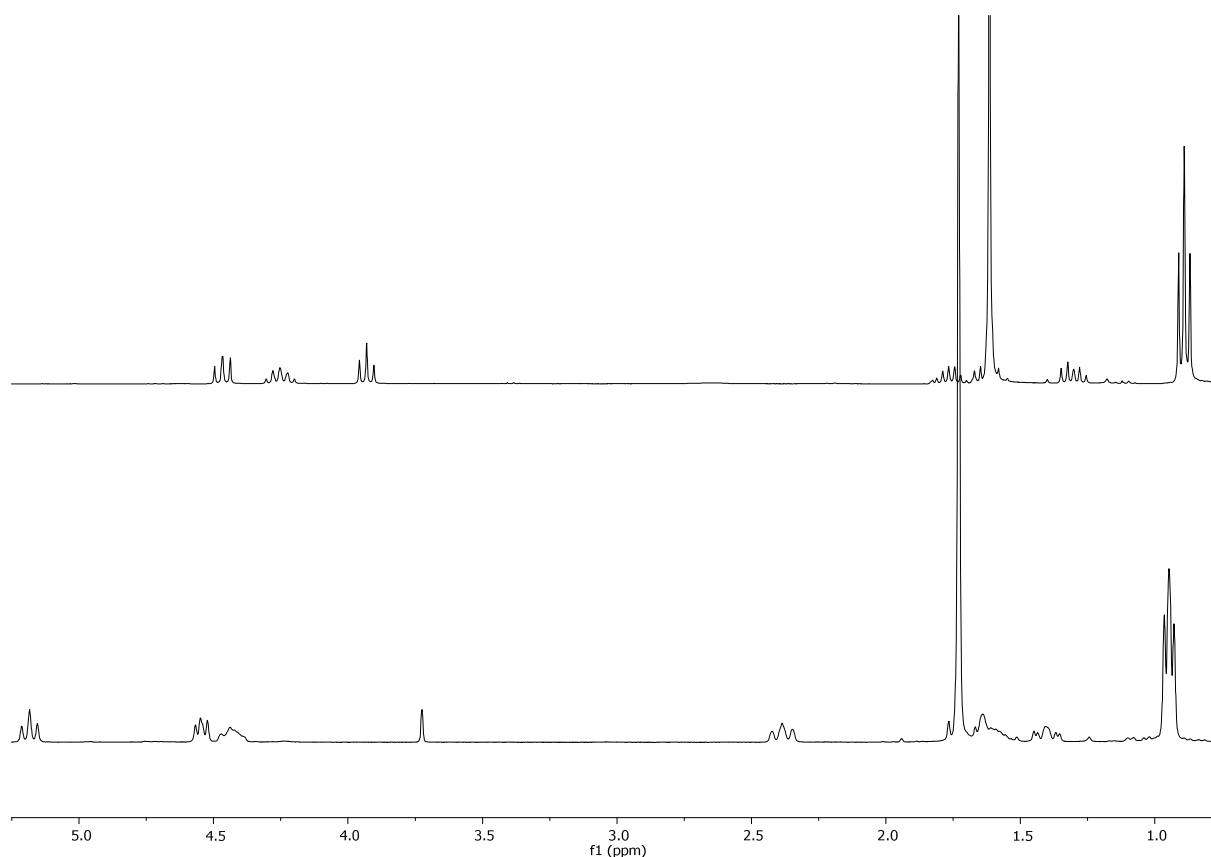


Figura 31. Ingrandimento dello spettro precedente della zona 1-5 ppm.

Lo spettro ^{13}C NMR si mantiene simile a quello del complesso $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{L1})]^+$, a 164 ppm si trova il segnale del carbonio compreso tra gli atomi di ossigeno e azoto dell'ossazolina, mentre i segnali a 137 e 123 ppm sono dovuti agli atomi C4 e C5 del triazolo. Il segnale a 79 ppm è causato dal carbonio secondario sull'anello ossazolinico ed è notevolmente spostato a campi più bassi rispetto al segnale analogo del legante libero. Le due risonanze che cadono a 64 e 62 ppm sono causate dal carbonio asimmetrico e dall'atomo di carbonio quaternario del gruppo *t*-butilico, mentre il segnale a 43 ppm è causato dall'atomo di carbonio secondario del gruppo isobutilico. Il segnale intenso a 30 ppm è dato dalla risonanza dei tre carboni metilici del gruppo *t*-butilico. Infine il segnale a 26 ppm è dato dal carbonio terziario isobutilico e i segnali che cadono a 24 e 21 ppm sono dati dai due carboni metilici del gruppo isobutilico non chimicamente equivalenti tra loro. Anche in questo caso i loro segnali sono molto più separati rispetto al legante libero.

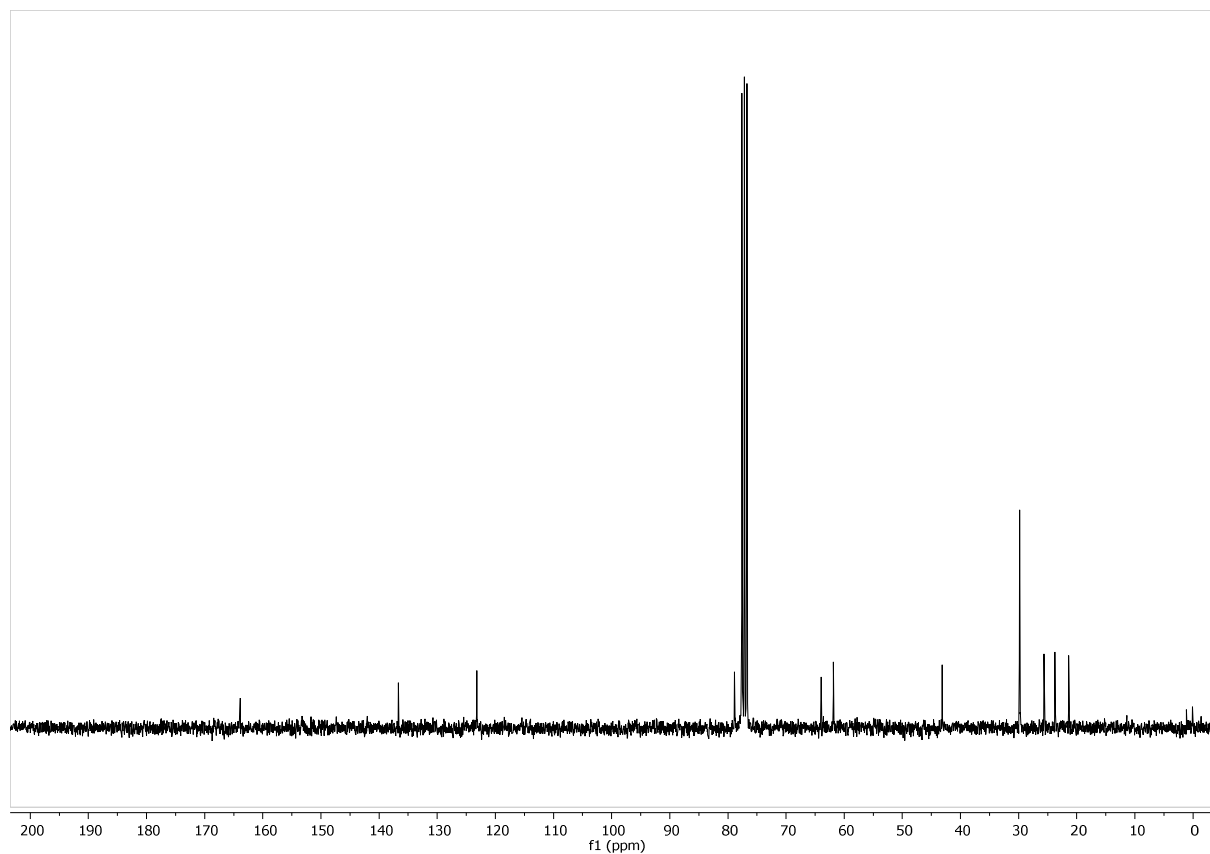


Figura 32. Spettro ^{13}C NMR di $[\text{PdCl}_2(\text{L1})]$.

La sintesi del complesso $[\text{PtCl}_2(\text{L1})]$ si è rivelata molto più problematica di quella dell'analogo complesso di palladio. La sua purificazione è stata particolarmente difficoltosa e non è stato possibile eliminare del tutto uno o più sottoprodotti come è possibile osservare dallo spettro ^1H NMR (**Figura 33**). Il prodotto principale presenta uno spettro molto simile a quello di $[\text{PdCl}_2(\text{L1})]$, quindi si può affermare che la sintesi del complesso è andata a buon fine.

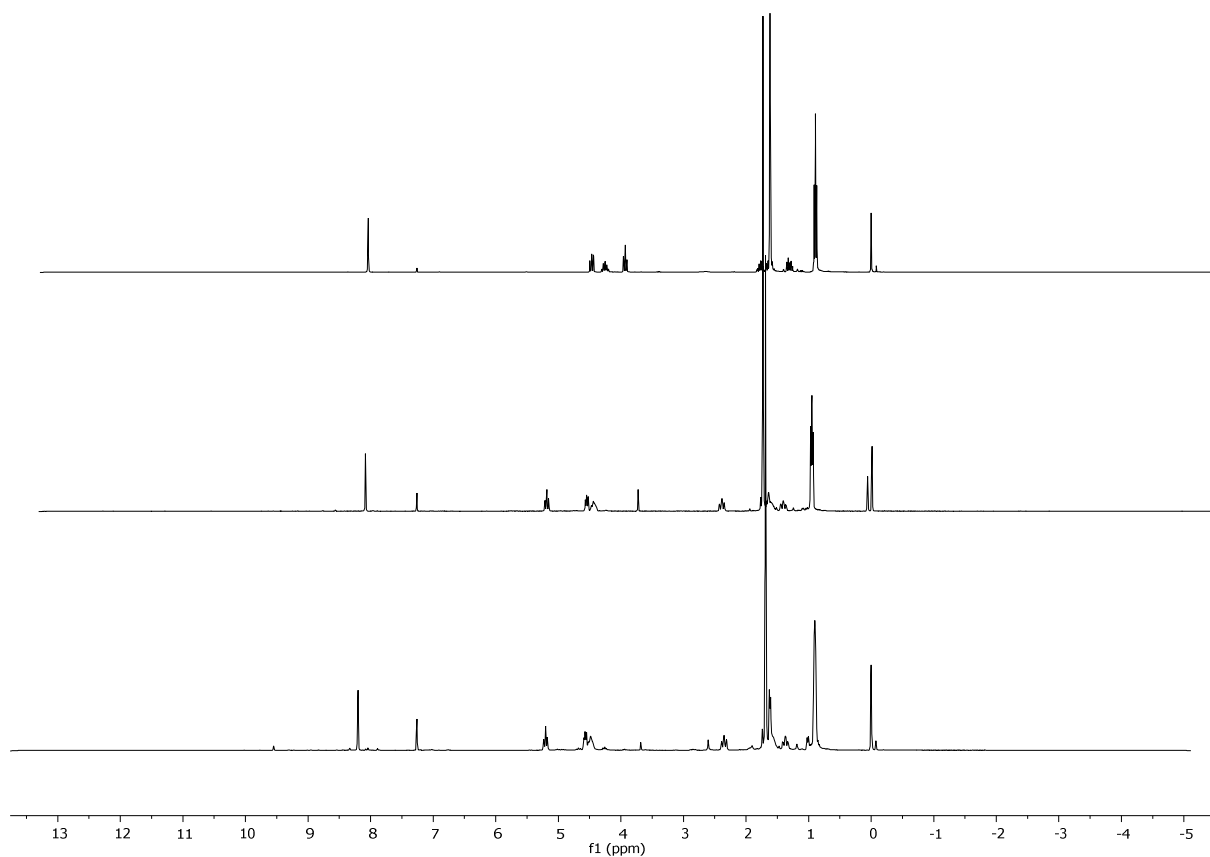


Figura 33. Spettri ^1H NMR dell'alto verso il basso di: legante libero, $[\text{PdCl}_2(\text{L1})]$, $[\text{PtCl}_2(\text{L1})]$.
 Concentrandosi nella zona compresa tra 1,6 e 5,2 ppm (**Figura 34**) troviamo i tre protoni dell'anello ossazolinico che cadono a 4,48 ppm, 4,57 ppm e 5,20 ppm, uno dei protoni legati all'atomo di carbonio secondario del gruppo isobutilico cade a 2,35 ppm. A 1,7 ppm si può vedere il segnale dei nove protoni *t*-butilici, mentre a 1,6 ppm risuona un altro protone isobutilico.

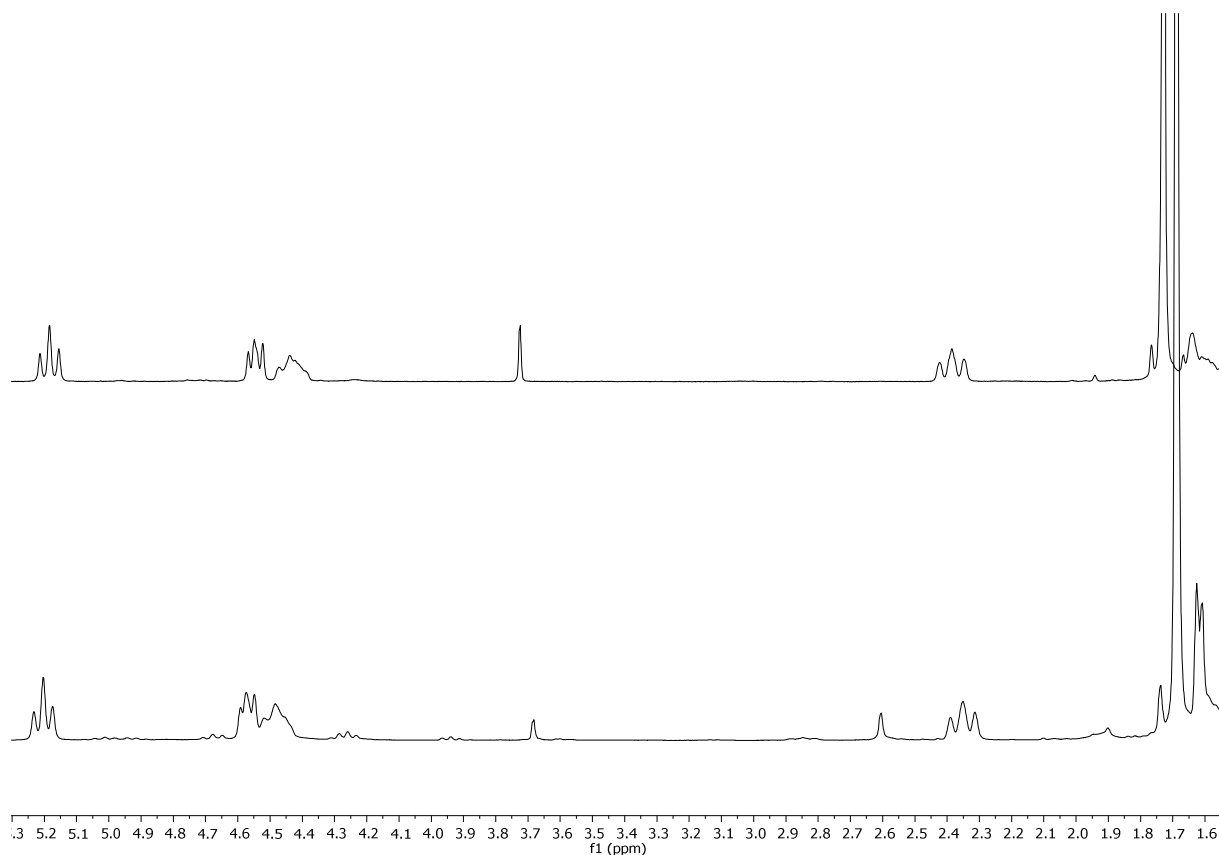


Figura 34. Ingrandimento della zona compresa tra 1,6 e 5,2 ppm degli spettri ^1H NMR di $[\text{PdCl}_2(\text{L1})]$ (superiore) e $[\text{PtCl}_2(\text{L1})]$ (inferiore).

Anche lo spettro ^{13}C NMR mostra tracce di un sottoprodotto, come si può notare nella zona dello spettro compresa tra 31 e 29 ppm. Il resto dello spettro si mantiene simile a quello di $[\text{PdCl}_2(\text{L1})]$, come nel caso dello spettro ^1H NMR le risonanze dei vari atomi di carbonio rispetto al legante libero si sono spostate a campi più bassi, a riprova dell'avvenuta formazione del complesso.

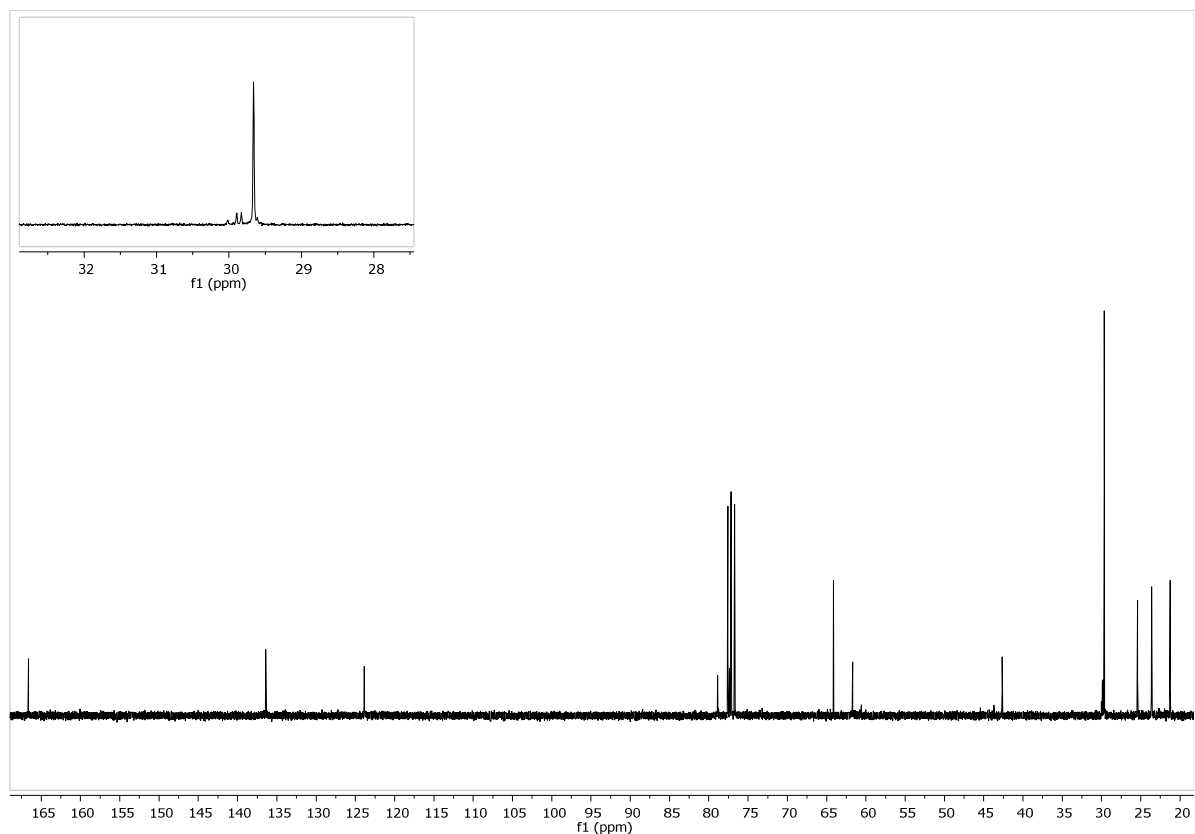
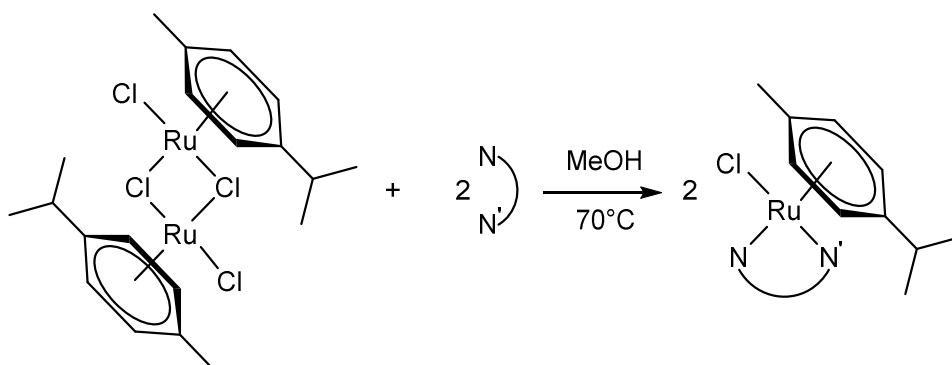


Figura 35. Spettro ^{13}C NMR di $[\text{PtCl}_2(\text{L1})]$.

3.2.3 Sintesi di $[\text{RuCl}(p\text{-cymene)} (\text{L1})]$



Schema 24. Schema di sintesi del complesso $[\text{RuCl}(p\text{-cymene)} (\text{L1})]$

Sono stati fatti svariati tentativi di sintetizzare questo complesso, ma nessuno ha avuto successo. La reazione è stata condotta riscaldando il precursore metallico con un equivalente di legante in MeOH, sotto atmosfera inerte, a 70 °C. Dopo aver allontanato il solvente di reazione, il solido color arancio che si ottiene è stato macinato in etere etilico. Si ottiene un solido microcristallino arancio di cui si è registrato lo spettro ^1H NMR che però evidenzia la presenza di due diversi complessi metallici che non è stato possibile

separare. Come è possibile vedere nello spettro ^1H NMR, (**Figura 36**), i segnali diagnostici della presenza del legante, ovvero il segnale del protone triazolico a 9,05 ppm e il segnale dei protoni del gruppo *t*-butilico a 1,80 ppm, risultano sdoppiati. Questo fenomeno è la riprova della formazione di due diversi complessi metallici, i segnali sono spostati rispetto al legante libero, ma sono stati ottenuti due diversi complessi con il legante coordinato in maniera lievemente diversa.

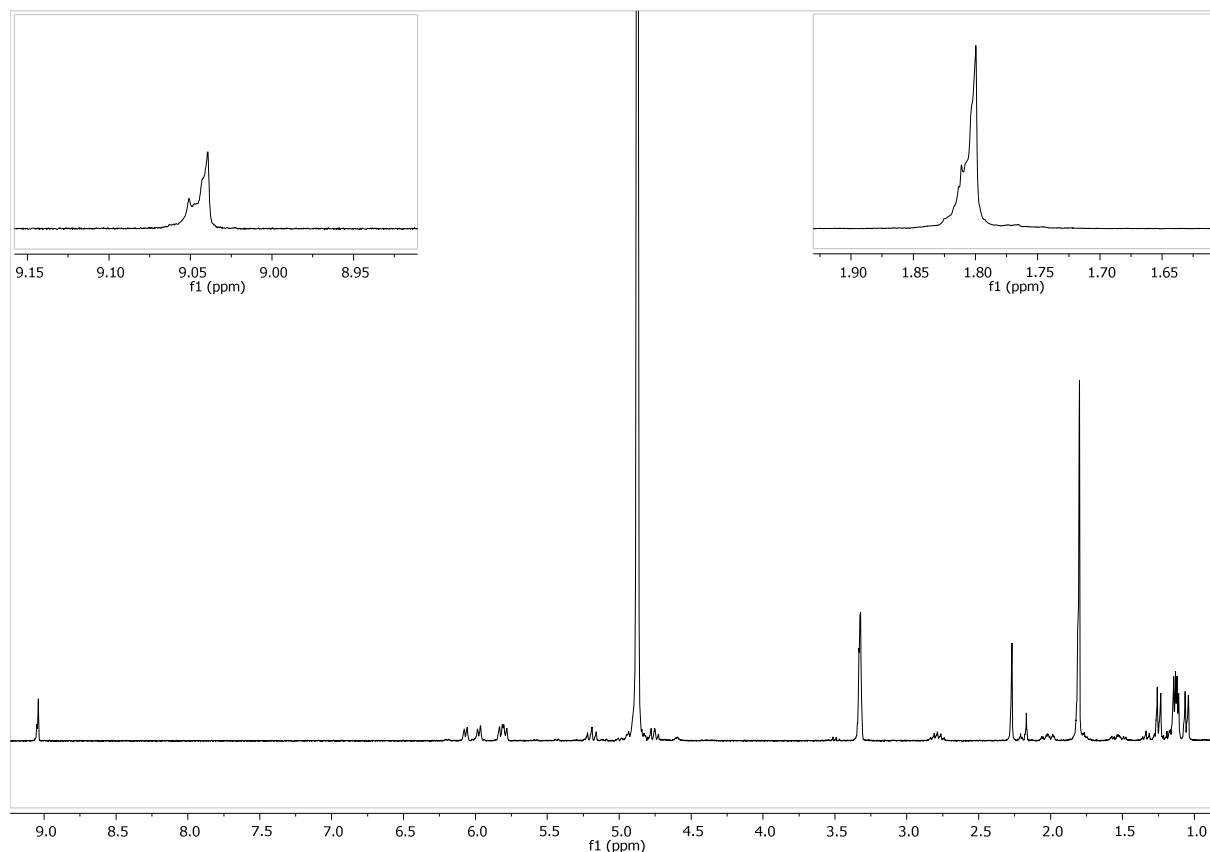
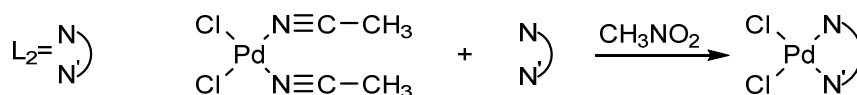


Figura 36. Spettro ^1H NMR di $[\text{RuCl}(p\text{-cymene})]$ (L1).

3.3 Sintesi di complessi di metalli di transizione con (S)-4-(t-butil)-2-(1-(t-butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4,5-diidro ossazolo

Con il secondo legante (**L2**) sono state eseguiti alcuni tentativi di sintetizzare i relativi complessi di PdCl₂(**L2**) e PtCl₂(**L2**), usando come precursori [PdCl₂(CH₃CN)₂] e [PtCl₂(CH₃CN)₂]. Le sintesi di entrambi i complessi sono risultate molto più difficoltose di quelle effettuate con il legante **L1**, in particolare sembra che in queste sintesi i solventi clorurati portino alla decomposizione dei complessi formati.

3.3.1 Sintesi di [PdCl₂(**L2**)]



Schema 25. Schema sintesi [PdCl₂(**L2**)].

Differentemente che con il primo legante, la sintesi è stata condotta in CH₃NO₂ e a temperatura ambiente. Il cambio di solvente è stato giustificato dal sospetto che il complesso sia sensibile ai solventi organici clorurati usati sia durante le sintesi sia durante le misure NMR. Il prodotto è stato caratterizzato via ¹H NMR, ¹³C NMR e IR.

Come si evince dallo spettro ¹H NMR riportato in **figura 37** il prodotto atteso si forma, ma è accompagnato dalla presenza di sottoprodotti che non è stato possibile identificare e allontanare. In particolare il protone del triazolo cade come un singoletto a 9,85 ppm indicando che esso è coordinato al metallo, i due t-butile risuonano a 1,49 (quello legato al triazolo) e 1,26 (quello legato all'ossazolina). I protoni dell'anello ossazolinico che nel legante libero risuonano a 4,35; 4,22 e 4,02, vengono spostati a 4,54, 4,51 e 4,32 ppm. A causa della sua bassa sensibilità intrinseca, lo spettro ¹³C mostra solo i segnali relativi al complesso atteso, dove i segnali dei vari atomi di carbonio sono spostati a campi più bassi rispetto al legante libero.

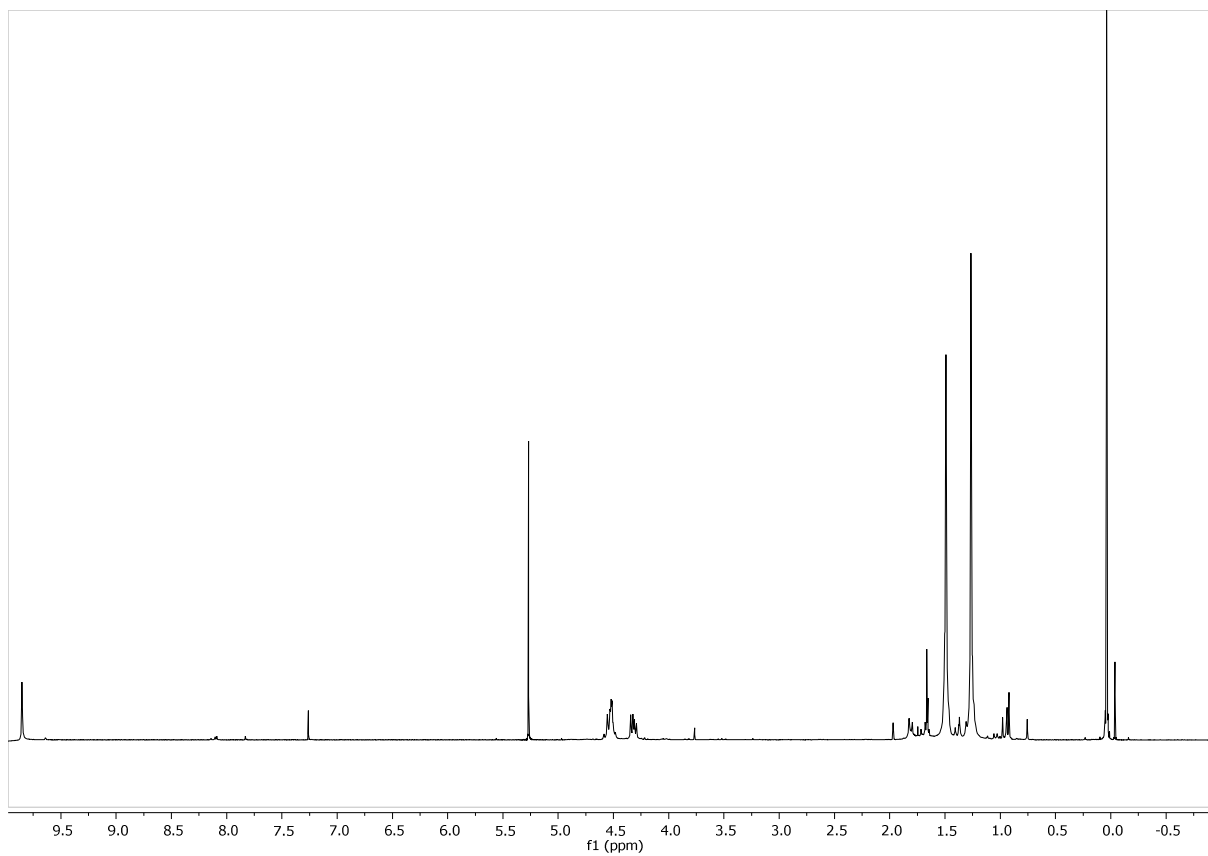


Figura 37. Spettro ^1H NMR di $[\text{PdCl}_2(\text{L2})]$.

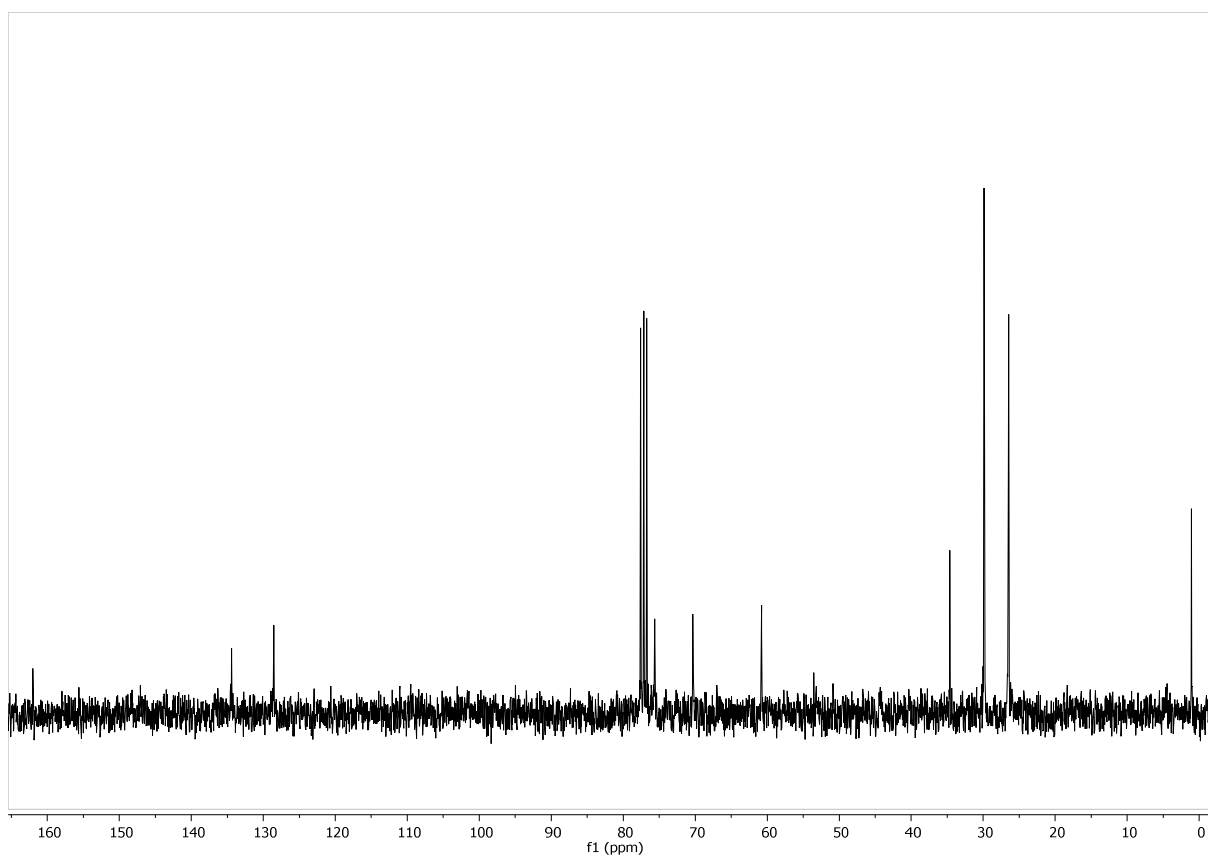
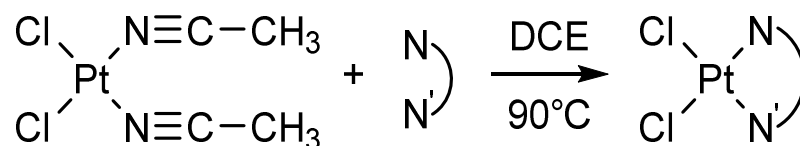


Figura 38. Spettro ^{13}C NMR di $[\text{PdCl}_2(\text{L2})]$.

3.3.2 Sintesi di [PtCl₂(L2)]



Schema 26. Schema sintesi [PtCl₂(L2)].

La sintesi di questa specie è stata tentata solo una volta facendo reagire quantità equivalenti di PtCl₂(CH₃CN)₂ e **L2** in DCE a 90 °C. Anche per prolungato riscaldamento (fino a 48 ore) si ottiene un prodotto che sembra contenere il legante L2 in forma monolegata attraverso uno degli atomi di azoto del legante triazolico. Il prodotto è stato caratterizzato via ¹H NMR, ¹³C NMR e IR.

Infatti il protone triazolico risuona a 8,69 ppm ($\Delta\delta = 0,6$ ppm), mentre il *t*-butile relativo risuona a 1,63 ppm. I protoni relativi alla ossazolina risuonano a 4,34; 4,19 e 3,99 ppm: praticamente invariati rispetto il legante libero, sembrerebbe quindi che **L2** si leghi solo uno degli atomi di azoto del triazolo, ma i dati finora ottenuti non ci permettono di decidere se si coordina l'atomo di azoto N2 o N3. Non abbiamo indicazioni definitive sulla natura del quarto legante coordinato al platino.

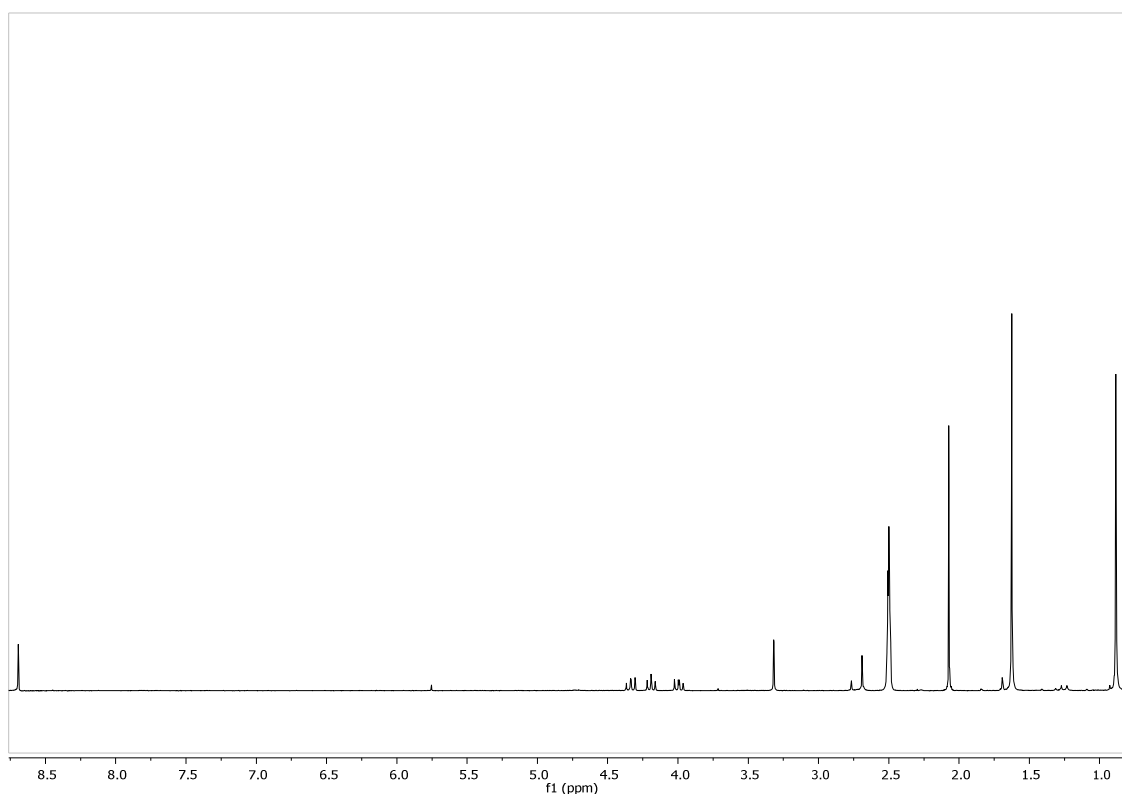


Figura 39. Spettro ¹H NMR di [PtCl₂(L2)].

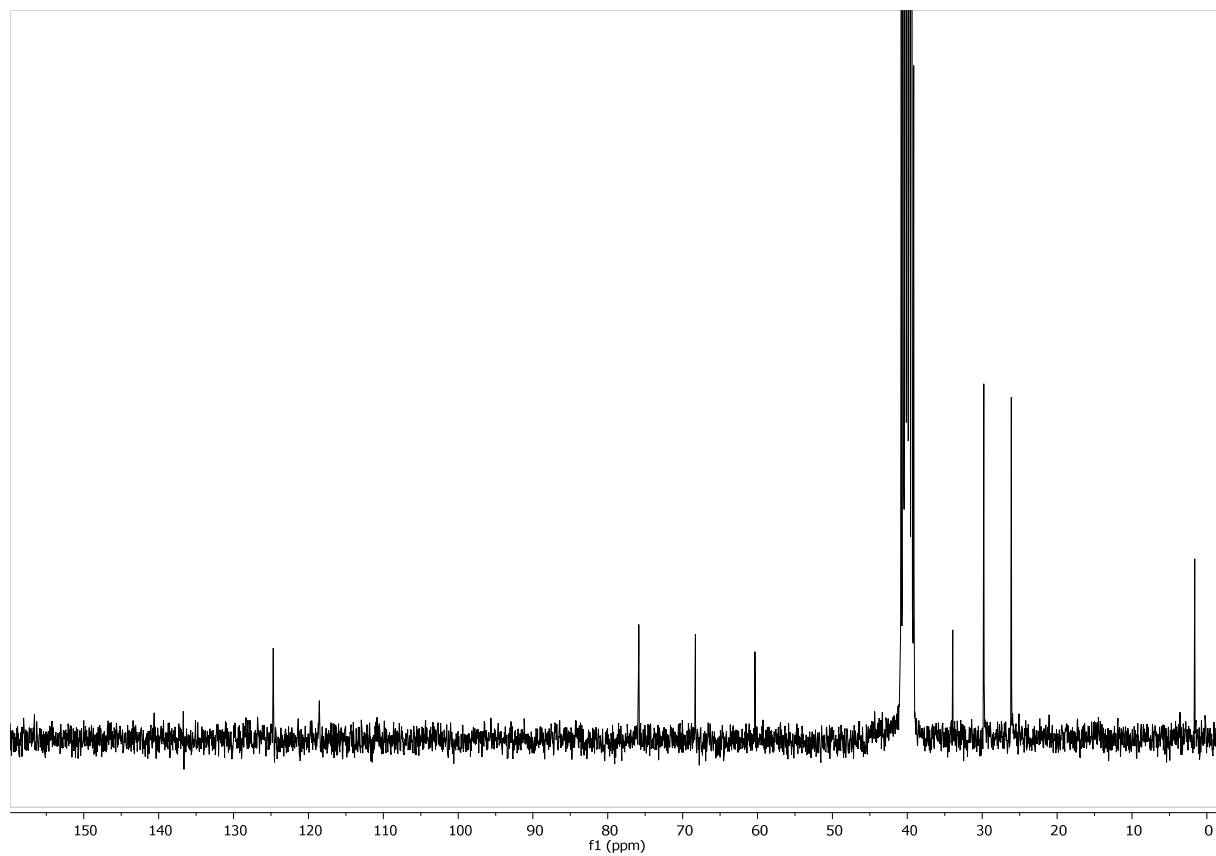


Figura 40. Spettro ^{13}C NMR di $[\text{PdCl}_2(\text{L}2)]$.

4.PARTE SPERIMENTALE

4.1 Strumentazioni e metodi analitici

Gli spettri IR sono stati registrati impiegando uno spettrofotometro *Perkin-Elmer®SpectrumOne* operante nella zona del medio infrarosso (4000-400 cm^{-1}). I campioni solidi sono stati ottenuti mescolando il prodotto e KBr in un mortaio, le pastiglie adatte alle misure sono state preparate tramite una pressa idraulica.

Gli spettri NMR sono stati registrati con uno spettrometro *Bruker® Avance 300* operante alla frequenza di 300.13 MHz per gli spettri ^1H NMR e 75,4 MHz per gli spettri ^{13}C NMR e bidimensionali.

i valori di chemical shift sono assegnati secondo la convenzione di attribuire segno positivo ai segnali che cadono a campi bassi rispetto al riferimento. Come riferimento è stato usato il segnale del solvente deuterato che a sua volta è riferito al segnale del TMS.

4.2 Reagenti e solventi

(S)-Leucinolo	Sigma Aldrich
(S)- <i>t</i> -butil-leucina	Sigma Aldrich
1,2 dicloroetano	Sigma Aldrich
Acetone- d_6	Euriso-Top
Acido propiolico	Sigma Aldrich
Acqua distillata	Solvias
Allil cloruro	Sigma Aldrich
Ascorbato di sodio	Sigma Aldrich
CD_3OD	Euriso-Top
CDCl_3	Sigma Aldrich
CH_2Cl_2	Sigma Aldrich
CH_3CN	Sigma Aldrich
CH_3NO_2	Sigma Aldrich
CuSO_4	Sigma Aldrich
DMSO- d_6	Euriso-Top
Etere etilico	Sigma Aldrich
EtOH	Sigma Aldrich
H_2SO_4	Sigma Aldrich

I ₂	Sigma Aldrich
K ₂ PtCl ₄	Sigma Aldrich
MeOH	Sigma Aldrich
Metil propiolato	Sigma Aldrich
MgSO ₄	Sigma Aldrich
NaBH ₄	Sigma Aldrich
NaCl	Sigma Aldrich
NaN ₃	Sigma Aldrich
NaOH	Sigma Aldrich
PdCl ₂	Sigma Aldrich
RuCl ₃ ·3H ₂ O	Sigma Aldrich
SOCl ₂	Sigma Aldrich
<i>t</i> -BuOH	Sigma Aldrich
<i>t</i> -butil bromuro	Sigma Aldrich
THF	Sigma Aldrich

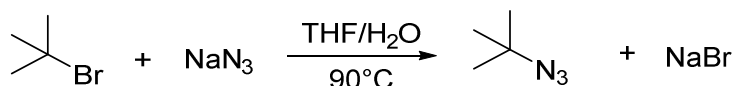
4.3 Sintesi del (*S*)-2-(1-(*t*-butil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4-isobutil-4,5-diidro ossazolo.

4.3.1 Sintesi della *t*-butil azide

La sintesi della *t*-butil azide è stata eseguita tramite due diversi procedimenti:

- Via *t*-BuBr
- Via *t*-BuOH

Sintesi da *t*-butil bromuro



Schema 27. Schema di sintesi della *t*-butil azide via *t*-butil bromuro.

Per questa reazione è stato seguito il metodo descritto da M. Swetha *et al*^[47].

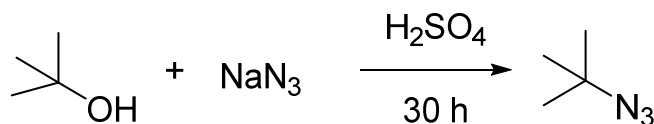
In un pallone a un collo da 100 ml viene preparata la soluzione di NaN₃ (7,15 g, 0,11 mol) in H₂O (14ml), si mantiene la soluzione sotto agitazione fino al completo scioglimento

dell'azide. A parte viene preparata una soluzione *t*-BuBr (8,5 ml, 10,31 g, 0,075 mol) in THF (3 ml), che viene aggiunta alla soluzione acquosa tramite pipetta pasteur. Sotto agitazione si porta la miscela a riflusso (90°C) per 90 minuti.

Al termine dei 90 minuti si nota la formazione di una fase organica sopra quella acquosa, che ha assunto un colore arancione. Dopo aver lasciato raffreddare la soluzione si trasferiscono le due fasi in un imbuto separatore, la fase organica superiore viene separata, lavata con 2 × 10 ml di H₂O e anidrificata con MgSO₄. Dopo la filtrazione si ottengono 4,4 g di una soluzione organica incolore.

Da analisi ¹H NMR è emerso che la fase organica così ottenuta è costituita al 69% da *t*-BuN₃ (3,05 g, 31 mmol), mentre il rimanente 30% è costituito da *t*-BuOH e THF. La resa nel prodotto desiderato è del 41%.

Sintesi da *t*-BuOH



Schema 28. Schema di sintesi della *t*-butil azide via alcol *t*-butilico.

Attenzione: Durante questa sintesi un intermedio della reazione è il gas HN₃, che è altamente tossico ed esplosivo, la reazione va condotta sotto una cappa di sicura efficienza.

Per questa reazione è stato seguito il metodo descritto da J. C. Bottaro *et al*^[48].

In un pallone a un collo sono introdotti 27,5 ml di acqua e sotto agitazione vengono aggiunti goccia a goccia 14,9 ml (280 mmol) di H₂SO₄, lasciando sotto agitazione per 10 minuti. Dopo aver portato il sistema a 0 °C con un bagno a ghiaccio, si aggiungono 3,6 g (55 mmol) di NaN₃ in porzioni successive. A dissoluzione completa del solido si aggiungono 4,77 ml (50 mmol) di *t*-BuOH e la miscela viene lasciata sotto agitazione nel bagno a ghiaccio per 5 minuti.

Si rimuove quindi il bagno a ghiaccio, si ferma l'agitazione e si tappa il pallone con una coda collegata a un palloncino di gomma, la soluzione viene lasciata a temperatura ambiente per 24 ore. Successivamente si ripristina l'agitazione per 5 minuti, dopo di che il pallone viene nuovamente lasciato 6 ore a temperatura ambiente senza agitazione.

La fase organica surnatante formatasi durante la reazione viene recuperata e lavata con 2 × 5 ml di soluzione 0,5 M di NaOH e 2 × 5 ml di acqua distillata, si ottengono 3,30 g di *t*-

BuN₃ (resa 67%) che è un liquido incolore. Si eliminano tutte le tracce di HN₃ Il prodotto viene caratterizzato tramite ¹H NMR e ¹³C NMR.

NB. Si eliminano tutte le tracce di HN₃ eventualmente presenti nella fase acquosa rimasta dopo le estrazioni trattandola con NaOH a freddo sotto cappa.

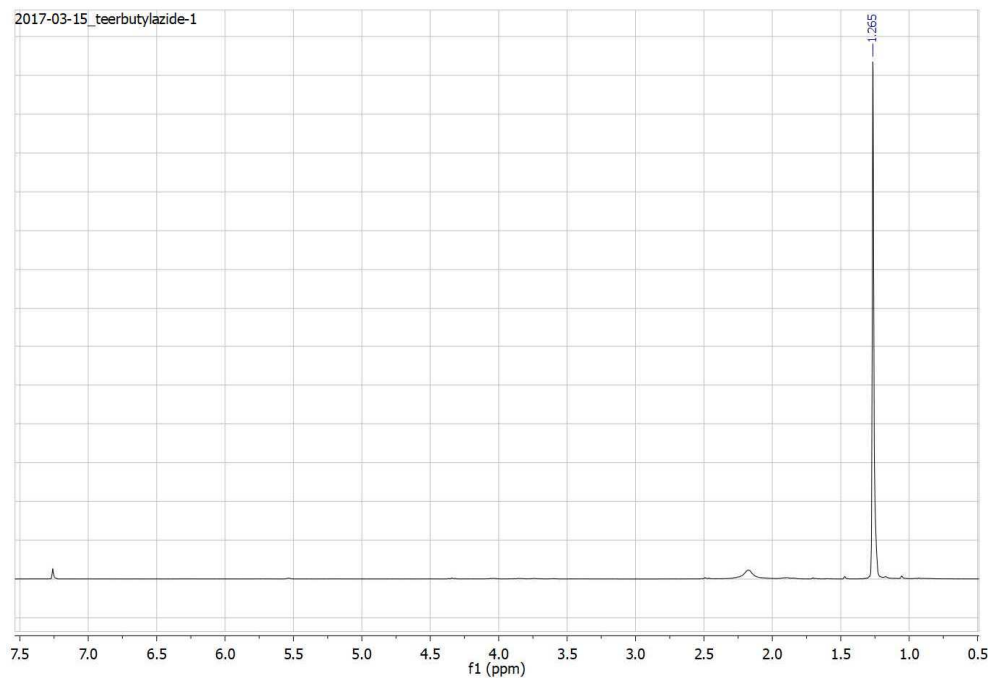


Figura 41. Spettro ¹H NMR della *t*-butil azide.

¹H NMR ((CD₃)₂CO, 298 K, δ): 1.29 (s, 9H, CH₃).

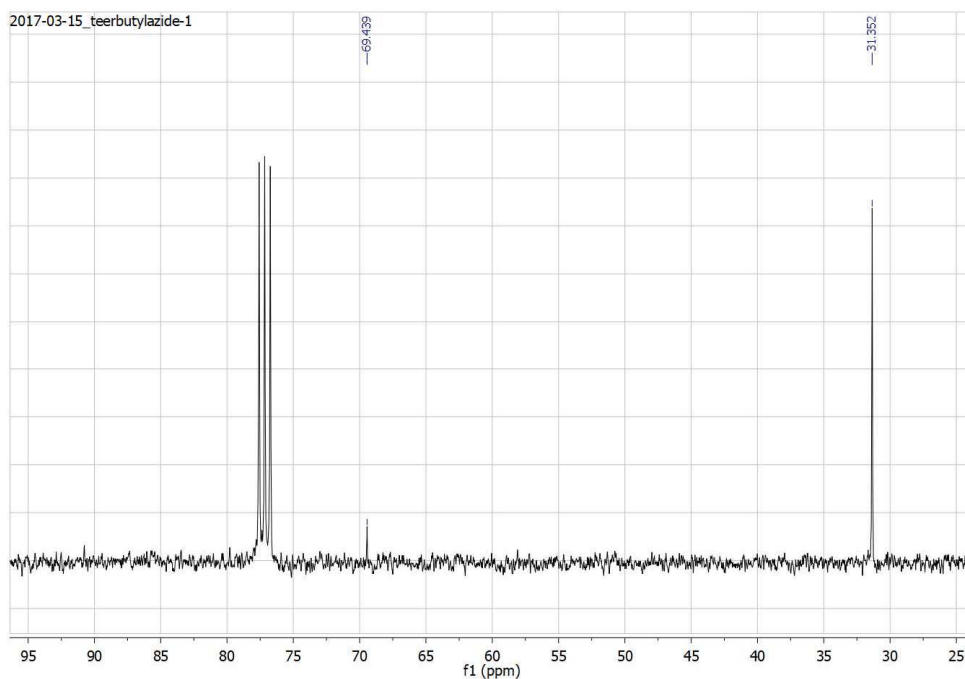
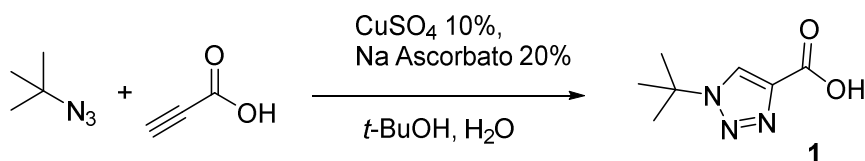


Figura 42. Spettro ¹³C NMR della *t*-butil azide.

¹³C NMR (CDCl₃, 298 K, δ): 69,4 (CN₃), 31,1 (CH₃).

4.3.4 Sintesi dell'acido (1-*t*-butil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-il) metanoico



Schema 29. Sintesi diretta dell'acido (1-*t*-butil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-il) metanoico.

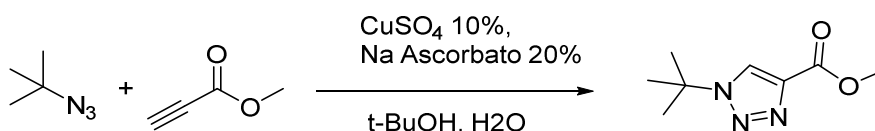
Per questa reazione è stato seguito il metodo descritto da A. Maisonal *et al*^[49].

In un pallone a due colli dotato di coda con palloncino e ancoretta magnetica sono posti: 500mg di **1** (5 mmol), 0,4 ml di acido propiolico (455 mg, 6,7 mmol), 8 ml di H₂O e 8 ml di *t*-BuOH. Il pallone viene tappato e portato sotto atmosfera inerte tramite 3 cicli vuoto azoto.

In un Beaker a parte viene preparata la soluzione di catalizzatore: 250mg di CuSO₄ (1 mmol) e 396 mg di ascorbato di sodio (2 mmol) vengono disciolti in 2 ml di H₂O, il liquido viene agitato fino a completa dissoluzione dei solidi. La soluzione marrone così ottenuta viene aggiunta in corrente di azoto al pallone, che viene lasciato sotto agitazione per 24 ore. Al termine del tempo di reazione viene prelevata una aliquota dalla soluzione con una pipetta pasteur, viene filtrata e tirata a secco e viene eseguito uno spettro ¹H NMR in cui non si osservano segnali riconducibili al prodotto atteso.

La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione per altre 24 ore al termine delle quali viene effettuata una ulteriore analisi ¹H NMR, ma anche questa dà esito negativo. Vista l'impossibilità di ottenere il prodotto **1** tramite questa procedura si è deciso di sintetizzarlo in maniera alternativa.

4.3.3 Sintesi del metil (1-*t*-butil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-il) metanoato



Schema 30. Schema di sintesi del metil (1-*t*-butil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-il) metanoato.

In un pallone da 100 ml a due colli, con refrigerante a ricadere, agitazione e tappo sono posti nell'ordine: 15 ml di H₂O, 15 ml di *t*-BuOH, 1,5 g (15 mmol) di *t*-BuN₃, 1,4 g (1,5 ml, 16,5 mmol) di metil propiolato. Si effettuano 3 cicli di vuoto-azoto per creare una

atmosfera inerte nel pallone. In un Beaker si sciolgono nel minimo volume di H₂O (circa 2 ml) 187 mg di CuSO₄ (0,75 mmol) e in un altro Beaker si sciolgono nel minimo volume di H₂O (circa 2 ml) 297 mg di ascorbato di Sodio (1,5 mmol).

Sotto corrente di azoto vengono aggiunti, sotto forte agitazione, prima la soluzione acquosa di CuSO₄ e a seguire la soluzione di ascorbato di sodio. Il sistema viene portato a 50° C e lasciato sotto agitazione per 24h.

Al termine delle 24 ore il sistema viene sfiatato e lasciato raffreddare a temperatura ambiente, il contenuto del pallone viene trasferito in un imbuto separatore da 500 ml e il solido rimasto viene sciolto in 40 ml di H₂O e 70 ml di CH₂Cl₂, che sono trasferiti a loro volta nell'imbuto separatore. La fase acquosa viene lavata con 50 ml di CH₂Cl₂, mentre le fasi organiche riunite sono lavate con 50 ml di H₂O. Le fasi organiche riunite vengono quindi anidificate con MgSO₄, filtrate e tirate a secco tramite pompa a vuoto.

Sul prodotto viene effettuata una prova TLC (soluzione DCM/Etere 95/5) per controllare la presenza di sottoprodotti non desiderati; la prova effettuata rivela la presenza di due composti principali più un terzo che eluisce per primo ma è quasi indistinguibile. La separazione dei prodotti avviene per via cromatografica.

La separazione è stata fatta su silice e come fase mobile è stata scelta la stessa usata per fare la prova TLC (soluzione DCM/Etere 95/5), l'analisi ¹H NMR rivela che il prodotto desiderato è l'ultimo ad eluire, mentre non è stato possibile identificare con certezza gli altri due. Il prodotto atteso è stato caratterizzato tramite ¹H NMR.

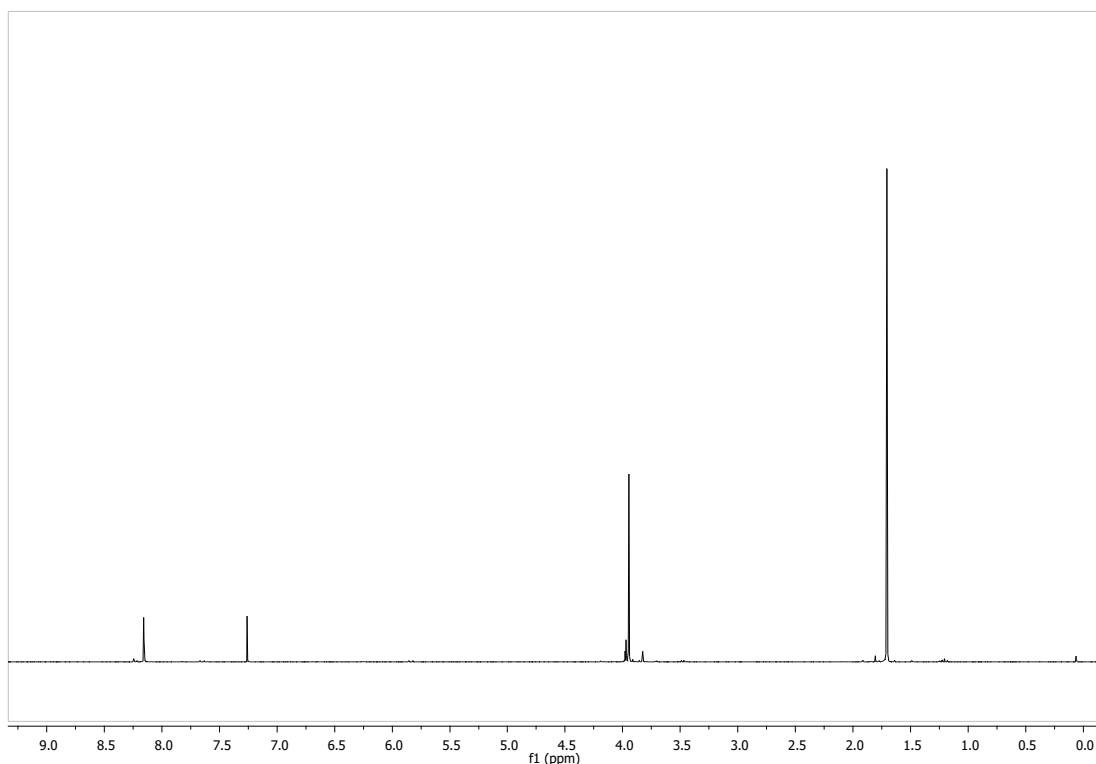
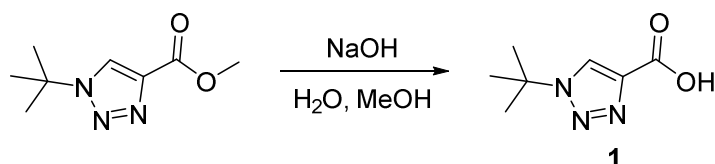


Figura 43. Spettro ^1H NMR del metil (1-*t*-butil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-il) metanoato.

^1H NMR (CDCl_3 , 298 K, δ): 8,16 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{triazol}}$), 3,95 (s, 3H, OCH_3), 1,70 (s, 9H, CH_3 *t*-bu).

4.3.4 Sintesi dell'acido (1-*t*-Butil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-il) metanoico



Schema 31. Schema di sintesi dell'acido (1-*t*-Butil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-il) metanoico.

Il prodotto della precedente reazione viene sciolto in 30 ml di MeOH e trasferito in un pallone da 100 ml insieme ad una ancoretta magnetica, sotto agitazione vengono aggiunti 10 ml di una soluzione acquosa al 10% di NaOH. La reazione viene lasciata procedere per 3 h. Si elimina al rotavapor il metanolo, la soluzione acquosa rimanente viene neutralizzata con HCl al 10%. Tramite imbuto separatore vengono effettuati tre lavaggi della fase acquosa con 20ml di DCM, le fasi organiche riunite vengono anidricate e tirate a secco ottenendo 1,86 g di prodotto (11 mmol) con una resa complessiva su questo passaggio e del precedente del 73%. Il prodotto è stato caratterizzato tramite ^1H NMR e ^{13}C NMR.

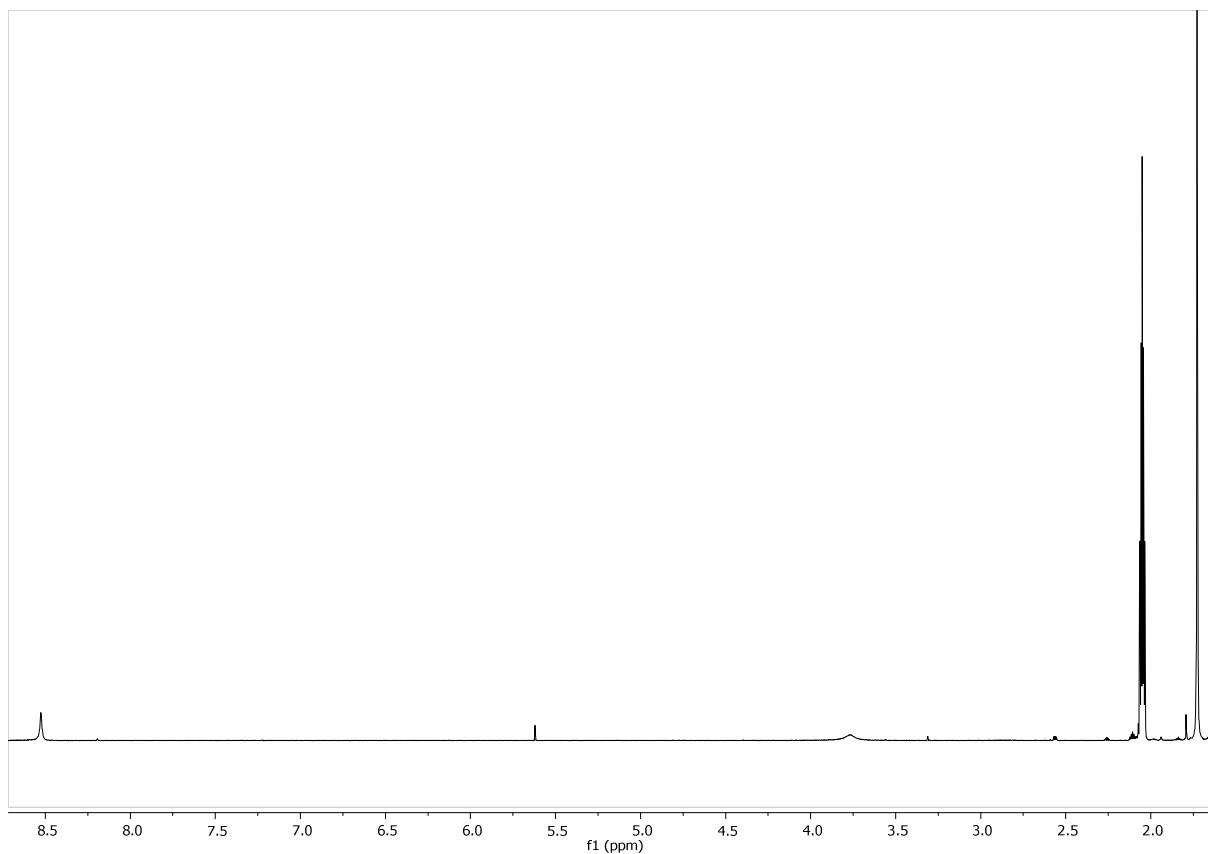


Figura 44. Spettro ^1H NMR dell'acido (1-*t*-butil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-il) metanoico.

^1H NMR (CDCl_3 , 298 K, δ): 8,53 (s, 1H, CH_{triaz}), 3,77 (s, 1H, COOH), 1,73 (s, 9H, CH_3 *t*-bu).

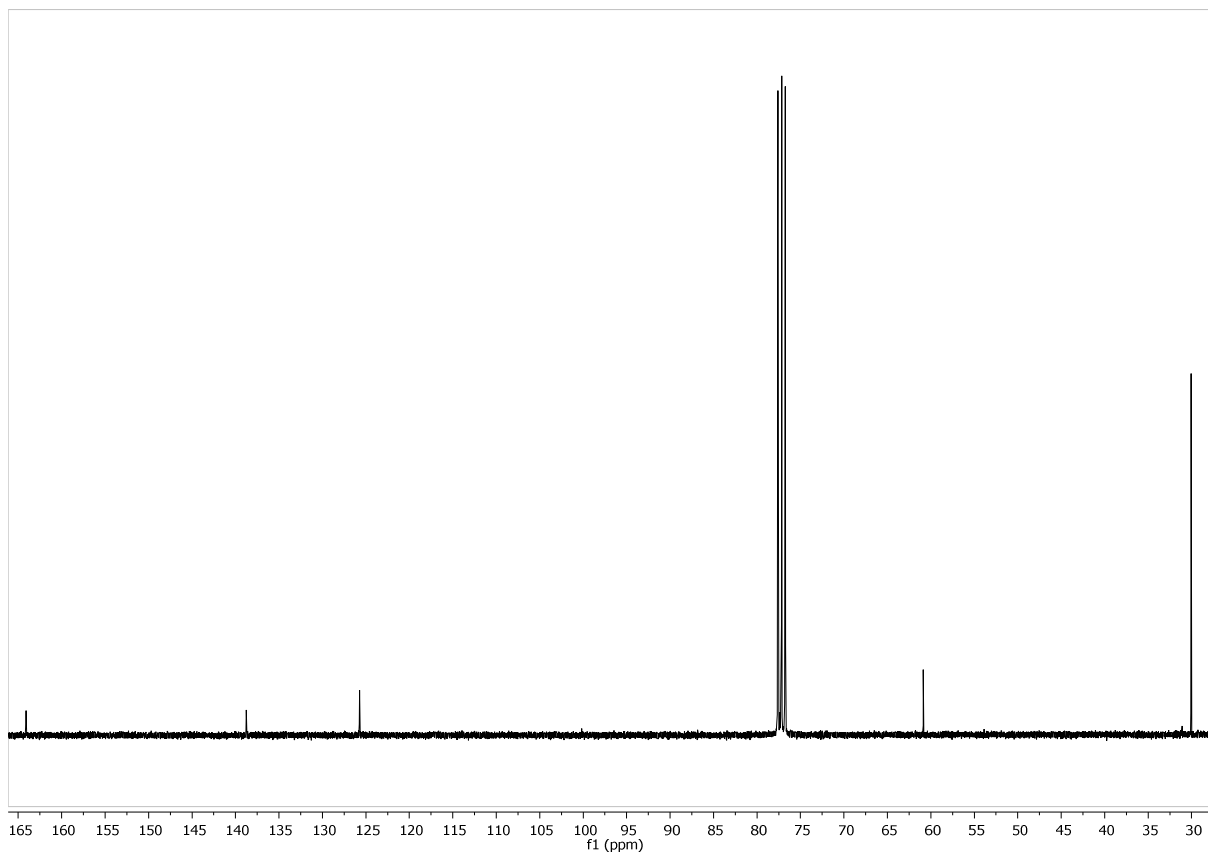
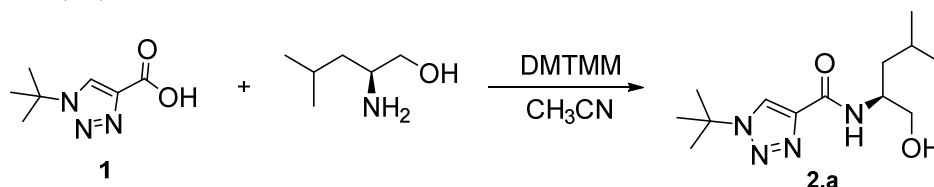


Figura 45. Spettro ^{13}C NMR dell'acido (1-*t*-butil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-il) metanoico.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 298 K, δ): 164(C=O). 139(C_{IV}-triaz), 126(C_V-triaz), 61(C_{quat}-*t*-bu), 30((CH₃)*t*-bu).

4.3.5 Sintesi della (*S*)-1-(*t*-butil)-*N*-(1-idrossi-4-metilpentan-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbossiammide



Schema 32. Sintesi della (*S*)-1-(*t*-butil)-*N*-(1-idrossi-4-metilpentan-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbossiammide.

In un pallone da 100 ml con ricadere, coda con palloncino, agitazione magnetica sono posti 700 mg di **1** (4,14 mmol) e 40 ml di CH_3CN , sotto agitazione il solido si scioglie in pochi secondi. Goccia a goccia e sempre sotto agitazione si aggiungono 492 mg di (*S*)-Leucinolo (4,2 mmol), al termine dell'aggiunta si aggiungono 1,2 g (4,44 mmol) di DMT-MM (4-(4,6-dimetossi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio cloruro). La miscela che diventa limpida viene lasciata sotto agitazione per le successive 24 ore.

La soluzione viene quindi tirata a secco tramite rotavapor e pompa a vuoto, il solido ottenuto viene quindi trattato sotto agitazione con 25 ml di soluzione acquosa di NaOH (10%), in modo da eliminare i residui di DMT-MM. Dopo 2 ore di questo trattamento si ottiene una sospensione contenente un solido bianco, che viene filtrato e asciugato su gooch, Si ottengono 792 mg (71% di resa) del composto **2.a**, che viene caratterizzato tramite ^1H NMR.

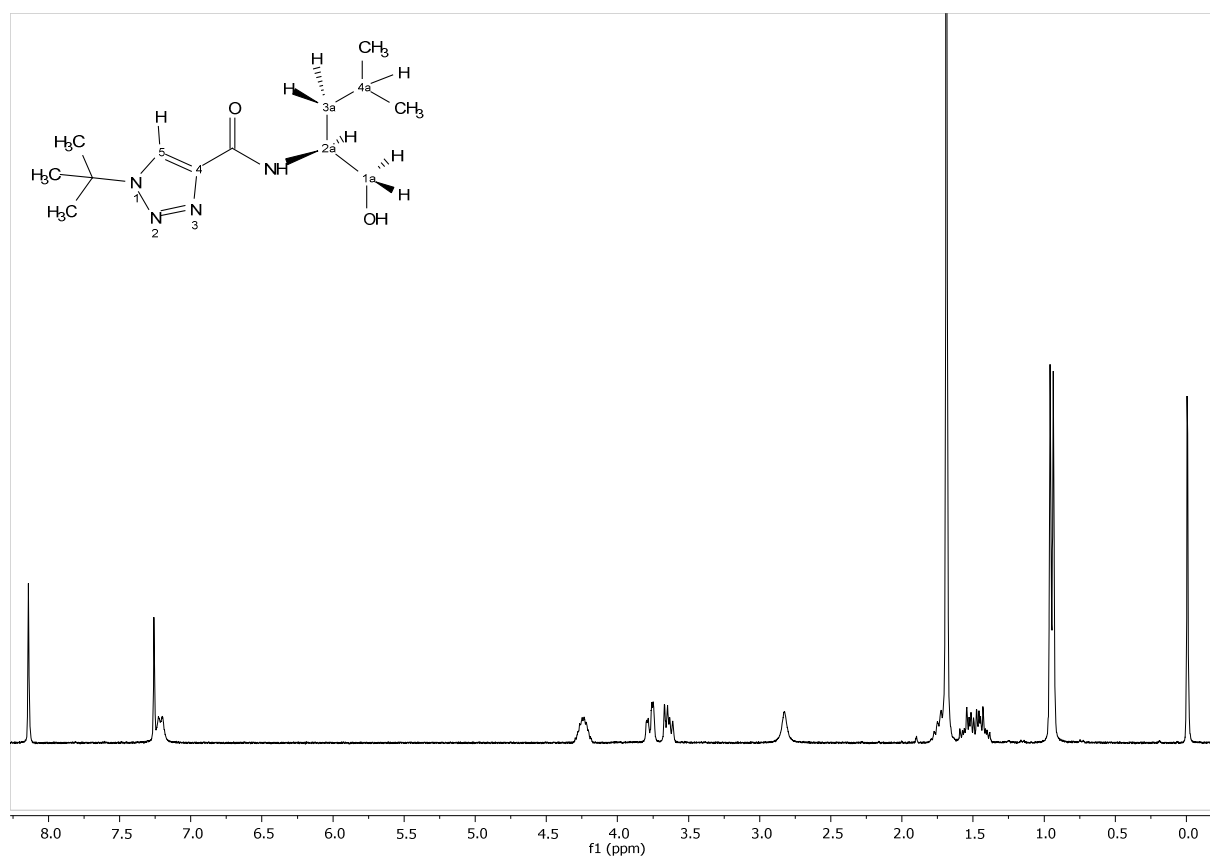
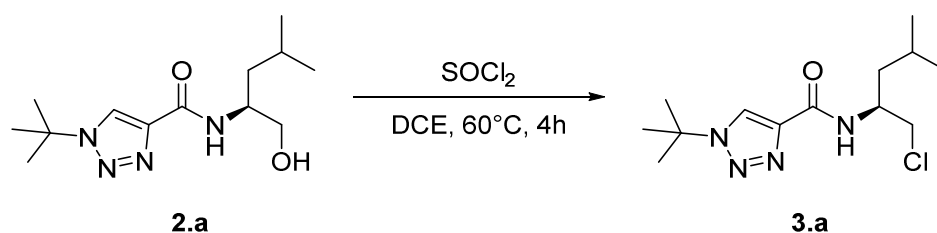


Figura 46. Spettro ^1H NMR della (*S*)-1-(*t*-butil)-*N*-(1-idrossi-4-metilpentan-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbossiammide.

^1H NMR (CDCl_3 , 298 K, δ): 8,14 (s, 1H, CH_{tri}), 7,21 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, NH), 4,23 (m, 1H, C_{2a}H), 3,77 (dd, 1H, $J = 11.1, 3.6$ Hz, $\text{C}_{1a}\text{H}_\alpha$), 3,64 (dd, 1H, $J = 11.1, 6.2$ Hz, $\text{C}_{1a}\text{H}_\beta$), 2,83 (s, 1H, OH), 1,72 (m, 1H, C_{4a}H), 1,69 (s, 9H, CH_3 *t*-bu), 1,63 – 1,34 (m, 2H, C_{3a}H_2), 0,95 (d, 6H, $J = 6.5$ Hz, CH_3 isobu).

4.3.6 Sintesi della (*S*)-1-(*t*-butil)-*N*-(1-cloro-4-metilpentan-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbossiammide



Schema 33. Schema di Sintesi della (*S*)-1-(*t*-butil)-*N*-(1-cloro-4-metilpentan-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbossiammide.

Per questa reazione e la successiva è stato seguito il metodo descritto da Shimizu *et al*^[xx]. In un pallone da 100 ml a due colli con ancoretta magnetica, refrigerante a ricadere, imbuto gocciolatore, coda con palloncino sono posti 797 mg di **2.a** (2,97 mmol) e 30 ml di dicloroetano (DCE). Nell'imbuto gocciolatore si collocano 5 ml di DCE e 0,45 ml di SOCl₂ (6 mmol), quindi il sistema viene tappato e portato in atmosfera inerte. Raffreddando con un bagno a ghiaccio e sotto agitazione si gocciola la soluzione di tionile cloruro molto lentamente, ad aggiunta terminata si rimuove il bagno a ghiaccio e si inizia a scaldare il pallone fino a 60°C e si lascia reagire per 4 ore.

Al termine della reazione il contenuto del pallone viene portato a secco tramite pompa ad alto vuoto; si ottengono 832 mg (2,91 mmol) del prodotto atteso con una resa del 98%, il prodotto viene caratterizzato tramite ¹H NMR.

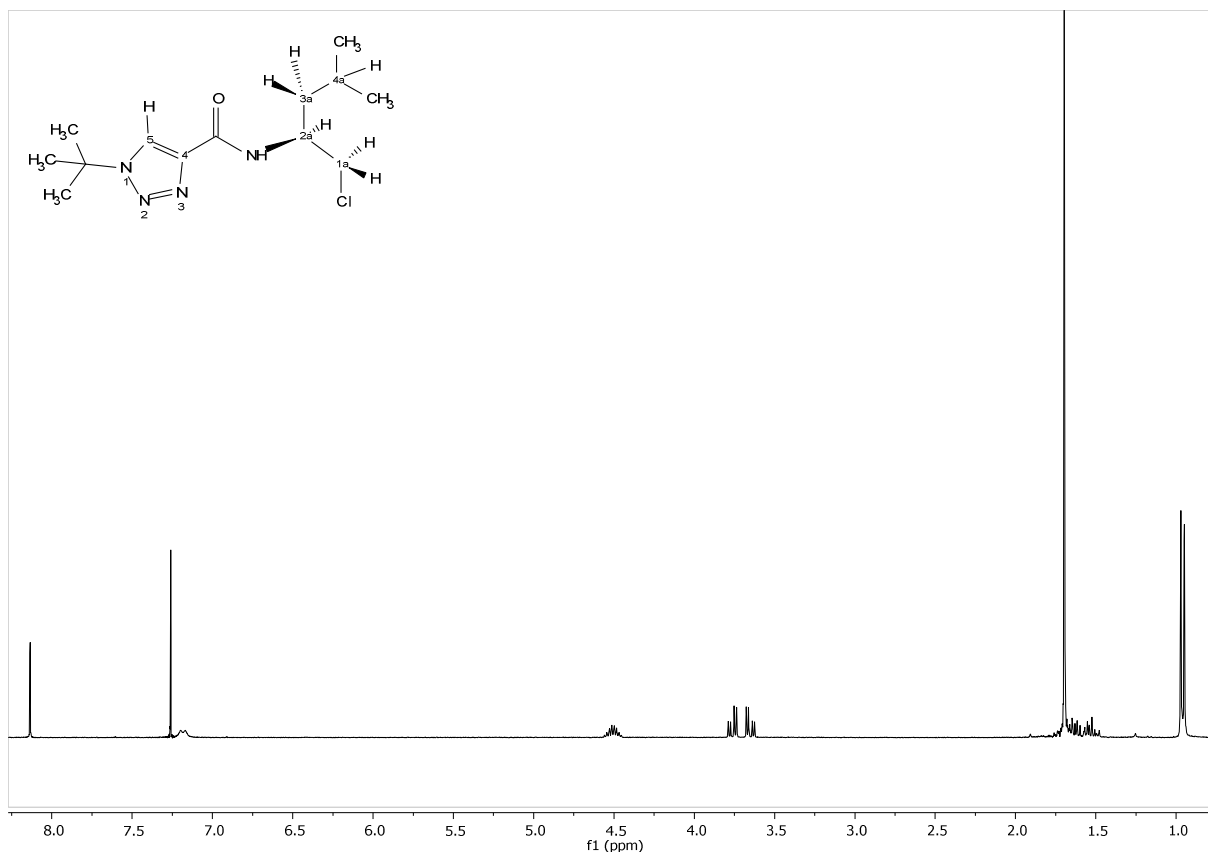
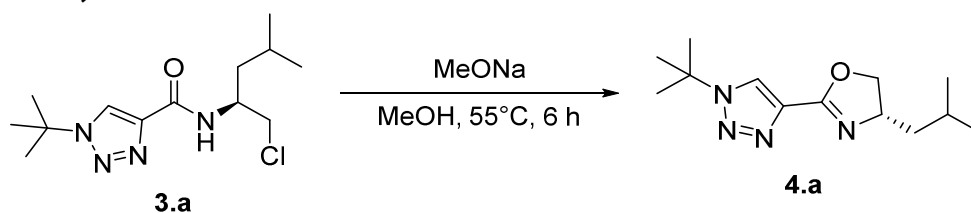


Figura 47. Spettro ^1H NMR della (*S*)-1-(*t*-butil)-*N*-(1-cloro-4-metilpentan-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbossiammide.

^1H NMR (CDCl_3 , 298 K, δ): 8,13 (s, 1H, CH_{tri}), 7,18 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, NH), 4,51 (m, 1H, $\text{C}_{2\text{a}}\text{H}$), 3,76 (dd, 1H, $J = 11.1, 4.4$ Hz, $\text{C}_{1\text{a}}\text{H}_\alpha$), 3,65 (dd, 1H, $J = 11.1, 3.9$ Hz, $\text{C}_{1\text{a}}\text{H}_\beta$), 1,70 (s, 9H, CH_3 *t*-bu), 1,80 – 1,45 (m, 3H, $\text{C}_{3\text{a}}\text{H}_2$, $\text{C}_{4\text{a}}\text{H}$), 0,96 (d, 6H, $J = 6.4$ Hz, CH_3 isobu).

4.3.7 Sintesi del (*S*)-2-(1-(*t*-butil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4-isobutil-4,5-diidro ossazolo



Schema 34. Schema di sintesi di del (*S*)-2-(1-(*t*-butil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4-isobutil-4,5-diidro ossazolo

In un pallone da 100 ml con ancoretta magnetica, refrigerante a ricadere, coda con palloncino sono posti 832 mg (2,91 mmol) di **3.a** che vengono sciolte in 35 ml di MeOH. Il pallone viene portato in atmosfera inerte e sotto agitazione e corrente di azoto vengono aggiunti 1,62 g di MeONa (30 mmol) di modo da realizzare una soluzione di NaOMe in

MeOH al 10% wt. Si porta la temperatura a 55°C per 6 ore, quindi dopo raffreddamento la soluzione viene tirata a secco al rotavapor.

Il solido ottenuto viene disciolto con 30 ml H₂O di e 30 ml di CH₂Cl₂, la soluzione bifasica viene trasferita in un imbuto separatore dove la fase acquosa viene lavata con 3 × 20 ml di CH₂Cl₂. Le fasi organiche riunite sono anidrificate con MgSO₄, filtrate e tirate a secco tramite rotavapor e pompa a vuoto. Si ottengono 630 mg del legante **4.a** sotto forma di un olio viscoso giallo chiaro. La resa è del 84%, il prodotto viene caratterizzato tramite ¹H NMR, ¹³C NMR DEPT e bidimensionale.

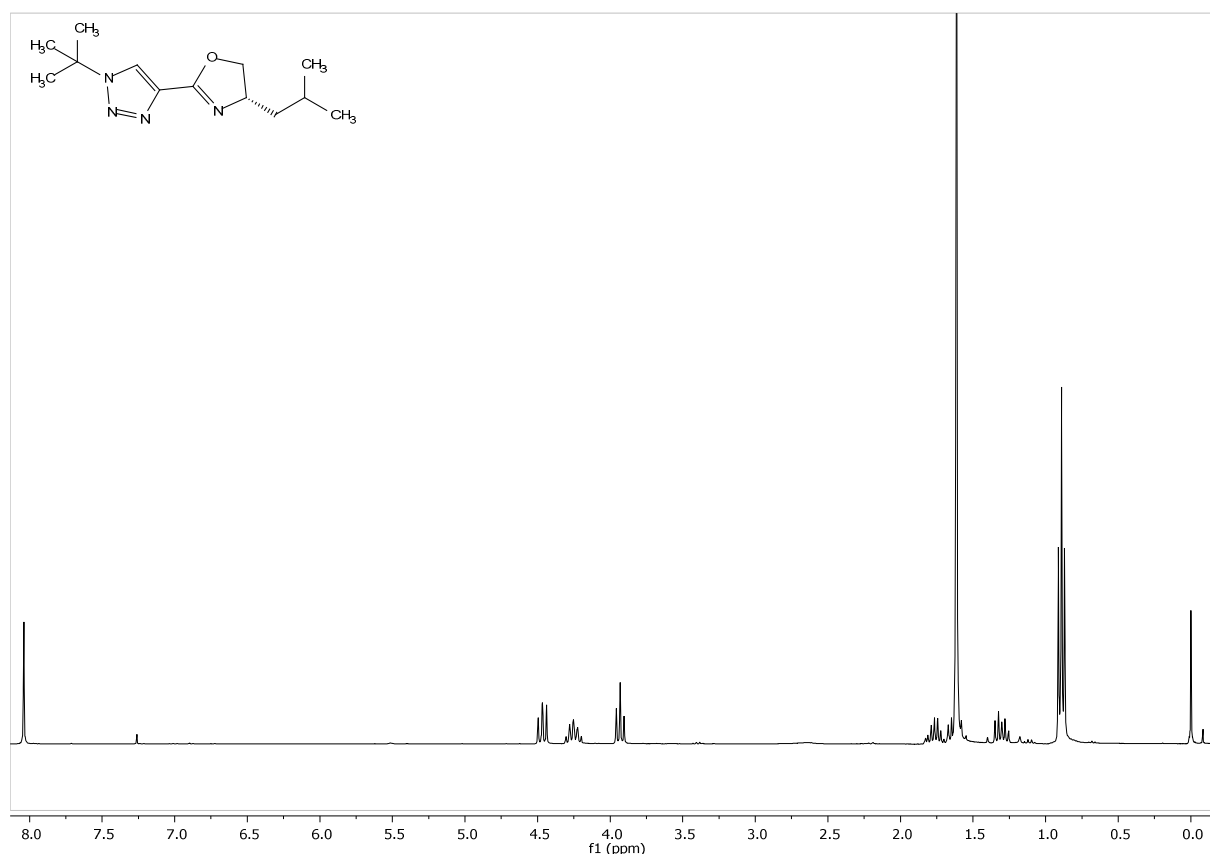


Figura 48. Spettro ¹H NMR del legante **4.a**.

¹H NMR (CDCl₃, 298 K, δ): 8,04 (s, 1H, CH_{tri}), 4,47 (dd, 1H, J = 9.3, 8.0 Hz, C_{sec oxa}H_α), 4,25 (m, 1H, C_{asim}H), 3,97 (t, 1H, J = 8.1 Hz, C_{sec oxa}H_β), 1,75 (m, 1H, C_{sec isobu}H_α), 1,62 (m, 1H, C_{sec isobu}H_β), 1,61 (s, 9H, CH_{3 t-bu}), 1,38(m, 1H, C_{terz isobu}H), 0,89 (t, 6H, J = 6.3 Hz, CH_{3 isobu}).

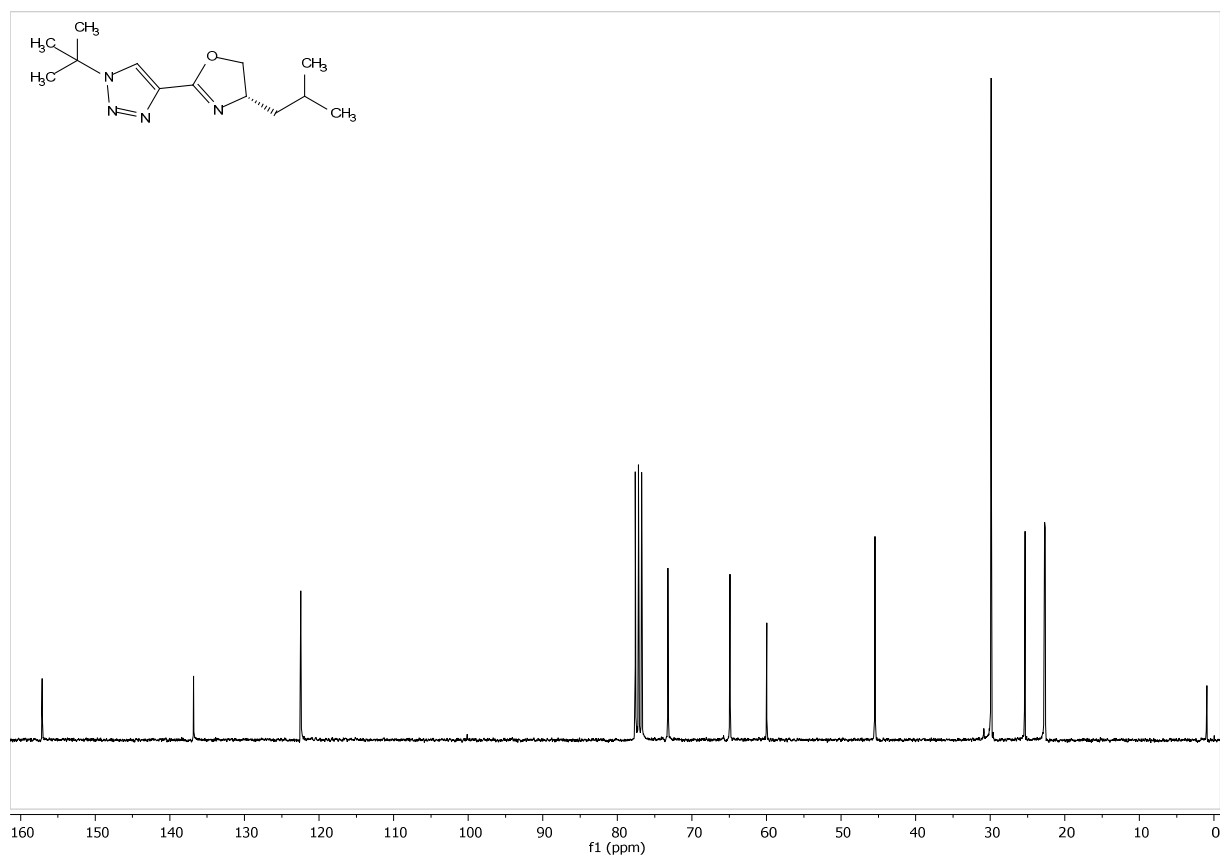


Figura 49. Spettro ^{13}C NMR del legante **4.a**.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 298 K, δ): 157 (OCN), 137 ($\text{C}_{\text{IV-triaz}}$), 122 ($\text{C}_{\text{V-triaz}}$), 73 ($\text{C}_{\text{sec oxa}}$), 65 (C_{asim}), 60 ($\text{C}_{\text{quat } t\text{-bu}}$), 45 ($\text{C}_{\text{sec isobu}}$), 30 ($(\text{CH}_3)_{t\text{-bu}}$), 25 ($\text{C}_{\text{terz isobu}}$), 22,5 ($(\text{CH}_3)_{\text{isobu}}$).

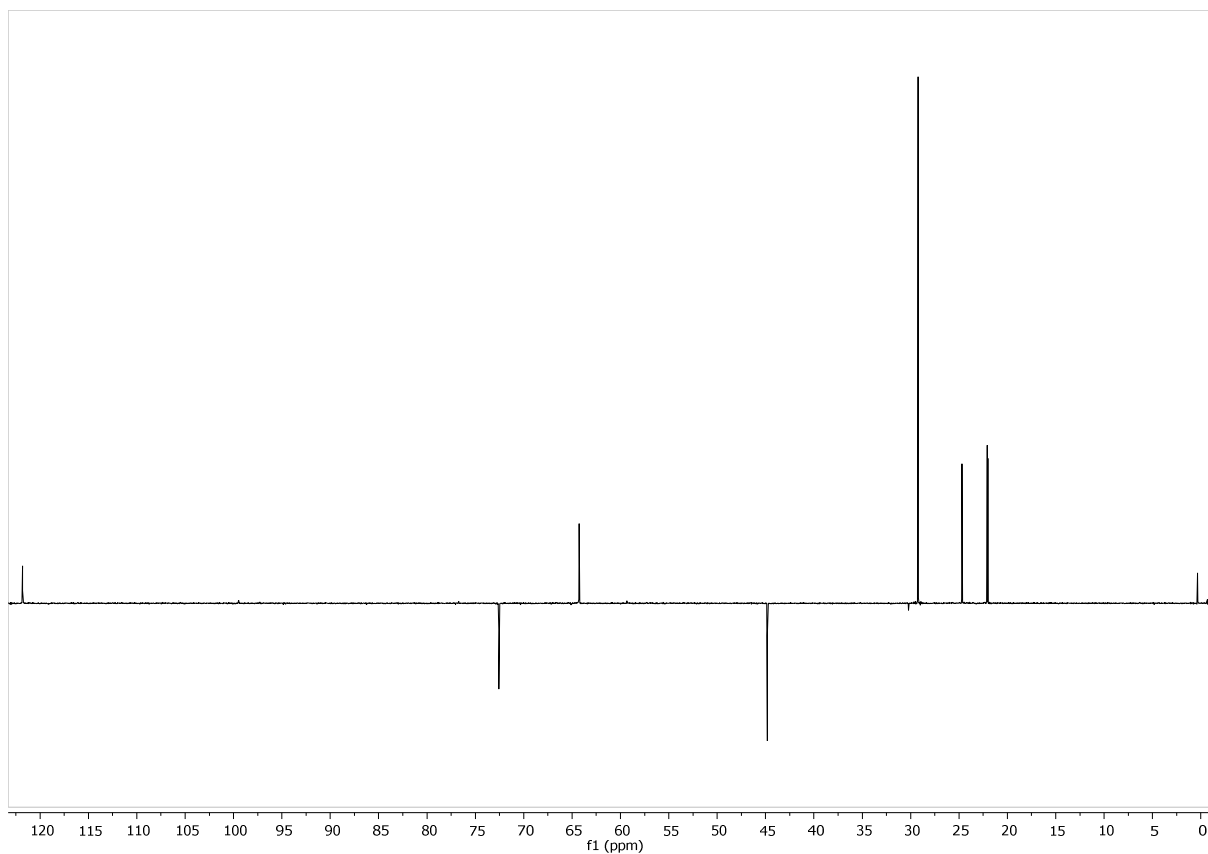


Figura 50. Spettro DEPT del legante 4.a.

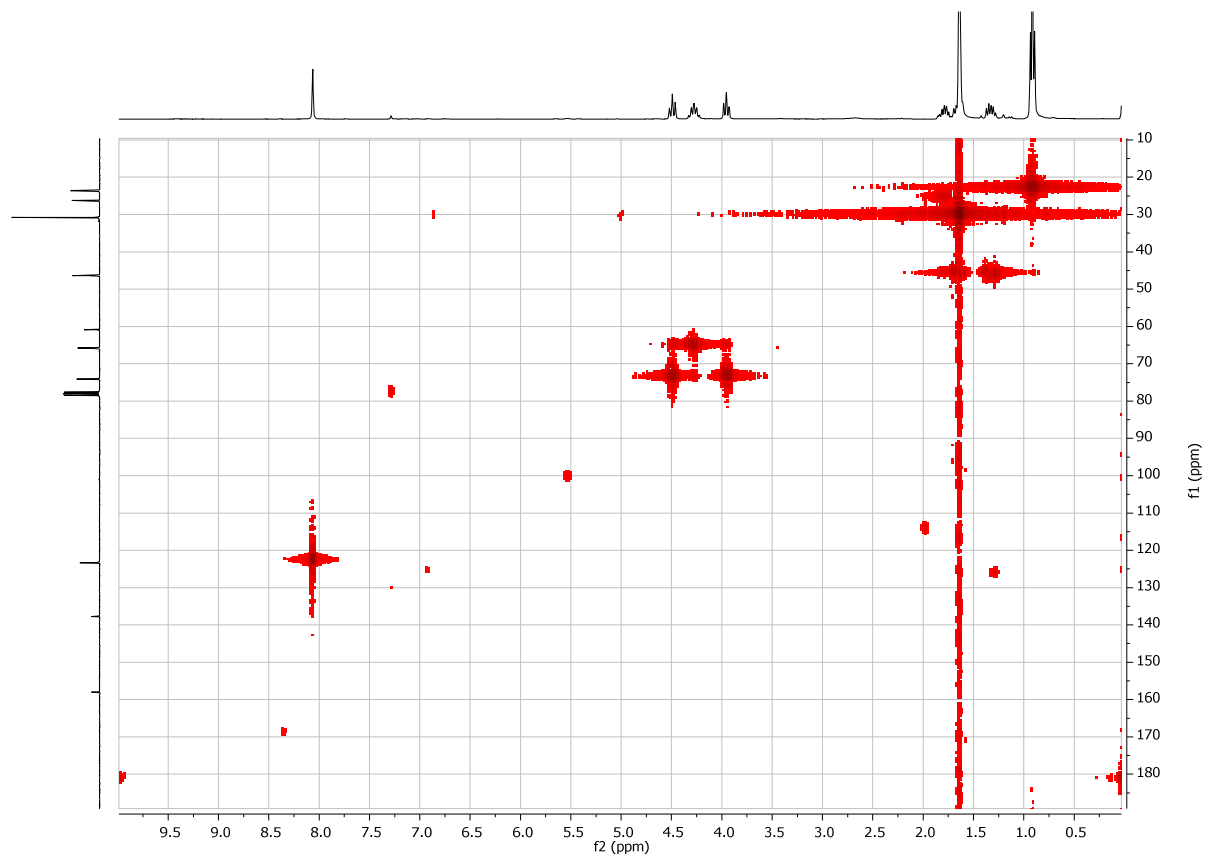


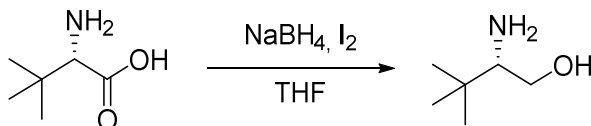
Figura 51. Spettro HMQC del legante 4.a.



Figura 52. Spettro HMBC del legante **4.a**.

4.4 Sintesi del (*S*)-4-(*t*-butil)-2-(1-(*t*-butil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4,5-diidro ossazolo

4.4.1 Sintesi del (*S*)-*t*-butil-leucinolo



Schema 35. Schema di sintesi del (*S*)-*t*-butil-leucinolo a partire da (*S*)-*t*-butil-leucina.

Per questa reazione è stato seguito il metodo descritto da J. V. B. Kanth *et al*^[50].

In un pallone da 200 ml a tre colli con agitatore magnetico, tappo, imbuto gocciolatore e refrigerante a ricadere con coda con palloncino sono introdotti 1,8 g di NaBH₄ (48 mmol) e 50 ml di THF anidro, mentre nell'imbuto gocciolatore si inserisce una soluzione di 4,8 g di I₂ (19 mmol) sciolti in 15 ml di THF anidro. Il pallone viene tappato e portato in atmosfera inerte, quindi in corrente di azoto e sotto agitazione si aggiungono 2,5 g di (*S*)-*t*-butil-leucina (19 mmol). Immediatamente dopo l'aggiunta si sviluppa H₂, occorre quindi sfiatare il sistema regolarmente per evitare eccessivi aumenti di pressione. Al termine della prima evoluzione di idrogeno si inizia ad aggiungere la soluzione di I₂ goccia a goccia, dopo l'aggiunta si verifica un ulteriore sviluppo di H₂. Il sistema viene quindi portato a 60°C per 24 ore, al termine delle quali si aggiungono 80 ml di MeOH in modo da eliminare i residui di NaBH₄, la soluzione viene quindi portata a secchezza tramite rotavapor.

Al solido ottenuto si aggiungono 130 ml di una soluzione acquosa al 10% di KOH, la fase acquosa ottenuta viene lavata con 5 × 30 ml di CH₂Cl₂, a seguire la fase organica viene anidrificata con MgSO₄, filtrata e tirata a secco tramite rotavapor. Il solido viene quindi distillato sotto vuoto a 55-65°C, si ottengono 1,57 g di un solido bianco, la caratterizzazione ¹H NMR rivela che si tratta di (*S*)-*t*-butil-leucinolo praticamente puro, resa 68%.

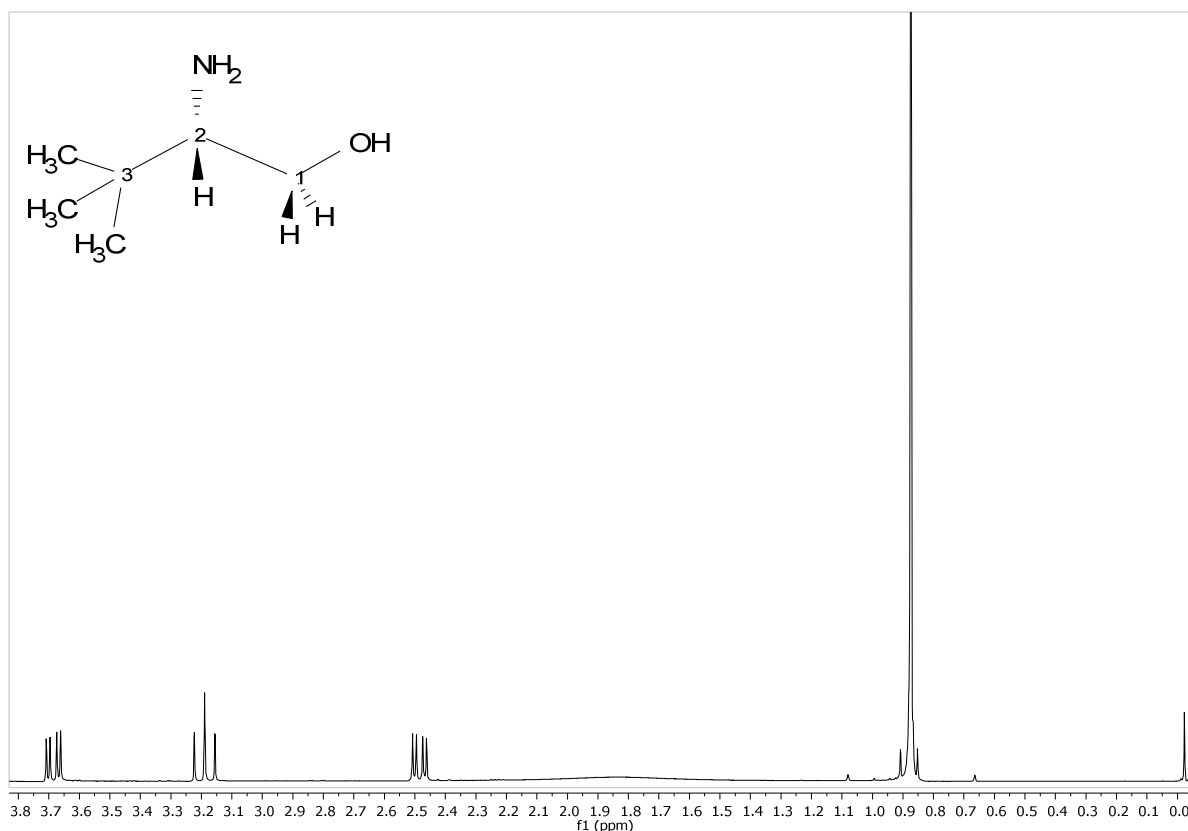
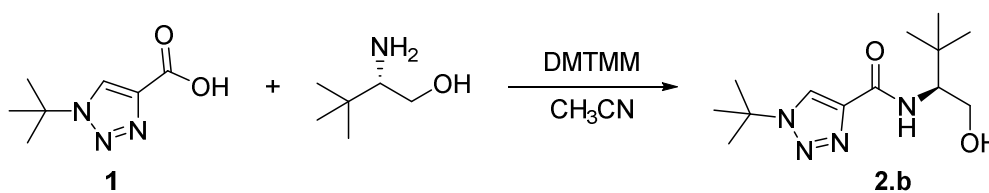


Figura 53. Spettro ^1H NMR del (*S*)-*t*-butil-leucinolo.

^1H NMR (CDCl_3 , 298 K, δ): 3,68(dd, 1H, $J = 10.3, 3.8$ Hz, $\text{C}_1\text{H}_\alpha$), 3,19(t, 1H, $J = 10.1$ Hz, C_2H), 2,48(dd, 1H, $J = 10.0, 3.8$ Hz, C_1H_β), 0,87(s, 9H, CH_3 *t*-bu).

4.4.2 Sintesi della (*S*)-1-(*t*-butil)-*N*-(1-idrossi-3,3-dimetilbutan-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbossiammide



Schema 36. Sintesi della (*S*)-1-(*t*-butil)-*N*-(1-idrossi-3,3-dimetilbutan-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbossiammide.

In un pallone a un collo da 200 ml sono posti: ancoretta magnetica, 1,2 g di **3** (7 mmol) e 40 ml di CH_3CN , si mantiene la soluzione sotto agitazione fino allo scioglimento completo del solido. A parte viene preparata una soluzione formata da 20 ml di CH_3CN e 820 mg di *t*-butil-leucinolo (7 mmol), che viene aggiunta lentamente all'acido. In seguito vengono aggiunti al pallone anche 1,94 g di DMTMM (7 mmol), il pallone viene tappato tramite un

refrigerante a ricadere dotato di coda con palloncino e la miscela di reazione viene tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per le successive 24 ore.

La soluzione viene tirata a secco tramite rotavapor e pompa a vuoto, a seguire si effettua un trattamento basico, aggiungendo 40 ml di una soluzione acquosa al 10% di NaOH e lasciando sotto agitazione per 2 ore, il solido bianco che precipita viene filtrato su gooch, lavato con H₂O e asciugato. Il prodotto **2.b** così ottenuto viene caratterizzato tramite ¹H NMR.

Sono stati ottenuti 1,51 g di prodotto (5,66 mmol) con una resa del 81%.

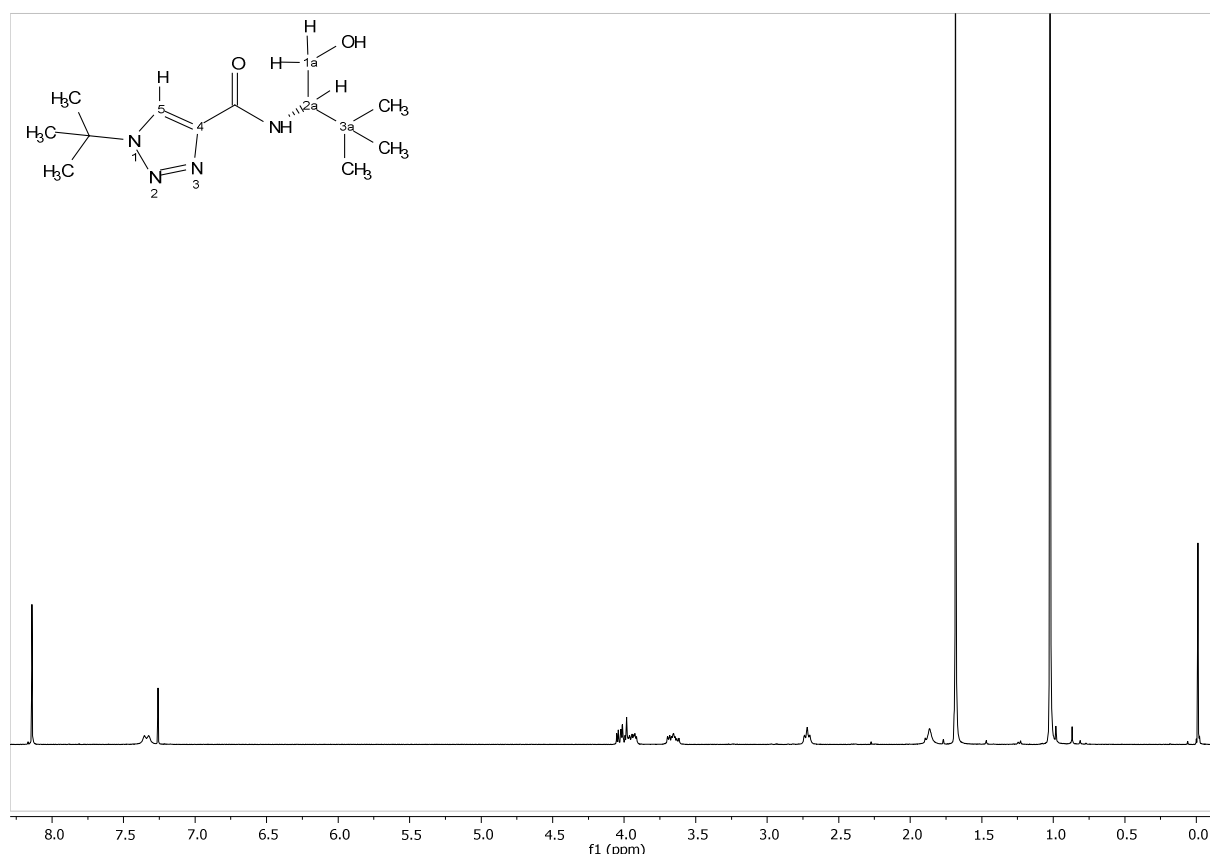
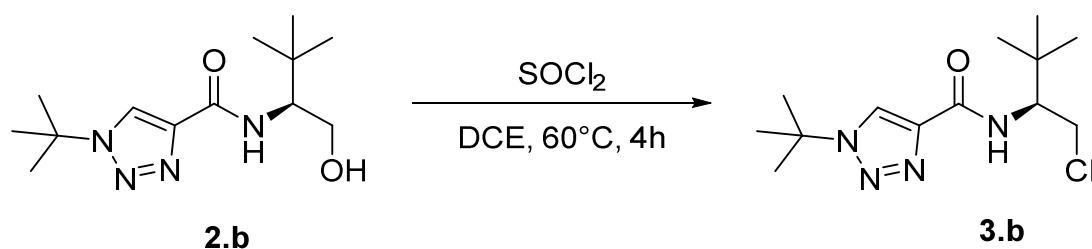


Figura 54. Spettro ¹H NMR della (*S*)-1-(*t*-butil)-*N*-(1-idrossi-3,3-dimetilbutan-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbossiammide.

¹H NMR (CDCl₃, 298 K, δ): 8,14 (s, 1H, CH_{tri}), 7,34 (d, 1H, J = 8.6 Hz, NH), 4,09 – 4,00 (m, 1H, C_{1a}H_α), 4,00 – 3,88 (m, 1H, C_{1a}H_β), 3,66 (m, 1H, C_{2a}H), 2,71 (t, J = 11.02 Hz, 1H, OH), 1,68 (s, 9H, CH₃ *t*-bu triaz). 1,02 (s, 9H, CH₃ *t*-bu).

4.4.3 Sintesi della (S)-1-(*t*-butyl)-N-(1-cloro-3,3-dimetilbutan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carbossiammide



Schema 37. Schema di sintesi della (S)-1-(*t*-butyl)-N-(1-cloro-3,3-dimetilbutan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carbossiammide.

Per questa reazione e la successiva è stato seguito il metodo descritto da Shimizu *et al*^[53]. In un pallone da 200 ml a due colli con ancoretta magnetica, refrigerante a ricadere, imbuto gocciolatore, coda con palloncino sono posti 1,51 g di **2.b** (5,66 mmol) e 30 ml di DCE. Nell'imbuto gocciolatore si collocano 5 ml di DCE e 0,85 ml di SOCl₂ (11,3 mmol). Il sistema viene portato in atmosfera inerte, quindi sotto agitazione e dopo aver posto un bagno di ghiaccio attorno al pallone viene aggiunta la soluzione di SOCl₂ goccia a goccia. Al termine dell'aggiunta si rimuove il bagno a ghiaccio, si scalda a 60°C per le successive 4 ore, al termine delle quali il contenuto del pallone viene tirato a secco tramite pompa a vuoto. Il prodotto ottenuto viene caratterizzato tramite ¹H NMR.

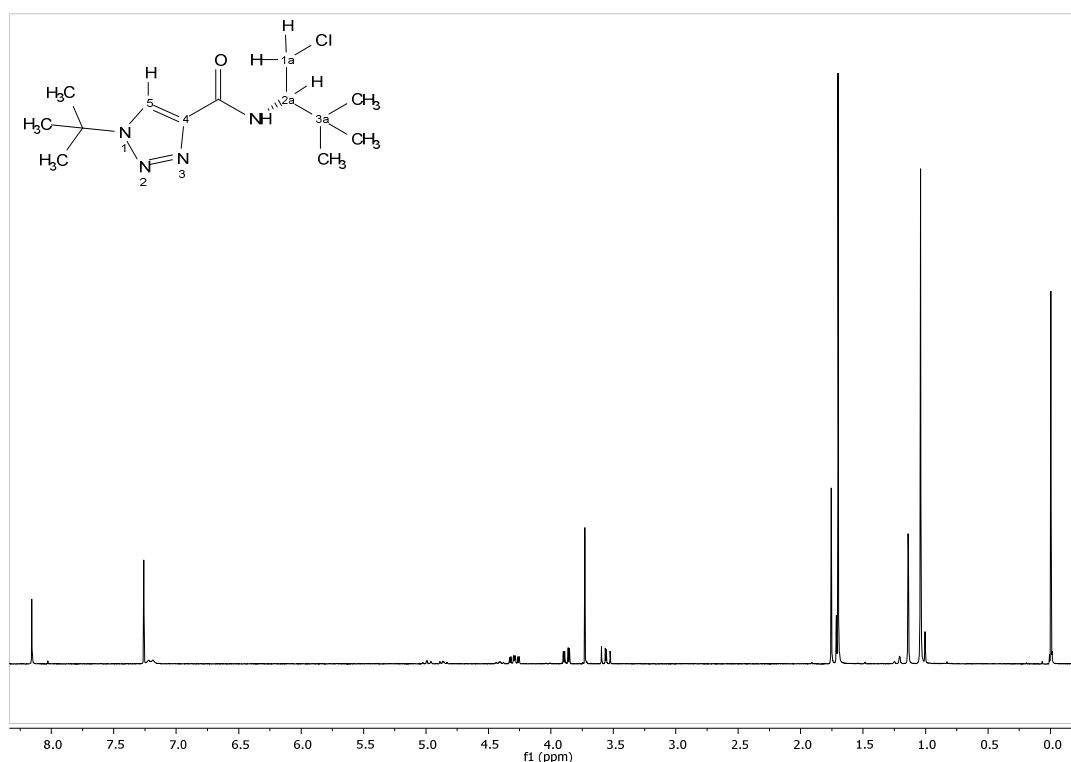
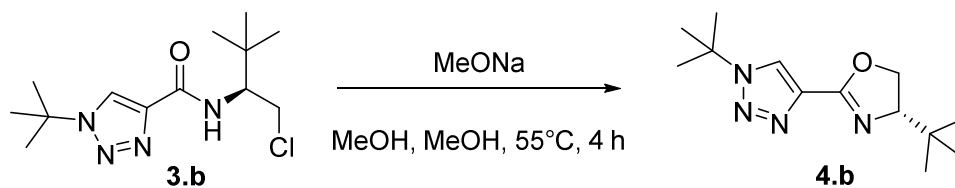


Figura 55. Spettro ¹H NMR della (S)-1-(*t*-butyl)-N-(1-cloro-3,3-dimetilbutan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carbossiammide

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, δ): 8,16 (s, 1H, CH_{tri}), 7,20 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, NH), 4,29 (ddd, 1H, $J = 10.5, 9.2, 3.4$ Hz, $\text{C}_{2\alpha}\text{H}$), 3,88 (dd, 1H, $J = 11.5, 3.4$ Hz, $\text{C}_{1\alpha}\text{H}_\alpha$), 3,56 (dd, 1H, $J = 11.5, 9.2$ Hz, $\text{C}_{1\alpha}\text{H}_\beta$), 1,70 (s, 9H, CH_3 *t*-bu triaz). 1,04 (s, 9H, CH_3 *t*-bu).

4.4.4 Sintesi del (*S*)-4-(*t*-butil)-2-(1-(*t*-butil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4,5-diidro ossazolo



Schema 38. Schema di sintesi del (*S*)-4-(*t*-butil)-2-(1-(*t*-butil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4,5-diidro ossazolo.

In un pallone a due colli da 200 ml dotato di agitatore magnetico, refrigerante a ricadere e coda con palloncino viene caricata una soluzione di **3.b** (1,62 g, 5,66 mmol) in 70 ml di una soluzione di NaOMe al 10% wt in MeOH. La miscela viene tenuta sotto agitazione a 55°C per 4 ore. A reazione terminata il contenuto del pallone viene portato a secco tramite rotavapor, quindi si aggiungono 50 ml di CH_2Cl_2 e 50 ml di H_2O , le fasi vengono separate mediante imbuto separatore, la fase acquosa quindi è lavata con 3×50 ml di CH_2Cl_2 . Le fasi organiche riunite sono quindi anidificate con MgSO_4 , filtrate e tirate a secco con rotavapor e pompa a vuoto, fornendo 827 mg di **4.b** con una resa del 58% (3,28 mmol, resa complessiva su questo passaggio e sul precedente). Il prodotto ottenuto viene caratterizzato tramite $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR DEPT}$ e bidimensionale.

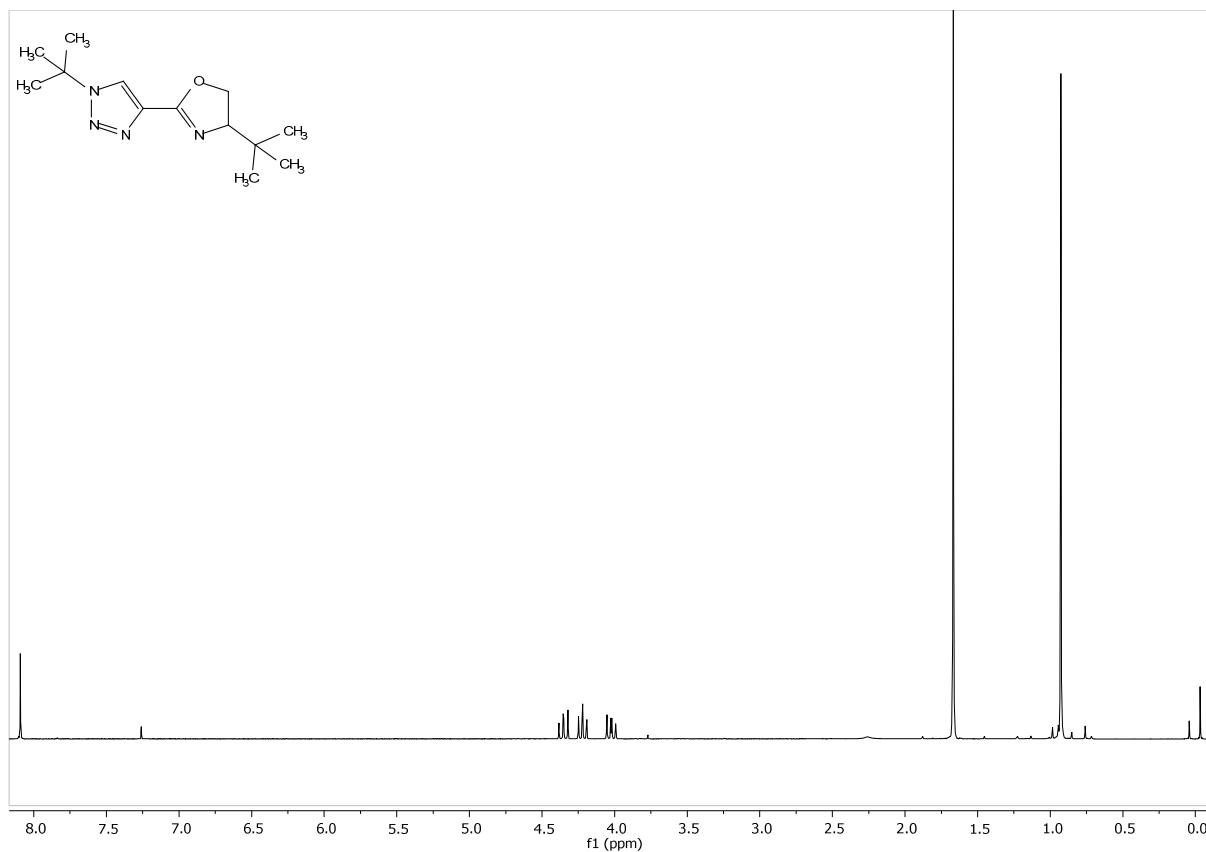


Figura 56. Spettro ^1H NMR del legante **4.b**.

^1H NMR (CDCl_3 , 298 K, δ): 8,09 (s, 1H, CH_{tri}), 4,35 (dd, 1H, $J = 10.2, 8.7$ Hz, $\text{C}_{\text{sec oxa}}\text{H}_\alpha$), 4,22 (t, 1H, $J = 8.04$ Hz $\text{C}_{\text{asim}}\text{H}$), 4,02 (dd, 1H, $J = 10.1, 8.1$ Hz, $\text{C}_{\text{sec oxa}}\text{H}_\beta$), 1,67 (s, 9H, CH_3 *t*-bu triaz), 0,93 (s, 9H, CH_3 *t*-bu oxa).

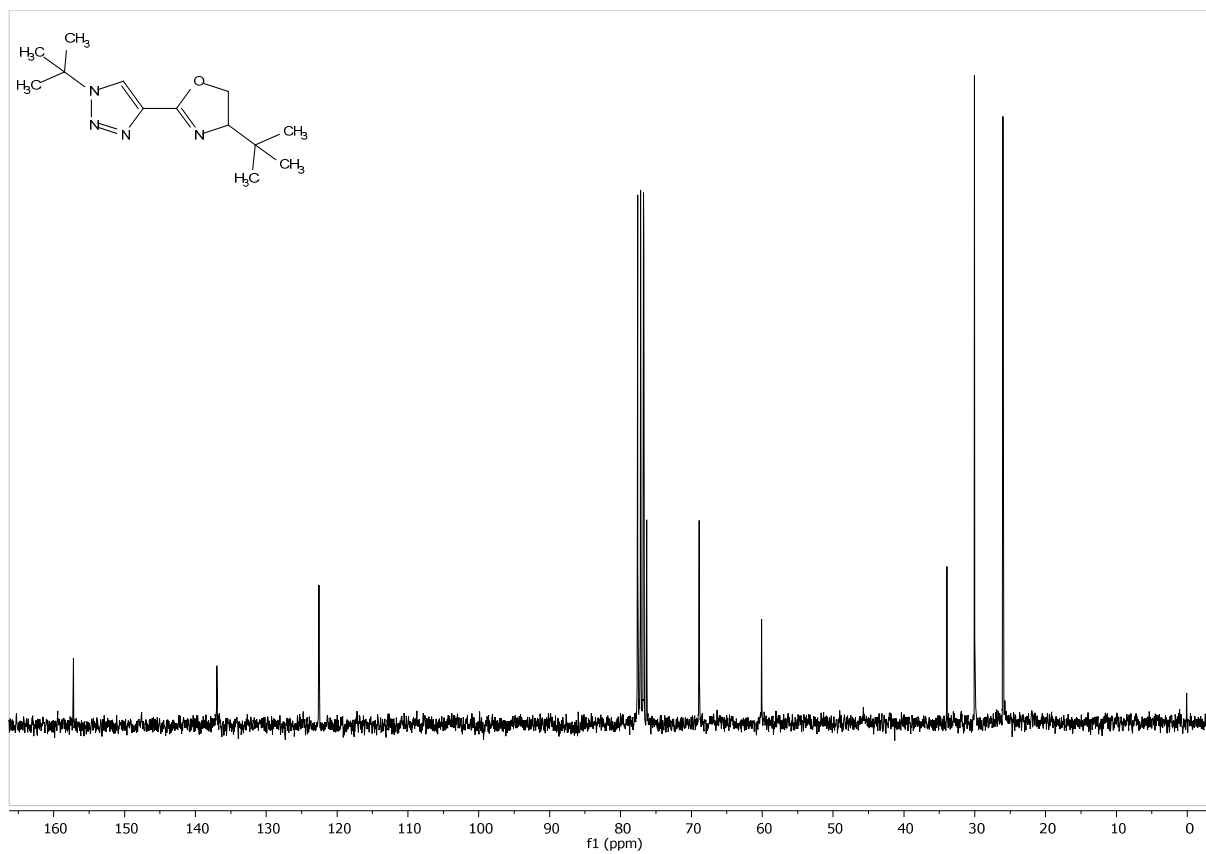


Figura 57. Spettro ^{13}C NMR del legante **4.b**.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 298 K, δ): 157 (OCN), 137 ($\text{C}_{\text{IV-triaz}}$), 122 ($\text{C}_{\text{V-triaz}}$), 76 ($\text{C}_{\text{sec oxa}}$), 69 (C_{asim}), 60 ($\text{C}_{\text{quat } t\text{-bu triaz}}$), 34 ($\text{C}_{\text{quat } t\text{-bu oxa}}$), 30 ($(\text{CH}_3)_{t\text{-bu triaz}}$), 26 ($(\text{CH}_3)_{t\text{-bu oxa}}$).

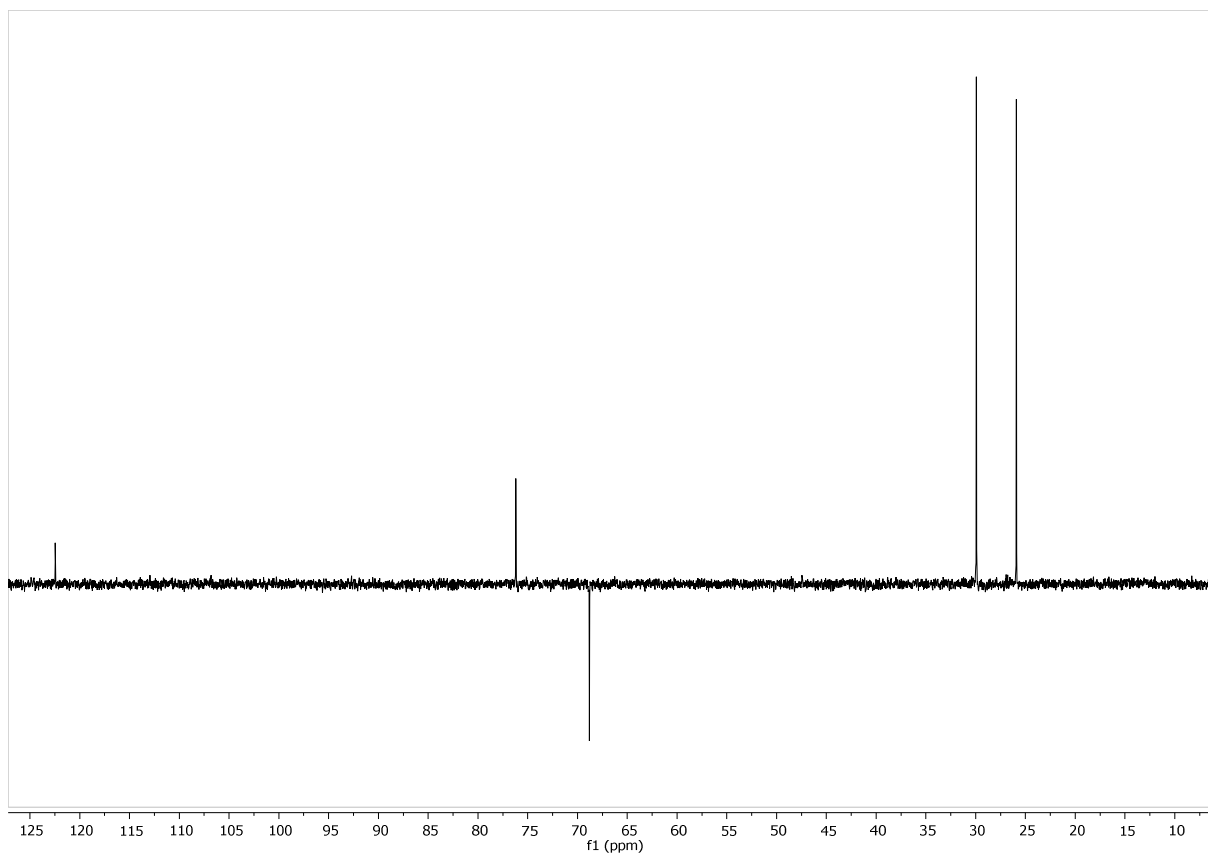


Figura 58. Spettro DEPT del legante **4.b**.

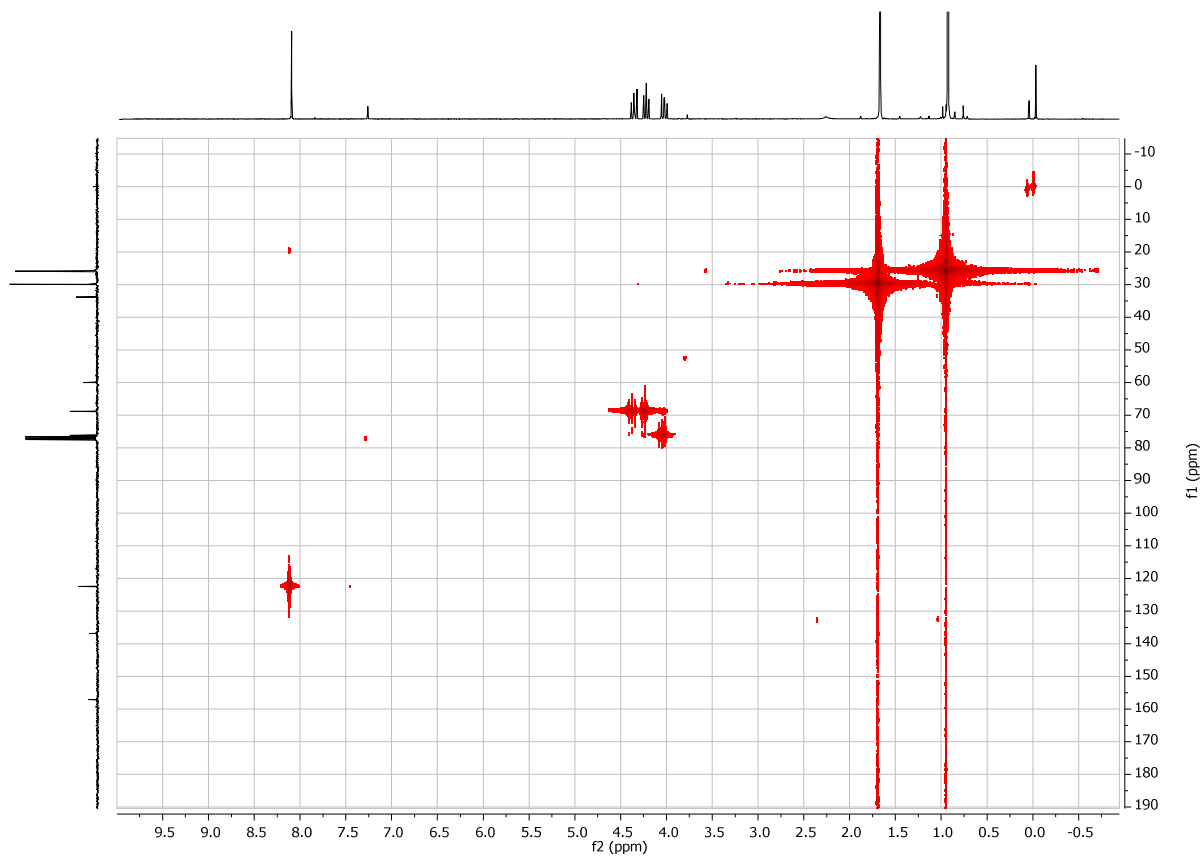
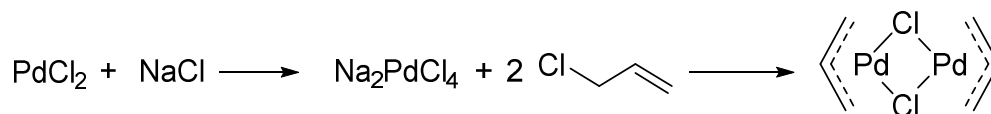


Figura 59. Spettro HMQC del legante **4.b**.

4.5 Sintesi dei precursori metallici

4.5.1 Sintesi di $[PdCl(\eta^3-C_3H_5)]_2$



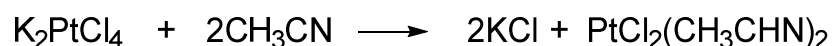
Schema 39. Schema di sintesi di $[PdCl(\eta^3-C_3H_5)]_2$.

Per questa reazione è stato seguito il metodo descritto da F.R. Hartley *et al*^[54].

In un pallone da 200 ml con ancoretta magnetica sono posti: 735 mg di NaCl (12,6 mmol) e 100 ml di H₂O, quindi si introducono 1,01 g di PdCl₂ (5,7 mmol). Per aiutare la dissoluzione del PdCl₂ occorre scaldare più volte per pochi secondi il pallone con pistola termica, la dissoluzione viene giudicata completa quando la sospensione diventa una soluzione rossa limpida. A dissoluzione completa vengono aggiunti 1,5 ml di allilcloruro (1,41g, 18,4 mmol). Il pallone viene tappato e lasciato sotto agitazione per le successive 72 ore.

La miscela viene estratta 3 volte con 50 ml di CH₂Cl₂, le fasi organiche riunite vengono quindi anidificate con MgSO₄, filtrata e portata a secchezza con rotavapor e pompa a vuoto. Vengono ottenuti 1,58 g di $[PdCl(\eta^3-C_3H_5)]_2$ con una resa del 76%. Il prodotto viene caratterizzato tramite ¹H NMR.

4.5.2 Sintesi di $[PtCl_2(CH_3CN)_2]$



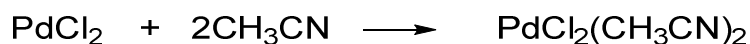
Schema 40. Schema di sintesi di $[PtCl_2(CH_3CN)_2]$.

Per questa reazione è stato seguito il metodo descritto da R. Bertani *et al*^[55].

In un pallone da 100 ml sono posti: ancoretta magnetica, 1 g di K₂PtCl₄ (2,4 mmol) e 20 ml di H₂O, la soluzione viene mantenuta sotto agitazione fino al completo scioglimento del solido. Vengono aggiunti 1,9 ml di CH₃CN (36 mmol) e il pallone viene lasciato tappato e sotto agitazione per 72 ore.

La sospensione risultante viene estratta con 6 × 30ml di CH₂Cl₂, le fasi organiche riunite vengono anidificate con MgSO₄, filtrate e tirate a secco con rotavapor e pompa a vuoto. Vengono ottenuti 740 mg di $[PtCl_2(CH_3CN)_2]$ con una resa del 88%. Il prodotto viene caratterizzato tramite ¹H NMR.

4.5.3 Sintesi $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$

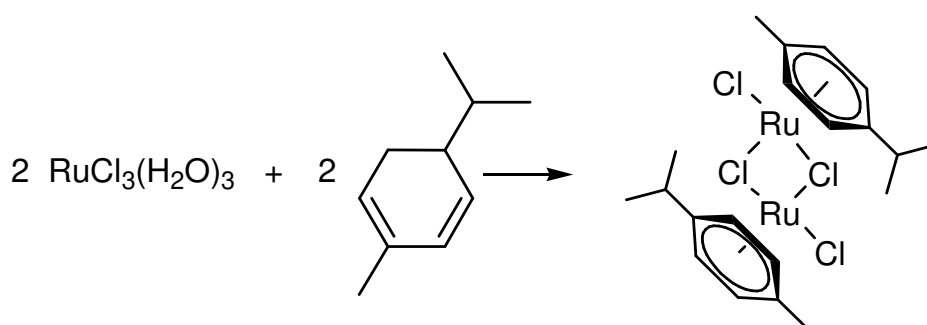


Schema 41. Schema di sintesi di $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$.

Per questa reazione è stato seguito il metodo descritto da M. Rimoldi *et al*^[56].

In un pallone da 100 ml sono posti in ordine: ancoretta magnetica, 500 mg di PdCl_2 (2,8 mmol) e 50 ml di CH_3CN . Il pallone viene quindi lasciato a temperatura ambiente per 24 ore, al termine delle quali, dopo aver rimontato un refrigerante a ricadere, viene scaldato a 80°C per 1 ora. Appena il pallone torna a temperatura ambiente si forma un precipitato che viene filtrato su gooch, lavato con esano e asciugato. Si ottengono 545 mg di prodotto con una resa del 74%. Il prodotto viene caratterizzato tramite ^1H NMR.

4.5.4 Sintesi di $[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$



Schema 42. Schema di sintesi di $[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$.

Questa reazione è stata condotta secondo il metodo proposto da M.A. Bennett *et al*^[57].

In un pallone a due colli da 100 ml, dotato di ancoretta magnetica, refrigerante a ricadere con una coda con palloncino e un tappo sono posti 0,5 g di $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1,9 mmol) e 20 ml di EtOH. Il contenuto del pallone viene quindi portato in atmosfera inerte e in corrente di azoto vengono aggiunti 0,75 ml di α -phellandrene (4,7 mmol). Il pallone viene tappato e portato alla temperatura di riflusso (80°C) per 4 ore, poi si riporta a temperatura ambiente e si tiene sotto agitazione per le successive 24 ore. Metà del solvente viene eliminato al rotavapor, il solido che precipita viene ridissolto scaldando nuovamente a 80°C . Raffreddamento della soluzione a temperatura ambiente porta alla formazione di un solido microcristallino rosso-mattone che viene filtrato su gooch e asciugato. Si

ottengono 483 mg di $[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$ con una resa dell' 83%. Il prodotto viene caratterizzato mediante ^1H NMR.

4.6 Sintesi di complessi di Pd, Pt e Ru con il legante L1:

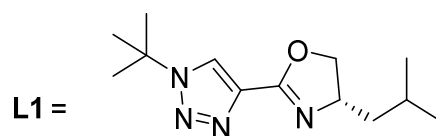
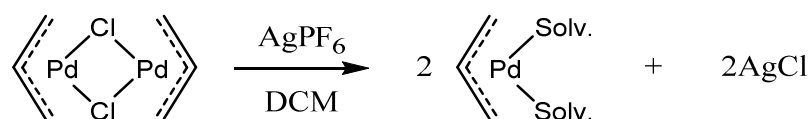


Figura 60. (S)-2-(1-(*t*-butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-isobutil-4,5-diidro ossazolo.

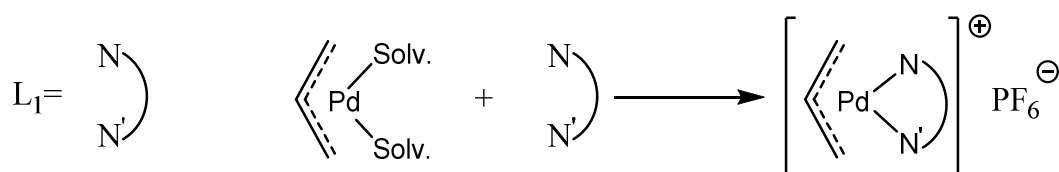
4.6.1 Sintesi di $[Pd(\eta^3-C_3H_5)(L1)]^+ PF_6^-$

La sintesi di questo complesso metallico consiste in due reazioni successive: nella prima il complesso dimero di palladio allile viene trattato con $AgPF_6$ per allontanare il cloro e formare un solvente complesso:



Schema 43. Schema di formazione del palladio allile monomero.

mentre nella seconda il legante N,N-bidentato sostituisce le molecole di solvente:



Schema 44. Schema di formazione di $[Pd(\eta^3-C_3H_5)(L1)]^+ PF_6^-$

In un pallone a due colli da 100 ml sono posti: ancoretta magnetica, 101 mg (0,275mmol) del complesso $[PdCl(\eta^3-C_3H_5)]_2$ e 15 ml di CH_2Cl_2 .

Dopo tre cicli di vuoto-azoto e sotto corrente di azoto vengono aggiunti 27 ml di una soluzione di $AgPF_6$ in MeOH (5,12 mg/ml, 139 mg, 0,55 mmol).

Immediatamente precipita un solido bianco di $AgCl$. La sospensione viene tenuta sotto agitazione per 10 minuti e quindi viene filtrata. Al filtrato, che viene raccolto in un pallone da 250 ml dotato di una ancoretta magnetica, vengono aggiunti 138 mg del legante L1 (0,55mmol), dopo un'ora di agitazione a temperatura ambiente la soluzione viene filtrata ed evaporata a pressione ridotta. Vengono ottenuti 206 mg del complesso desiderato sotto forma di un solido microcristallino bianco con una resa del 69%. Il prodotto viene caratterizzato via 1H NMR, ^{13}C NMR e IR. Mp: 98°C.

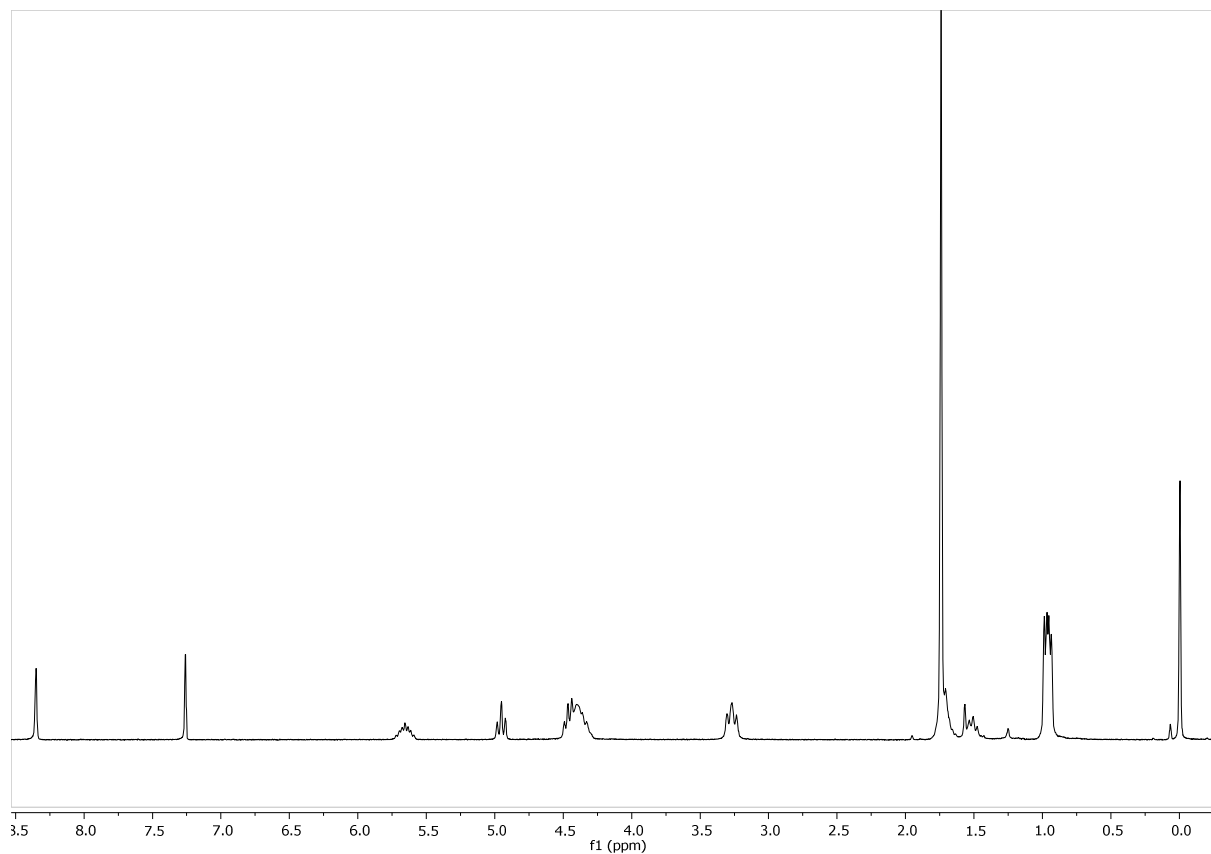


Figura 61. Spettro ^1H NMR del complesso $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{L1})]^+ \text{PF}_6^-$.

^1H NMR (CDCl_3 , 298 K, δ): 8,35 (s, 1H, CH_{tri}), 5,66 (m, 1H, $\text{H}_{\text{allil centr}}$), 4,95 (t, 1H, $J = 9.0$ Hz, $\text{C}_{\text{sec oxa}}\text{H}_\alpha$), 4,47 (m, 1H, $\text{C}_{\text{asim}}\text{H}$), 4,40 (m, 2H, $\text{H}_{\text{allil syn}}$), 4,33 (m, 1H, $\text{C}_{\text{sec oxa}}\text{H}_\beta$), 3,27 (t, 2H, $J = 10.6$ Hz, $\text{H}_{\text{allil anti}}$), 1,74 (s, 9H, CH_3 *t*-bu), 1,70 (m, 1H, $\text{C}_{\text{terz isobu}}\text{H}$), 1,70 – 1,40 (m, 2H, $\text{C}_{\text{sec isobu}}\text{H}_2$), 0,96 (dd, 6H, $J = 10.6, 5.6$ Hz, CH_3 *isobu*).

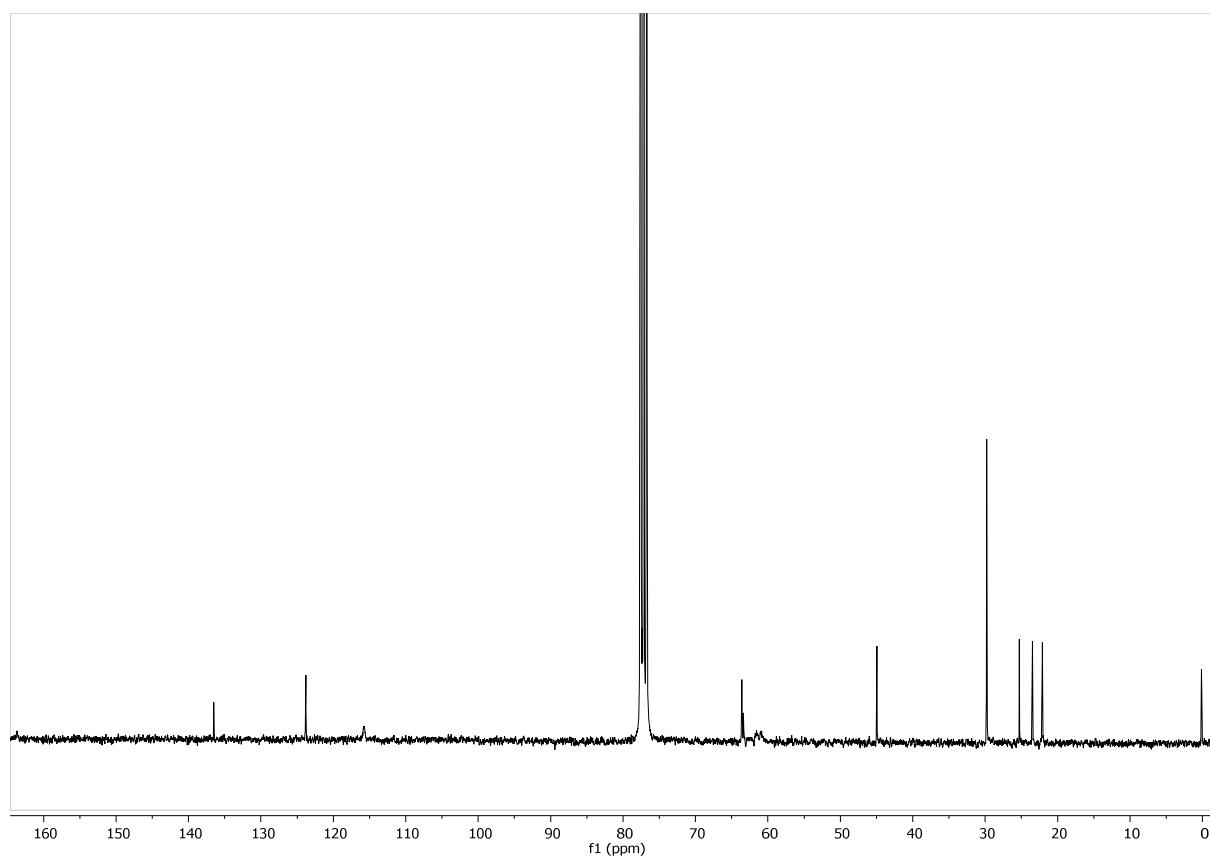


Figura 62. Spettro ^{13}C NMR del complesso $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{L1})]^+ \text{PF}_6^-$

^{13}C NMR (CDCl_3 , 298 K, δ): 164 (OCN), 137 (C_{IV}-triaz), 124 (C_V-triaz), 116 (C_{allil cent}), 64 (C_{asim}), 63 (C_{quat t-bu}), 62-61 (C_{allil}), 45 (C_{sec isobu}), 30 ((CH₃)_{t-bu}), 25 (C_{terz isobu}), 23 ((CH₃)_{isobu α}), 22 ((CH₃)_{isobu β}).

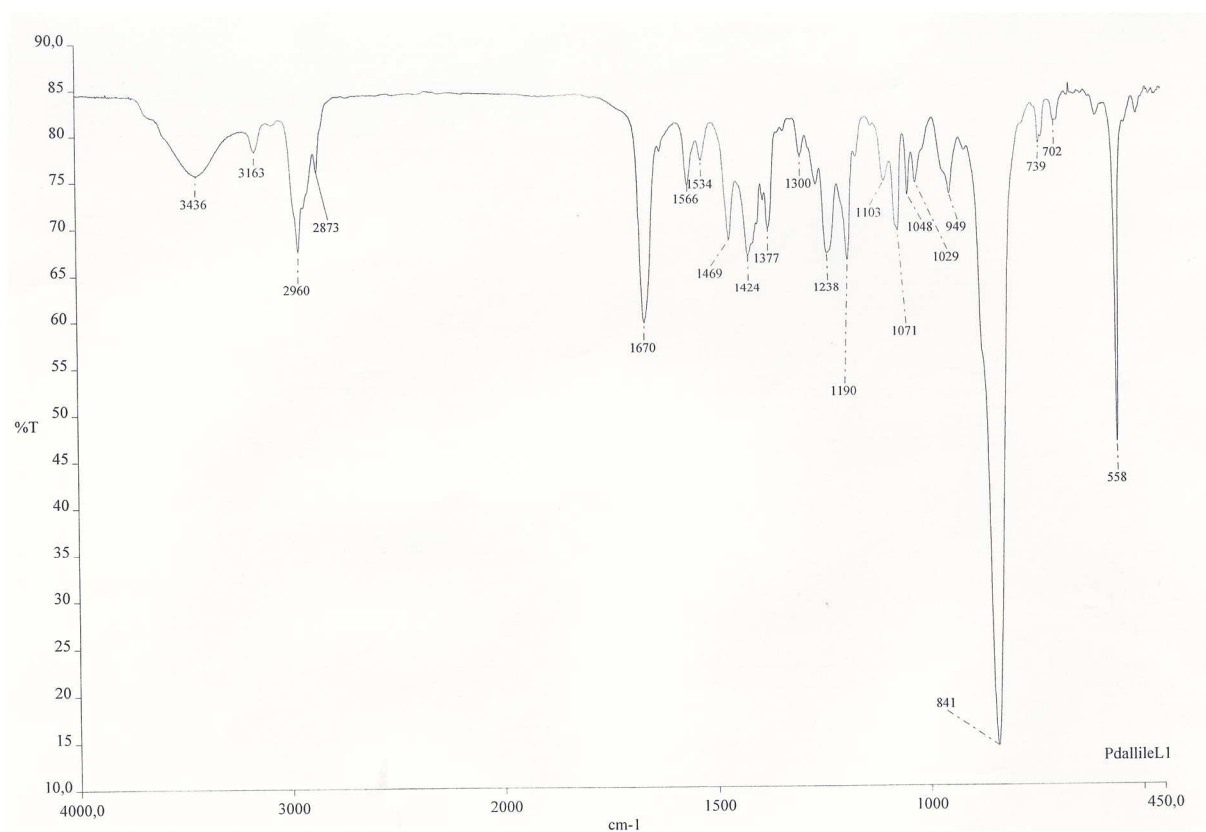
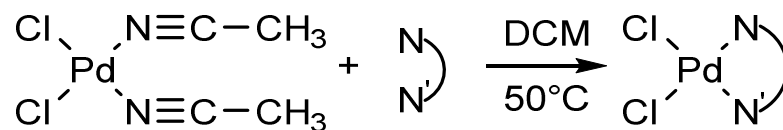


Figura 63. Spettro IR del complesso $[Pd(\eta^3-C_3H_5)(L1)]^+ PF_6^-$

IR (KBr, cm^{-1}): 2960 m, 1670 s, 1469 m, 1424 m, 1377 m, 1238 m, 1190 m, 1071 m, 949 m, 841 vs, 558 s.

4.6.2 Sintesi di $[PdCl_2(L1)]$



Schema 45. Schema di sintesi di $[PdCl_2(L1)]$.

In un pallone da 100 ml a due colli con refrigerante a ricadere e coda con palloncino sono posti una ancoretta magnetica ed una soluzione contenente 98 mg di $[PdCl_2(CH_3CN)_2]$ (0,375 mmol) in 25 ml di CH_2Cl_2 . Dopo avere portato il sistema in atmosfera inerte e in corrente di azoto si aggiungono 94 mg del legante **L1** (0,375 mmol). Dopo un'ora di agitazione a temperatura ambiente si porta la temperatura a $50^\circ C$ per 3 ore, poi si lascia raffreddare e si lascia a temperatura ambiente per 24 ore. Successivamente si aggiunge alla soluzione una punta di spatola di carbone attivo e si lascia in agitazione per 1 ora, quindi la sospensione viene filtrata e tirata a secco con rotavapor e pompa da vuoto. Il solido ottenuto viene macinato nel minimo volume di etere e filtrato su gooch, asciugato e caratterizzato via 1H NMR, ^{13}C NMR e IR. Si ottengono 122 mg (0,285 mmol) di prodotto sotto forma di un solido microcristallino arancione con una resa del 76%. Mp: $234^\circ C$ (dec).

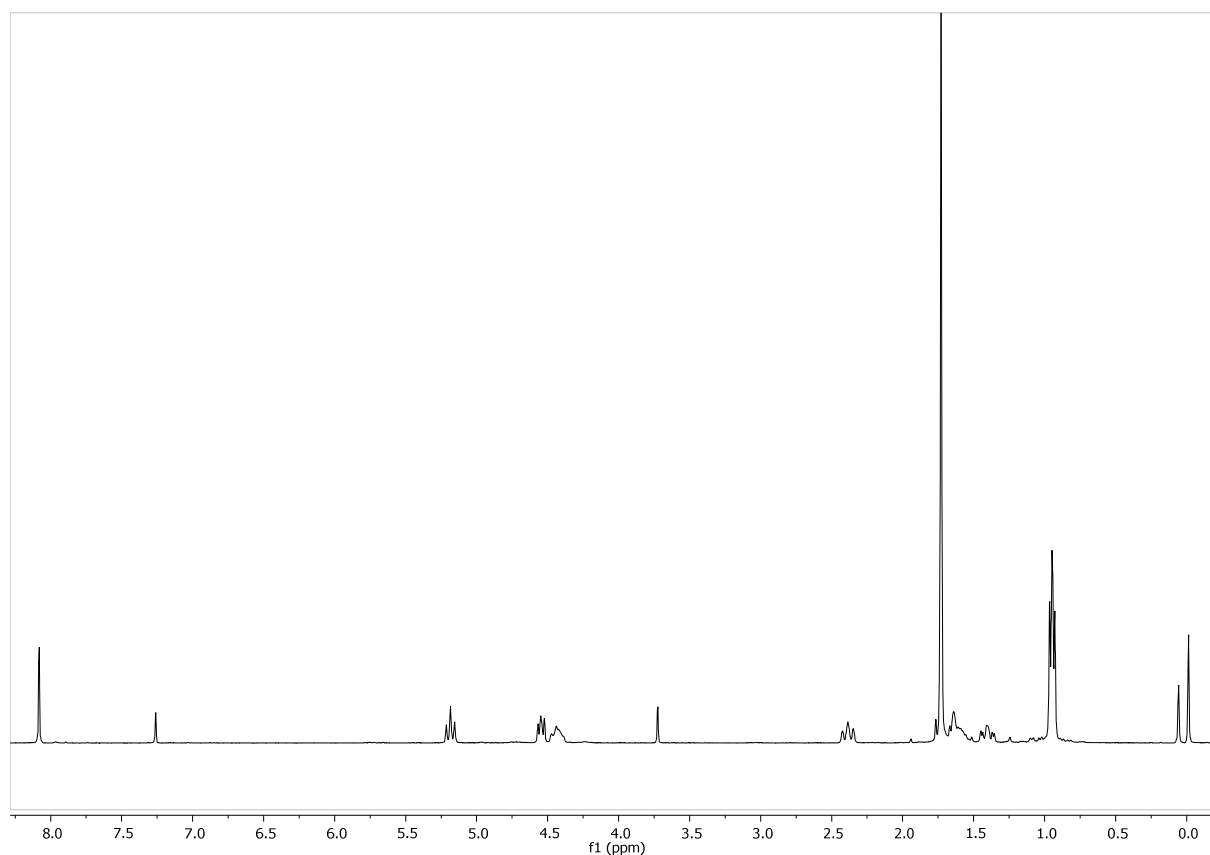


Figura 64. Spettro 1H NMR di $[PdCl_2(L1)]$.

1H NMR ($CDCl_3$, 298 K, δ): 8,08 (s, 1H, CH_{tri}), 5,18 (t, 1H, $J = 8,8$ Hz, $C_{sec\ oxa}H_\alpha$), 4,55 (t, 1H,

$J = 8.4$ $C_{sec\ oxa}H\beta$), 4,44 (m, 1H, $C_{sim}H$), 2,38 (t, 2H, $J = 13.0$ HZ, $C_{sec\ isobu}H\alpha$), 1,73 (s, 9H, CH_3 t -bu), 1,64 – 1,41(m, 2H, $C_{terz\ isobu}H$, $C_{sec\ isobu}H\beta$), 0,95 (t, 6H, $J = 5.0$ HZ, CH_3 $isobu$).

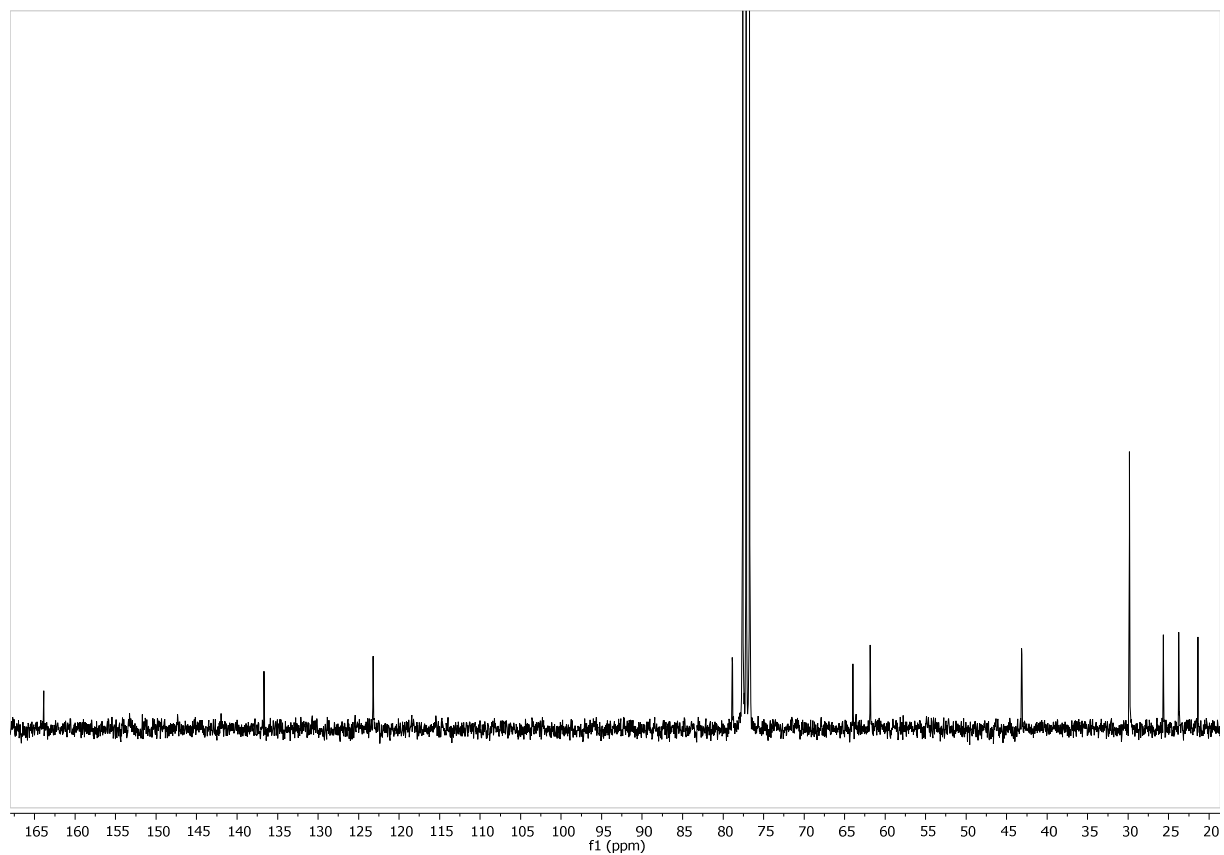


Figura 65. Spettro ^{13}C NMR di $[PdCl_2(L1)]$.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 298 K, δ): 164 (OCN), 137 (C_{IV} -triaz), 123 (C_V -triaz), 79 ($C_{sec\ oxa}$), 64 (C_{sim}), 62 ($C_{quat\ t}$ -bu), 43 ($C_{sec\ isobu}$), 30 ($(CH_3)_t$ -bu), 26 ($C_{terz\ isobu}$), 24 ($(CH_3)_{isobu\ \alpha}$), 21 ($(CH_3)_{isobu\ \beta}$).

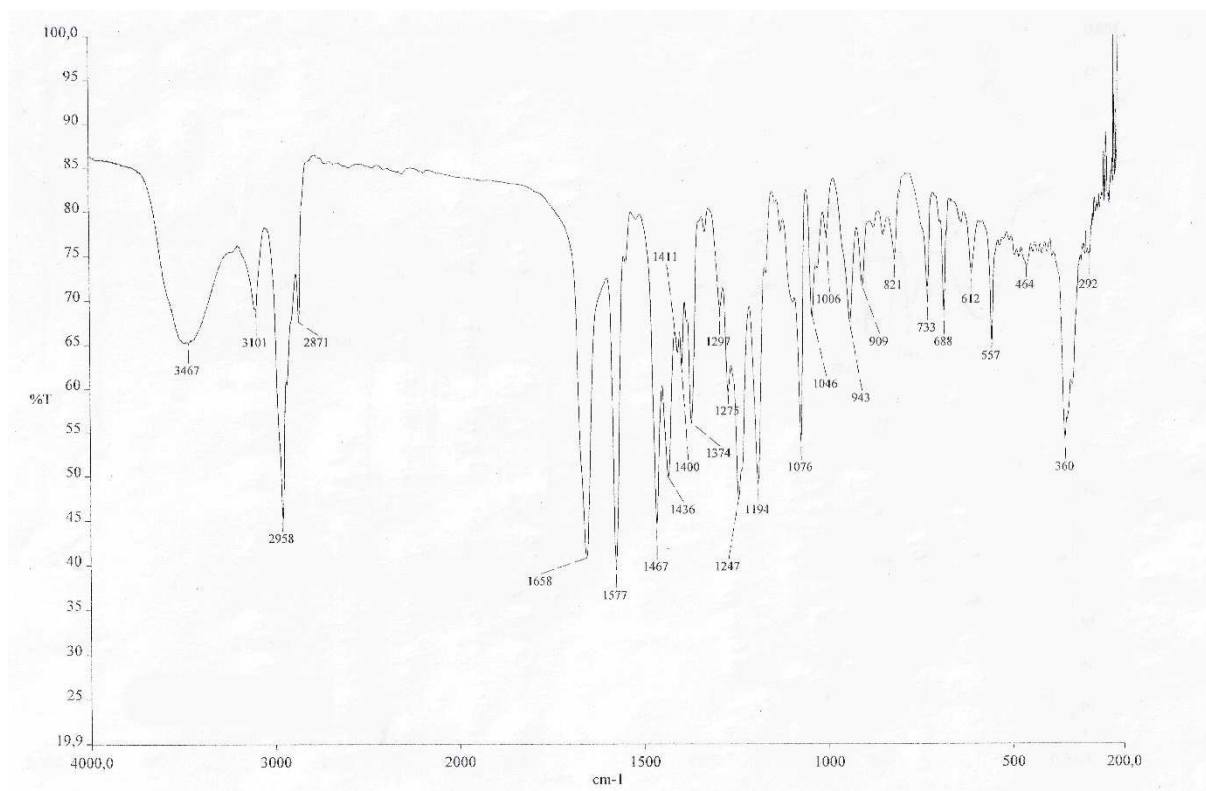
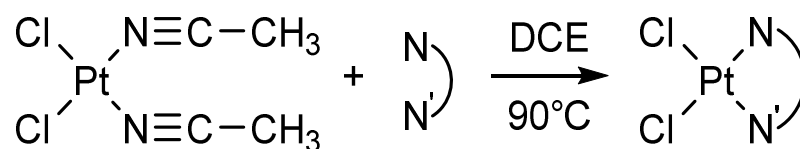


Figura 66. Spettro IR di $[PdCl_2(L1)]$.

IR (KBr, cm^{-1}): 2958 vs, 1658 vs, 1577 vs, 1467 vs, 1436 s, 1247 vs, 1076 s, 1046 m, 943 m, 733 m, 688 m, 557 m, 360 s.

4.6.3 Sintesi di $[PtCl_2(L1)]$



Schema 46. Schema di sintesi di $[PtCl_2(L1)]$.

In un pallone da 100 ml con refrigerante a ricadere e coda con palloncino sono posti una ancoretta magnetica, 102 mg di $[PtCl_2(CH_3CN)_2]$ (0,407 mmol), 20 ml di DCE e 142 mg del legante **L1** (0,407 mmol). Il pallone viene portato in atmosfera inerte dopo 3 cicli di vuoto/azoto e viene scaldato a $90^\circ C$ per 24 ore. Al termine delle 24 ore si interrompe il riscaldamento e una volta che il pallone è tornato a temperatura ambiente si aggiunge una punta di spatola di carbone attivo e si lascia sotto agitazione per 1 ora. La sospensione viene quindi filtrata ed il filtrato tirato a secco. Si ottengono 195 mg di prodotto sotto forma di un solido microcristallino giallo/verde, con una resa del 79,9%. Il prodotto è

stato caratterizzato via ^1H NMR, ^{13}C NMR e IR. Mp: 221°C (dec).

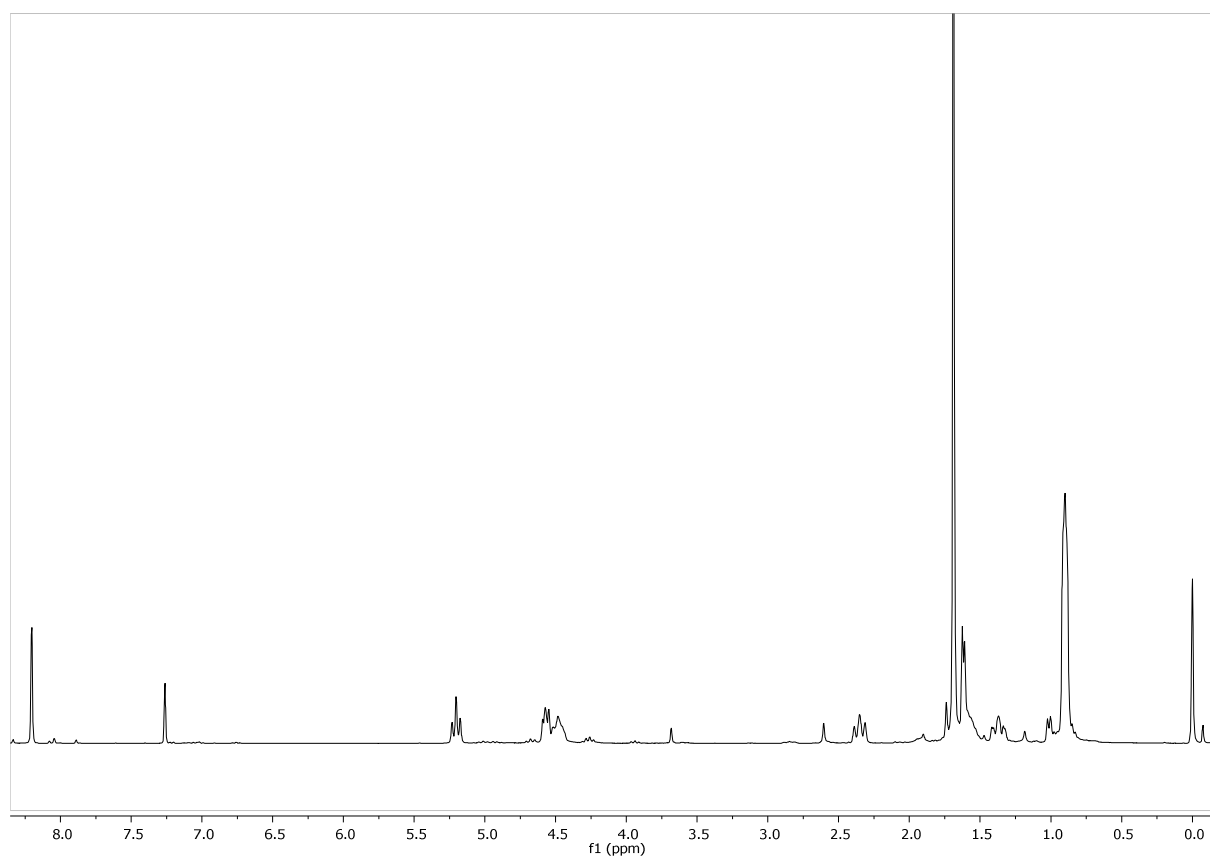


Figura 67. Spettro ^1H NMR di $[\text{PtCl}_2(\text{L1})]$.

^1H NMR (CDCl_3 , 298 K, δ): 8,20 (s, 1H, CH_{tri}), 5,20 (t, 1H, $J = 8,8$ Hz, $\text{C}_{\text{sec oxa}}\text{H}_\alpha$), 4,57 (t, 1H, $J = 8,4$ $\text{C}_{\text{sec oxa}}\text{H}_\beta$), 4,48 (m, 1H, $\text{C}_{\text{asim}}\text{H}$), 2,35 (t, 2H, $J = 11,05$ HZ, $\text{C}_{\text{sec isobu}}\text{H}_\alpha$), 1,69 (s, 9H, CH_3 *t*-bu), 1,70 – 1,30(m, 2H, $\text{C}_{\text{terz isobu}}\text{H}$, $\text{C}_{\text{sec isobu}}\text{H}_\beta$), 0,90 (s, 6H, CH_3 isobu).

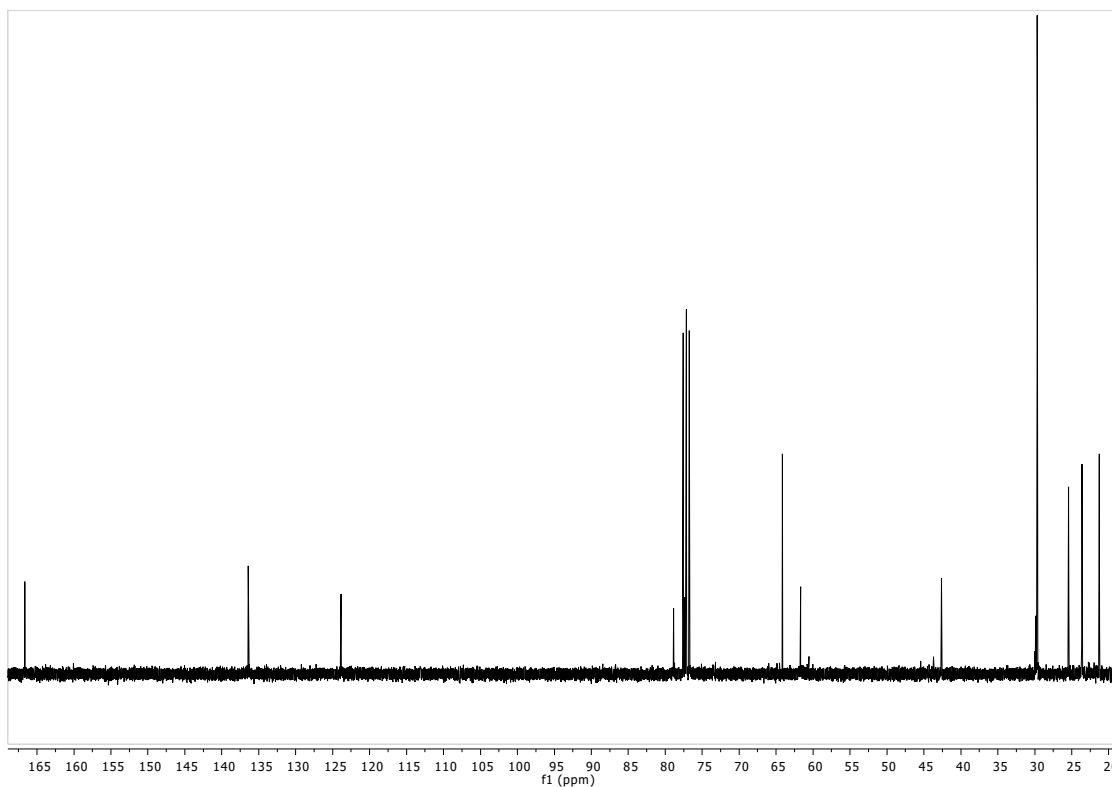


Figura 68. Spettro ¹³C NMR di [PdCl₂(L1)].
¹³C NMR (CDCl₃, 298 K, δ): 167 (OCN), 136 (C_{IV}-triaz), 124 (C_V-triaz), 79 (C_{sec oxa}), 64 (C_{asim}), 62 (C_{quat t-bu}), 43 (C_{sec isobu}), 30 ((CH₃)_{t-bu}), 25 (C_{terz isobu}), 24 ((CH₃)_{isobu α}), 21 ((CH₃)_{isobu β}).

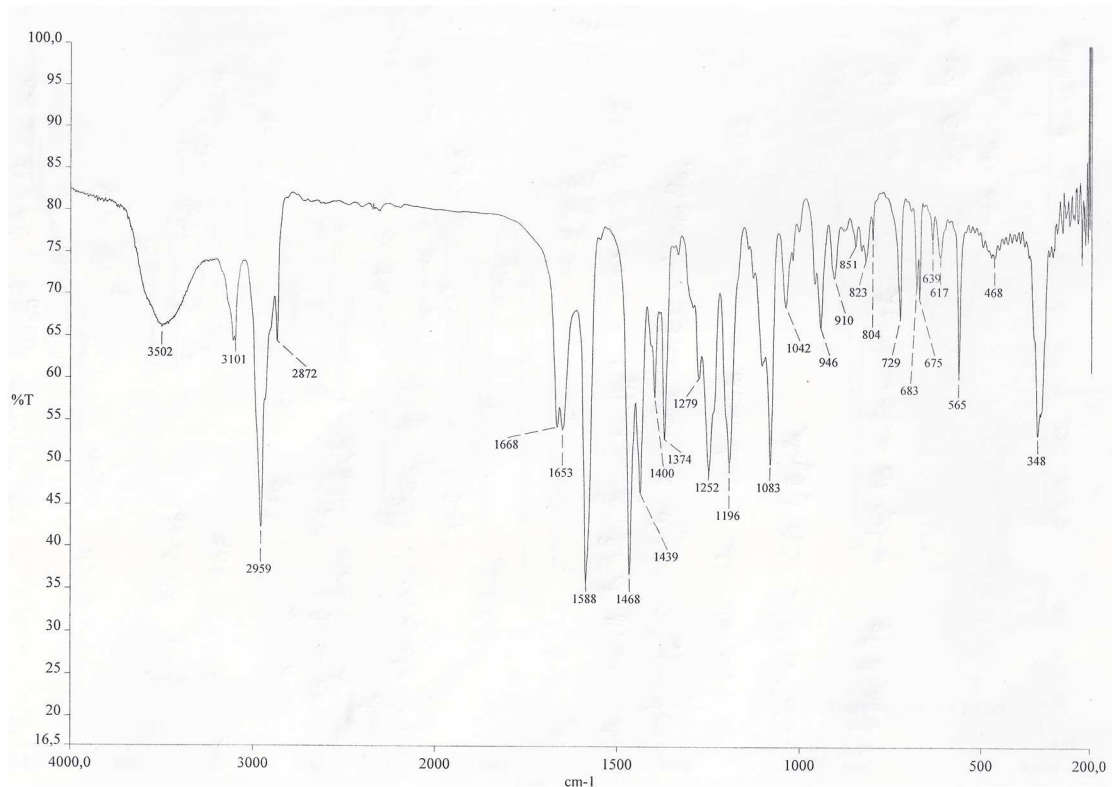
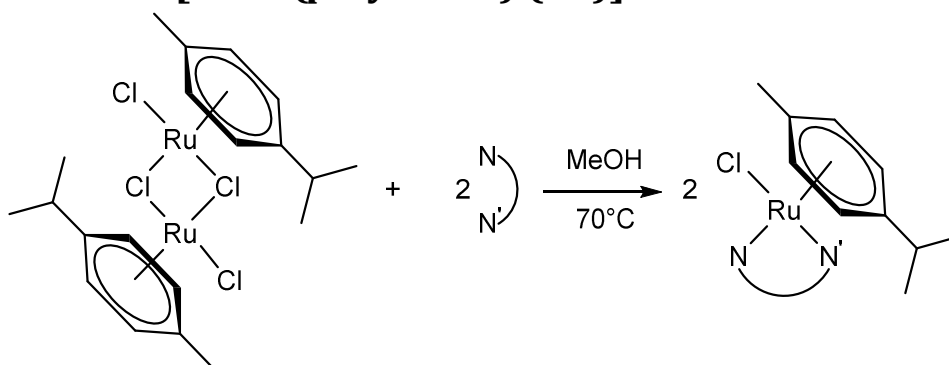


Figura 69. Spettro IR di [PdCl₂(L1)].

IR (KBr, cm⁻¹): 2959 vs, 1668 m, 1653 m, 1588 vs, 1468 vs, 1439 s, 1374 m, 1252 s, 1196 s, 1083 s, 1042 m, 946 m, 729 m, 565 m, 248 s.

4.6.4 Sintesi di [RuCl(*p*-cymene) (L1)]



Schema 47. Schema di sintesi del complesso [RuCl(*p*-cymene) (L1)].

In un pallone da 100 ml a due colli con refrigerante a ricadere e ancorotta magnetica sono posti 206 mg di complesso di $[\text{RuCl}_2(\textit{p}\text{-cimene})]_2$ (0,34 mmol) che vengono disciolti in 30 ml di MeOH.

Dopo avere effettuato 3 cicli di vuoto/azoto per portare il sistema in atmosfera inerte la temperatura viene portata a 70°C. Appena viene raggiunta la temperatura di riflusso, mediante imbuto gocciolatore si aggiungono sotto agitazione 169 mg di una soluzione del legante **L1** in MeOH (15 ml), una volta terminata l'aggiunta il sistema è lasciato in agitazione a 70°C per le successive 2 ore. In questo lasso di tempo la soluzione cambia colore: passa dal rosso scuro del dimero di rutenio a un verde con sfumature marroni. Al termine della reazione la soluzione viene filtrata e tirata a secco con rotavapor e pompa a vuoto. Si ottiene un solido giallo arancio. Il solido viene macinato nel minimo volume di etere etilico e portato nuovamente a secco, l'analisi ^1H NMR rivela che sono presenti due distinti complessi metallici.

Si è riprovato a ridisciogliere il solido in 20 ml di EtOH e di riscaldarlo nuovamente a 70°C per altre 2 ore sperando che uno dei due composti trovati sia del complesso non reagito o parzialmente reagito. Purtroppo anche questo tentativo non ha dato risultati apprezzabili, quindi la sintesi di ulteriori complessi di Rutenio è stata abbandonata.

4.7 Sintesi di complessi di Pd e Pt con il legante L2:

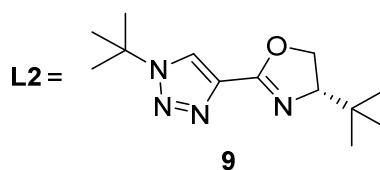
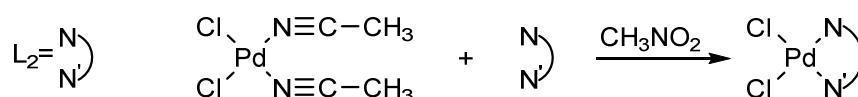


Figura 70. (S)-4-(*t*-butil)-2-(1-(*t*-butil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4,5-diidro ossazolo

4.7.1 Sintesi di [PdCl₂(L₂)]



In un pallone a due colli da 100 ml, con ancoretta magnetica, refrigerante, coda con palloncino e imbuto gocciolatore sono posti 104 mg di PdCl₂(CH₃CN)₂ (0,4 mmol) e 20 ml di CH₃NO₂. Nell'imbuto gocciolatore sono posti 100 mg di **L2** (0,4 mmol) e 10 ml di CH₃NO₂. Dopo aver portato il pallone sotto atmosfera inerte con 3 cicli di vuoto/azoto, la soluzione di **L2** viene fatta gocciolare mantenendo una vigorosa agitazione. Il sistema viene lasciato a temperatura ambiente, sotto agitazione e atmosfera inerte per 24 ore al termine delle quali si aggiunge una punta di spatola di carbone attivo. La sospensione viene lasciata sotto agitazione per 1 ora, poi viene filtrata e tirata a secco tramite pompa da vuoto. Si ottengono 133 mg di prodotto sotto forma di un solido microcristallino giallo con una resa del 77%. Il prodotto viene caratterizzato tramite via ¹H NMR, ¹³C NMR e IR. Mp: 247 °C (dec).

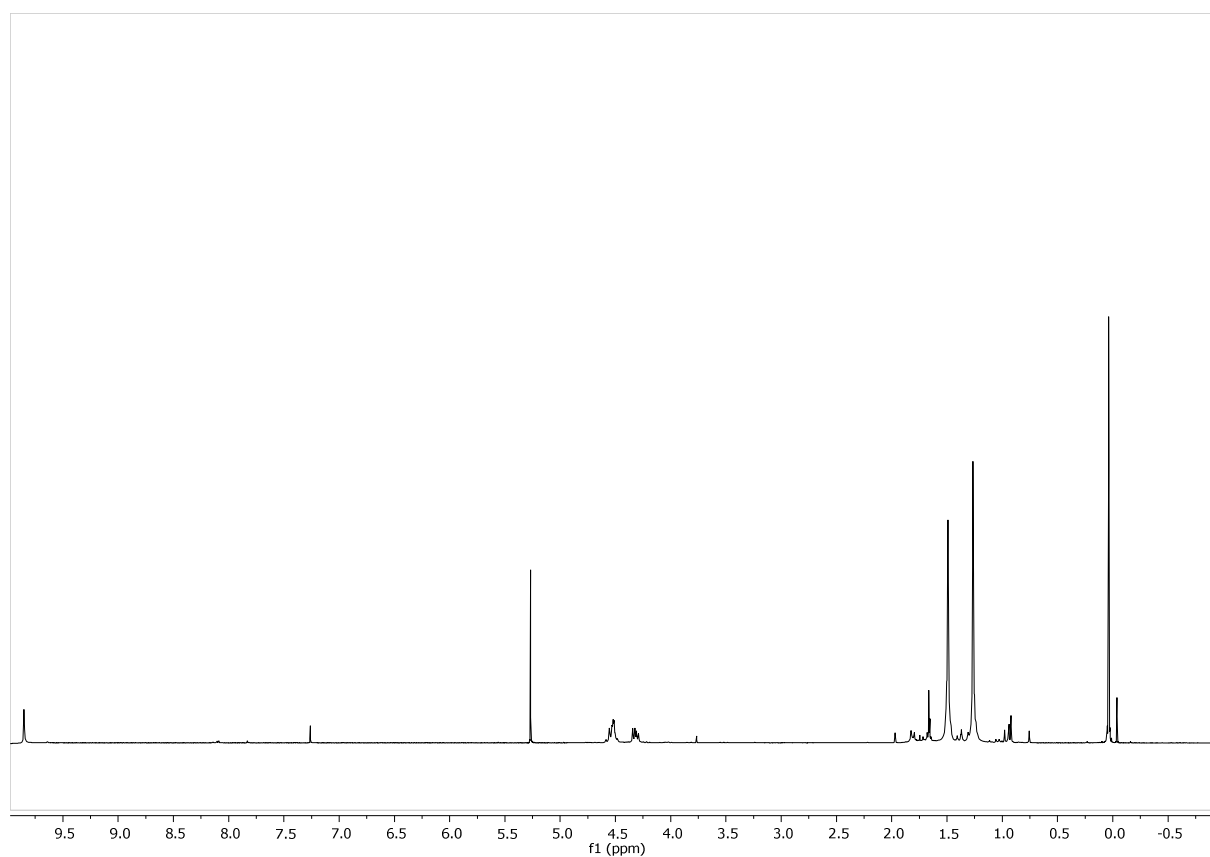


Figura 71. Spettro ^1H NMR di $[\text{PdCl}_2(\text{L}2)]$.

^1H NMR (CDCl_3 , 298 K, δ): 9,85 (s, 1H, CH_{tri}), 4,54(m, 1H, $\text{C}_{\text{sec oxa}}\text{H}_\alpha$), 4,51 (m, 1H, $\text{C}_{\text{sim}}\text{H}$), 4,02 (dd, 1H, $J = 10.0, 5.8$ Hz, $\text{C}_{\text{sec oxa}}\text{H}_\beta$), 1,49 (s, 9H, CH_3 t-bu triaz), 1,26 (s, 9H, CH_3 t-bu oxa).

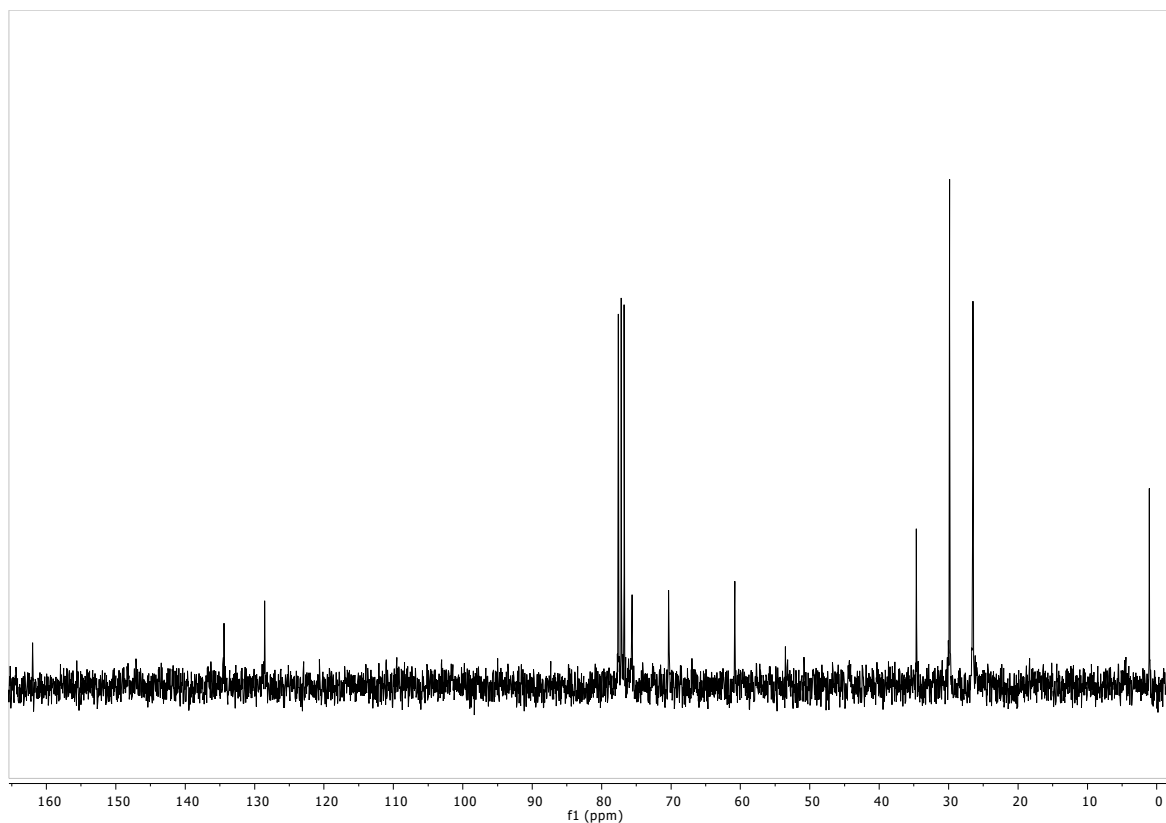


Figura 72. Spettro ^{13}C NMR di $[\text{PdCl}_2(\text{L2})]$.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 298 K, δ): 162 (OCN), 134 ($\text{C}_{\text{IV-triaz}}$), 129 ($\text{C}_{\text{V-triaz}}$), 76 (C_{asim}), 70 ($\text{C}_{\text{sec oxa}}$), 61 ($\text{C}_{\text{quat } t\text{-bu triaz}}$), 35 ($\text{C}_{\text{quat } t\text{-bu oxa}}$), 30 ($(\text{CH}_3)_{t\text{-bu triaz}}$), 26 ($(\text{CH}_3)_{t\text{-bu oxa}}$).

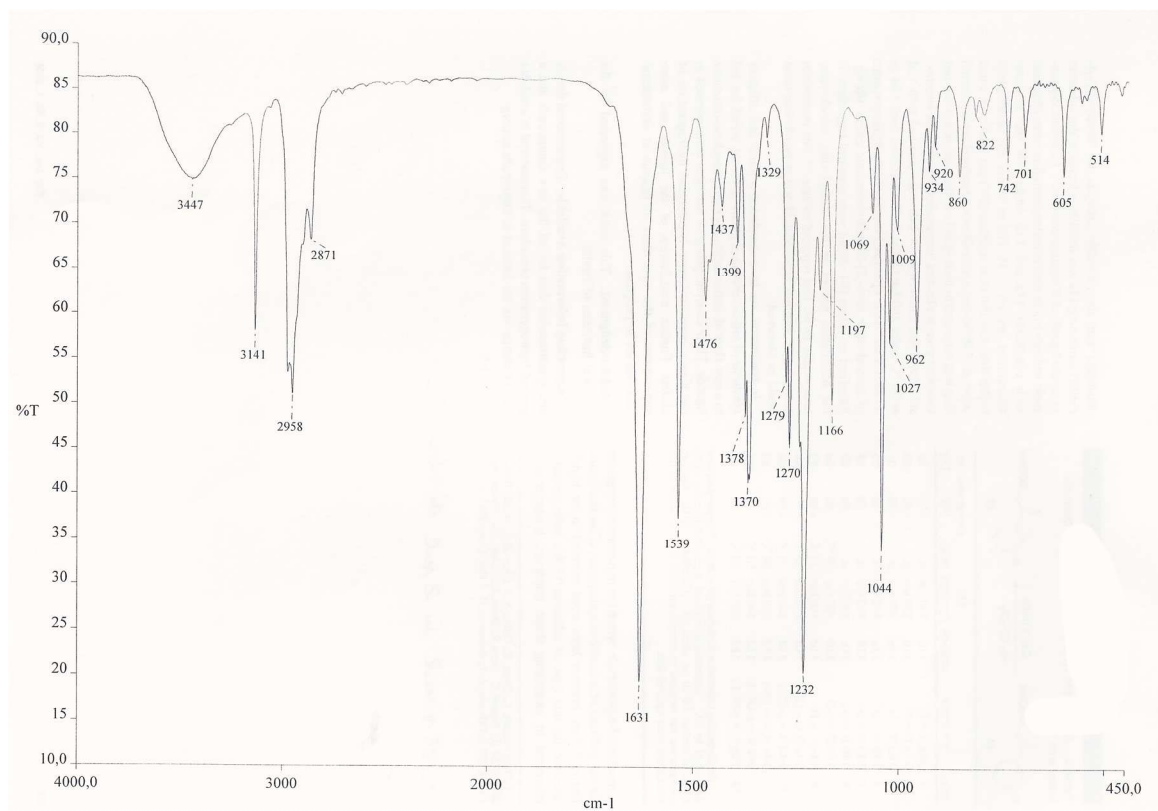
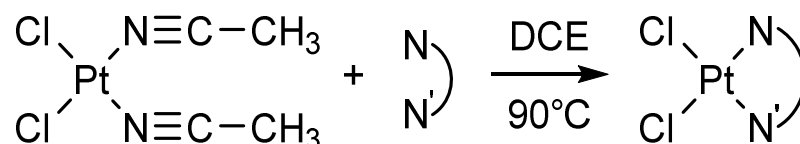


Figura 73. Spettro IR di $[\text{PdCl}_2(\text{L2})]$.

IR (KBr, cm⁻¹): 3141 m, 2958 s, 1631 vs, 1539 s, 1476 m, 1370 s, 1270 s, 1232 vs, 1166 s, 1044 vs, 962 m.

4.7.2 Sintesi di [PtCl₂(L2)]



Schema 49. Schema sintesi [PtCl₂(L2)].

In un pallone a due colli da 100 ml, con ancoretta magnetica, refrigerante, coda con palloncino e imbuto gocciolatore sono posti 100 mg di PtCl₂(CH₃CN)₂ (0,29 mmol) e 20 ml di DCE. Nell'imbuto gocciolatore sono posti 72 mg di L2 (0,29 mmol) e 10 ml di DCE. Il sistema viene portato in atmosfera inerte tramite tre cicli di vuoto/azoto, quindi si porta la temperatura a 90°C e sotto agitazione viene aggiunta la soluzione del legante tramite l'imbuto gocciolatore. La reazione viene lasciata sotto agitazione a 90°C per le successive 48 ore.

Il sistema viene quindi lasciato raffreddare a temperatura ambiente, e si aggiunge una punta di spatola di carbone attivo alla soluzione che viene lasciata sotto agitazione per 1 ora. A seguire la sospensione viene filtrata e tirata a secco tramite pompa da vuoto. Si ottengono 140 mg di una polvere giallo pallido con una resa del 98%, che viene analizzata mediante ¹H NMR e ¹³C NMR.

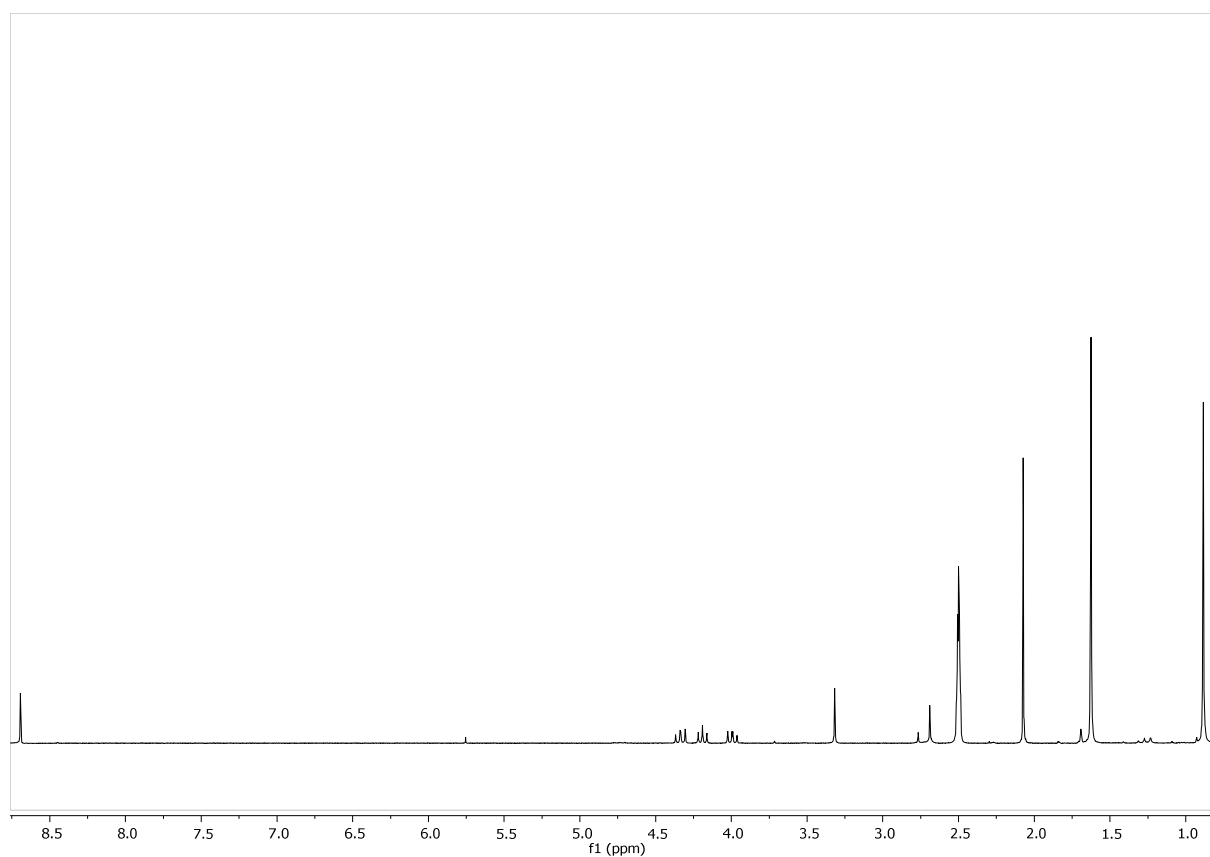


Figura 74. Spettro ^1H NMR di $[\text{PtCl}_2(\text{L}2)]$.

^1H NMR (DMSO d_6 , 298 K, δ): 8,69 (s, 1H, CH_{tri}), 4,34(dd, 1H, $J = 10.2, 8.7$ Hz, $C_{\text{sec oxa}}\text{H}\alpha$), 4,19 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz, $C_{\text{sim}}\text{H}$), 3,99 (dd, 1H, $J = 10.2, 8.2$ Hz, $C_{\text{sec oxa}}\text{H}\beta$), 2,07 (s, 9H, CH_3 *t*-bu triaz), 1,63 (s, 9H, CH_3 *t*-bu oxa).

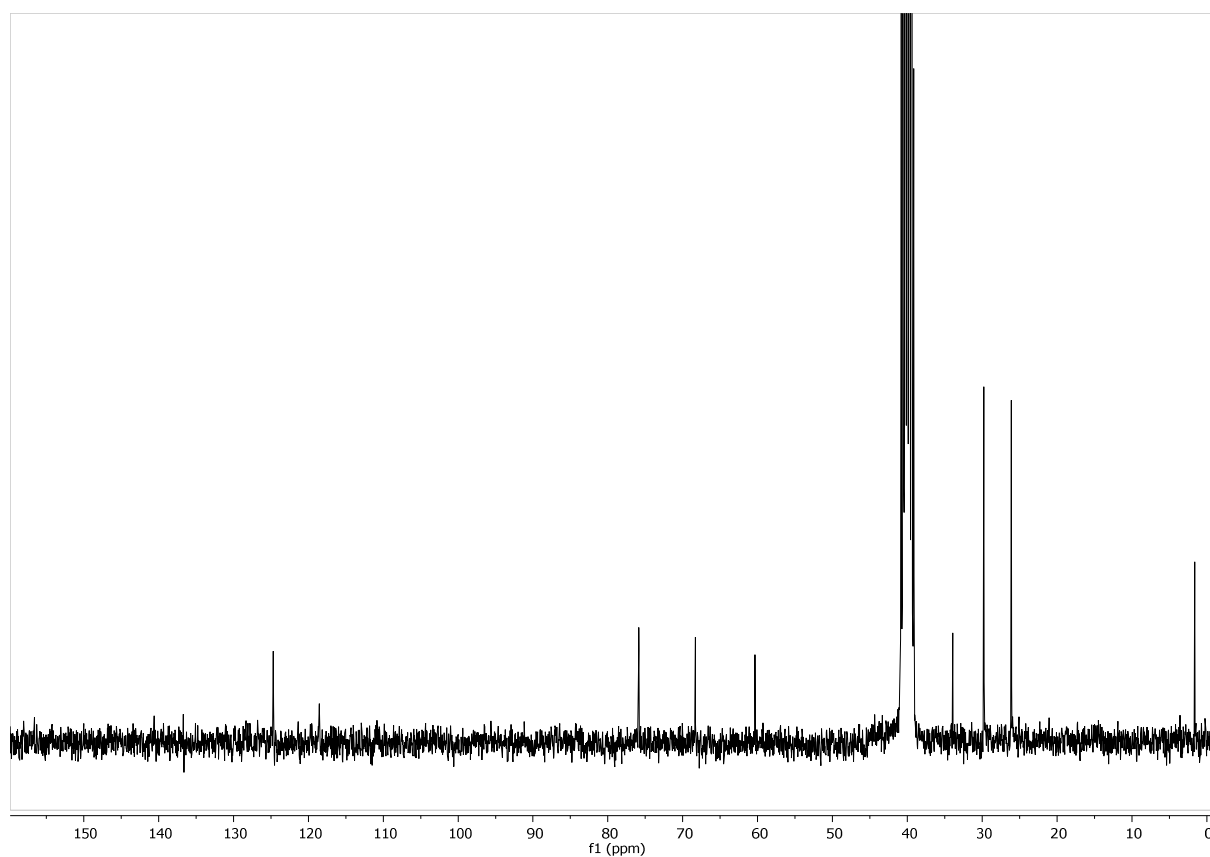


Figura 75. Spettro ^{13}C NMR di $[\text{PtCl}_2(\text{L}2)]$.

^{13}C NMR (DMSO d_6 , 298 K, δ): 156 (OCN), 136 ($\text{C}_{\text{IV-triaz}}$), 124 ($\text{C}_{\text{V-triaz}}$), 75 (C_{asim}), 68 ($\text{C}_{\text{sec oxa}}$), 60 ($\text{C}_{\text{quat } t\text{-bu triaz}}$), 34 ($\text{C}_{\text{quat } t\text{-bu oxa}}$), 29 ($(\text{CH}_3)_{t\text{-bu triaz}}$), 26 ($(\text{CH}_3)_{t\text{-bu oxa}}$).

5.CONCLUSIONI

Scopo di questo lavoro di Tesi era la sintesi di due nuovi leganti di tipo triazolil-ossazolinico, il (*S*)-2-(1-(*t*-butil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4-isobutil-4,5-diidro ossazolo e il (*S*)-4-(*t*-butil)-2-(1-(*t*-butil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4,5-diidro ossazolo, ed un loro utilizzo nella sintesi di complessi di Pd(II), Pt(II) e Ru(II).

La sintesi dei leganti è stata portata a termine con successo, sono state ottimizzate le singole preparative aumentando le rese di tutti i prodotti intermedi. Uno dei passaggi critici è stata la sintesi dell'acido (1-*t*-butil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-il) metanoico; vista l'impossibilità di sintetizzarlo partendo dall'acido propiolico, è stato sintetizzato tramite cicloaddizione del metil propiolato alla *t*-butil azide e successiva idrolisi. Migliorando le condizioni sperimentali è stato possibile eliminare la dispendiosa procedura di separazione cromatografica da effettuare prima dell'idrolisi.

I leganti sintetizzati sono stati usati con successo nella preparazione di complessi di metalli di transizione. Nei complessi le triazolil-ossazoline sintetizzate si comportano da leganti di tipo *N,N* bidentato, dove il legante lega il centro metallico tramite l'atomo di azoto dell'anello ossazolinico e l'atomo di azoto N3 dell'anello triazolico.

Per quanto riguarda **L1**, le sintesi dei complessi $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\mathbf{L1})]^+$, $[\text{PdCl}_2(\mathbf{L1})]$ e $[\text{PtCl}_2(\mathbf{L1})]$ sono state coronate da successo. Anche se la purificazione dei prodotti si è rivelata difficoltosa, sono stati ottenuti prodotti ad elevata purezza e con rese soddisfacenti. L'uso di **L1** per la sintesi di complessi di rutenio, le reazioni con $[\text{RuCl}(p\text{-cymene})]_2$, non hanno dato esito positivo in quanto si forma una miscela di prodotti. La presenza di due diversi complessi metallici, visibili negli spettri ^1H NMR, lascia presupporre la possibilità di riuscire ad effettuare una separazione del prodotto desiderato, quindi sono necessarie ulteriori indagini a riguardo.

Il secondo legante è stato usato per sintetizzare i complessi $[\text{PdCl}_2(\mathbf{L2})]$ e $[\text{PtCl}_2(\mathbf{L2})]$. I complessi sintetizzati sono sensibili ai solventi clorurati che usualmente sono usati nella loro sintesi. Questo problema è stato parzialmente risolto solo con il complesso $[\text{PdCl}_2(\mathbf{L2})]$, quindi si rendono necessari ulteriori studi per mettere a punto una loro sintesi più efficiente.

I metodi sviluppati per la sintesi di questi due leganti triazolil-ossazolinici, e il loro uso nella coordinazione di vari centri metallici, sono una incoraggiante motivazione nello studio di composti simili vista la possibilità di un loro uso in catalisi asimmetrica e in ambito farmacologico.

6.BIBLIOGRAFIA

- [1] A. Lauria, R. Delisi, F. Mingoia, A. Terenzi, A. Martorana, G. Barone, A. M. Almerico, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 3289 – 3306.
- [2] Lutz, J.-F. *Angewandte Chemie International Edition*, **2007**, 46: 1018–1025.
- [3] H. Struther, Thomas L. Mindtb, R. Schibli, *Dalton Trans.*, **2010**, 39: 675–696.
- [4] T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, 2nd Ed. WILEY-VCH GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2003**.
- [5] R. Huisgen, *Proceedings of the Chemical Society*, **1961**, 357-396.
- [6] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. J. Meldal, *Org. Chem.* **2002**, 67: 3057-3064.
- [7] Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, No.14.
- [8] L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V.V. Fokin, G.Jia, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127: 15998–15999.
- [9] L. K. Rasmussen, B. C. Boren, V. V. Fokin, *Org. Lett.*, **2007**, 9: 5337-5339.
- [10] Kolb, H. C., Finn, M. G. and Sharpless, K. B. *Angewandte Chemie International Edition*, **2001**, 40: 2004–2021.
- [11] Vsevolod V. Rostovtsev, Luke G. Green, Valery V. Fokin, K. Barry Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41.
- [12] M.Oila, Helsinki University of Technology Organic Chemistry, Report 1/2008 Espoo, **2008**.
- [13] H. Brunner, U. Obermann, P. Wimmer, **1986**, "Asymmetrische katalysen" *Journal of Organometallic Chemistry*, C1-C3.
- [14] H. Nishiyama, H. Sakaguchi, T. Nakamura, M. Horihata, M. Kondo, K. Itoh, **1989**, *Organometallics*, 8 (3): 846–848.
- [15] R.E. Lowenthal, A.A., S. Masamune, *Asymmetric catalytic cyclopropanation of olefins: bis-oxazoline copper complexes. Tetrahedron Letters*, **1990**.
- [16] H. Brunner, U. Obermann, P. Wimmer, *Organometallics*, **1989**, 8, 821.
- [17] E. Amadio, A. Scrivanti, V. Beghetto, M. Bertoldini, A. Mahbubul, U. Matteoli, *RSC Adv.*, **2013**, 3, 21636–21640
- [18] E. Amadio; A. Scrivanti; M. Bortoluzzi; M. Bertoldini; V. Beghetto; U. Matteoli; G. *Inorganica Chimica Acta*, **2013**, 40,188-195.
- [19] S. Paganelli; Md.M. Alam; V. Beghetto; A. Scrivanti; E. Amadio; M. Bertoldini; U. Matteoli, *Applied catalysis a:general*, **2015**, 503, 20-25.
- [20] E. Amadio, M. Bertoldini, A. Scrivanti, A. Chessa, V. Beghetto, U. Matteoli, R. Bertani,

- A. Dolmella, *Inorganica Chimica Acta*, 370, **2011**, 388–393.
- [21] M. Bortoluzzi, A. Scrivanti, A. Reolon, E. Amadio, V. Bertolasi, *Inorganic Chemistry Communications*, **2013**, 33, 82-85.
- [22] E. Amadio; A. Scrivanti; G. Chessa; U. Mattoli; V. Beghetto; M. Bertoldini; M. Rancan; A. Dolmella; A. Venzo; R. Bertani, *Journal of Organometallic Chemistry*, **2012**, 716, 193-200.
- [23] Wenbin Lin, Scott R. Wilson, Gregory S. Girolami *Inorg. Chem.*, **1994**, 33 (10), 2265–2272.
- [24] T. G. Appleton, K. A. Byriel, J. R. Hall, C. H. L. Kennard, M. T. Mathieson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114 (18), 7305–7307.
- [25] C. Amatore, M. Azzabi, A. Jutand J., *Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113 (22), 8375–8384.
- [26] F.A. Cotton, G. Wilkinson, C. A. Murillo, M. Bochmann, *Advanced Inorganic Chemistry*, 6th ed., Wiley-Interscience, **1999**.
- [27] R. F. Heck, *Acc. Chem. Res.*, **1979**, 12 (4), 146–151.
- [28] N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 0, 866-867.
- [29] E. Negishi, S. Baba, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 596b – 597b.
- [30] A. Suzuki, *Journal of Organometallic Chemistry*, **1999**, 576: 147–168.
- [31] M. E. Hanhan, *Appl. Organometal. Chem.*, **2008**, 22: 270–275.
- [32] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 4176
- [33] V. Farina, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1553.
- [34] N. T. S. Phan, M. Van Der Sluys, C. W. Jones, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348: 609–679.
- [35] G. B. Kauffman, *J. Chem. Educ.*, **1977**, 54, 86.
- [36] B. Rosenberg, L. Vancamp, T. Krigas, *Nature*, **1965**, 205 (4972): 698–699.
- [37] "Essential medicines". World Health Organization. Retrieved 19 January 2017.
- [38] R. A. Alderden, M. D. Hall, T. V. Hambley, *J. Chem. Educ.*, **2006**, 83 (5): 728.
- [39] Johnstone TC, Suntharalingam K, Lippard SJ., *Chemical Reviews*, **2016**;116(5), 3436-3486.
- [40] N. K. Allampally, C.-G. Daniliuc, C. A. Strassert, L. De Cola *Inorg. Chem.*, **2015**, 54 (4), 1588–1596.
- [41] P. N. Yadav, R. E. Beveridge, J. Blay, A. R. Boyd, M. W. Chojnacka, A. Decken, A. A. Deshpande, M. G. Gardiner, T. W. Hambley, M. J. Hughes, L. Jolly, J. A. Lavangie, T. D. MacInnis, S. A. McFarland, E. J. New, R. A. Gossage, *Med. Chem. Commun.*, **2011**, 2, 274-277.
- [42] C. Creutz, H. Taube, *J. m. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 3988–3989.

- [43] R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *Journal of the American Chemical Society*, **1987** 109, 5856-5858.
- [44] R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.*, **1997**, 30, 97-102.
- [45] E. Memo, Tesi di Laurea, Università Cà Foscari Venezia, a.a. **2014/2015**.
- [46] R. Sole, Tesi di Laurea, Università Cà Foscari Venezia, a.a. **2014/2015**.
- [47] M. Swetha, P. Venkata Ramana & S. G. Shirodkar, *Organic Preparations and Procedures International*, **2011**, Vol. 43, Iss. 4, 348-353.
- [48] Jeffrey C. Bottaro, Paul E. Penwell & Robert J. Schmitt, *Synthetic Communications*, **1997**, Vol. 27, Iss. 8, 1465-1467.
- [49] Maisonial, A., Serafin, P., Traïkia, M., Debiton, E., Théry, V., Aitken, D. J., Lemoine, P., Viossat, B. and Gautier, A., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2008**, 2008: 298-305.
- [50] J. V. B. Kanth, and M. Periasamy, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56 (20), 5964-5965.
- [51] J. McMurry. *Organic Chemistry*, 7th Edition, **2008**.
- [52] M. Kunishima, C. Kawachi, J. Monta, K. Terao, F. Iwasaki, S. Tani, *Tetrahedron*, **1999**, Volume 55, Issue 46, 13159-13170.
- [53] H. Shimizu, J. C. Holder, B. M. Stoltz, Beilstein J. Org. Chem. **2013**, 9, 1637-1642.
- [54] F. R. Hartley, S. R. Jones, *Journal of Organometallic Chemistry*, Volume 66, Issue 3, **1974**, Pages 465-473.
- [55] Bertani, R., Catanese, D., Michelin, R. A., Mozzon, M, Bandoli, G, Dolmella, A., *Inorg. Chem. Commun.* 3, **2000**, 16-18.
- [56] M. Rimoldi, F. Ragaini, E. Gallo, F. Ferretti, P. Macchi, N. Casati, *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 3648-3658.
- [57] M. A. Bennett, A. K. Smith, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1974**, 233-241.